



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105377260 B

(45)授权公告日 2020.06.12

(21)申请号 201480034608.4

(22)申请日 2014.04.16

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 105377260 A

(43)申请公布日 2016.03.02

(30)优先权数据

61/813,031 2013.04.17 US

61/815,492 2013.04.24 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2015.12.17

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2014/034306 2014.04.16

(87)PCT国际申请的公布数据
W02014/172426 EN 2014.10.23

(73)专利权人 西格诺药品有限公司
地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 希瑟·雷蒙 徐水蟾

安东尼娅·洛佩兹-吉罗纳

辻俊哉 克里斯汀·梅·海格

埃伦·菲尔瓦罗夫

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理
有限公司 11262

代理人 郑霞

(51)Int.Cl.

A61K 31/4985(2006.01)

A61P 35/02(2006.01)

(56)对比文件

CN 102245611 A,2011.11.16,

CN 102686225 A,2012.09.19,

CN 101573360 A,2009.11.04,

WO 2012/016113 A1,2012.02.02,

审查员 陈沛

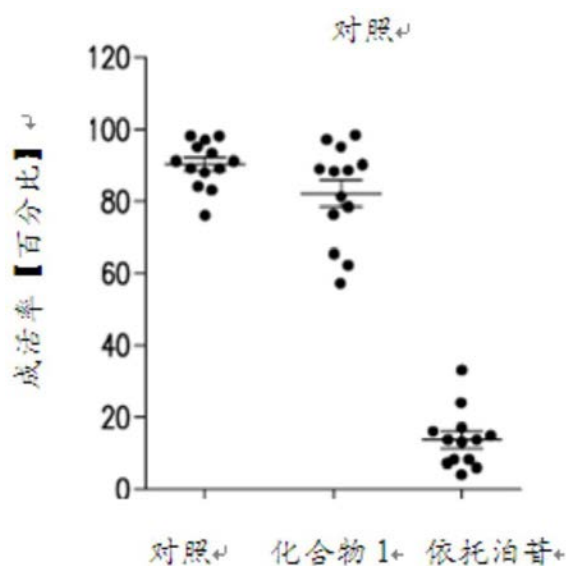
权利要求书2页 说明书53页 附图12页

(54)发明名称

二氢吡嗪并-吡嗪类化合物在制备治疗癌症
的药物中的应用

(57)摘要

本文提供用于治疗或预防慢性淋巴细胞白血
血病的方法,其包括向慢性淋巴细胞白血病患者
施用有效量的二氢吡嗪并-吡嗪化合物。



1. 二氢吡嗪并-吡嗪化合物在制备用于治疗慢性淋巴细胞白血病的药物中的用途, 其中该慢性淋巴细胞白血病以如下一种或多种为特征: 染色体11q的全部或部分的缺失、编码ATM的基因的丧失或突变、IgVH的突变、野生型IgVH或p53的突变, 其中该二氢吡嗪并-吡嗪化合物是1-乙基-7-(2-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮或其药学上可接受的盐、立体异构体或互变异构体。

2. 权利要求1所述的用途, 其中慢性淋巴细胞白血病是其中PI3K/mTOR途径被激活的慢性淋巴细胞白血病。

3. 权利要求1所述的用途, 其中该慢性淋巴细胞白血病以染色体11q的全部或部分的缺失或者编码ATM的基因的丧失或突变为特征。

4. 二氢吡嗪并-吡嗪化合物在制备用于抑制慢性淋巴细胞白血病患者S6RP、4E-BP1和/或AKT的磷酸化的药物中的用途, 其中在施用所述二氢吡嗪并-吡嗪化合物之后从该患者获得的生物样本中的磷酸化S6RP、4E-BP1和/或AKT相对于在施用所述二氢吡嗪并-吡嗪化合物之前从该患者获得的生物样本中的磷酸化的S6RP、4E-BP1和/或AKT的量较少则表示有抑制, 其中该慢性淋巴细胞白血病以如下一种或多种为特征: 染色体11q的全部或部分的缺失、编码ATM的基因的丧失或突变、IgVH的突变、野生型IgVH或p53的突变, 其中该二氢吡嗪并-吡嗪化合物是1-乙基-7-(2-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮或其药学上可接受的盐、立体异构体或互变异构体。

5. 权利要求4所述的用途, 其中该慢性淋巴细胞白血病是其中PI3K/mTOR途径被激活的慢性淋巴细胞白血病。

6. 权利要求4所述的用途, 其中该慢性淋巴细胞白血病以染色体11q的全部或部分的缺失或者编码ATM的基因的丧失或突变为特征。

7. 二氢吡嗪并-吡嗪化合物在制备用于抑制慢性淋巴细胞白血病患者DNA-PK活性的药物中的用途, 其中在施用所述二氢吡嗪并-吡嗪化合物之后从该患者获得的生物样本中的磷酸化DNA-PK相对于在施用所述二氢吡嗪并-吡嗪化合物之前从该患者获得的生物样本中磷酸化的DNA-PK的量较少则表示有抑制, 其中该慢性淋巴细胞白血病以如下一种或多种为特征: 染色体11q的全部或部分的缺失、编码ATM的基因的丧失或突变、IgVH的突变、野生型IgVH或p53的突变, 其中该二氢吡嗪并-吡嗪化合物是1-乙基-7-(2-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮或其药学上可接受的盐、立体异构体或互变异构体。

8. 权利要求7所述的用途, 其中该慢性淋巴细胞白血病是其中PI3K/mTOR途径被激活的慢性淋巴细胞白血病。

9. 权利要求7所述的用途, 其中该慢性淋巴细胞白血病以染色体11q的全部或部分的缺失或者编码ATM的基因的丧失或突变为特征。

10. 二氢吡嗪并-吡嗪化合物在制备用于测量慢性淋巴细胞白血病患者体内S6RP、4E-BP1或AKT的磷酸化抑制的试剂盒中的用途, 该试剂盒包括向所述患者施用的有效量的二氢吡嗪并-吡嗪化合物, 以及测量所述患者体内磷酸化的S6RP、4E-BP1和/或AKT的量和比较所述磷酸化的S6RP、4E-BP1和/或AKT的量与施用有效量的二氢吡嗪并-吡嗪化合物之前所述患者的S6RP、4E-BP1和/或AKT的量的装置, 其中该慢性淋巴细胞白血病以如下一种或多种为特征: 染色体11q的全部或部分的缺失、编码ATM的基因的丧失或突变、IgVH的突变、

野生型IgVH或p53的突变,其中该二氢吡嗪并-吡嗪化合物是1-乙基-7-(2-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮或其药学上可接受的盐、立体异构体或互变异构体。

11. 权利要求10所述的用途,其中该慢性淋巴细胞白血病是其中PI3K/mTOR途径被激活的慢性淋巴细胞白血病。

12. 权利要求10所述的用途,其中该慢性淋巴细胞白血病以染色体11q的全部或部分的缺失或者编码ATM的基因的丧失或突变为特征。

13. 二氢吡嗪并-吡嗪化合物在制备用于测量慢性淋巴细胞白血病患者的皮肤样本中DNA-PK S2056的磷酸化抑制的试剂盒中的用途,该试剂盒包括向所述患者施用的有效量的二氢吡嗪并-吡嗪化合物,以及测量该皮肤样本中存在的磷酸化的DNA-PK S2056的量以及比较所述磷酸化的DNA-PK S2056的量与施用有效量的二氢吡嗪并-吡嗪化合物之前来自所述患者的皮肤样本中的DNA-PK S2056的量的装置,其中该慢性淋巴细胞白血病以如下一种或多种为特征:染色体11q的全部或部分的缺失、编码ATM的基因的丧失或突变、IgVH的突变、野生型IgVH或p53的突变,其中该二氢吡嗪并-吡嗪化合物是1-乙基-7-(2-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮或其药学上可接受的盐、立体异构体或互变异构体。

14. 权利要求13所述的用途,其中该慢性淋巴细胞白血病是其中PI3K/mTOR途径被激活的慢性淋巴细胞白血病。

15. 权利要求13所述的用途,其中该慢性淋巴细胞白血病以染色体11q的全部或部分的缺失或者编码ATM的基因的丧失或突变为特征。

16. 试剂盒,其包括二氢吡嗪并-吡嗪化合物和用于监测针对所述二氢吡嗪并-吡嗪化合物的施用的患者的IWCLL或NCI-WG CLL定义的应答的装置,其中所述患者患有慢性淋巴细胞白血病,其中该慢性淋巴细胞白血病以如下一种或多种为特征:染色体11q的全部或部分的缺失、编码ATM的基因的丧失或突变、IgVH的突变、野生型IgVH或p53的突变,其中该二氢吡嗪并-吡嗪化合物是1-乙基-7-(2-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮或其药学上可接受的盐、立体异构体或互变异构体。

二氢吡嗪并-吡嗪类化合物在制备治疗癌症的药物中的应用

[0001] 本申请要求2013年4月17日提交的美国临时申请号61/813,031和2013年4月24日提交的美国临时申请号61/815,492的权益,所述美国临时申请的全部内容以引用方式并入本文。

1. 技术领域

[0002] 本文提供用于治疗或预防慢性淋巴细胞白血病的方法,其包括向患有慢性淋巴细胞白血病 (CLL) 或T细胞幼淋巴细胞白血病 (T-PLL) 的患者施用有效量的二氢吡嗪并-吡嗪化合物。

[0003] 2. 发明背景

[0004] 异常蛋白磷酸化和疾病的起因或后果之间的联系已被得知20多年。因此,蛋白激酶已成为一组非常重要的药物靶点。见Cohen,Nature, 1:309-315 (2002)。各种蛋白激酶抑制剂已在临床上被用于治疗各种各样的疾病,如癌症和慢性炎症性疾病,包括糖尿病和中风。见Cohen,Eur.J. Biochem.,268:5001-5010 (2001),Protein Kinase Inhibitors for the Treatment of Disease:The Promise and the Problems,实验药理学手册,Springer Berlin Heidelberg,167 (2005)。

[0005] 蛋白激酶是一个庞大而多样的酶家族,其催化蛋白磷酸化并在细胞信号传导中发挥关键的作用。蛋白激酶可依据其靶蛋白,施加积极或消极的调节作用。蛋白激酶参与特定信号传导途径,其调节细胞功能,例如,但不限于,新陈代谢、细胞周期进展、细胞粘附、血管功能、凋亡和血管生成。细胞信号传导的机能失调已经与许多疾病(其中最具特征的包括癌症和糖尿病)有关。通过细胞因子对信号转导的调节以及信号分子与原癌基因和抑癌基因的关联已经得到了很好的证明。同样,糖尿病和相关病症与蛋白激酶的失调水平之间的联系已被证明。见例如,Sridhar等人. Pharmaceutical Research,17 (11):1345-1353 (2000)。病毒感染和与其相关的病症也已与蛋白激酶的调节相关联。Park等人.Cell 101 (7):777-787 (2000)。

[0006] 因为蛋白激酶调节几乎每个细胞过程,包括新陈代谢、细胞增殖、细胞分化和细胞存活,它们是针对各种疾病状态的治疗干预的有吸引力的靶点。例如,其中蛋白激酶发挥关键作用的细胞周期控制和血管生成是与许多疾病状况(例如但不限于癌症、炎症性疾病、异常血管生成和与其相关的疾病、动脉粥样硬化、黄斑变性、糖尿病、肥胖和疼痛)相关的细胞过程。

[0007] 蛋白激酶已成为癌症治疗的有吸引力的靶点。Fabbro等人, Pharmacology & Therapeutics 93:79-98 (2002)。已经提出蛋白激酶在人恶性肿瘤进展中的参与可通过如下发生:(1) 基因组重排(例如,慢性髓细胞性白血病中的BCR-ABL), (2) 导致组成型活性激酶活性的突变,如急性髓细胞性白血病和胃肠道肿瘤, (3) 通过致癌基因的活化或肿瘤抑制功能的丧失对激酶活性的脱调节(如在具有致癌RAS的癌症中), (4) 通过过表达对激酶活性的脱调节(如在EGFR的情况下)以及 (5) 可以促进肿瘤表型的进展和维持的生长因子的异位表达。Fabbro等人,Pharmacology & Therapeutics 93:79-98 (2002)。

[0008] 对蛋白激酶途径的错杂性以及各种蛋白激酶和激酶途径之间的关系和相互作用的复杂性的阐明突出显示出开发药剂的重要性,该药剂能够用作蛋白激酶调制剂、调节剂或抑制剂,其对多种激酶或多种激酶途径具有有益的活性。因此,仍然需要新的激酶调制剂。

[0009] 命名为mTOR(雷帕霉素的哺乳动物靶点)的蛋白质(也称为FRAP、RAFTI或RAP1)是2549-氨基酸Ser/Thr蛋白激酶,已被显示是 mTOR/PI3K/Akt途径中调节细胞生长和增殖的最关键的蛋白质之一。Georgakis和Younes Expert Rev.Anticancer Ther.6(1):131-140(2006)。mTOR存在于两种复合物mTORC1和mTORC2内。虽然mTORC1对雷帕霉素类似物(如西罗莫司或依维莫司)敏感,mTORC2则在很大程度上对雷帕霉素不敏感。值得注意的是,雷帕霉素不是TOR激酶抑制剂。在治疗癌症的临床试验中已经或正在评估若干mTOR抑制剂。西罗莫司于2007 年被批准用于肾细胞癌以及西罗莫司于1999年被批准用于肾移植排斥反应的预防。依维莫司于2009年被批准用于对于血管内皮生长因子受体抑制剂已有进展的肾细胞癌患者,于2010年被批准用于需要治疗但非手术切除候选的患者体内与结节性硬化症(TS)相关的室管膜下巨细胞星形细胞瘤(SEGA),并于2011年被批准用于具有不能切除的局部晚期或转移性疾病的患者体内胰腺起源(PNET)的进行性神经内分泌肿瘤。仍然需要额外的 TOR激酶抑制剂。

[0010] DNA依赖性蛋白激酶(DNA-PK)是参与DNA双链断裂(DSB)的修复的丝氨酸/苏氨酸激酶。DSB被认为是最致命的DNA损伤以及内源地或响应于电离辐射和化学治疗而发生(关于评论,见Jackson,S.P.,Bartek, J.The DNA-damage response in human biology and disease.Nature Rev 2009;461:1071-1078)。如果不修复,DSB会导致细胞周期停滞和/或细胞死亡(Hoeijmakers,J.H.J.Genome maintenance mechanisms for preventing cancer.Nature 2001;411:366-374;van Gent,D.C.,Hoeijmakers,J.H., Kanaar, R.Chromosomal stability and the DNA double-stranded break connection.Nat Rev Genet 2001;2:196-206)。响应于损伤,细胞已经发展出复杂的机制以修复这种断裂以及这些机制可形成治疗抗性的基础。被用于修复DSB、非同源末端连接(NHEJ)和同源重组(HR)的主要途径有两个。NHEJ将DNA的断裂端集合起来并将它们重新连接而不参照第二模板(Collis,S.J.,DeWeese,T.L.,Jeggo P.A.,Parker,A.R.The life and death of DNA-PK.Oncogene 2005;24:949-961)。与此相反,HR依赖于与提供模板以介导忠实修复的姐妹染色单体的近似性(Takata,M.,Sasaki,M.S., Sonoda,E.,Morrison,C.,Hashimoto,M., Utsumi,H.,等人Homologous recombination and non-homologous end-joining pathways of DNA double-strand break repair have overlapping roles in the maintenance of chromosomal integrity in vertebrate cells.EMBO J 1998;17:5497-5508; Haber,J.E.Partners and pathways repairing a double-strand break.Trends Genet 2000;16:259-264)。NHEJ修复了多数DSB。在NHEJ中,DSB由 Ku蛋白识别出,该蛋白结合,然后活化DNA-PK的催化亚基。这导致了末端加工酶、聚合酶和DNA连接酶IV的募集和活化(Collis,S.J.,DeWeese,T. L.,Jeggo P.A.,Parker,A.R.The life and death of DNA-PK.Oncogene 2005;24:949-961)。NHEJ主要由DNA-PK控制,从而DNA-PK的抑制是调节针对外源性诱导的DSB的修复应答的有吸引力的方法。缺乏NHEJ途径的组分的细胞在DSB修复中是有缺陷的并对电离辐射和拓扑异构酶毒物高度敏感(由Smith评论,G.C.M., Jackson,

S.P.The DNA-dependent protein kinase.Genes Dev 1999;13:916-934;Jeggo,P.A., Caldecott,K., Pidsley,S.,Banks,G.R.Sensitivity of Chinese hamster ovary mutants defective in DNA double strand break repair to topoisomerase II inhibitors. Cancer Res 1989;49:7057-7063)。DNA-PK抑制剂已被报道具有将癌细胞敏化为治疗诱导的DSB的相同效果(Smith,G.C.M.,Jackson,S.P.The DNA-dependent protein kinase.Genes Dev 1999;13:916-934)。

[0011] 本申请第2节中对任何参考文献的引用或证明不应被解释为承认所述参考文献是本申请的在先技术。

[0012] 3.发明概述

[0013] 本文提供用于治疗或预防慢性淋巴细胞白血病 (CLL) 或T细胞幼淋巴细胞白血病 (T-PLL) 的方法,其包括向CLL或T-PLL患者施用有效量的二氢吡嗪并-吡嗪化合物。

[0014] 在某些实施方式中,本文提供用于在CLL或T-PLL患者体内实现完全应答 (CR)、具有不完全骨髓恢复的完全应答 (CRi)、部分应答 (PR) 或稳定的疾病 (SD) 的慢性淋巴细胞白血病的国际研讨会 (IWCLL) 应答定义的方法,其包括向所述患者施用有效量的二氢吡嗪并-吡嗪化合物。

[0015] 在某些实施方式中,本文提供用于在CLL或T-PLL患者体内实现完全应答 (CR)、具有不完全骨髓恢复的完全应答 (CRi)、部分应答 (PR) 或稳定的疾病 (SD) 的国家癌症研究所赞助的慢性淋巴细胞白血病工作组 (NCI-WG CLL) 应答定义的方法,其包括向所述患者施用有效量的二氢吡嗪并-吡嗪化合物。

[0016] 在某些实施方式中,本文提供用于治疗CLL或T-PLL的方法,其包括向CLL或T-PLL患者施用有效量的二氢吡嗪并-吡嗪化合物,其中该治疗导致对如下一种或多种的抑制:疾病进展、增加的疾病进展时间 (TTP)、增加的总生存期 (OS)、增加的无进展生存期 (PFS)、增加的无事件生存期、增加的无疾病生存期、增加的响应持续时间、增加的淋巴瘤特异性生存期和/或距离下一步处理的增加时间。

[0017] 在某些实施方式中,该二氢吡嗪并-吡嗪化合物是本文所述的化合物。

[0018] 可以通过参考发明详述和实施例(其意在举例说明非限制性实施方式)更全面地理解本发明实施方式。

[0019] 4.发明详述

[0020] 4.1定义

[0021] “烷基”基团是具有1至10个碳原子,通常1至8个碳原子,或者在一些实施方式中,1至6个、1至4个或2至6个碳原子的饱和、部分饱和或不饱和的直链或支链非环状烃。代表性的烷基基团包括-甲基、-乙基、-正-丙基、-正-丁基、-正-戊基和-正-己基;而饱和支链烷基包括-异丙基、-仲-丁基、-异丁基、-叔-丁基、-异戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基等。不饱和烷基的例子包括,但不限于乙烯基、烯丙基、-CH=CH(CH₃)、-CH=C(CH₃)₂、-C(CH₃)=CH₂、-C(CH₃)=CH(CH₃)、-C(CH₂CH₃)=CH₂、-C≡CH、-C≡C(CH₃)、-C≡C(CH₂CH₃)、-CH₂C≡CH、-CH₂C≡C(CH₃)和-CH₂C≡C(CH₂CH₃)等等。烷基基团可以是被取代或未被取代的。在某些实施方式中,当说本文所述的烷基基团是“被取代的”时,它们可用如发现于本文中所披露的示例性化合物和实施方式中的那些取代基的任何一种或多种取代基;以及卤素(氯代、碘代、溴代或氟代);羟基;烷氧基;烷氧基烷基;氨基;烷氨基;

羧基;硝基;氰基;巯基;硫醚;亚胺;酰亚胺;脒;胍;烯胺;氨基羰基;酰氨基;膦酸基;磷化氢;硫代羰基;磺酰基;砒;磺酰胺;酮;醛;酯;尿素;氨基甲酸乙酯;肟;羟基胺;烷氧基;芳烷氧基胺;N-氧化物;肼;酰肼;脰;叠氮化物;异氰酸盐;异硫氰酸盐;氰酸盐;硫代氰酸盐;B(OH)₂或O(烷基)氨基羰基取代。

[0022] “烯基”基团是具有2至10个碳原子,通常2至8个碳原子,并且包括至少一个碳-碳双键的直链或支链非环状烃。代表性直链和支链(C₂-C₈)烯基包括-乙烯基、-烯丙基、-1-丁烯基、-2-丁烯基、-异丁烯基、-1-戊烯基、-2-戊烯基、-3-甲基-1-丁烯基、-2-甲基-2-丁烯基、-2,3-二甲基-2-丁烯基、-1-己烯基、-2-己烯基、-3-己烯基、-1-庚烯基、-2-庚烯基、-3-庚烯基、-1-辛烯基、-2-辛烯基、-3-辛烯基等。烯基基团的双键可以是未共轭的或与另一个不饱和基团共轭。烯基基团可以是未被取代或被取代的。

[0023] “环烷基”基团是具有可任选地被1至3个烷基基团取代的单环或多个稠合环或桥环的含有3至10个碳原子的饱和或部分饱和的环烷基基团。在一些实施方式中,该环烷基基团具有3至8个环成员,而在其它实施方式中,环碳原子数的范围从3至5、3至6或3至7。这种环烷基基团包括,通过举例的方式,单环结构,如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、1-甲基环丙基、2-甲基环戊基、2-甲基环辛基等;或者多环或桥环结构,如金刚烷基等。非饱和环烷基的例子包括环己烯基、环戊烯基、环己二烯基、丁二烯基、戊二烯基、己二烯基等。环烷基基团可以是被取代或未被取代的。这类被取代的环烷基基团包括,通过举例的方式,环己酮等。

[0024] “芳基”基团是具有单环(例如,苯基)或多个稠环(例如,萘基或蒽基)的含有6至14个碳原子的芳香族碳环基团。在一些实施方式中,芳基基团含有6-14个碳原子,而在其他的实施方式中,在该基团的环部分中含有6至12甚或6至10个碳原子。具体的芳基包括苯基、联苯基、萘基等。芳基可以是被取代或未被取代的。短语“芳基基团”还包括含有稠合环(如稠合的芳族-脂族环体系)的基团(例如,茚满基、四氢萘基等)。

[0025] “杂芳基”基团是在杂芳环体系中具有一至四个杂原子作为环原子的芳环体系,其中该原子的其余部分是碳原子。在一些实施方式中,杂芳基含有5至6个环原子,而在其他的实施方式中,在该基团的环部分中含有6至9甚或6至10个原子。合适的杂原子包括氧、硫和氮。在某些实施方式中,该杂芳环体系是单环或双环。非限制性的例子包括但不限于基团如吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、吡咯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、苯并噻吩基、呋喃基、苯并呋喃基(例如,异苯并呋喃基-1,3-二亚胺)、吲哚基、氮杂吲哚基(例如,吡咯并吡啶或1H-吡咯并[2,3-B]吡啶基)、吲唑基、苯并咪唑基(例如,1H-苯并[d]咪唑基)、咪唑并吡啶基(例如,氮杂苯并咪唑基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶基或1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基)、吡唑并吡啶基、三唑并吡啶基、苯并三唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、异噁唑并吡啶基、噻萘基、嘌呤基、黄嘌呤基、腺嘌呤基、鸟嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、四氢喹啉基、喹喔啉基和喹唑啉基基团。

[0026] “杂环基”是芳族(也称为杂芳基)或非芳香族环烷基,其中环碳原子的一至四个独立地被来自O、S和N组成的群组的杂原子取代。在一些实施方式中,杂环基基团包括3至10个环成员,而其他这类基团具有3至5、3至6或3至8个环成员。杂环基也可以与任何环原子(即杂环的任何碳原子或杂原子)上其它基团相结合。杂环基烷基可以被取代或未被取代的。杂环基基团包括不饱和、部分饱和以及饱和的环系,例如(作为举例),咪唑基、咪唑啉

基和咪唑烷基团。短语杂环基包括稠环类,包括包含稠合芳族和非芳族基团的那些稠环类,例如(作为举例),苯并三唑基、2,3-二氢苯并[1,4]二氧杂环己烯基(dioxinyl)和苯并[1,3]二氧代基。该短语还包括含有杂原子(例如,但不限于奎宁环基)的桥连多环系统。杂环基基团的代表性例子包括,但不限于氮丙啶基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、噻唑烷基、四氢噻吩基、四氢呋喃基、二氧杂环戊烯基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡咯啉基、咪唑基、咪唑啉基、吡唑基、吡唑啉基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、噻唑啉基、异噻唑、噻二唑基、噁二唑基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、四氢吡喃基(例如、四氢-2H-吡喃基)、四氢硫代吡喃、氧硫杂环己烷、二氧代基(dioxy)、二噻烷基、吡喃基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、三嗪基、二氢吡啶基、二氢二噻英、二氢二硫酮基、高哌嗪基、喹啉基、吲哚基、二氢吲哚基、异吲哚基、氮杂吲哚基(吡咯并吡啶基)、吲唑基、吲嗪基、苯并三唑基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并噁二唑基、苯并噁嗪基、苯并二噻英、苯并噁噻英、苯并噻嗪基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[1,3]二氧杂环戊烯基、吡唑并吡啶基、咪唑并吡啶基(氮杂苯并咪唑基;例如、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基或1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮基)、三唑并吡啶基、异噁唑并吡啶基、嘌呤基、黄嘌呤基、腺嘌呤基、鸟嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、喹嗪基、喹啉基、喹唑啉基、嘧啶基、酞嗪基、茶啶基、蝶啶基、噻茶基、二氢苯并噻嗪基、二氢苯并呋喃基、二氢吲哚基、二氢苯并二氧杂环己烯基、四氢吲哚基、四氢吲唑基、四氢苯并咪唑基、四氢苯并三唑基、四氢吡咯并吡啶基、四氢吡唑并吡啶基、四氢咪唑并吡啶基、四氢三唑并吡啶基和四氢喹啉基团。代表性被取代的杂环基基团可以被是单取代或被取代超过一次,例如但不限于用各种取代基(例如下面列出的那些取代基)2-,3-,4-,5-,或6-取代的或二取代的吡啶基或吗啉基基团。

[0027] “环烷基烷基”基团是下式的基团: -烷基-环烷基,其中烷基和环烷基如上所定义。被取代的环烷基烷基基团可以是在该基团的烷基、环烷基或者烷基和环烷基部分被取代的。代表性环烷基烷基基团包括但不限于环戊基甲基、环戊基乙基、环己基甲基、环己基乙基和环己基丙基。代表性被取代的环烷基烷基基团可以被单取代或被取代超过一次。

[0028] “芳烷基”基团是下式的基团: -烷基-芳基,其中烷基和芳基如上所定义。被取代的芳烷基基团可以是在该基团的烷基、芳基或烷基和芳基部分被取代的。代表性芳烷基基团包括但不限于苄基和苯乙基基团以及稠合的(环烷基芳基)烷基基团(如4-乙基-茚满基)。

[0029] “杂环基烷基”基团是下式的基团: -烷基-杂环基,其中烷基和杂环基如上所定义。被取代的杂环基烷基基团可以是在该基团的烷基、杂环基或烷基和杂环基部分被取代的。代表性杂环基烷基基团包括但不限于:4-乙基吗啉基、4-丙基吗啉基、呋喃-2-基甲基、呋喃-3-基甲基、吡啶-3-基甲基、(四氢-2H-吡喃-4-基)甲基、(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基、四氢呋喃-2-基甲基、四氢呋喃-2-基乙基和吲哚-2-基丙基。

[0030] “卤素”是氯代、碘代、溴代或氟代。

[0031] “羟烷基”基团是用一种或多种羟基基团取代的如上所述的烷基。

[0032] “烷氧基”基团是-O-(烷基),其中烷基如上所定义。

[0033] “烷氧基烷基”基团是-(烷基)-O-(烷基),其中烷基如上所定义。

[0034] “氨基”基团是下式的基团: -NH₂。

[0035] “羟基氨基”基团是下式的基团: -N(R[#])OH或-NHOH,其中R[#]是如本文所定义的被取

代或未被取代的烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基或杂环基烷基基团。

[0036] “烷氨基”基团是下式的基团： $-\text{N}(\text{R}^\#)\text{O}-$ 烷基或 $-\text{NHO}-$ 烷基，其中 $\text{R}^\#$ 如上所定义。

[0037] “芳烷氧氨基”基团是下式的基团： $-\text{N}(\text{R}^\#)\text{O}-$ 芳基或 $-\text{NHO}-$ 芳基，其中 $\text{R}^\#$ 如上所定义。

[0038] “烷氨基”基团是下式的基团： $-\text{NH}-$ 烷基或 $\text{N}(\text{烷基})_2$ ，其中每个烷基均独立地如上所定义。

[0039] “氨羰基”基团是下式的基团： $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^\#)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{R}^\#)$ 或 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ ，其中每个 $\text{R}^\#$ 均如上所定义。

[0040] “酰氨基”基团是下式的基团： $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{R}^\#)$ 或 $-\text{N}(\text{烷基})\text{C}(=\text{O})(\text{R}^\#)$ ，其中每个烷基和 $\text{R}^\#$ 均独立地如上所定义。

[0041] “O(烷基)氨羰基”基团是下式的基团： $-\text{O}(\text{烷基})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^\#)_2$ 、 $-\text{O}(\text{烷基})\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{R}^\#)$ 或 $-\text{O}(\text{烷基})\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ ，其中每个 $\text{R}^\#$ 独立地如上所定义。

[0042] “N-氧化物”基团是下式的基团： $-\text{N}^+-\text{O}^-$ 。

[0043] “羧基”基团是下式的基团： $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 。

[0044] “酮”基团是下式的基团： $-\text{C}(=\text{O})(\text{R}^\#)$ ，其中 $\text{R}^\#$ 如上所定义。

[0045] “醛”基团是下式的基团： $-\text{CH}(=\text{O})$ 。

[0046] “酯”基团是下式的基团： $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{R}^\#)$ 或 $-\text{OC}(=\text{O})(\text{R}^\#)$ ，其中 $\text{R}^\#$ 如上所定义。

[0047] “尿素”基团是下式的基团： $-\text{N}(\text{烷基})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^\#)_2$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{R}^\#)$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^\#)_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}(\text{R}^\#)$ 或 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}_2^\#$ ，其中每个烷基以及 $\text{R}^\#$ 独立地如上所定义。

[0048] “亚胺”基团是下式的基团： $-\text{N}=\text{C}(\text{R}^\#)_2$ 或 $-\text{C}(\text{R}^\#)=\text{N}(\text{R}^\#)$ ，其中每个 $\text{R}^\#$ 独立地如上所定义。

[0049] “酰亚胺”基团是下式的基团： $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^\#)\text{C}(=\text{O})(\text{R}^\#)$ 或 $-\text{N}((\text{C}(=\text{O})(\text{R}^\#))_2)$ ，其中每个 $\text{R}^\#$ 独立地如上所定义。

[0050] “尿烷”基团是下式的基团： $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^\#)_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NH}(\text{R}^\#)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^\#)\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{R}^\#)$ 或 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{O}(\text{R}^\#)$ ，其中每个 $\text{R}^\#$ 独立地如上所定义。

[0051] “脒”基团是下式的基团： $-\text{C}(=\text{N}(\text{R}^\#))\text{N}(\text{R}^\#)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{N}(\text{R}^\#))\text{NH}(\text{R}^\#)$ 、 $-\text{C}(=\text{N}(\text{R}^\#))\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NH})\text{N}(\text{R}^\#)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}(\text{R}^\#)$ 、 $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}=\text{C}(\text{R}^\#)\text{N}(\text{R}^\#)_2$ 、 $-\text{N}=\text{C}(\text{R}^\#)\text{NH}(\text{R}^\#)$ 、 $-\text{N}=\text{C}(\text{R}^\#)\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^\#)\text{C}(\text{R}^\#)=\text{N}(\text{R}^\#)$ 、 $-\text{NHC}(\text{R}^\#)=\text{N}(\text{R}^\#)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^\#)\text{C}(\text{R}^\#)=\text{NH}$ 或 $-\text{NHC}(\text{R}^\#)=\text{NH}$ ，其中每个 $\text{R}^\#$ 独立地如上所定义。

[0052] “胍”基团是下式的基团： $-\text{N}(\text{R}^\#)\text{C}(=\text{N}(\text{R}^\#))\text{N}(\text{R}^\#)_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{N}(\text{R}^\#))\text{N}(\text{R}^\#)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^\#)\text{C}(=\text{NH})\text{N}(\text{R}^\#)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^\#)\text{C}(=\text{N}(\text{R}^\#))\text{NH}(\text{R}^\#)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^\#)\text{C}(=\text{N}(\text{R}^\#))\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{N}(\text{R}^\#)_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{N}(\text{R}^\#))\text{NH}(\text{R}^\#)$ 、 $-\text{NHC}(=\text{N}(\text{R}^\#))\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}(\text{R}^\#)$ 、 $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}=\text{C}(\text{N}(\text{R}^\#)_2)_2$ 、 $-\text{N}=\text{C}(\text{NH}(\text{R}^\#))_2$ 或 $-\text{N}=\text{C}(\text{NH}_2)_2$ ，其中每个 $\text{R}^\#$ 独立地如上所定义。

[0053] “烯胺”基团是下式的基团： $-\text{N}(\text{R}^\#)\text{C}(\text{R}^\#)=\text{C}(\text{R}^\#)_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{R}^\#)=\text{C}(\text{R}^\#)_2$ 、 $-\text{C}(\text{N}(\text{R}^\#)_2)=\text{C}(\text{R}^\#)_2$ 、 $-\text{C}(\text{NH}(\text{R}^\#))=\text{C}(\text{R}^\#)_2$ 、 $-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{C}(\text{R}^\#)_2$ 、 $-\text{C}(\text{R}^\#)=\text{C}(\text{R}^\#)(\text{N}(\text{R}^\#)_2)$ 、 $-\text{C}(\text{R}^\#)=\text{C}(\text{R}^\#)(\text{NH}(\text{R}^\#))$ 或 $-\text{C}(\text{R}^\#)=\text{C}(\text{R}^\#)(\text{NH}_2)$ ，其中每个 $\text{R}^\#$ 独立地如上所定义。

[0054] “肟”基团是下式的基团： $-\text{C}(=\text{NO}(\text{R}^\#))(\text{R}^\#)$ 、 $-\text{C}(=\text{NOH})(\text{R}^\#)$ 、 $-\text{CH}(=\text{NO}(\text{R}^\#))$ 或 $-\text{CH}(=\text{NOH})$ ，其中每个 $\text{R}^\#$ 独立地如上所定义。

[0055] “酰肼”基团是下式的基团： $-C(=O)N(R^{\#})N(R^{\#})_2$ 、 $-C(=O)NHN(R^{\#})_2$ 、 $-C(=O)N(R^{\#})NH(R^{\#})$ 、 $-C(=O)N(R^{\#})NH_2$ 、 $-C(=O)NHNH(R^{\#})_2$ 或 $-C(=O)NHNH_2$ ，其中每个 $R^{\#}$ 独立地如上所定义。

[0056] “肼”基团是下式的基团： $-N(R^{\#})N(R^{\#})_2$ 、 $-NHN(R^{\#})_2$ 、 $-N(R^{\#})NH(R^{\#})$ 、 $-N(R^{\#})NH_2$ 、 $-NHNH(R^{\#})_2$ 或 $-NHNH_2$ ，其中每个 $R^{\#}$ 独立地如上所定义。

[0057] “腓”基团是下式的基团： $-C(=N-N(R^{\#})_2)(R^{\#})_2$ 、 $-C(=N-NH(R^{\#}))(R^{\#})_2$ 、 $-C(=N-NH_2)(R^{\#})_2$ 、 $-N(R^{\#})(N=C(R^{\#})_2)$ 或 $-NH(N=C(R^{\#})_2)$ ，其中每个 $R^{\#}$ 独立地如上所定义。

[0058] “叠氮化物”基团是下式的基团： $-N_3$ 。

[0059] “异氰酸盐”基团是下式的基团： $-N=C=O$ 。

[0060] “异硫氰酸盐”基团是下式的基团： $-N=C=S$ 。

[0061] “氰酸盐”基团是下式的基团： $-OCN$ 。

[0062] “硫代氰酸盐”基团是下式的基团： $-SCN$ 。

[0063] “硫醚”基团是下式的基团： $-S(R^{\#})$ ，其中 $R^{\#}$ 如上所定义。

[0064] “硫羰基”基团是下式的基团： $-C(=S)(R^{\#})$ ，其中 $R^{\#}$ 如上所定义。

[0065] “亚硫酰基”基团是下式的基团： $-S(=O)(R^{\#})$ ，其中 $R^{\#}$ 如上所定义。

[0066] “砒”基团是下式的基团： $-S(=O)_2(R^{\#})$ ，其中 $R^{\#}$ 如上所定义。

[0067] “磺酰基氨基”基团是下式的基团： $-NHSO_2(R^{\#})$ 或 $-N(\text{烷基})SO_2(R^{\#})$ ，其中每个烷基以及 $R^{\#}$ 如上所定义。

[0068] “磺酰胺”基团是下式的基团： $-S(=O)_2N(R^{\#})_2$ 或 $-S(=O)_2NH(R^{\#})$ 或 $-S(=O)_2NH_2$ ，其中每个 $R^{\#}$ 独立地如上所定义。

[0069] “磷酸酯”基团是下式的基团： $-P(=O)(O(R^{\#}))_2$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-OP(=O)(O(R^{\#}))(R^{\#})$ 或 $-OP(=O)(OH)(R^{\#})$ ，其中每个 $R^{\#}$ 独立地如上所定义。

[0070] “膦”基团是下式的基团： $-P(R^{\#})_2$ ，其中每个 $R^{\#}$ 独立地如上所定义。

[0071] 当本文中所描述的除烷基之外的基团被说成是“被取代的”，它们可以用任何一种或多种适当的取代基取代。取代基的说明性例子是那些发现于本文中所披露的示例性化合物和实施方式的取代基，以及卤素（氯代、碘代、溴代或氟代）；烷基；羟基；烷氧基；烷氧基烷基；氨基；烷氨基；羧基；硝基；氰基；巯基；硫醚；亚胺；酰亚胺；脒；胍；烯胺；氨羰基；酰氨基；膦酸酯；膦；硫羰基；亚硫酰基；砒；磺酰胺；酮；醛；酯；尿素；尿烷；脞；羟基胺；烷氧基胺；芳烷氧基胺；N-氧化物；肼；酰肼；腓；叠氮化物；异氰酸盐；异硫氰酸盐；氰酸盐；硫代氰酸盐；氧（=O）；B(OH)₂；O(烷基)氨羰基；环烷基，其可以是单环或稠合或非稠合多环（例如，环丙基、环丁基、环戊基或环己基），或杂环基，其可以是单环或稠合或非稠合多环（例如，吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基或噻唑基）；单环或稠合或非稠合的多环芳基或杂芳基（例如，苯基、萘基、吡咯基、吲哚基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、苯并咪唑基、苯并噻吩基或苯并呋喃基）芳氧基；芳烷基氧基；杂环氧基；以及杂环基烷氧基。

[0072] 如本文中所使用的，术语“药学上可接受的盐”是指从药学上可接受的无毒酸或碱（包括无机酸和碱以及有机酸和碱）制备得到的盐。该二氢吡啶并-吡啶化合物的合适的药学上可接受的碱加成盐包括但不限于由铝、钙、锂、镁、钾、钠和锌制成的金属盐或从赖氨酸、N,N'-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺（N-甲基-葡糖胺）和

普鲁卡因制成的有机盐。合适的无毒酸包括但不限于无机酸和有机酸,例如乙酸、海藻酸、邻氨基苯甲酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙磺酸、甲酸、富马酸、糠酸、半乳糖醛酸、葡糖酸、葡糖醛、谷氨酸、乙醇酸、氢溴酸、盐酸、羟乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、粘酸、硝酸、扑酸、泛酸、苯乙酸、磷酸、丙酸、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、对氨基苯磺酸、硫酸、酒石酸和对甲苯磺酸。具体无毒酸包括盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和甲磺酸。具体盐的例子因而包括盐酸盐和甲磺酸盐。其它的为本领域众所周知,见例如,Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1990) 或 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th eds., Mack Publishing, Easton PA (1995)。

[0073] 如本文所用以及除非另行指明,术语“包合物”是指包含空隙(例如,通道;所述空隙其内捕获有客体分子(例如,溶剂或水))的晶格或其中二氢吡啶并-吡啶化合物是客体分子的晶格形式的二氢吡啶并-吡啶化合物或其盐。

[0074] 如本文所用以及除非另行指明,术语“溶剂化物”是指进一步包含通过非共价分子间力结合的化学计量或非化学计量的量的溶剂的二氢吡啶并-吡啶化合物或其盐。在一个实施方式中,该溶剂化物是水合物。

[0075] 如本文所用以及除非另行指明,术语“水合物”是指进一步包含通过非共价分子间力结合的化学计量或非化学计量的量的水的二氢吡啶并-吡啶化合物或其盐。

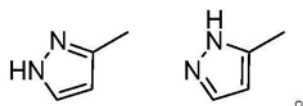
[0076] 如本文所用以及除非另行指明,术语“前药”是指一种二氢吡啶并-吡啶化合物衍生物,其可以在生物条件(活体外或活体内)下水解、氧化或以其他方式反应以提供活性化合物,特别是二氢吡啶并-吡啶化合物。前药的例子包括但不限于二氢吡啶并-吡啶化合物的衍生物和代谢物,其包括可生物水解的部分,如可生物水解的酰胺、可生物水解的酯、可生物水解的氨基甲酸酯、可生物水解的碳酸酯、可生物水解的脲和可生物水解的磷酸酯类似物。在某些实施方式中,具有羧基官能团的化合物的前药是羧酸的低级烷基酯。羧酸酯是通过酯化任何存在于分子上的羧酸部分而方便地形成的。前药通常可以使用公知的方法(例如那些由Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery 6th ed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley) 和 Design and Application of Prodrugs (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers GmFh) 所述的方法)制备。

[0077] 如本文所用以及除非另行指明,术语“立体异构体”或“立体异构体纯的”是指基本上不含该化合物的其它立体异构体的一种立体异构体的二氢吡啶并-吡啶化合物。例如,具有一个手性中心的立体异构纯的化合物将基本上不含该化合物的相反对映体。具有两个手性中心的立体异构纯的化合物将基本上不含该化合物的其他非对映体。典型的立体异构纯的化合物包含大于约80重量%的该化合物的一种立体异构体和小于约20重量%的该化合物的其它立体异构体,大于约90重量%的该化合物的一种立体异构体和小于约10重量%的该化合物的其它立体异构体,大于约95重量%的该化合物的一种立体异构体和小于约5重量%的该化合物的其它立体异构体或大于约97重量%的该化合物的一种立体异构体和小于约3重量%的该化合物的其它立体异构体。该二氢吡啶并-吡啶化合物可以具有手性中心以及可以作为外消旋物、单个对映体或非对映体及其混合物而存在。所有这类异构形式都包括在本文所披露的实施方式中,包括其混合物。立体异构体纯形式的这类二氢吡啶并-吡啶化合物的用途以及这些形式的混合的用途被包含在本文所披露的实施方式中。例如,包

含特定二氢吡啶并-吡啶化合物的相等或不等量对映异构体的混合物可被用于本文所披露的方法和组合物中。这些异构体可使用诸如手性柱或手性拆分试剂的标准技术被不对称地合成或者拆分。见,例如Jacques,J.,等人,Enantiomers,Racemates以及 Resolutions (Wiley-Interscience,New York,1981);Wilens,S.H.,等人, Tetrahedron 33:2725 (1977);Eliel,E.L.,Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill,NY,1962);以及Wilens,S.H.,Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p.268 (E.L.Eliel,Ed.,Univ.of Notre Dame Press,Notre Dame,IN,1972)。

[0078] 还应当指出,二氢吡啶并-吡啶化合物可以包括E和Z异构体或其混合物,以及顺式和反式异构体或其混合物。在某些实施方式中,该二氢吡啶并-吡啶化合物被分离为顺式或反式异构体。在其它实施方式中,该二氢吡啶并-吡啶化合物是顺式和反式异构体的混合物。

[0079] “互变异构体”是指一种化合物彼此平衡的异构形式。异构形式的浓度将取决于发现化合物的环境并且可以因,例如,该化合物是固体抑或是在有机或水溶液中而不同。例如,在水溶液中,吡唑可表现出如下的异构形式,其被称为彼此的互变异构体:



[0080] 正如本领域技术人员所容易地理解的,各种官能团以及其他结构可以表现出互变异构现象以及该二氢吡啶并-吡啶化合物的所有互变异构体都在本发明的范围之内。

[0081] 还应当指出的是,该二氢吡啶并-吡啶化合物可以在一个或多个原子上含有非天然比例的原子同位素。例如,化合物可以用放射性同位素,例如氚(^3H)、碘-125 (^{125}I)、硫-35 (^{35}S) 或碳-14 (^{14}C) 进行放射性同位素示踪,或者可用,如氘(^2H)、碳-13 (^{13}C) 或氮-15 (^{15}N) 进行同位素富集。如本文中所用,“同位素体”是同位素富集的化合物。术语“同位素富集的”是指原子具有的同位素组成非该原子的天然同位素组成。“同位素富集的”也可以指含有至少一个原子的化合物具有的同位素组成非该原子的天然同位素组成。术语“同位素组成”是指对于给定的原子所存在的各同位素的量。放射性同位素示踪和同位素富集的化合物可用作治疗剂,例如,癌症和炎症治疗剂、研究试剂,例如结合测定试剂,以及诊断剂,例如,活体内成像剂。如本文所述的二氢吡啶并-吡啶化合物的所有同位素变体,无论是否是放射性的,旨在被涵盖在本文所提供的实施方式的范围之内。在一些实施方式中,提供该二氢吡啶并-吡啶化合物的同位素体,例如,同位素体是氘、碳-13或氮-15富集的二氢吡啶并-吡啶化合物。

[0082] 应当指出的是,如果所描述的结构与该结构的名称之间存在差异,则更多地以所描述的结构为准。

[0083] B细胞紊乱慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤 (CLL/SLL) 表示相同的疾病过程谱的两端,其在血液/骨髓受累 (CLL) 对淋巴结受累 (SLL) 程度方面不同。慢性淋巴细胞白血病在美国是最常见的白血病,并且通常免疫表型地以CD5+、CD23+、CD10-、CD19+、CD20dim、sIg dim和细胞周期蛋白D1-为特征(后一点为与套细胞淋巴瘤相比的区别特点)。

[0084] T细胞幼淋巴细胞白血病 (T-PLL) 是有攻击行为和偏爱血液、骨髓、淋巴结、肝、脾和皮肤受累的成熟T细胞白血病。T-PLL是一种非常罕见的白血病,其主要影响30岁以上的

成年人。它代表了所有成人小淋巴细胞白血病的2%。T-PLL具有成熟(后胸腺)T淋巴细胞的免疫表型,以及肿瘤细胞通常是全T抗原CD2、CD3、CD7阳性的以及是TdT和CD1a阴性的。免疫表型CD4+/CD8-存在于60%的病例中,CD4+/CD8+免疫表型存在于25%中,以及CD4-/CD8+免疫表型存在于15%的病例中。

[0085] 如本文所用,术语“ATM”指毛细血管扩张共济失调突变(ATM),一种由DNA双链断裂募集和活化的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶。ATM使启动DNA损伤检验点的活化的若干关键的蛋白质磷酸化,从而导致细胞周期阻滞、DNA修复或细胞凋亡。包括p53、CHK2和H2AX的这些靶点的若干为肿瘤抑制基因。ATM基因为由3056个氨基酸组成的350kDa蛋白编码。

[0086] 如本文所用,术语“11q缺失”或“del11q22”指肿瘤细胞内含ATM基因的11号染色体的长臂的全部或部分的缺失。

[0087] 如本文所用,“治疗”是指CLL或T-PLL或其症状的全部或部分的缓解;或CLL或T-PLL或其症状的进一步进展或恶化的停止。在一些实施方式中,该CLL是以如下为特征的CLL:染色体11q的全部或部分的缺失、编码ATM的基因的丧失或突变(包括双等位基因ATM突变)、ATM表达或功能的丧失、IgVH的突变、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53的突变、失调的p53或Zap-70阳性。在其他实施方式中,该CLL以CLL的小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)变体为特征。在一些实施方式中,该CLL以染色体11q的全部或部分的缺失为特征。在其他实施方式中,该CLL以染色体 11q22的缺失为特征。在其他实施方式中,该CLL以编码ATM的基因的丧失或突变为特征。在仍然其他的实施方式中,该CLL以ATM表达或功能的丧失为特征。在一些实施方式中,该T-PLL以如下为特征:染色体11q 的全部或部分的缺失、编码ATM的基因的丧失或突变(包括双等位基因 ATM突变)、ATM表达或功能的丧失、IgVH的突变、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53的突变、失调的p53或Zap-70阳性。在一些实施方式中,该T-PLL以染色体11q的全部或部分的缺失为特征。在其他实施方式中,该T-PLL以染色体11q22的缺失为特征。在其他实施方式中,该 T-PLL以编码ATM的基因的丧失或突变为特征。在仍然其他的实施方式中,该T-PLL以ATM表达或功能的丧失为特征。

[0088] 如本文所用,“预防”指全部或部分地防止CLL或T-PLL的发作、复发或扩散。在一些实施方式中,该CLL是以如下为特征的CLL:染色体11q 的全部或部分的缺失、编码ATM的基因的丧失或突变(包括双等位基因 ATM突变)、ATM表达或功能的丧失、IgVH的突变、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53的突变、失调的p53或Zap-70阳性。在一些实施方式中,该CLL以染色体11q的全部或部分的缺失为特征。在其他实施方式中,该CLL以染色体11q22的缺失为特征。在其他实施方式中,该CLL以编码ATM的基因的丧失或突变为特征。在仍然其他的实施方式中,该CLL 以ATM表达或功能的丧失为特征。在一些实施方式中,该T-PLL以如下为特征:染色体11q的全部或部分的缺失、编码ATM的基因的丧失或突变(包括双等位基因ATM突变)、ATM表达或功能的丧失、IgVH的突变、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53的突变、失调的p53或Zap-70阳性。在一些实施方式中,该T-PLL以染色体11q的全部或部分的缺失为特征。在其他实施方式中,该T-PLL以染色体11q22的缺失为特征。在其他实施方式中,该T-PLL以编码ATM的基因的丧失或突变为特征。在仍然其他的实施方式中,该T-PLL以ATM表达或功能的丧失为特征。

[0089] 与二氢吡嗪并-吡嗪化合物关联的术语“有效量”是指能够全部或部分地缓解与CLL或T-PLL相关的症状或者使这些症状的进一步进展或恶化减缓或停止或者治疗或防止

CLL或T-PLL的量。例如,药物组合中该二氢吡嗪并-吡嗪化合物的有效量可以处于实现所需效果的水平;例如,用于口服和肠胃外给药的单位剂量中约0.005mg/kg对象体重至约100mg/kg患者体重。对本领域技术人员显而易见的是,可以预期本文所披露的二氢吡嗪并-吡嗪化合物的有效量可根据正在治疗的适应症的严重程度而变化。在一些实施方式中,该CLL以染色体11q的全部或部分的缺失为特征。在其他实施方式中,该CLL以染色体11q22的缺失为特征。在其他实施方式中,该CLL以编码ATM的基因的丧失或突变(包括双等位基因ATM突变)为特征。在仍然其他的实施方式中,该CLL以ATM表达或功能的丧失为特征。在一些实施方式中,该T-PLL以染色体11q的全部或部分的缺失为特征。在其他实施方式中,该T-PLL以染色体11q22的缺失为特征。在其他实施方式中,该T-PLL以编码ATM的基因的丧失或突变(包括双等位基因ATM突变)为特征。在仍然其他的实施方式中,该T-PLL以ATM表达或功能的丧失为特征。

[0090] 如本文所用,术语“患者”和“对象”包括动物,包含但不限于动物,例如牛、猴、马、羊、猪、鸡、火鸡、鹌鹑、猫、狗、小鼠、大鼠、兔或豚鼠;在一个实施方式中,哺乳动物;在另一个实施方式中,人类。在一个实施方式中,“患者”或“对象”是患有CLL或T-PLL的人类。在一个实施方式中,患者是患有组织学或细胞学证实的CLL或T-PLL的人类,包括在标准的抗癌疗法下仍有进展(或没能耐受)或对其来说,不存在标准的抗癌疗法的对象。在一个实施方式中,该患者是患有CLL或T-PLL的人类。在一个实施方式中,该患者是患有以染色体11q的全部或部分的缺失为特征的CLL或T-PLL的人类。在其他实施方式中,该CLL或T-PLL以染色体11q22的缺失为特征。在其他实施方式中,该CLL或T-PLL以编码ATM的基因的丧失或突变(包括双等位基因ATM突变)为特征。在仍然其他的实施方式中,该CLL或T-PLL以ATM表达或功能的丧失为特征。在一个实施方式中,该患者是患有以通过荧光原位杂交(FISH)或基因测序测得的染色体11q的全部或部分的缺失为特征的CLL或T-PLL的人类。在另一实施方式中,该患者是患有以通过FISH测得的编码ATM的基因的丧失为特征的CLL或T-PLL的人类。在另一实施方式中,该患者是患有以通过基因测序测得的编码ATM的基因的突变为特征的CLL或T-PLL的人类。在另一实施方式中,该患者是患有以通过免疫组织化学(IHC)或免疫印迹法测得的ATM表达的丧失为特征的CLL或T-PLL的人类。在另一实施方式中,该患者是患有以通过基因测序测得的,突变导致的ATM功能丧失为特征的CLL或T-PLL的人类。在一个实施方式中,该患者是患有CLL或T-PLL的人类,该CLL或T-PLL以如下为特征:染色体11q的全部或部分的缺失、编码ATM的基因的丧失或突变(包括双等位基因突变)、ATM表达或功能的丧失、IgVH的突变、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53的突变、失调的p53或Zap-70阳性。

[0091] 在某些实施方式中,CLL或T-PLL的治疗可以在用二氢吡嗪并-吡嗪化合物治疗之前、期间和/或之后,通过对循环血液细胞和/或皮肤活检中S6RP、4E-BP1和/或AKT的磷酸化的抑制得以评估。在其他实施方式中,CLL或T-PLL的治疗可以在用二氢吡嗪并-吡嗪化合物治疗之前、期间和/或之后,通过对皮肤样本和/或肿瘤活检/抽吸物中DNA-PK活性的抑制(例如通过对作为DNA损伤途径的生物标记的pDNA-PK S2056的量的评估)得以评估。在一个实施方式中,该皮肤样本通过UV光照射。在极端情况下,完全抑制在此被称为预防或化学预防。在这种情况下,术语“预防”包括完全防止临床上明显的CLL或T-PLL的发作或完全预防CLL或T-PLL的临床前明显阶段的发作或预防CLL或T-PLL的临床前明显阶段的发作。

[0092] 在某些实施方式中,CLL或T-PLL的治疗可使用如下所示的反应和终点定义,通过国际研讨会针对恶性淋巴瘤的标准(IWC)进行评估(见 Cheson BD,Pfistner B,Juweid, ME,等人Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma.J.Clin.Oncol:2007:(25) 579-586)。

应答	定义	节点块	脾, 肝	骨髓
CR	所有疾病证据的消失	(a) 治疗前 FDG-亲和或 PET 阳性;若呈 PET 阴性,则允许任何尺寸的块 (b)变化地 FDG-亲和或 PET 阴性; CT 后消退到正常尺寸	不可触知的, 结节消失	重复活检后渗入物被清理;若为形态学上不确定的,则免疫组织化学上应该是阴性的
PR	可测疾病的消退以及没有新的部位	高达6个最大显性块的 SPD \geq 50%的减小;其他节点的尺寸无增长 (a) 治疗前 FDG-亲和或 PET 阳性;之前受累部位处一种或多种 PET 阳性 (b)变化地 FDG-亲和或 PET 阴性; CT 后消退	节点的 SPD 的 \geq 50% 的减小 (对于单个结节,最大横径);肝或脾的尺寸无增长	若治疗前阳性则无关;应指明细胞类型
[0093] SD	未能实现 CR/PR 或 PD	(a)治疗前 FDG-亲和或 PET 阳性;之前病灶处 PET 阳性以及 CT 或 PET 后无新的部位 (b)变化地 FDG-亲和或 PET 阴性; CT 后之前病变的大小没有改变		
PD 或复发性疾病	任何新的病变或之前受累部位的始于最低点的达 \geq 50%的增长	任何轴上 \geq 1.5 cm 的新病变的出现,一个以上节点的 SPD 中 \geq 50%增长,或短轴上先前确定的 \geq 1 cm 节点的最长直径的 \geq 50%增长 若治疗前是 FDG-亲和淋巴瘤或 PET 阳性,则病变是 PET 阳性的。	任何之前病变的 SPD 中始于最低点的 \geq 50% 增长	新或复发受累

[0094] 缩写:CR,完全缓解;FDG,[^{18}F]氟脱氧葡萄糖;PET,正电子发射断层摄影术;CT,计算机断层扫描;PR,部分缓解;SPD,直径乘积之和;SD,稳定性疾病;PD,进行性疾病。

[0095]

终点	患者	定义	测量起点
主要 总生存期	全部	任何原因导致的死亡	进入研究
无进展生存期	全部	疾病进展或任何原因导致的死亡	进入研究
次要 无事件生存期	全部	治疗的失败或任何原因导致的死亡	进入研究
进展时间	全部	距离进展或因淋巴瘤死亡的时间	进入研究
无疾病生存期	CR	距离复发或因淋巴瘤或治疗的急性毒性而死亡的时间	反应入档
反应持续时间	CR 或 PR	距离复发或进展的时间	反应入档
淋巴瘤特异性生存期	全部	距离因淋巴瘤死亡的时间	进入研究
距离下一步处理的时间	全部	距离新处理的时间	初级处理结束

[0096] 缩写:CR,完全缓解;PR,部分缓解。

[0097] 在某些实施方式中,CLL或T-PLL的治疗可使用本文所示,尤其是如下的反应和终点定义,通过国际研讨会CLL指南进行评估(见Hallek M, Cheson BD,Catovsky D,等人 Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia:a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996guidelines.Blood, 2008; (111) 12:5446-5456) :

[0098]

参数	CR	PR	PD
A 组			
淋巴结病 [†]	无> 1.5 cm	减小≥ 50%	增大≥ 50%
肝肿大	无	减小≥ 50%	增大≥ 50%

[0099]

参数	CR	PR	PD
脾肿大	无	减小 $\geq 50\%$	增大 $\geq 50\%$
血淋巴细胞	$< 4000/\mu\text{L}$	始自基线减小 $\geq 50\%$	超过基线增大 $\geq 50\%$
骨髓 [‡]	正常细胞, $< 30\%$ 淋巴细胞, 无 B 淋巴小结。 低增生骨髓定义 CRi (5.1.6)。	骨髓渗入物或 B-淋巴小结的 50%减少	
B 组			
血小板计数	$> 100\,000/\mu\text{L}$	$> 100\,000/\mu\text{L}$ 或超过基线增大 $\geq 50\%$	CLL 继发性始自基线 $\geq 50\%$ 的减小
血红蛋白	$> 11.0\text{ g/dL}$	$> 11\text{ g/dL}$ 或超过基线增大 $\geq 50\%$	CLL 继发性始自基线 $> 2\text{ g/dL}$ 的减小
中性粒细胞 [‡]	$> 1500/\mu\text{L}$	$> 1500/\mu\text{L}$ 或超过基线 $> 50\%$ 改善	

[0100] A组标准定义肿瘤负荷;B组标准定义造血系统(或骨髓)的功能。CR(完全缓解):得满足所有标准,并且患者得缺乏与疾病相关的全身症状;PR(部分缓解):得满足A组的至少两个标准加B组的一个标准;SD是无疾病进展(PD)并未能实现至少一个PR;PD:得满足A组或B组的至少一个上述标准。多个淋巴结乘积的总和(如在临床试验中通过CT扫描,或在一般的实践中通过体检得以评价)。对于一些反应类别,这些参数是不相关的。

[0101] 在一个实施方式中,CLL或T-PLL的终点是临床益处的证据。临床益处可以反映生活质量的改善;或患者症状、输血需求、频繁的感染、或其它参数的减少。在此终点中也可以使用距离CLL-或T-PLL相关症状的再现或进展的时间。

[0102] 在某些实施方式中,CLL或T-PLL的治疗可以在用TOR激酶抑制剂(例如二氢吡嗪并-吡嗪化合物)治疗之前,期间和/或之后,通过抑制循环血液和/或肿瘤细胞;和/或皮肤活检或肿瘤活检/抽吸物中S6RP、4E-BP1、AKT和/或DNA-PK的磷酸化得以评估。例如,评估B细胞、T细胞和/或单核细胞中对S6RP、4E-BP1、AKT和/或DNA-PK的磷酸化的抑制。

[0103] 在其他实施方式中,CLL或T-PLL的治疗可以在TOR激酶抑制剂(例如二氢吡嗪并-吡嗪化合物)治疗之前,期间和/或之后,通过对皮肤样本和/或肿瘤活检/抽吸物中DNA-PK活性的抑制(例如通过对作为DNA损伤途径的生物标记的pDNA-PK S2056的量的评估)得以评估。在一个实施方式中,该皮肤样本通过UV光照射。

[0104] 在极端情况下,完全抑制在此被称为预防或化学预防。在这种情况下,术语“预防”包括完全防止临床上明显的CLL或T-PLL的发作或预防CLL或T-PLL的临床前明显阶段的发

作。预防转化为恶性细胞或阻滞或逆转恶变前细胞进展为恶性细胞也意在由该定义所涵盖。这包括对具有罹患CLL 或T-PLL的风险的那些患者的预防性治疗。

[0105] 4.2附图概述

[0106] 图1A提供了化合物1和依托泊苷对CLL细胞的毒性。

[0107] 图1B提供了化合物1和依托泊苷对ATM缺陷CLL细胞的毒性。

[0108] 图2A提供了如通过细胞凋亡的诱导测量的,化合物1对IgVH突变的 CLL的毒性。

[0109] 图2B提供了如通过细胞凋亡的诱导测量的,化合物1对IgVH未突变的CLL的毒性。

[0110] 图2C提供了如通过细胞凋亡的诱导测量的,化合物1对p53功能失调的CLL的毒性。

[0111] 图2D提供了如通过细胞凋亡的诱导测量的,化合物1对ATM突变的 CLL的毒性。

[0112] 图2E提供了如通过细胞凋亡的诱导测量的,化合物1对IgVH突变的 CLL的毒性。

[0113] 图2F提供了如通过细胞凋亡的诱导测量的,化合物1对IgVH未突变的CLL的毒性。

[0114] 图2G提供了如通过细胞凋亡的诱导测量的,化合物1对ATM突变的 CLL的毒性。

[0115] 图2H提供了如通过细胞凋亡的诱导测量的,化合物1对p53功能失调的CLL的毒性。

[0116] 图3:化合物1诱导的细胞毒性是不依赖于p53以及依赖于半胱天冬酶的。A) 通过RT-MLPA测量经1 μ M化合物1处理24小时或或不经该处理的CLL细胞中促/抗凋亡调节剂的mRNA水平(右侧小图。用5Gy照射CLL 细胞作为阳性对照(左侧小图)。B) 用20 μ M的QVD或5mM的NAC 并用浓度逐增的化合物1将CLL细胞培养48小时。使用DiOC6/PI染色法通过流式细胞术测量细胞凋亡水平以及计算具体的细胞凋亡。结果显示为平均值 \pm SEM。

[0117] 图4:经1 μ M化合物1预处理的CLL细胞用 α IgM刺激以及被允许粘附到包覆纤连蛋白的表面(n=5)。图表表示为归一化的平均值 \pm SEM(100%=没有抑制剂的受刺激细胞)。*0.01 \leq P<0.05;**0.001 \leq P<0.01(配对单样本T检验)(n=5)。

[0118] 图5:通过化合物1阻断mTOR途径。A) 在1 μ M化合物1的存在或不存在下培养CLL细胞达2小时。用探针对蛋白质裂解物进行磷酸S6和肌动蛋白的探测,以加载对照物。显示了来自三个代表性CLL样本的印迹,总共对五个进行了分析。B) 在100,500或1000nM的化合物1的存在或不存在下于3T3或表达CD40L的3T3细胞上将CLL细胞培养达72小时。用探针对印迹进行p-Akt(Thr308)、p-Akt(Ser473)、p-S6、p-4EBP1和肌动蛋白的探测,以加载对照物。显示了来自两个代表性CLL样本的印迹,总共对四个进行了分析。

[0119] 图6:化合物1阻断对CLL细胞的CD40介导的活化。在1 μ M的化合物1的存在或不存在下于表达CD40L的成纤维细胞上培养CLL细胞达3天。A,B) 通过FACS分析评估母细胞形成以及结果表示为平均值 \pm SEM。*0.01 \leq P<0.05;**0.001 \leq P<0.01;***p<0.001(配对单样本T检验)C) 通过流式细胞术对CLL细胞进行了CD95(Fas)、CD44、CD54(ICAM)和CD58(LFA-3)的表面表达的检测。结果显示为平均值 \pm SEM(n=6)。

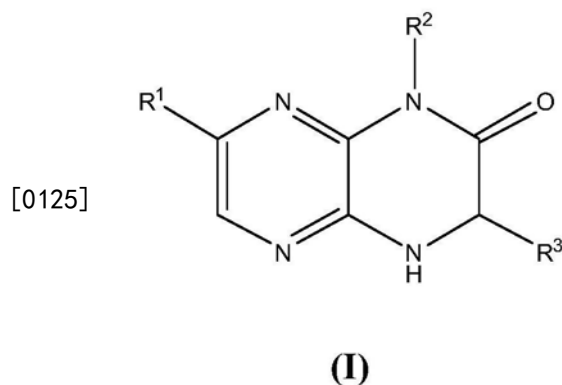
[0120] 图7:将CLL细胞在表达CD40L的成纤维细胞上培养并用1 μ M化合物1共处理达3天。A) 通过DiOC6/PI染色法评估细胞凋亡以及结果显示为平均值 \pm SEM(n=7)。*0.01 \leq P<0.05;**0.001 \leq P<0.01;***P<0.001(配对T检验)。B) 3天之后,进行氟达拉滨灵敏度测定。细胞凋亡通过DiOC6/PI染色法得以评估以及特异性细胞凋亡显示为平均值 \pm SEM(n=7)。*0.01 \leq P<0.05;**0.001 \leq P<0.01(配对T检验)C) 通过RT-MLPA(n=6)测量CLL细胞中促/抗凋亡调节剂的mRNA水平。D) 用探针对蛋白质裂解物进行Bim和肌动蛋白的探测,以加载对照物。显示了来自两个代表性CLL样本的印迹,总共对四个进行了分析。

[0121] 图8:化合物1完全阻断了CLL细胞的增殖。A) 用(蓝线)或不用(红线) IL-21在表达CD40L的成纤维细胞上培养以及用1 μ M化合物1(绿线)共处理CFSE标记的CLL细胞。4天后,通过FACS测量CFSE。结果显示为2位患者的代表性直方图。B) 用FlowJo程序计算分裂指数。结果显示为平均值 \pm SEM(n=11)。 $*0.01 \leq P < 0.05$; $**0.001 \leq P < 0.01$ (配对T检验)。

[0122] 4.3二氢吡嗪并-吡嗪化合物

[0123] 本文提供的化合物是TOR激酶抑制剂,一般称为“二氢吡嗪并-吡嗪类”或“二氢吡嗪并-吡嗪化合物”。在一个方面,该TOR激酶抑制剂不包括雷帕霉素或雷帕霉素类似物(rapalog)。

[0124] 在一个实施方式中,该二氢吡嗪并-吡嗪化合物包括具有下式(I)的化合物:



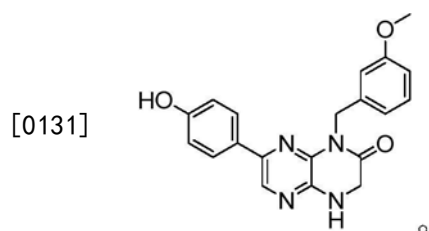
[0126] 及其药学上可接受的盐、包合物、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、前药、代谢物和同位素体,其中:

[0127] R^1 是被取代或未被取代的 C_{1-8} 烷基、被取代或未被取代的芳基、被取代或未被取代的环烷基、被取代或未被取代的杂环基或者被取代或未被取代的杂环基烷基;

[0128] R^2 是H、被取代或未被取代的 C_{1-8} 烷基、被取代或未被取代的环烷基、被取代或未被取代的杂环基、被取代或未被取代的杂环基烷基、被取代或未被取代的芳烷基或者被取代或未被取代的环烷基烷基;

[0129] R^3 是H或者被取代或未被取代的 C_{1-8} 烷基,

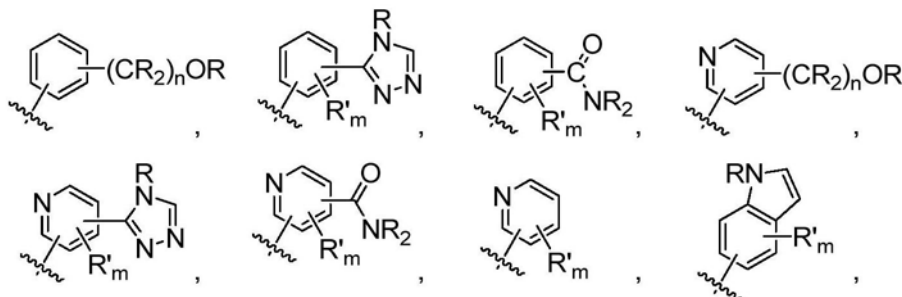
[0130] 其中在某些实施方式中,该二氢吡嗪并-吡嗪化合物不包含如下描述的 7-(4-羟基苯基)-1-(3-甲氧基苯甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮:



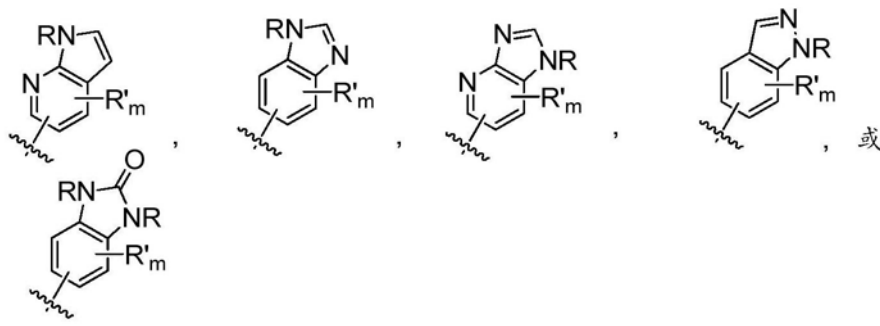
[0132] 在式(I)的化合物的一些实施方式中, R^1 是被取代或未被取代的芳基或者被取代或未被取代的杂芳基。例如, R^1 是苯基、吡啶基、嘧啶基、苯并咪唑基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、吲唑基、吲哚基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶基或吡唑基,每种可选地是被取代的。在一些实施方式中, R^1 是用独立地选自被取代或未被取代的 C_{1-8} 烷基(例如,甲基)、被取代或未被取代的杂环基(例如,被取代或未被取代的三唑基或吡唑基)、氨基、卤素(例如,氟)、氰基、羟基烷基和羟基的一

种或多种取代基取代的苯基。在其他实施方式中, R^1 是用独立地选自被取代或未被取代的 C_{1-8} 烷基 (例如, 甲基)、被取代或未被取代的杂环基 (例如, 被取代或未被取代的三唑基)、卤素、氨基、羰基、氰基、羟基烷基 (例如, 羟基丙基)、 $-OR$ 以及 $-NR_2$ 的一种或多种取代基取代的吡啶基, 其中每个 R 独立地为 H 或者被取代或未被取代的 C_{1-4} 烷基。在一些实施方式中, R^1 是可选地用独立地选自被取代或未被取代的 C_{1-8} 烷基以及 $-NR_2$ 的一种或多种取代基取代的 $1H$ -吡咯并 $[2,3-b]$ 吡啶基或苯并咪唑基, 其中 R 独立地为 H 或者被取代或未被取代的 C_{1-4} 烷基。

[0133] 在一些实施方式中, R^1 是

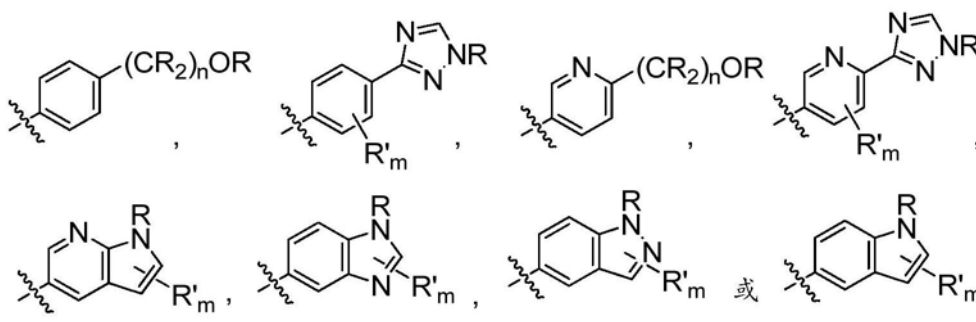


[0134]



[0135] 其中 R 在各个情况下独立地为 H 或者被取代或未被取代的 C_{1-4} 烷基 (例如, 甲基); R' 在各个情况下独立地为被取代或未被取代的 C_{1-4} 烷基 (例如, 甲基)、卤素 (例如、氟代)、氰基、 $-OR$ 或 $-NR_2$; m 是 $0-3$; 以及 n 是 $0-3$ 。本领域技术人员应当理解的是, 任何取代基 R' 可以被结合到稠环系统中任何环的任何合适的原子。

[0136] 在式 (I) 的化合物的一些实施方式中, R^1 是



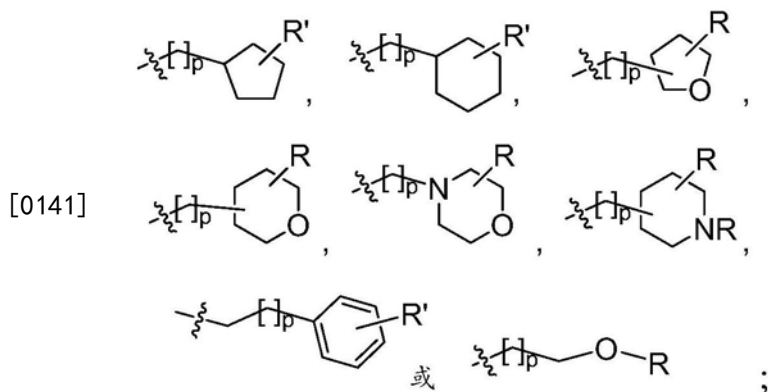
[0137]

[0138] 其中 R 在各个情况下独立地为 H 或者被取代或未被取代的 C_{1-4} 烷基; R' 在各个情况下独立地为被取代或未被取代的 C_{1-4} 烷基、卤素、氰基、 $-OR$ 或 $-NR_2$; m 是 $0-3$; 以及 n 是 $0-3$ 。

[0139] 在式 (I) 的化合物的一些实施方式中, R^2 是 H 、被取代或未被取代的 C_{1-8} 烷基、被取代或未被取代的环烷基、被取代或未被取代的杂环基、被取代或未被取代的 C_{1-4} 烷基-杂环基、被取代或未被取代的 C_{1-4} 烷基-芳基或者被取代或未被取代的 C_{1-4} 烷基-环烷基。例如, R^2 是 H 、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、环戊基、

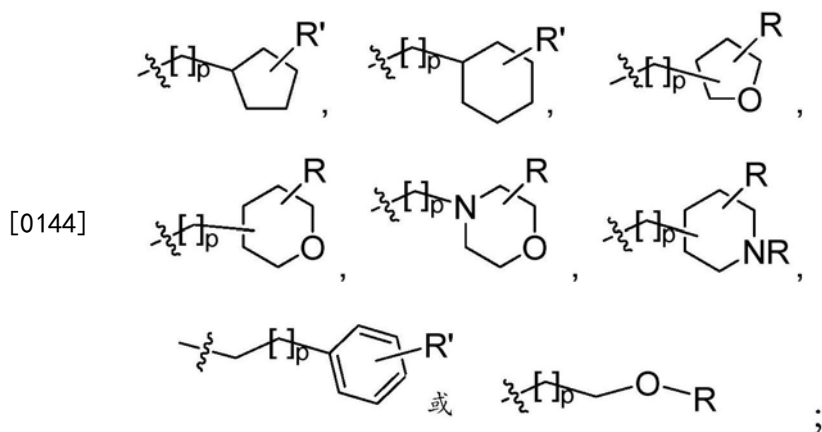
环己基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、(C₁₋₄烷基)-苯基、(C₁₋₄烷基)-环丙基、(C₁₋₄烷基)-环丁基、(C₁₋₄烷基)-环戊基、(C₁₋₄烷基)-环己基、(C₁₋₄烷基)-吡咯烷基、(C₁₋₄烷基)-哌啶基、(C₁₋₄烷基)-哌嗪基、(C₁₋₄烷基)-吗啉基、(C₁₋₄烷基)-四氢呋喃基或(C₁₋₄烷基)-四氢吡喃基,每种可选地是被取代的。

[0140] 在其他实施方式中, R²是H, C₁₋₄烷基, (C₁₋₄烷基) (OR),



[0142] 其中R在各个情况下独立地为H或者被取代或未被取代的C₁₋₄烷基(例如, 甲基); R'在各个情况下独立地为H、-OR、氰基或者被取代或未被取代的C₁₋₄烷基(例如, 甲基); 以及p是0-3。

[0143] 在式(I)的化合物的其他实施方式中, R²是H, C₁₋₄烷基, (C₁₋₄烷基) (OR),



[0145] 其中R在各个情况下独立地为H或者被取代或未被取代的C₁₋₂烷基; R'在各个情况下独立地为H、-OR、氰基或被取代或未被取代的C₁₋₂烷基; 以及p是0-1。

[0146] 在式(I)的化合物的其他实施方式中, R³是H。

[0147] 在本文所述的一些这类实施方式中, R¹是被取代或未被取代的芳基或者被取代或未被取代的杂芳基。例如, R¹是苯基、吡啶基、嘧啶基、苯并咪唑基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、吲唑基、吲哚基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基、吡啶基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶基或吡唑基, 每种可选地是被取代的。在一些实施方式中, R¹是用独立地选自被取代或未被取代的C₁₋₈烷基、被取代或未被取代的杂环基、氨基、卤素、氰基、羟基烷基以及羟基的一种或多种取代基取代的苯基。在其他实施方式中, R¹是用独立地选自C₁₋₈烷基、被取代或未被取代的杂环基、卤素、氨基、氰基、羟基烷基、-OR以及-NR₂的一种或多种取代基取代的吡啶基, 其中每个R独立地是H或者被取代或未被取代的C₁₋₄烷基。在仍然其他实施方式中, R¹是可选地用独立地选自被取代或未被取代的C₁₋₈烷基以及-NR₂的一

种或多种取代基取代的1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基或苯并咪唑基,其中R独立地为H或者被取代或未被取代的C₁₋₄烷基。

[0148] 在式(I)的化合物的一个实施方式中,R¹是苯基、吡啶基、嘧啶基、苯并咪唑基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、呋唑基或咪唑基,每种可选地是被取代的。在一些这类实施方式中,R¹是用独立地选自被取代或未被取代的C₁₋₈烷基、被取代或未被取代的杂环基(例如,被取代或未被取代的三唑基)或卤素的一种或多种取代基取代的苯基。在一些其他这类实施方式中,R¹是用独立地选自被取代或未被取代的C₁₋₈烷基、被取代或未被取代的杂环基(例如,被取代或未被取代的三唑基)、卤素、氨基羰基、羟基烷基、-OR 以及-NR₂的一种或多种取代基取代的吡啶基,其中每个R独立地为H或者被取代或未被取代的C₁₋₄烷基。在一些其他这类实施方式中,R¹是可选地用独立地选自被取代或未被取代的C₁₋₈烷基以及-NR₂的一种或多种取代基取代的1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基或苯并咪唑基,其中R独立地为H或者被取代或未被取代的C₁₋₄烷基。

[0149] 在式(I)的化合物的一些实施方式中,R²是H、被取代或未被取代的 C₁₋₈烷基、被取代或未被取代的环烷基、被取代或未被取代的C₁₋₄烷基-杂环基、被取代或未被取代的C₁₋₄烷基-芳基或被取代或未被取代的C₁₋₄烷基-环烷基。在一些这类实施方式中,R²是H、甲基、乙基、异丙基、环己基、(C₁₋₄烷基)-苯基、(C₁₋₄烷基)环己基或(C₁₋₄烷基)-四氢吡喃基,每种可选地是被取代的。

[0150] 在R²的一些这类实施方式中,R¹是苯基、吡啶基、嘧啶基、苯并咪唑基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、呋唑基或咪唑基,每种可选地是被取代的。例如,R¹是用独立地选自被取代或未被取代的C₁₋₈烷基、被取代或未被取代的杂环基(例如,被取代或未被取代的三唑基)或卤素的一种或多种取代基取代的苯基。在一些其他这类实施方式中,R¹是用独立地选自被取代或未被取代的C₁₋₈烷基、被取代或未被取代的杂环基(例如,被取代或未被取代的三唑基)、卤素、氨基羰基、羟基烷基、-OR和-NR₂一种或多种取代基取代的吡啶基,其中每个R独立地为H或被取代或未被取代的C₁₋₄烷基。

[0151] 在某些实施方式中,式(I)的化合物具有本文阐明的R¹基团和本文阐明的R²基团。

[0152] 在式(I)的化合物的一些实施方式中,该化合物抑制TOR激酶。在式(I)的化合物的其他实施方式中,该化合物抑制DNA-PK。在式(I)的化合物的某些实施方式中,该化合物抑制TOR激酶和DNA-PK两者。

[0153] 在式(I)的化合物的一些实施方式中,浓度为10μM的化合物抑制TOR 激酶、DNA-PK、PI3K或其组合达至少约50%。在任何合适的测定系统中,式(I)的化合物可能显示是如上激酶的抑制剂。

[0154] 式(I)的代表性二氢吡嗪并-吡嗪化合物包括:

[0155] 7-(5-氟代-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-((反式-4-甲氧基环己基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0156] 7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(顺式-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0157] 7-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0158] 7-(5-氟代-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-((顺式-4-甲氧基环己基)

甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0159] 1-乙基-7-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0160] 7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-((顺式-4-甲氧基环己基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0161] 7-(1H-苯并[d]咪唑-4-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0162] 7-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0163] 7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-((反式-4-甲氧基环己基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0164] 7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-((反式-4-羟基环己基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0165] 7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(顺式-4-羟基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0166] 7-(5-氟代-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(顺式-4-羟基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0167] 7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0168] 7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0169] 7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-乙基-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0170] 7-(5-氟代-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-((顺式-4-羟基环己基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0171] 7-(5-氟代-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0172] 7-(1H-咪唑-4-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0173] 7-(5-氟代-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-((反式-4-羟基环己基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0174] 7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-((顺式-4-羟基环己基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0175] 7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(反式-4-羟基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0176] 7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(反式-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0177] 7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-异丙基-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

- [0178] 7-(5-氟代-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(反式-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0179] 7-(5-氟代-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(反式-4-羟基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0180] 7-(5-氟代-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0181] 7-(5-氟代-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-异丙基-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0182] 1-乙基-7-(5-氟代-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0183] 7-(2-羟基吡啶-4-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0184] 1-异丙基-7-(4-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0185] 5-(8-异丙基-7-氧代-5,6,7,8-四氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2-基)-4-甲基吡啶酰胺;
- [0186] 7-(1H-吡啶-4-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0187] 7-(2-氨基嘧啶-5-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0188] 7-(2-氨基吡啶-4-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0189] 7-(6-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0190] 7-(6-羟基吡啶-3-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0191] 7-(4-(1H-吡啶-3-基)苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0192] 7-(吡啶-3-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0193] 7-(1H-吡啶-4-基)-1-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0194] 7-(1H-吡啶-6-基)-1-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0195] 7-(嘧啶-5-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0196] 7-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0197] 1-(2-甲氧基乙基)-7-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0198] 1-乙基-7-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-

酮;

[0199] 1-乙基-7-(1H-吡啶-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0200] 7-(吡啶-4-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0201] 7-(6-氨基吡啶-3-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0202] 1-甲基-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0203] 2-(2-羟基丙烷-2-基)-5-(8-(反式-4-甲氧基环己基)-7-氧代-5,6,7,8-四氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2-基)吡啶1-氧化物;

[0204] 4-甲基-5-(7-氧代-8-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-5,6,7,8-四氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2-基)吡啶酰胺;

[0205] 5-(8-((顺式-4-甲氧基环己基)甲基)-7-氧代-5,6,7,8-四氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2-基)-4-甲基吡啶酰胺;

[0206] 7-(1H-吡啶-4-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0207] 1-(反式-4-甲氧基环己基)-7-(4-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0208] 3-((7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-2-氧代-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-1(2H)-基)甲基)苄腈;

[0209] 1-((反式-4-甲氧基环己基)甲基)-7-(4-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0210] 3-(7-氧代-8-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-5,6,7,8-四氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2-基)苯甲酰胺;

[0211] 5-(8-((反式-4-甲氧基环己基)甲基)-7-氧代-5,6,7,8-四氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2-基)-4-甲基吡啶酰胺;

[0212] 3-((7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-2-氧代-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-1(2H)-基)甲基)苄腈;

[0213] 7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-((1R,3R)-3-甲氧基环戊基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0214] 7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-((1S,3R)-3-甲氧基环戊基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0215] 7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-((1S,3S)-3-甲氧基环戊基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0216] 7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-((1R,3S)-3-甲氧基环戊基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0217] 7-(1H-吡啶-6-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0218] 7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(2-吗啉代乙基)-3,4-二氢

吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0219] 1-(反式-4-羟基环己基)-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0220] 1-(顺式-4-羟基环己基)-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0221] 7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-吗啉代乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0222] 1-异丙基-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0223] 7-(1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0224] 1-((顺式-4-甲氧基环己基)甲基)-7-(2-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0225] 1-(反式-4-羟基环己基)-7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0226] 1-(顺式-4-羟基环己基)-7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0227] 4-(7-氧代-8-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-5,6,7,8-四氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2-基)苯甲酰胺;

[0228] 7-(1H-吡咯-5-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0229] 7-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0230] 7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0231] 1-((1S,3R)-3-甲氧基环戊基)-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0232] 1-((1R,3R)-3-甲氧基环戊基)-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0233] 1-((1R,3S)-3-甲氧基环戊基)-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0234] 1-((1S,3S)-3-甲氧基环戊基)-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0235] 7-(1H-吡咯-5-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0236] 1-乙基-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0237] 7-(1H-吡咯-6-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

- [0238] 7-(4-(2-羟基丙烷-2-基)苯基)-1-(反式-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0239] 7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0240] 1-((反式-4-甲氧基环己基)甲基)-7-(2-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0241] 7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-((顺式-4-甲氧基环己基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0242] 1-(2-甲氧基乙基)-7-(4-甲基-2-(甲基氨基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0243] 7-(7-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0244] 7-(2-甲基-4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0245] 1-(2-甲氧基乙基)-7-(4-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0246] 1-苯甲基-7-(2-甲基-4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0247] 7-(3-氟代-4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0248] 7-(3-氟代-4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0249] 7-(3-氟代-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0250] 1-(反式-4-甲氧基环己基)-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0251] 7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-(反式-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0252] 7-(5-氟代-2-甲基-4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0253] 7-(3-氟代-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0254] 1-(2-甲氧基乙基)-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0255] 7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式-4-甲氧基环己基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0256] 1-(环戊基甲基)-7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0257] 7-(4-(2-羟基丙烷-2-基)苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡

嗪-2(1H)-酮;

[0258] (S)-7-(6-(1-羟基乙基)吡啶-3-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0259] (R)-7-(6-(1-羟基乙基)吡啶-3-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0260] 7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0261] 7-(4-(2-羟基丙烷-2-基)苯基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0262] 7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-(4-(三氟代甲基)苯甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0263] 7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-(3-(三氟代甲基)苯甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0264] 7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0265] 7-(4-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0266] 7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0267] 7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0268] 7-(4-甲基-2-(甲基氨基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0269] 7-(2-氨基-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0270] 7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0271] (R)-7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-3-甲基-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0272] (S)-7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-3-甲基-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0273] 7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-3,3-二甲基-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0274] 7-(2-氨基-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0275] 7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0276] 7-(2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0277] 7-(4-(1H-1,2,4-三唑-5-基)苯基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0278] 1-(1-羟基丙烷-2-基)-7-(2-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;以及

[0279] 1-(2-羟基乙基)-7-(2-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮,及其药学上可接受的盐、包合物、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、前药、代谢物和同位素体。

[0280] 4.4制造二氢吡嗪并-吡嗪化合物的方法

[0281] 该二氢吡嗪并-吡嗪化合物可以通过标准、公知的合成方法获得,见,例如, March, J. Advanced Organic Chemistry; Reactions Mechanisms, and Structure, 4th ed., 1992。因此,可用于制备式(I)的化合物及其中间体的起始原料是可商购的或可以用已知的合成方法和试剂由可商购的原料制备。

[0282] 用于制备式(I)的化合物的具体方法被披露于发布于2012年2月7日的美国专利号8,110,578和发布于2013年10月29日的美国专利号8,569,494,其各自以引用方式被整体并入本文。

[0283] 4.5使用方法

[0284] 在某些实施方式中,本文提供了用于治疗或管制CLL的方法。在其他实施方式中,本文提供用于治疗或管制T-PLL的方法。

[0285] 在一个实施方式中,该CLL是化疗抗性的。在另一实施方式中,该CLL是依托泊苷抗性的。在其他实施方式中,该CLL以CLL的小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)变体为特征。

[0286] 在一个实施方式中,该T-PLL是化疗抗性的。在另一实施方式中,该T-PLL是依托泊苷抗性的。

[0287] 在一个实施方式中,该CLL是IgVH突变的CLL。在一个实施方式中,该CLL是IgVH未突变的CLL。在一个实施方式中,该CLL是p53/ATM野生型CLL。在一个实施方式中,该CLL是p53突变的CLL。在一个实施方式中,该CLL是p53功能失调的CLL。

[0288] 在一个实施方式中,该T-PLL是IgVH突变的T-PLL。在一个实施方式中,该T-PLL是IgVH未突变的T-PLL。在一个实施方式中,该T-PLL是p53/ATM野生型T-PLL。在一个实施方式中,该T-PLL是p53突变的T-PLL。在一个实施方式中,该T-PLL是p53功能失调的T-PLL。

[0289] 在某些实施方式中,该CLL以如下为特征:染色体11q的全部或部分的缺失、编码ATM的基因的丧失或突变、ATM表达或功能的丧失、IgVH的突变、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53的突变、失调的p53或Zap-70阳性。在一个实施方式中,该CLL以Zap-70阳性为特征。

[0290] 在某些实施方式中,该T-PLL以如下为特征:染色体11q的全部或部分的缺失、编码ATM的基因的丧失或突变、ATM表达或功能的丧失、IgVH的突变、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53的突变、失调的p53或Zap-70阳性。在一个实施方式中,该T-PLL以Zap-70阳性为特征。

[0291] 在一个实施方式中,该CLL以染色体11q的全部或部分的缺失为特征。在其他实施方式中,该CLL以染色体11q22的缺失为特征。在其他实施方式中,该CLL以编码ATM的基因的丧失或突变为特征。在一些这类实施方式中,该突变是双等位基因的。在仍然其他的实施方

式中,该CLL以 ATM表达或功能的丧失为特征。在一个实施方式中,该CLL以通过荧光原位杂交(FISH)或基因测序测得的染色体11q的全部或部分的缺失为特征。在另一实施方式中,该CLL以通过FISH测得的编码ATM的基因的丧失为特征。在另一实施方式中,该CLL以通过基因测序测得的编码ATM 的基因的突变为特征。在另一实施方式中,该CLL以通过免疫组织化学(IHC)或免疫印迹法测得的ATM表达的丧失为特征。在另一实施方式中,该CLL以通过基因测序测得的突变导致的ATM功能丧失为特征。

[0292] 在一个实施方式中,该T-PLL以染色体11q的全部或部分的缺失为特征。在其他实施方式中,该T-PLL以染色体11q22的缺失为特征。在其他实施方式中,该T-PLL以编码ATM的基因的丧失或突变为特征。在一些这类实施方式中,该突变是双等位基因的。在仍然其他的实施方式中,该 T-PLL以ATM表达或功能的丧失为特征。在一个实施方式中,该T-PLL 以通过荧光原位杂交(FISH)或基因测序测得的染色体11q的全部或部分的缺失为特征。在另一实施方式中,该T-PLL以通过FISH测得的编码 ATM的基因的丧失为特征。在另一实施方式中,该T-PLL以通过基因测序测得的编码ATM的基因的突变为特征。在另一实施方式中,该T-PLL以通过免疫组织化学(IHC)或免疫印迹法测得的ATM表达的丧失为特征。在另一实施方式中,该T-PLL以通过基因测序测得的突变导致的ATM功能丧失为特征。

[0293] 在某些实施方式中,二氢吡嗪并-吡嗪化合物被施用至患有局部晚期、复发或转移性、复发或难治性CLL或T-PLL的患者。在另一实施方式中,二氢吡嗪并-吡嗪化合物被施用至已经接受至少一种在先治疗技术的CLL 或T-PLL患者。

[0294] 在某些实施方式中,二氢吡嗪并-吡嗪化合物被施用至患有局部晚期、复发或转移性CLL以及不适合治愈性手术切除的患者,该CLL以如下为特征:染色体11q的全部或部分的缺失、编码ATM的基因的丧失或突变、ATM表达或功能的丧失、IgVH的突变、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53的突变、失调的p53或Zap-70阳性。在一个实施方式中,该CLL以 Zap-70阳性为特征。在一些实施方式中,二氢吡嗪并-吡嗪化合物被施用至已经接受以铂为基础的至少一种在先化疗技术的CLL患者,该CLL以如下为特征:染色体11q的全部或部分的缺失、编码ATM的基因的丧失或突变、ATM表达或功能的丧失、IgVH的突变、野生型IgVH、野生型p53/ATM 、p53的突变、失调的p53或Zap-70阳性。在一些实施方式中,二氢吡嗪并-吡嗪化合物被施用至显示DNA-PK过表达的CLL患者,该CLL以如下为特征:染色体11q的全部或部分的缺失、编码ATM的基因的丧失或突变、ATM表达或功能的丧失、IgVH的突变、野生型IgVH、野生型p53/ATM 、p53的突变、失调的p53或Zap-70阳性。

[0295] 在某些实施方式中,二氢吡嗪并-吡嗪化合物被施用至患有局部晚期、复发或转移性T-PLL以及不适合治愈性手术切除的患者,该T-PLL以如下为特征:染色体11q的全部或部分的缺失、编码ATM的基因的丧失或突变、ATM表达或功能的丧失、IgVH的突变、野生型IgVH、野生型p53/ATM 、p53的突变、失调的p53或Zap-70阳性。在一个实施方式中,该T-PLL 以Zap-70阳性为特征。在一些实施方式中,二氢吡嗪并-吡嗪化合物被施用至已经接受以铂为基础的至少一种在先化疗技术的T-PLL患者,该 T-PLL以如下为特征:染色体11q的全部或部分的缺失、编码ATM的基因的丧失或突变、ATM表达或功能的丧失、IgVH的突变、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53的突变、失调的p53或Zap-70阳性。在一些实施方式中,二氢吡嗪并-吡嗪化合物被施用至显示DNA-PK过表达的T-PLL患者,该T-PLL以如下为特征:染色体11q的全部或部分的缺失、编码ATM的基因的丧失或突变、ATM表达或功能的丧失、IgVH的突

变、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53的突变、失调的p53或Zap-70阳性。

[0296] 在某些实施方式中,本文提供用于在CLL患者体内实现完全应答、部分应答或稳定的疾病的慢性淋巴细胞白血病的国际研讨会(IWCLL)应答定义的方法,其包括向所述患者施用有效量的二氢吡嗪并-吡嗪化合物。在某些实施方式中,本文提供用于在T-PLL患者体内实现完全应答、部分应答或稳定的疾病的慢性淋巴细胞白血病的国际研讨会(IWCLL)应答定义的方法,其包括向所述患者施用有效量的二氢吡嗪并-吡嗪化合物。

[0297] 在一些实施方式中,本文提供用于在CLL患者体内实现完全应答、部分应答或稳定的疾病的慢性淋巴细胞白血病(IWCLL)应答定义的国际研讨会的方法,该CLL以如下为特征:染色体11q的全部或部分的缺失、编码ATM的基因的丧失或突变、ATM表达或功能的丧失、IgVH的突变、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53的突变、失调的p53或Zap-70阳性,该方法包括向所述患者施用有效量的二氢吡嗪并-吡嗪化合物。在一些实施方式中,本文提供用于在T-PLL患者体内实现完全应答、部分应答或稳定的疾病的慢性淋巴细胞白血病的国际研讨会(IWCLL)应答定义的方法,该T-PLL以如下为特征:染色体11q的全部或部分的缺失、编码ATM的基因的丧失或突变、ATM表达或功能的丧失、IgVH的突变、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53的突变、失调的p53或Zap-70阳性,该方法包括向所述患者施用有效量的二氢吡嗪并-吡嗪化合物。

[0298] 在某些实施方式中,本文提供用于在CLL患者体内实现完全应答、部分应答或稳定的疾病的国家癌症研究所赞助的慢性淋巴细胞白血病工作组(NCI-WG CLL)应答定义的方法,其包括向所述患者施用有效量的二氢吡嗪并-吡嗪化合物。在某些实施方式中,本文提供用于在T-PLL患者体内实现完全应答、部分应答或稳定的疾病的国家癌症研究所赞助的慢性淋巴细胞白血病工作组(NCI-WG CLL)应答定义的方法,其包括向所述患者施用有效量的二氢吡嗪并-吡嗪化合物。

[0299] 在某些实施方式中,本文提供用于在CLL患者体内实现完全应答、部分应答或稳定的疾病的国家癌症研究所赞助的慢性淋巴细胞白血病工作组(NCI-WG CLL)应答定义的方法,该CLL以如下为特征:染色体11q的全部或部分的缺失、编码ATM的基因的丧失或突变、ATM表达或功能的丧失、IgVH的突变、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53的突变、失调的p53或Zap-70阳性,该方法包括向所述患者施用有效量的二氢吡嗪并-吡嗪化合物。

[0300] 在某些实施方式中,本文提供用于在T-PLL患者体内实现完全应答、部分应答或稳定的疾病的国家癌症研究所赞助的慢性淋巴细胞白血病工作组(NCI-WG CLL)应答定义的方法,该T-PLL以如下为特征:染色体11q的全部或部分的缺失、编码ATM的基因的丧失或突变、ATM表达或功能的丧失、IgVH的突变、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53的突变、失调的p53或Zap-70阳性,该方法包括向所述患者施用有效量的二氢吡嗪并-吡嗪化合物。

[0301] 在某些实施方式中,本文提供用于治疗CLL的方法,其包括向CLL患者施用有效量的二氢吡嗪并-吡嗪化合物,其中该治疗导致对如下一一种或多种的抑制:疾病进展、增加的疾病进展时间(TTP)、增加的总生存期(OS)、增加的无进展生存期(PFS)、增加的无事件生存期、增加的无疾病生存期、增加的响应持续时间、增加的淋巴瘤特异性生存期和/或距离下一步处理的增加时间。

[0302] 在某些实施方式中,本文提供用于治疗T-PLL的方法,其包括向T-PLL患者施用有效量的二氢吡嗪并-吡嗪化合物,其中该治疗导致对如下一一种或多种的抑制:疾病进展、增

加的疾病进展时间 (TTP)、增加的总生存期 (OS)、增加的无进展生存期 (PFS)、增加的无事件生存期、增加的无疾病生存期、增加的响应持续时间、增加的淋巴瘤特异性生存期和/或距离下一步处理的增加时间。

[0303] 在一些实施方式中,本文提供用于治疗CLL的方法,该CLL以如下为特征:染色体11q的全部或部分的缺失、编码ATM的基因的丧失或突变、ATM表达或功能的丧失、IgVH的突变、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53的突变、失调的p53或Zap-70阳性,该方法包括向CLL患者施用有效量的二氢吡嗪并-吡嗪化合物,其中该治疗导致对如下一种或多种的抑制:疾病进展、增加的疾病进展时间 (TTP)、增加的总生存期 (OS)、增加的无进展生存期 (PFS)、增加的无事件生存期、增加的无疾病生存期、增加的响应持续时间、增加的淋巴瘤特异性生存期和/或距离下一步处理的增加时间。

[0304] 在一些实施方式中,本文提供用于治疗T-PLL的方法,该T-PLL以如下为特征:染色体11q的全部或部分的缺失、编码ATM的基因的丧失或突变、ATM表达或功能的丧失、IgVH的突变、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53的突变、失调的p53或Zap-70阳性,该方法包括向T-PLL患者施用有效量的二氢吡嗪并-吡嗪化合物,其中该治疗导致对如下一种或多种的抑制:疾病进展、增加的疾病进展时间 (TTP)、增加的总生存期 (OS)、增加的无进展生存期 (PFS)、增加的无事件生存期、增加的无疾病生存期、增加的响应持续时间、增加的淋巴瘤特异性生存期和/或距离下一步处理的增加时间。

[0305] 在某些实施方式中,本文提供用于在CLL患者体内实现完全应答、部分应答或稳定的疾病的晚期淋巴瘤的国际研讨会标准 (IWC) 应答定义的方法,其包括向所述患者施用有效量的二氢吡嗪并-吡嗪化合物。

[0306] 在某些实施方式中,本文提供用于在T-PLL患者体内实现完全应答、部分应答或稳定的疾病的晚期淋巴瘤的国际研讨会标准 (IWC) 应答定义的方法,其包括向所述患者施用有效量的二氢吡嗪并-吡嗪化合物。

[0307] 在一些实施方式中,本文提供用于在CLL患者体内实现完全应答、部分应答或稳定的疾病的晚期淋巴瘤的国际研讨会标准 (IWC) 应答定义的方法,该CLL以如下为特征:染色体11q的全部或部分的缺失、编码ATM的基因的丧失或突变、ATM表达或功能的丧失、IgVH的突变、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53的突变、失调的p53或Zap-70阳性,该方法包括向所述患者施用有效量的二氢吡嗪并-吡嗪化合物。

[0308] 在一些实施方式中,本文提供用于在T-PLL患者体内实现完全应答、部分应答或稳定的疾病的晚期淋巴瘤的国际研讨会标准 (IWC) 应答定义的方法,该T-PLL以如下为特征:染色体11q的全部或部分的缺失、编码ATM的基因的丧失或突变、ATM表达或功能的丧失、IgVH的突变、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53的突变、失调的p53或Zap-70阳性,该方法包括向所述患者施用有效量的二氢吡嗪并-吡嗪化合物。

[0309] 在某些实施方式中,本文提供用于抑制CLL患者体内S6RP、4E-BP1和/或AKT的磷酸化的方法,其包括向所述患者施用有效量的二氢吡嗪并-吡嗪化合物。

[0310] 在某些实施方式中,本文提供用于抑制T-PLL患者体内S6RP、4E-BP1和/或AKT的磷酸化的方法,其包括向所述患者施用有效量的二氢吡嗪并-吡嗪化合物。

[0311] 在一些实施方式中,本文提供用于抑制CLL患者体内S6RP、4E-BP1和/或AKT的磷酸化的方法,该CLL以如下为特征:染色体11q的全部或部分的缺失、编码ATM的基因的丧失

或突变、ATM表达或功能的丧失、IgVH的突变、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53的突变、失调的p53或Zap-70阳性,该方法包括向所述患者施用有效量的二氢吡嗪并-吡嗪化合物。

[0312] 在一些实施方式中,本文提供用于抑制T-PLL患者体内S6RP、4E-BP1和/或AKT的磷酸化的方法,该T-PLL以如下为特征:染色体11q的全部或部分的缺失、编码ATM的基因的丧失或突变、ATM表达或功能的丧失、IgVH的突变、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53的突变、失调的p53或Zap-70阳性,该方法包括向所述患者施用有效量的二氢吡嗪并-吡嗪化合物。

[0313] 在一些这类实施方式中,对该患者的生物样本中(如循环血液细胞、皮肤活检中)的磷酸化抑制进行评估。在这类实施方式中,通过比较该二氢吡嗪并-吡嗪化合物施用前磷酸化的S6RP、4E-BP1和/或AKT的量对磷酸化抑制的量进行评估。

[0314] 在某些实施方式中,本文提供用于测量CLL患者体内S6RP、4E-BP1或AKT的磷酸化抑制的方法,其包括向所述患者施用有效量的二氢吡嗪并-吡嗪化合物,测量所述患者体内磷酸化的S6RP、4E-BP1和/或AKT的量,以及比较所述磷酸化的S6RP、4E-BP1和/或AKT的量与施用有效量的二氢吡嗪并-吡嗪化合物之前所述患者的S6RP、4E-BP1和/或AKT的量。

[0315] 在某些实施方式中,本文提供用于测量T-PLL患者体内S6RP、4E-BP1或AKT的磷酸化抑制的方法,其包括向所述患者施用有效量的二氢吡嗪并-吡嗪化合物,测量所述患者体内磷酸化的S6RP、4E-BP1和/或AKT的量,以及比较所述磷酸化的S6RP、4E-BP1和/或AKT的量与施用有效量的二氢吡嗪并-吡嗪化合物之前所述患者的S6RP、4E-BP1和/或AKT的量。

[0316] 在一些实施方式中,本文提供用于测量CLL患者体内S6RP、4E-BP1或AKT的磷酸化抑制的方法,该CLL以如下为特征:染色体11q的全部或部分的缺失、编码ATM的基因的丧失或突变、ATM表达或功能的丧失、IgVH的突变、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53的突变、失调的p53或Zap-70阳性,该方法包括向所述患者施用有效量的二氢吡嗪并-吡嗪化合物,测量所述患者体内磷酸化的S6RP、4E-BP1和/或AKT的量,以及比较所述磷酸化的S6RP、4E-BP1和/或AKT的量与施用有效量的二氢吡嗪并-吡嗪化合物之前所述患者的S6RP、4E-BP1和/或AKT的量。

[0317] 在一些实施方式中,本文提供用于测量T-PLL患者体内S6RP、4E-BP1或AKT的磷酸化抑制的方法,该T-PLL以如下为特征:染色体11q的全部或部分的缺失、编码ATM的基因的丧失或突变、ATM表达或功能的丧失、IgVH的突变、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53的突变、失调的p53或Zap-70阳性,该方法包括向所述患者施用有效量的二氢吡嗪并-吡嗪化合物,测量所述患者体内磷酸化的S6RP、4E-BP1和/或AKT的量,以及比较所述磷酸化的S6RP、4E-BP1和/或AKT的量与施用有效量的二氢吡嗪并-吡嗪化合物之前所述患者的S6RP、4E-BP1和/或AKT的量。

[0318] 在某些实施方式中,本文提供用于抑制CLL患者的生物样本中S6RP、4E-BP1和/或AKT的磷酸化的方法,其包括向所述患者施用有效量的二氢吡嗪并-吡嗪化合物以及比较患者的生物样本中在施用所述二氢吡嗪并-吡嗪化合物之前和之后获得的磷酸化的S6RP、4E-BP1和/或AKT的量,其中所述生物样本中在施用所述二氢吡嗪并-吡嗪化合物之后获得的磷酸化S6RP、4E-BP1和/或AKT相对于所述生物样本中在施用所述二氢吡嗪并-吡嗪化合物之前获得的磷酸化的S6RP、4E-BP1和/或AKT的量较少则表示有抑制。

[0319] 在某些实施方式中,本文提供用于抑制T-PLL患者的生物样本中S6RP、4E-BP1和/或AKT的磷酸化的方法,其包括向所述患者施用有效量的二氢吡嗪并-吡嗪化合物以及比较

患者的生物样本中在施用所述二氢吡嗪并-吡嗪化合物之前和之后获得的磷酸化的S6RP、4E-BP1和/或AKT的量,其中所述生物样本中在施用所述二氢吡嗪并-吡嗪化合物之后获得的磷酸化 S6RP、4E-BP1和/或AKT相对于所述生物样本中在施用所述二氢吡嗪并-吡嗪化合物之前获得的磷酸化的S6RP、4E-BP1和/或AKT的量较少则表示有抑制。

[0320] 在一些实施方式中,本文提供用于抑制CLL患者的生物样本中S6RP、4E-BP1和/或AKT的磷酸化的方法,该CLL以如下为特征:染色体11q的全部或部分的缺失、编码ATM的基因的丧失或突变、ATM表达或功能的丧失、IgVH的突变、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53的突变、失调的p53或Zap-70阳性,该方法包括向所述患者施用有效量的二氢吡嗪并-吡嗪化合物以及比较患者的生物样本中在施用所述二氢吡嗪并-吡嗪化合物之前和之后获得的磷酸化的S6RP、4E-BP1和/或AKT的量,其中所述生物样本中在施用所述二氢吡嗪并-吡嗪化合物之后获得的磷酸化S6RP、4E-BP1和/或AKT相对于所述生物样本中在施用所述二氢吡嗪并-吡嗪化合物之前获得的磷酸化的S6RP、4E-BP1和/或AKT的量较少则表示有抑制。

[0321] 在一些实施方式中,本文提供用于抑制T-PLL患者的生物样本中S6RP、4E-BP1和/或AKT的磷酸化的方法,该T-PLL以如下为特征:染色体11q 的全部或部分的缺失、编码ATM的基因的丧失或突变、ATM表达或功能的丧失、IgVH的突变、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53的突变、失调的p53或Zap-70阳性,该方法包括向所述患者施用有效量的二氢吡嗪并-吡嗪化合物以及比较患者的生物样本中在施用所述二氢吡嗪并-吡嗪化合物之前和之后获得的磷酸化的S6RP、4E-BP1和/或AKT的量,其中所述生物样本中在施用所述二氢吡嗪并-吡嗪化合物之后获得的磷酸化S6RP、4E-BP1和/或AKT相对于所述生物样本中在施用所述二氢吡嗪并-吡嗪化合物之前获得的磷酸化的S6RP、4E-BP1和/或AKT的量较少则表示有抑制。

[0322] 在某些实施方式中,本文提供用于抑制CLL患者体内DNA-PK活性的方法,其包括向所述患者施用有效量的二氢吡嗪并-吡嗪化合物。

[0323] 在某些实施方式中,本文提供用于抑制T-PLL患者体内DNA-PK活性的方法,其包括向所述患者施用有效量的二氢吡嗪并-吡嗪化合物。

[0324] 在一些实施方式中,本文提供用于抑制CLL患者体内DNA-PK活性的方法,该CLL以如下为特征:染色体11q的全部或部分的缺失、编码ATM 的基因的丧失或突变、ATM表达或功能的丧失、IgVH的突变、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53的突变、失调的p53或Zap-70阳性,该方法包括向所述患者施用有效量的二氢吡嗪并-吡嗪化合物。

[0325] 在一些实施方式中,本文提供用于抑制T-PLL患者体内DNA-PK活性的方法,该T-PLL以如下为特征:染色体11q的全部或部分的缺失、编码 ATM的基因的丧失或突变、ATM表达或功能的丧失、IgVH的突变、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53的突变、失调的p53或Zap-70阳性,该方法包括向所述患者施用有效量的二氢吡嗪并-吡嗪化合物。

[0326] 在某些实施方式中,评估该患者的皮肤内,在一个实施例中,所述患者经UV光照射的皮肤样本中的DNA-PK抑制。在一个实施方式中,通过测量施用该二氢吡嗪并-吡嗪化合物之前和之后磷酸化的DNA-PK S2056 (也被称为pDNA-PK S2056) 的量来评估抑制。在某些实施方式中,本文提供用于测量患者的皮肤样本中DNA-PK S2056的磷酸化抑制的方法,其包括向所述患者施用有效量的二氢吡嗪并-吡嗪化合物,测量该皮肤样本中存在的磷酸化的DNA-PK S2056的量,以及比较所述磷酸化的DNA-PK S2056的量与施用有效量的二氢吡嗪并-吡嗪化合物之前来自所述患者的皮肤样本中的DNA-PK S2056的量。在一个实施方式中,

该皮肤样本通过UV 光照射。

[0327] 在某些实施方式中,本文提供用于抑制CLL患者的皮肤样本中 DNA-PK活性的方法,其包括向所述患者施用有效量的二氢吡嗪并-吡嗪化合物以及比较患者的生物样本中在施用所述二氢吡嗪并-吡嗪化合物之前和之后获得的磷酸化的DNA-PK的量,其中所述生物样本中在施用所述二氢吡嗪并-吡嗪化合物之后获得的磷酸化DNA-PK相对于所述生物样本中在施用所述二氢吡嗪并-吡嗪化合物之前获得的磷酸化的DNA-PK的量较少则表示有抑制。

[0328] 在某些实施方式中,本文提供用于抑制T-PLL患者的皮肤样本中 DNA-PK活性的方法,其包括向所述患者施用有效量的二氢吡嗪并-吡嗪化合物以及比较患者的生物样本中在施用所述二氢吡嗪并-吡嗪化合物之前和之后获得的磷酸化的DNA-PK的量,其中所述生物样本中在施用所述二氢吡嗪并-吡嗪化合物之后获得的磷酸化DNA-PK相对于所述生物样本中在施用所述二氢吡嗪并-吡嗪化合物之前获得的磷酸化的DNA-PK的量较少则表示有抑制。

[0329] 在某些实施方式中,本文提供用于抑制CLL患者的皮肤样本中 DNA-PK活性的方法,该CLL以如下为特征:染色体11q的全部或部分的缺失、编码ATM的基因的丧失或突变、ATM表达或功能的丧失、IgVH的突变、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53的突变、失调的p53或Zap-70 阳性,该方法包括向所述患者施用有效量的二氢吡嗪并-吡嗪化合物以及比较患者的生物样本中在施用所述二氢吡嗪并-吡嗪化合物之前和之后获得的磷酸化的DNA-PK的量,其中所述生物样本中在施用所述二氢吡嗪并-吡嗪化合物之后获得的磷酸化DNA-PK相对于所述生物样本中在施用所述二氢吡嗪并-吡嗪化合物之前获得的磷酸化的DNA-PK的量较少则表示有抑制。

[0330] 在某些实施方式中,本文提供用于抑制T-PLL患者的皮肤样本中 DNA-PK活性的方法,该T-PLL以如下为特征:染色体11q的全部或部分的缺失、编码ATM的基因的丧失或突变、ATM表达或功能的丧失、IgVH 的突变、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53的突变、失调的p53或Zap-70 阳性,该方法包括向所述患者施用有效量的二氢吡嗪并-吡嗪化合物以及比较患者的生物样本中在施用所述二氢吡嗪并-吡嗪化合物之前和之后获得的磷酸化的DNA-PK的量,其中所述生物样本中在施用所述二氢吡嗪并-吡嗪化合物之后获得的磷酸化DNA-PK相对于所述生物样本中在施用所述二氢吡嗪并-吡嗪化合物之前获得的磷酸化的DNA-PK的量较少则表示有抑制。

[0331] 在一些实施方式中,该二氢吡嗪并-吡嗪化合物是一种如本文所述的化合物。在一个实施方式中,该二氢吡嗪并-吡嗪化合物是化合物1(本文阐述的具有分子式 $C_{16}H_{16}N_8O$ 的二氢吡嗪并-吡嗪化合物)。在一个实施方式中,该二氢吡嗪并-吡嗪化合物是化合物2(本文阐述的具有分子式 $C_{21}H_{27}N_5O_3$ 的二氢吡嗪并-吡嗪化合物)。在一个实施方式中,该二氢吡嗪并-吡嗪化合物是化合物3(本文阐述的具有分子式 $C_{20}H_{25}N_5O_3$ 的二氢吡嗪并-吡嗪化合物)。在一个实施方式中,化合物1是1-乙基-7-(2-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;或其互变异构体,例如1-乙基-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮或1-乙基-7-(2-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮。在一个实施方式中,化合物2是7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-((1r,4r)-4-甲氧基环

己基)-3,4-二氢吡嗪并-[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮,替代性地命名为7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并-[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮或者7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-((1R*,4R*)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并-[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮。在另一实施方式中,化合物3是1-((反式)-4-羟基环己基)-7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并-[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮,替代性地命名为1-((1r,4r)-4-羟基环己基)-7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并-[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮。在一个实施方式中,化合物3是化合物2的代谢物。

[0332] 本文进一步提供用于治疗先前因CLL已经接受治疗,但不响应于标准疗法的患者,以及那些先前并未接受治疗的患者的方法。本文进一步提供用于治疗先前因T-PLL已经接受治疗,但不响应于标准疗法的患者,以及那些先前并未接受治疗的患者的方法。

[0333] 本文进一步提供用于治疗先前因CLL已经接受治疗,但不响应于标准疗法的患者,以及那些先前并未接受治疗的患者的方法,该CLL以如下为特征:染色体11q的全部或部分的缺失、编码ATM的基因的丧失或突变、ATM表达或功能的丧失、IgVH的突变、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53的突变、失调的p53或Zap-70阳性。本文进一步提供用于治疗先前因T-PLL已经接受治疗,但不响应于标准疗法的患者,以及那些先前并未接受治疗的患者的方法,该T-PLL以如下为特征:染色体11q的全部或部分的缺失、编码ATM的基因的丧失或突变、ATM表达或功能的丧失、IgVH的突变、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53的突变、失调的p53或Zap-70阳性。

[0334] 本文进一步提供用于治疗已经历或未经治疗待解决病症的手术的患者的方法。由于CLL或T-PLL患者可能具有异质的临床表现和不同的临床结果,给予患者的治疗可能会因他/她的预后而有所不同。技术熟练的临床医生将能够容易地确定可以有效地被用以治疗CLL或T-PLL个体患者的特定次级试剂、手术类型以及基于非药物的标准疗法的类型,而无需过度实验。

[0335] 在一个实施方式中,该CLL是其中PI3K/mTOR途径被激活的CLL。在某些实施方式中,该T-PLL是其中PI3K/mTOR途径被激活的T-PLL。

[0336] 在一个实施方式中,该CLL是其中PI3K/mTOR途径被激活的CLL,该CLL以如下为特征:染色体11q的全部或部分的缺失、编码ATM的基因的丧失或突变、ATM表达或功能的丧失、IgVH的突变、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53的突变、失调的p53或Zap-70阳性。在某些实施方式中,该T-PLL是其中PI3K/mTOR途径被激活的T-PLL,该T-PLL以如下为特征:染色体11q的全部或部分的缺失、编码ATM的基因的丧失或突变、ATM表达或功能的丧失、IgVH的突变、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53的突变、失调的p53或Zap-70阳性。

[0337] 在一个实施方式中,本文提供的方法进一步包括施用有效量的氟达拉滨。

[0338] 4.6药物组合物和给药途径

[0339] 本文提供包括有效量的二氢吡嗪并-吡嗪化合物的组合物和包括有效量的二氢吡嗪并-吡嗪化合物和药学上可接受的载体或溶媒的组合物。在一些实施方式中,本文所述的药物组合物适于口服、肠胃外、粘膜、透皮或局部给药。

[0340] 该二氢吡嗪并-吡嗪化合物可以以常规制剂形式,如胶囊、微胶囊、片剂、颗粒、粉末、锭剂、丸剂、栓剂、注射剂、混悬液和糖浆经口服或肠胃外给药至患者。合适的制剂可以通过通常采用的方法,使用常规的、有机或无机添加剂,例如赋形剂(如蔗糖、淀粉、甘露醇、

山梨醇、乳糖、葡萄糖、纤维素、滑石粉、磷酸钙或碳酸钙)、粘合剂(如纤维素、甲基纤维素、羟甲基纤维素、聚丙基吡咯烷酮、聚乙烯吡咯烷酮、明胶、阿拉伯树胶、聚乙二醇、蔗糖或淀粉)、崩解剂(如淀粉、羧甲基纤维素、羟丙基淀粉、低取代的羟丙基纤维素、碳酸氢钠、磷酸钙或柠檬酸钙)、润滑剂(如硬脂酸镁、轻质无水硅酸、滑石粉或月桂基硫酸钠)、调味剂(如柠檬酸、薄荷醇、甘氨酸或橘粉)、防腐剂(如苯甲酸钠、亚硫酸氢钠、对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯)、稳定剂(如柠檬酸、柠檬酸钠或乙酸)、悬浮剂(如甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮或硬脂酸铝)、分散剂(如羟丙基甲基纤维素)、稀释剂(如水)、并且基蜡(如可可脂、白凡士林或聚乙二醇)来制备。该药物组合物中的该二氢吡嗪并-吡嗪化合物的有效量可以具有将实现所需效果的水平;例如,对口服和肠胃外给药来说,单位剂量内约0.005mg/kg患者的体重至约10mg/kg患者的体重。

[0341] 待施用到患者的二氢吡嗪并-吡嗪化合物的剂量是相当广泛多变的以及可以取决于保健医师的判断。一般说来,二氢吡嗪并-吡嗪化合物可以按约 0.005mg/kg患者的体重到约10mg/kg患者的体重的剂量每日施用至患者1 到4次,但是上述剂量可以根据患者的年龄、体重和医学条件以及施用的类型而进行合理变化。在一个实施方式中,该剂量为约0.01mg/kg患者的体重到约5mg/kg患者的体重;约0.05mg/kg患者的体重到约1mg/kg患者的体重;约0.1mg/kg患者的体重到约0.75mg/kg患者的体重;约0.25 mg/kg患者的体重到约0.5mg/kg患者的体重;或约0.007mg/kg患者的体重到约1.7mg/kg患者的体重。在一个实施方式中,每天给定一个剂量。在另一个实施方式中,每天给定两个剂量。在任何给定的情况下,所施用的二氢吡嗪并-吡嗪化合物的量将取决于诸如活性成分的溶解度、所使用的制剂和给药途径等因素。

[0342] 在一个实施方式中,本文提供用于治疗或预防CLL或T-PLL的方法,其包括向有这类需要的对象施用约0.375mg/日至约750mg/日、约0.75mg/日至约375mg/日、约3.75mg/日至约75mg/日、约7.5mg/日至约55mg/日、约18mg/日至约37mg/日、约0.5mg/日至约60mg/日或约0.5mg/日至约128mg/日的二氢吡嗪并-吡嗪化合物。在另一实施方式中,本文提供用于治疗或预防CLL或T-PLL的方法,其包括向有这类需要的对象施用约0.5 mg/日至约1200mg/日、约10mg/日至约1200mg/日、约100mg/日至约 1200mg/日、约400mg/日至约1200mg/日、约600mg/日至约1200mg/日、约400mg/日至约800mg/日或约600mg/日至约800mg/日的二氢吡嗪并-吡嗪化合物。在具体的实施方式中,本文披露的方法包括向有这类需要的对象施用0.5mg/日、1mg/日、2mg/日、2.5mg/日、4mg/日、8mg/日、10mg/日、15mg/日、16mg/日、20mg/日、25mg/日、30mg/日、45mg/日、60mg/日、90mg/日、120mg/日或128mg/日的二氢吡嗪并-吡嗪化合物。在具体的实施方式中,本文披露的方法包括向有这类需要的对象施用20mg/日的二氢吡嗪并-吡嗪化合物,其中该二氢吡嗪并-吡嗪化合物以每日两次(BID) 10mg的单位剂量给药。

[0343] 在另一实施方式中,本文提供包括约0.1mg和约2000mg、约1mg和 200mg、约35mg和约1400mg、约125mg和约1000mg、约250mg和约 1000mg或约500mg和约1000mg之间的二氢吡嗪并-吡嗪化合物的单位剂量制剂。

[0344] 在具体的实施方式中,本文提供包括约0.1mg、0.25mg、0.5mg、1 mg、2.5mg、5mg、7.5mg、10mg、15mg、20mg、30mg、35mg、45 mg、50mg、60mg、70mg、75mg、100mg、125mg、140mg、150mg、175mg、200mg、250mg、280mg、300mg、350mg、400mg、500mg、560mg、600mg、700mg、

750mg、800mg、1000mg或1400mg的二氢吡嗪并-吡嗪化合物的单位剂量制剂。在具体的实施方式中,本文提供包括2.5mg、5mg、7.5mg、8mg、10mg、15mg、20mg、30mg、45mg、50mg、60mg或100mg的二氢吡嗪并-吡嗪化合物的单位剂量制剂。在具体的实施方式中,本文提供包括5mg、7.5mg或10mg的二氢吡嗪并-吡嗪化合物的单位剂量制剂。

[0345] 在另一实施方式中,本文提供用于治疗或预防CLL或T-PLL的方法,该CLL或T-PLL以如下为特征:染色体11q的全部或部分的缺失、编码 ATM的基因的丧失或突变、ATM表达或功能的丧失、IgVH的突变、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53的突变、失调的p53或Zap-70阳性,该方法包括向有这类需要的对象施用约0.375mg/日至约750mg/日、约0.75 mg/日至约375mg/日、约3.75mg/日至约75mg/日、约7.5mg/日至约55mg/日、约18mg/日至约37mg/日、约0.5mg/日至约60mg/日或约0.5mg/日至约128mg/日的二氢吡嗪并-吡嗪化合物。在另一实施方式中,本文提供用于治疗或预防CLL或T-PLL的方法,该CLL或T-PLL以如下为特征:染色体11q的全部或部分的缺失、编码ATM的基因的丧失或突变、ATM表达或功能的丧失、IgVH的突变、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53的突变、失调的p53或Zap-70阳性,该方法包括向有这类需要的对象施用约0.5 mg/日至约1200mg/日、约10mg/日至约1200mg/日、约100mg/日至约1200mg/日、约400mg/日至约1200mg/日、约600mg/日至约1200mg/日、约400mg/日至约800mg/日或约600mg/日至约800mg/日的二氢吡嗪并-吡嗪化合物。在具体的实施方式中,本文披露的方法包括向有这类需要的对象施用0.5mg/日、1mg/日、2mg/日、4mg/日、8mg/日、10mg/日、15mg/日、16mg/日、20mg/日、25mg/日、30mg/日、45mg/日、60mg/日、90mg/日、120mg/日或128mg/日的二氢吡嗪并-吡嗪化合物。

[0346] 在一个实施方式中,本文提供用于治疗或预防CLL或T-PLL的方法,该CLL或T-PLL以如下为特征:染色体11q的全部或部分的缺失、编码 ATM的基因的丧失或突变、ATM表达或功能的丧失、IgVH的突变、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53的突变、失调的p53或Zap-70阳性,该方法包括向有这类需要的对象施用约2.5mg至约50mg/日(例如约2.5mg、约10mg、约15mg、约20mg、约30mg或约45mg/日)的二氢吡嗪并-吡嗪化合物。

[0347] 二氢吡嗪并-吡嗪化合物可以每天施用一次、两次、三次、四次或更多次。

[0348] 在某些实施方式中,按周期将二氢吡嗪并-吡嗪化合物施用至患者。周期疗法涉及一段时间的活性剂给药,随后停药一段时间,以及重复序贯给药。周期疗法可以降低耐药性的发展,避免或减少副作用和/或提高治疗的功效。

[0349] 在一个实施方式中,按每日单次或分次剂量将二氢吡嗪并-吡嗪化合物给药达约3天、约5天、约1周、约2周、约3周、约4周(例如28天)、约5周、约6周、约7周、约8周、约10周、约15周或约20周,随后是约1天至约10周的停药期。在一个实施方式中,本文提供的方法涵盖了约1周、约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约8周、约10周、约15周或约20周的周期治疗。在一些实施方式中,按单次或分次剂量将二氢吡嗪并-吡嗪化合物给药达约3天、约5天、约1周、约2周、约3周、约4周(例如28天)、约5周、约6周,停药期约为1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、29或30天。

[0350] 在一些实施方式中,该停药期为1天。在一些实施方式中,该停药期为3天。在一些实施方式中,该停药期为7天。在一些实施方式中,该停药期为14天。在一些实施方式中,该停药期为28天。给药周期的频率、次数和长度可以增加或减少。

[0351] 为方便起见,二氢吡嗪并-吡嗪化合物可以口服。在一个实施方式中,当口服时,二

氢吡嗪并-吡嗪化合物与膳食和水一起施用。在另一个实施方式中,该二氢吡嗪并-吡嗪化合物分散在水或果汁(如苹果汁或橙汁)中并作为悬浮液口服。在另一个实施方式中,当口服时,二氢吡嗪并-吡嗪化合物在禁食状态中施用。

[0352] 该二氢吡嗪并-吡嗪化合物还可以皮内、肌肉内、腹膜内、经皮、静脉内、皮下、鼻内、硬膜外、舌下、脑内、阴道内、透皮、直肠、粘膜、通过吸入或局部给药至耳、鼻、眼或皮肤。给药方式留给保健医师判断并且可以部分地取决于医疗条件的场所。

[0353] 在一个实施方式中,本文提供包含二氢吡嗪并-吡嗪化合物而没有附加载体、赋形剂或溶媒的胶囊。

[0354] 在另一个实施方式中,本文提供包含有效量的二氢吡嗪并-吡嗪化合物和药学上可接受的载体或溶媒的组合物,其中药学上可接受的载体或溶媒可以包括赋形剂、稀释剂或其混合物。在一个实施方式中,该组合物是药物组合物。

[0355] 该组合物可以是片剂、咀嚼片、胶囊、溶液、肠胃外溶液、锭剂、栓剂和混悬液等形式。组合物可被制成在剂量单位中包含每日剂量或每日剂量的方便部分,该剂量单位可以是单个片剂或胶囊或方便体积的液体。在一个实施方式中,该溶液是由水溶性的盐,例如盐酸盐制备的。在一般情况下,所有的组合物都根据药物化学中已知的方法制备。胶囊可以通过将二氢吡嗪并-吡嗪化合物与合适的载体或稀释剂混合并在胶囊中装入适当量的混合物来制备。通常的载体和稀释剂包括但不限于惰性粉状物质,如很多不同种类的淀粉;粉状纤维素,特别是结晶和微晶纤维素;糖,例如果糖、甘露糖醇和蔗糖;谷物面粉和类似的可食性粉末。

[0356] 片剂可以通过直接压缩、通过湿法制粒或通过干法制粒来制备。它们的配方中通常掺有稀释剂、粘合剂、润滑剂和崩解剂以及化合物。典型的稀释剂包括,例如,各种类型的淀粉、乳糖、甘露糖醇、高岭土、磷酸钙或硫酸钙、无机盐(如氯化钠)和糖粉。粉状纤维素衍生物也是有用的。在一个实施方式中,该药物组合物是不含乳糖的。典型的片剂粘合剂是诸如淀粉、明胶和糖类(如乳糖、果糖、葡萄糖)等的物质。天然和合成胶也是方便的,包括阿拉伯胶、藻酸盐、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮等。聚乙二醇、乙基纤维素和蜡也可以作为粘合剂。

[0357] 在片剂制剂中,润滑剂可能是需要的,以防止片剂和冲头粘在冲模中。该润滑剂可以选自诸如滑石粉、硬脂酸镁和硬脂酸钙等光滑的固体、硬脂酸和氢化植物油。片剂崩解剂是润湿时膨胀以使片剂破裂并释放出化合物的物质。它们包括淀粉、粘土、纤维素、藻胶和树胶。更具体地,可以使用例如,玉米和土豆淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、木纤维素、粉状天然海绵、阳离子交换树脂、藻酸、瓜尔胶、柑橘果肉和羧甲基纤维素以及十二烷基硫酸钠。片剂可以涂有糖作为调味剂和密封剂;或者涂有成膜保护剂以使该片剂的溶出性改性。该组合物也可以例如,通过在制剂中使用诸如甘露糖醇的物质而配制成可咀嚼的片剂。

[0358] 当需要将二氢吡嗪并-吡嗪化合物作为栓剂施用时,可以使用典型的基质。可可脂是传统的栓剂基质,其可以通过加入蜡来改性以稍微提高其熔点。包括特别是,各种分子量的聚乙二醇的水混溶的栓剂基质被广泛使用。

[0359] 该二氢吡嗪并-吡嗪化合物的效果可以通过适当的配方得以延迟或延长。例如,该二氢吡嗪并-吡嗪化合物的慢溶颗粒可以被制备并掺入片剂或胶囊;或者作为缓释可植入装置。该技术还包括制造几种不同溶解速率的颗粒并用该颗粒的混合物填充胶囊。片剂或

胶囊可涂覆有抗溶解达一段预测的时间的膜。即使肠胃外制剂也可以通过将该二氢吡嗪并-吡嗪化合物溶解或悬浮在使其在血清中缓慢分散的油或乳化的溶媒中而被制成长效的。

[0360] 在某些实施方式中,该二氢吡嗪并-吡嗪化合物含于2013年6月6日公开的美国专利申请公开号2013-0142873(其被整体并入本文;详见段落 [0323]至段落[0424],以及段落[0636]至段落[0655])中所阐述的制剂被施用。在其他实施方式中,该二氢吡嗪并-吡嗪化合物含于2013年5月29日提交的美国临时专利申请号61/828,506(其被整体并入本文;详见段落[0246]至段落[0403],以及段落[0571]至段落[0586])中所阐述的制剂被施用。

[0361] 在某些实施方式中,该二氢吡嗪并-吡嗪化合物含于2013年4月17日提交的美国临时专利申请号61/813,064(其被整体并入本文;详见段落 [0168]至段落[0189],以及段落[0262]至段落[0294])中所阐述的制剂被施用。在其他实施方式中,该二氢吡嗪并-吡嗪化合物含于2013年12月3日提交的美国临时专利申请号61/911,201(其被整体并入本文;详见段落[0170]至段落[0190],以及段落[0264]至段落[0296])中所阐述的制剂被施用。

[0362] 4.7试剂盒

[0363] 在某些实施方式中,本文提供包括二氢吡嗪并-吡嗪化合物的试剂盒。

[0364] 在其他实施方式中,本文提供试剂盒,其包括二氢吡嗪并-吡嗪化合物和用于监测针对所述二氢吡嗪并-吡嗪化合物的施用的患者响应的装置。在某些实施方式中,该患者患有CLL或T-PLL。在某些实施方式中,该患者患有CLL,该CLL以如下为特征:染色体11q的全部或部分的缺失、编码 ATM的基因的丧失或突变、ATM表达或功能的丧失、IgVH的突变、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53的突变、失调的p53或Zap-70阳性。在某些实施方式中,该患者患有T-PLL,该T-PLL以如下为特征:染色体 11q的全部或部分的缺失、编码ATM的基因的丧失或突变、ATM表达或功能的丧失、IgVH的突变、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53的突变、失调的p53或Zap-70阳性。在具体实施方式中,所测量的患者响应是对疾病进展的抑制、对肿瘤生长的抑制、原发性和/或继发性肿瘤的减小、肿瘤相关症状的缓解、生活质量的改善、原发性和/或继发性肿瘤的延迟出现、原发性和/或继发性肿瘤的发展减缓、原发性和/或继发性肿瘤的发生率降低、疾病副作用严重程度的减缓或降低、阻滞的肿瘤生长或肿瘤的消退。

[0365] 在其他实施方式中,本文提供试剂盒,其包括二氢吡嗪并-吡嗪化合物和用于测量患者体内S6RP、4E-BP1和/或AKT的磷酸化的抑制量的方法。在某些实施方式中,该试剂盒包括用于测量患者的循环血液或肿瘤细胞和/或皮肤活检或肿瘤活检/抽吸物中S6RP、4E-BP1和/或AKT的磷酸化的抑制的装置。在某些实施方式中,本文提供试剂盒,其包括二氢吡嗪并-吡嗪化合物和用于如通过比较该二氢吡嗪并-吡嗪化合物施用之前、期间和/或之后磷酸化的S6RP、4E-BP1和/或AKT的量而评估的,测量磷酸化的抑制量的装置。在某些实施方式中,该患者患有CLL或T-PLL。在一些实施方式中,该CLL是SLL。在某些实施方式中,该患者患有CLL,该CLL以如下为特征:染色体11q的全部或部分的缺失、编码ATM的基因的丧失或突变、ATM表达或功能的丧失、IgVH的突变、野生型IgVH、野生型 p53/ATM、p53的突变、失调的p53或Zap-70阳性。在某些实施方式中,该患者患有T-PLL,该T-PLL以如下为特征:染色体 11q的全部或部分的缺失、编码ATM的基因的丧失或突变、ATM表达或功能的丧失、IgVH的突变、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53的突变、失调的p53或Zap-70 阳性。

[0366] 在其他实施方式中,本文提供试剂盒,其包括二氢吡嗪并-吡嗪化合物和用于测量

患者体内DNA-PK活性的抑制量的方法。在某些实施方式中,该试剂盒包括用于测量患者的皮肤样本和/或肿瘤活检/抽吸物中DNA-PK活性的抑制量的装置。在一个实施方式中,该试剂盒包括用于测量患者的皮肤样本和/或肿瘤活检/抽吸物中pDNA-PK S2056的量的装置。在一个实施方式中,该皮肤样本通过UV光照射。在某些实施方式中,本文提供试剂盒,其包括二氢吡嗪并-吡嗪化合物和用于测量该二氢吡嗪并-吡嗪化合物施用之前、期间和/或之后DNA-PK活性的抑制量的装置。在某些实施方式中,本文提供试剂盒,其包括二氢吡嗪并-吡嗪化合物和用于测量该二氢吡嗪并-吡嗪化合物施用之前、期间和/或之后磷酸化的DNA-PK S2056的量的装置。在某些实施方式中,该患者患有CLL或T-PLL。在某些实施方式中,该患者患有CLL,该CLL以如下为特征:染色体11q的全部或部分的缺失、编码ATM的基因的丧失或突变、ATM表达或功能的丧失、IgVH的突变、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53的突变、失调的p53或Zap-70阳性。在某些实施方式中,该患者患有T-PLL,该T-PLL以如下为特征:染色体11q的全部或部分的缺失、编码ATM的基因的丧失或突变、ATM表达或功能的丧失、IgVH的突变、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53的突变、失调的p53或Zap-70阳性。

[0367] 在一个实施方式中,本文提供的试剂盒包括用于治疗或预防CLL或T-PLL的有效量的二氢吡嗪并-吡嗪化合物。在某些实施方式中,本文提供的试剂盒包括用于治疗或预防CLL的有效量的二氢吡嗪并-吡嗪化合物,该CLL以如下为特征:染色体11q的全部或部分的缺失、编码ATM的基因的丧失或突变、ATM表达或功能的丧失、IgVH的突变、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53的突变、失调的p53或Zap-70阳性。在某些实施方式中,本文提供的试剂盒包括用于治疗或预防T-PLL的有效量的二氢吡嗪并-吡嗪化合物,该T-PLL以如下为特征:染色体11q的全部或部分的缺失、编码ATM的基因的丧失或突变、ATM表达或功能的丧失、IgVH的突变、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53的突变、失调的p53或Zap-70阳性。在某些实施方式中,本文提供的试剂盒包括有效量的化合物1、化合物2和化合物3。

[0368] 在某些实施方式中,本文提供的试剂盒进一步包括,例如关于施用二氢吡嗪并-吡嗪化合物和/或监测针对二氢吡嗪并-吡嗪化合物的施用的患者响应的使用说明书。

5. 实施例

[0369] 5.1 化合物制剂

[0370] 可用于本文提供的方法中的化合物1的示例性制剂被列于下文表1中。

[0371] 表1:示例性片剂制剂

[0372]

	% w/w (mg)			
批号	1	2	3	4
配料				
化合物 1 (活性成分)	10	10	10	10
甘露醇 (Mannogem EZ)	qs	qs	qs	qs
微晶纤维素(PH 112)	25	25	25	25
淀粉羟基乙酸钠	3	3	3	3
二氧化硅	1	1	1	1
硬脂酸	0.5	0.5	0.5	0.5
乙二胺四乙酸二钠			0.5	0.5
BHT		0.4		0.4

[0373]

	% w/w (mg)			
批号	1	2	3	4
配料				
硬脂酸镁	0.65	0.65	0.65	0.65
总量	100	100	100	100
颜色	黄色	黄色	黄色	黄色

[0374] 可用于本文提供的方法中的化合物2的示例性制剂被列于下文表2-5 中。

[0375] 表2

[0376]

配料	量	
	mg	% w/w
化合物 2	20.0	15.38
乳糖一水合物, NF (Fast Flo 316)	63.98	49.22
微晶纤维素, NF (Avicel pH 102)	40.30	31.00
交联羧甲基纤维素钠, NF (Ac-Di-Sol)	3.90	3.00
硬脂酸, NF	0.52	0.40
硬脂酸镁, NF	1.30	1.00
总量	130.0	100
欧巴代黄 03K12429	5.2	4.0

[0377] 表3

[0378]

配料	量	
	mg	% w/w
化合物 2	5.0	3.80

	配料	量	
		mg	% w/w
[0379]	乳糖一水合物, NF (Fast Flo 316)	78.98	60.70
	微晶纤维素, NF (Avicel pH 102)	40.30	31.00
	交联羧甲基纤维素钠, NF (Ac-Di-Sol)	3.90	3.00
	硬脂酸, NF	0.52	0.40
	硬脂酸镁, NF	1.30	1.00
	总量	130.0	100
	欧巴代 II 粉 85F94211	5.2	4%重量增加

[0380] 表4

	配料	量			
		mg			% w/w
[0381]	化合物 2	15.0	20.0	30.0	15.38
	乳糖一水合物, NF (Fast Flo 316)	48.37	64.50	96.75	49.62
	微晶纤维素, NF (Avicel pH 112)	30.23	40.30	60.45	31.00
	交联羧甲基纤维素钠, NF (Ac-Di-Sol)	2.925	3.90	5.85	3.00
	硬脂酸镁, NF	0.975	1.30	1.95	1.00
	总量	97.50	130.0	195.00	100
	欧巴代黄 03K12429	3.9			4.0

配料	量			
	mg			% w/w
[0382] 欧巴代 II 粉 85F94211		5.2		4.0
欧巴代粉 03K140004			7.8	4.0

[0383] 表5

配料	量	
	mg	% w/w
化合物 2	45.00	15.38
乳糖一水合物, NF (Fast Flo 316)	143.955	49.22
微晶纤维素, NF (Avicel pH 102)	90.675	31.00
[0384] 交联羧甲基纤维素钠, NF (Ac-Di-Sol)	8.775	3.00
硬脂酸, NF	1.170	0.40
硬脂酸镁, NF	2.925	1.00
总量	292.50	100
欧巴代粉 03K140004	11.70	4.0

[0385] 5.2生物实施例

[0386] 5.2.1生化测定

[0387] mTOR HTR-FRET测定. 以下是可被用来测定检验化合物的TOR激酶抑制活性的测定法的一个例子。TOR激酶抑制剂被溶解在DMSO中并被制备为10mM原液以及经适当稀释用于实验。试剂如下制备：

[0388] “简易TOR缓冲液”(用于稀释高甘油TOR馏分):10mM Tris pH 7.4 ,100mM NaCl, 0.1%吐温-20,1mM DTT。在此缓冲液中将Invitrogen mTOR (Cat#PV4753) 稀释至0.200μg/mL的测定浓度。

[0389] ATP/底物溶液:0.075mM ATP,12.5mM MnCl₂,50mM Hepes, pH 7.4,50mMβ-GOP, 250nM微囊藻素LR,0.25mM EDTA,5mM DTT,以及3.5μg/mL GST-p70S6。

[0390] 检测试剂溶液:50mM HEPES,pH 7.4,0.01% Triton X-100,0.01% BSA,0.1mM EDTA,12.7 μ g/mL Cy5-GST Amersham (Cat#PA92002V),9ng/mL α -磷酸化p70S6 (Thr389) (细胞信号传导小鼠单克隆#9206L),627ng/mL α -小鼠Lance Eu (Perkin Elmer Cat#AD0077)。

[0391] 向20 μ L的简易TOR缓冲液中加入含于DMSO的0.5 μ L检验化合物。为了引发反应,将5 μ L的ATP/底物溶液加入到20 μ L的简易TOR缓冲液(对照)以及上面制备的化合物溶液中。60分钟后通过加入5 μ L的60mM EDTA溶液使测定停止;然后加入10 μ L的检测试剂溶液并允许混合物静置至少2小时,之后在被设置成检测LANCE Eu TR-FRET (在320nm处激发以及在495/520nm处发射)的Perkin-Elmer Envision酶标仪上读数。

[0392] 在mTOR HTR-FRET测定中检测二氢吡嗪并-吡嗪化合物以及发现其在其中具有活性,在测定中某些化合物具有低于10 μ M的IC₅₀,一些化合物具有介于0.005nM和250nM之间的IC₅₀,有些具有介于250nm和500nm之间的IC₅₀,有些具有介于500nm和1 μ M之间的IC₅₀,以及其他具有介于1 μ M和10 μ M之间的IC₅₀。

[0393] DNA-PK测定.使用Promega DNA-PK测定试剂盒(cat#V7870)中提供的程序进行DNA-PK测定。DNA-PK酶可从Promega公司处购得(Promega cat#V5811)。

[0394] 如本文所述的选定的二氢吡嗪并-吡嗪化合物在该测定中具有或预期具有低于10 μ M的IC₅₀,如本文所述的一些二氢吡嗪并-吡嗪化合物具有低于1 μ M的IC₅₀,以及其他具有低于0.10 μ M的IC₅₀。

[0395] 5.2.2基于细胞的测定

[0396] 针对CLL患者细胞的生长抑制测定.化合物可以进行如下检验:将检验化合物(本文阐述的DHPP)溶解在二甲基亚砜(DMSO)中以制备10mM原液。进行连续滴定,以产生1.5 μ M至10mM的工作浓度范围。经由声学分液器(EDC ATS-100)将等分试样点样到空的384孔板中,以产生1.5nM至10 μ M的最终浓度。在该板内按一式两份,以10点连续稀释的方式(3倍稀释)将该检验化合物点样。使DMSO浓度保持恒定为0.1%DMSO的最终测定浓度。将板复制与不同的细胞系和测试期间一起使用。化合物板复制之后,将所有板密封(Agilent ThermoLoc)并储存在-20 $^{\circ}$ C下长达1个月。当准备进行检验时,刚好在加入检验细胞之前将板从冰箱中取出,解冻,并且启封。然后将细胞稀释到合适的密度,并直接加入到点样有检验化合物的384孔板中。在37 $^{\circ}$ C/5%CO₂条件下允许细胞生长72小时。在加入检验化合物的时刻(t₀),经由生存力测定法(Cell Titer-Glo),通过对活细胞中存在的由ATP生成的发光水平的量化,对初始细胞数进行评估。72小时后,经由Cell Titer-Glo和发光测量值评估经检验化合物处理过的细胞的细胞生存力。在至少3个独立的测试中,对细胞进行由该检验化合物导致的增加的细胞死亡的测定。对照细胞系被包括在每个测定中。密切监测针对此对照的检验化合物响应,以测定期间生成的数据能够进行比较。将所有数据归一化并表示为经DMSO处理的细胞的百分比。然后将结果表示为IC₅₀值。0IC₅₀值校正为零点时间的细胞计数。

[0397] 针对CLL细胞的细胞凋亡测定.将细胞稀释到其所需的密度并直接加入到点样有检验化合物的384孔板中。在37 $^{\circ}$ C下5%CO₂中培养细胞24小时。通过对24小时的时间点上经处理的细胞和对照细胞中胱天蛋白酶3和胱天蛋白酶7(Caspase 3/7-Glo)的活性进行定量来评估细胞凋亡响应。将所有数据归一化并表示为相对于经DMSO处理的细胞的值。然后将结果表示为Ca1X,其是使胱天蛋白酶3/7的水平相对于其处理期间经DMSO处理的细胞的水

平加倍所需的最低检验化合物浓度。

[0398] CLL-共培养测定、材料和方法。细胞和培养基：在共培养系统中有两种类型的细胞：饲养细胞，其是用CD40配体(CD40L) (由Laura Corral- Celgene-San Diego提供) 稳定转染的L929小鼠成纤维细胞；以及从商业来源 (AllCells; Conversant Bio) 获得的CLL患者的原代PBMC (CLL-PBMC)。将饲养细胞常规保持在37℃具有5%CO₂的含有20%胎牛血清的DMEM。共培养之前，用丝裂霉素处理饲养细胞，以防止其增殖以及在24孔板中制成板过夜。以液氮气相将原代CLL-PBMC细胞冷冻储存，直到需要；解冻并用CFSE染料 (Invitrogen) 标记成均匀的荧光，然后立即用饲养细胞共培养。共培养培养基由补充有10%胎牛血清和细胞因子IL-4 (5ng/ml) 和IL-10 (15ng/ml) 的RPMI 1640组成。

[0399] 化合物对原代CLL-PBMC的抗增殖作用的测量。执行CLL-PBMC共培养测定，以确定该化合物对CLL-PBMC的增殖的影响。该测定由在先前制成板的经丝裂霉素处理过的饲养细胞的表面上培养CFSE标记的 CLL-PBMC组成。按不同的浓度以一式两份将化合物(含于DMSO原液) 加入到培养物至0.01%的最终DMSO浓度。在37℃和5%CO₂条件下将板孵育长达12天。以3至6天的时间间隔，通过反复移液轻轻收集 CLL-PBMC并转移至96孔板中。通过流式细胞仪获得细胞以及将数据导入 FlowJo软件(Tree Star Inc.)。对CFSE荧光强度进行分析，其对应于孵育期期间培养物中细胞已经经历的细胞分裂的数目。以这种方式，可以计算出已经分裂的细胞的百分比。将受细胞处理影响的细胞数目归一化为 DMSO对照以及将数据导入到Excel或GraphPrism。IC₅₀是实现50%增殖抑制的化合物剂量，归一化为DMSO对照。

[0400] 针对CLL患者细胞的化合物毒性测定。将通过临床级FISH分析，分层为野生型或del (11q) 的原代CLL患者细胞接种到表达CD40配体的NIH 3T3细胞的饲养层之上，然后用化合物1、依托泊苷或两种化合物的组合进行处理。野生型CLL细胞对依托泊苷高度敏感，却是化合物1抗性的。将化合物1加入到依托泊苷疗法中没有显著提高ATM精通CLL细胞的应答(图1A)。与此相反，del (11q) CLL细胞是对化合物1专有敏感的，但在很大程度上是依托泊苷抗性的(图1B)。这些数据表明，DNA-PK抑制可能是一种有用的治疗化疗抗性、ATM缺陷性CLL的策略。

[0401] CLL患者细胞凋亡测定。在阿姆斯特丹学术医学中心的血液科，在常规随访或诊断程序之后，从CLL患者(根据NCI-WG准则诊断) 获得患者材料(外周血)。通过Ficoll密度梯度离心分离外周血单核细胞(PBMC) 并保存在液氮中，作为含有10%DMSO的热灭活胎牛血清中的细胞悬浮液。在所有的体外实验期间，将细胞保持在培养基中：补充有10%热灭活的FCS、100U/mL青霉素、100μg/mL庆大霉素和0.00036%β-巯基乙醇的 Iscove氏改良Dulbecco培养基。如经由流式细胞术所评估的，所有样本包含至少90%CD5+/CD19+细胞。将B-CLL细胞解冻以及在IMDM加上上述补充剂中稀释至1.10⁶细胞/mL的浓度。将100μL的CLL细胞放置于96孔板中并用水平逐增的化合物1处理48小时。通过用DioC6(分子探针) 对线粒体膜电位的评估对细胞凋亡进行分析。于37℃用10nM DioC6孵育细胞达30分钟以及加入20μg/mL碘化丙啶以测量细胞死亡。使用 FACSCalibur流式细胞仪测定DioC6的表达以及将CellQuest软件用于数据采集。用FlowJo软件分析数据(美国加州圣卡洛斯TreeStar)。用GraphPad Prism软件(美国拉霍亚Graphpad Prism 5.0) 将特定细胞凋亡定义为经化合物1处理的细胞中的细胞死亡%-培养基对照中的细胞死亡%。将结果列在图2A-2H中。

[0402] CLL细胞中化合物1对细胞凋亡的诱导。执行逆转录酶多重连接依赖性探针扩增测

定法(RT-MLPA),以测定化合物1对促-和抗-细胞凋亡的调节剂的mRNA表达水平的影响。

[0403] 细胞培养和细胞凋亡检测.将来自CLL患者的PBMC解冻,并用不同浓度的化合物1孵育48小时。如所指出的,存在/不存在20 μ M泛半胱天冬酶抑制剂QVD或5mM的N-乙酰基-L-半胱氨酸(NAC)时共培养CLL细胞。通过3,3-二己基氧基羰花青碘(DiOC6;Invitrogen/分子探针)对线粒体跨膜电位以及使用FACS Calibur流式细胞仪对碘化丙啶(PI;Sigma Aldrich)的细胞膜通透性的分析来测量CLL细胞生存力。使用GraphPad Prism软件(美国拉霍亚Graphpad Prism 5.0)将特定细胞凋亡定义为[经药物处理的细胞中的细胞死亡%]-[培养基对照中的细胞死亡%]/[存活细胞培养基对照%]。

[0404] 逆转录酶多重连接依赖性探针扩增测定法.将CLL细胞经由刺激收获,用PBS洗涤,重悬浮于RNA裂解缓冲液(Qiagen,Venlo,the Netherlands),以及储存在-80 $^{\circ}$ C。使用GenElute哺乳动物总RNA小量制备试剂盒(Sigma-aldrich)分离RNA。用NanoDrop分光光度计ND-1000(美国威灵顿 NanoDrop Technologies)测定该RNA的浓度和纯度。如Eldering等人. Nucleic Acids Res.2003;31:e153先前所述,执行逆转录酶多重连接依赖性探针扩增测定法(RT-MLPA)。简言之,首先使用基因特异性探针混合物(R016-X2)对样本的40-60ng的总RNA进行逆转录。于60 $^{\circ}$ C将所得的cDNA退火过夜至MLPA探针。于54 $^{\circ}$ C通过连接酶-65(荷兰阿姆斯特丹 MRC)共价连接退火的寡核苷酸。使用一种未标记和6-羧基荧光素标记的引物(10pM)通过聚合酶链反应(PCR;33个循环,95 $^{\circ}$ C下30秒,60 $^{\circ}$ C下30秒以及72 $^{\circ}$ C下1分钟)扩增连接产物。用1pM ROX 500尺寸标准混合PCR产物以及以Genescan模式在ABI 3100毛细管测序仪(英国沃灵顿 Applied Biosystems)进行分离。使用程序Genescan分析和Genotypes(Applied Biosystems)对结果进行分析。用Microsoft Excel电子表格软件对数据进一步分析。通过将每个样本所有数据的总和设定为100%执行归一化以及相对于100%值计算单个峰。

[0405] 结果.野生型CLL细胞对依托泊苷高度敏感,却是化合物1抗性的。将化合物1加入到依托泊苷疗法中没有显著提高ATM精通CLL细胞的应答(图1A)。与此相反,del(11q) CLL细胞是对化合物1专有的敏感的,但在很大程度上是依托泊苷抗性的(图1B)。这些数据表明,DNA-PK抑制可能是一种有用的治疗化疗抗性、ATM缺陷性CLL的策略。

[0406] 化合物1诱导了来自属于4个不同的预后组的患者的细胞中的细胞凋亡。化合物1诱导了IGVH突变的CLL细胞(图2A、E)、IGVH未突变的CLL细胞(图2B、F)、ATM突变的CLL细胞(图2D、G)和P53突变的CLL细胞(图2C、H)中的细胞凋亡。

[0407] 化合物1诱导的细胞凋亡是p53独立的(图3)。RNA水平上促-和细胞凋亡的调节剂(包括上述的p53靶基因)的水平在用化合物1治疗后没有改变。为了研究化合物1对细胞死亡的诱导是否是半胱天冬酶依赖性的,用泛-半胱天冬酶抑制剂QvD对细胞进行预孵育。如图3所示,QvD可以完全阻断激酶抑制剂的细胞毒性。多种化疗药物通过活性氧类(ROS)的生成诱导CLL细胞中的细胞凋亡。要了解所观察到的细胞毒性是否依赖于ROS形成,用NAC共处理CLL细胞,这没有导致对激酶诱导的细胞死亡的抑制(图3)。

[0408] CLL细胞对纤维连接蛋白的粘附受到化合物1的抑制.对原代CLL细胞的BCR介导的粘附(图4)进行了检测。仅使用IgVH未突变的样本,因为大多数突变的样本对于体外BCR-活化是无反应性的。用1 μ M化合物1预处理的CLL细胞用 α IgM或PMA进行刺激并允许粘附到纤维蛋白包被的表面(n=5)。化合物1强烈地抑制了抗IgM刺激的整联蛋白介导的到纤维蛋白

的粘附。

[0409] 化合物1阻断CLL细胞的CD40介导的活化.使用标准技术进行免疫印迹分析[Hallaert等人.Blood 2008;(112):5141-5149]。通过13%SDS-PAGE 凝胶电泳分离样本(50μg蛋白质)。将抗-p-S6、p-4EBP1、p-Akt (Thr308)、p-Akt (Ser473) (细胞信号传导)、Bim (加拿大Stressgen Bioreagents)和β-肌动蛋白抗血清(Santa Cruz Biotechnology)用作内参照对膜进行探测。随后用IRDye 680或800标记的二抗将印迹孵育1小时。根据制造商的方案将Odyssey成像仪(Li-Cor Biosciences)用作检测方法。对于 p-DNA-PK免疫印迹,在RIPA样本缓冲液中裂解细胞并进行超声处理。通过微变态蛋白TGX凝胶(Biorad)分离样本(50μg蛋白质)。转移到4℃下30伏的1x转移缓冲液、20%MeOH中的稳定素-FL转移膜(Millipore)之上过夜。使用以下抗体:p-DNA-PK (Ser2056) (Abcam)、KAP (TIF1β)、磷酸化的KAP (磷酸化的TIF1β-ser824;细胞信号传导)和β-肌动蛋白(Santa Cruz)。

[0410] 细胞表面标志物的表达.洗涤细胞并再悬浮于染色介质(包含0.5% (wt/vol) 牛血清白蛋白(BSA)的磷酸盐缓冲盐水(PBS))。为了细胞表面标记物表达的分析,使用不同组合的抗体。CD54-PE和CD95-FITC购自 Pharmingen。CD44-Alexa Fluor 700从eBiosciences处获得以及CD58从 Immunotech处获得。于4℃避光孵育30分钟之后,在PBS/0.5%BSA中将细胞洗涤两次以及使用FACSCalibur流式细胞仪分析细胞表面标记物表达。使用Graphpad Prism软件将特定上调定义为[MFI 3T40对照-MFI药物处理的细胞]/[MFI 3T40对照-MFI 3T3对照]x100。

[0411] 结果.在未受刺激的CLL细胞中,mTORC1(raptor)的下游效应子S6 的磷酸化可由化合物1完全阻断(图5)。在淋巴结微环境中,CLL细胞接收到周围细胞的促存活信号以及本文先前表明,关于NF-κB介导的促存活信号传导的诱导,用CD40L的延长的体外刺激与淋巴结微环境类似(Tromp JM,等人Ongone 2010;29(36):5071-82)。mTORC1的下游效应子p-S6和 p-4EBP1,以及mTORC2的下游效应子p-Akt (Ser473)在活化的CLL细胞中被上调以及可以由化合物1完全阻断(图6)。为了进一步研究化合物 1对CLL细胞的CD40介导的活化的影响,对母细胞形成的水平进行评估。用CD40L共培养的CLL细胞显示了由化合物1完全阻断(图6)的增加的母细胞样外观。此外,CD40触发增加了各种免疫辅助分子,例如死亡受体(CD95)和粘附受体(CD54、CD58、CD44)的表达。化合物1表现出免疫辅助分子的3T40L-诱导的上调的显著抑制(图6)。

[0412] 化合物1恢复CD40诱导的化学抗性.如先前所报道的,CD40刺激抑制了自发的细胞死亡[Burger等人.Blood 2009;(114):2560-2561]。如前所述,通过用经人CD40L或阴性对照质粒(3T3)稳定转染的NIH3T3成纤维细胞共培养来刺激CLL患者的淋巴细胞[Pascutti等人Blood 2013 2013;122(17):3010-9]。在存在/不存在指定浓度的化合物1的条件下共培养 CLL细胞。培养72小时后,将CLL细胞移除以及用于流式细胞分析或随后用或不用氟达拉滨(Sigma)孵育另外48小时。如上所述,通过DiOC6/PI 染色测量CLL细胞存活力。化合物1抑制了CD40L诱导的存活(图7)。CD40L刺激诱导了对细胞毒性剂(包括氟达拉滨)的抗性[Kater等人.Brit J Haematology 2004;127:404-415]。化合物1在一定程度上恢复了氟达拉滨的敏感性。用化合物1的共处理完全消除了CD40诱导的氟达拉滨抗性(图7)。

[0413] 结果.源自淋巴结的CLL细胞表明细胞凋亡基因的变化表达,包括Bcl-XL、Bcl-1和Bid的增加的表达以及Bim的降低的表达。总之,这些变化导致对各种药物的抗性。要分析

化合物1是否改变了抗-和促-细胞凋亡的基因的表达水平的CD40介导的变化,研究了CD40L触发的CLL细胞中通过RT-MLPA的促-和抗-细胞凋亡分子的表达水平。化合物1阻断了BIM的CD40介导的抑制以及降低了BID的上调(图7)。接下来,我们测量了 BIM的RNA表达水平的诱导的改变是否也造成了变化的BIM蛋白水平。通过用化合物1的共培养阻断Bim的CD40介导的降低的表达(图7)。

[0414] 化合物1完全阻断了CLL细胞的增殖。LN中存在的活化的T细胞和卵泡辅助T细胞表达了膜结合的CD40并且可以分泌诱导BCR-独立性增殖的细胞因子,如IL-21。

[0415] 如前所述,用0.5 μ M二醋酸羧基荧光素琥珀酰亚胺酯(CFSE, Molecular Probes)标记PBMC(1.0×10^7 /mL) [Pascutti等人Blood 2013 2013;122(17):3010-9]。在存在或不存在重组人IL-21(25ng/ml, Gibco, Invitrogen)的条件下,用或不用1 μ M化合物1,在3T40L细胞上培养细胞。4天后,在FACS Canto(BD Biosciences)中评估增殖并用FlowJo software(TreeStar, Ashland, OR)进行分析。

[0416] 结果.如图8A和8B中可以看到,CD40活化和IL-21刺激的组合的确强烈地诱导了增殖。化合物1完全阻断了CLL细胞的增殖。

[0417] 5.2.3临床研究A

[0418] 评估患有以染色体11q的全部或部分的缺失或者编码ATM的基因的丧失或突变或者ATM表达或功能的丧失为特征的CLL的对象口服的化合物1的安全性、耐受性、药代动力学和初步疗效的阶段1B、多中心、外标签、剂量探索研究。

[0419] 研究目标。

[0420] 本研究的主要目标是确定:当化合物1经口给药至以染色体11q的全部或部分的缺失或者编码ATM的基因的丧失或突变或者ATM表达或功能的丧失为特征的CLL患者时,(1)化合物1的安全性和耐受性;(2)化合物1的非耐受剂量(NTD);(3)化合物1的最大耐受剂量(MTD);以及(4)化合物1的药代动力学(PK)。

[0421] 本研究的第二个目标是:(1)对S6RP和/或4E-BP1的磷酸化的抑制程度进行mTORC1活性评估以及当用化合物1进行治疗之前和之后可得时,对血液、皮肤和/或肿瘤活检/抽吸物中AKT和/或其他相关的生物标记进行mTORC2活性评估;(2)在化合物1治疗之前和期间,使用pDNA-PK S2056和/或用于DNA损伤途径的其他相关的生物标记,对UV光照射的皮肤样本、循环CLL细胞和/或肿瘤活检/抽吸物中DNA依赖性蛋白激酶(DNA-PK)活性的抑制进行评估;以及(3)评估化合物1的效能。

[0422] 研究设计。

[0423] 在本项研究中,将化合物1经口给药至CLL患者,该CLL以如下为特征:染色体11q的全部或部分的缺失、编码ATM的基因的丧失或突变、ATM表达或功能的丧失、IgVH的突变、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53的突变、失调的p53或Zap-70阳性。

[0424] 成年对象将按BID开始10mg化合物1。将对对象定期进行安全性和抗肿瘤活性评估。

[0425] 研究人群。

[0426] 18岁或以上CLL男性和女性,包括在标准的抗癌疗法下仍有进展(或没能耐受)或对其来说,不存在其他经批准的疗法的对象。

[0427] 纳入标准。

[0428] 纳入标准是：(1) 在进行任何研究相关的评估/程序之前理解并自愿签署知情同意书；(2) CLL组织学或细胞学确诊的18岁或以上男性和女性，包括在标准的抗癌疗法下仍有进展(或没能耐受)或对其来说，不存在其他常规疗法的对象；(3) 同意筛查肿瘤活检；(4) 为0或1的ECOG PS；(5) 以下实验室值：(i) 中性粒细胞绝对计数(ANC) $\geq 1.0 \times 10^9/L$ ；(ii) 血红蛋白(Hgb) $\geq 9g/dl$ ；(iii) 血小板(plt) $\geq 30 \times 10^9/L$ ；(iv) 血红蛋白(Hgb) $\geq 9g/dL$ ；(v) 血小板(plt) $\geq 100 \times 10^9/L$ ；(vi) 在正常范围内或用补充剂可纠正的钾；(v) 如果肝肿瘤存在，AST/SGOT和ALT/SGPT $\leq 2.5 \times$ 标准上限(ULN)或 $\leq 5.0 \times$ ULN；(vi) 血清总胆红素 $\leq 1.5 \times$ ULN；(vii) 血清肌酸酐 $\leq 1.5 \times$ ULN或24-hr的清除率 $\geq 50mL/min$ ；以及(viii) 在开始对具有分娩可能的女性的治疗进行研究之前，72小时内阴性血或尿妊娠检测；(6) 能够坚持研究出诊日程和其它协议要求；(7) 取回血液样本的对象同意书；(8) 组织学确诊的CLL(全身疗法的至少一种先有技术失败之后，复发或难治性CLL，包括小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)变体；(9) 赞助商批准的CLL细胞中染色体11q22(ATM)缺失的实验室确认；(10) 症状恶化或其他治疗适应症；(11) 造血干细胞移植之后至少3个月；(12) 同意接受用于生物标记分析的配对CLL样本(筛选和研究)的采集，包括血液、淋巴结或骨髓中的CLL细胞；(9) 赞助商批准的CLL细胞中染色体11q22(ATM)缺失的实验室确认；(10) 症状恶化或其他治疗适应症；(11) 造血干细胞移植之后至少3个月；(12) 同意接受用于生物标记分析的配对CLL样本(筛选和研究)的采集，包括血液、淋巴结或骨髓中的CLL细胞。

[0429] 组群可以扩展到登记最少5名具有DNA-PK过表达肿瘤的对象。

[0430] 研究持续时间。

[0431] 对象以10mg BID化合物1开始，在28天的周期内接受每日治疗。当有肿瘤恶化的证据时，可中止化合物1，但只要研究者认为对象获益，他们便可以继续接受研究药物。当出现不可接受的毒性或该对象决定退出研究时，中止治疗。

[0432] 登记完成预计需时约30个月。向对象反馈和随访的延期治疗可能会再持续3-6个月。

[0433] 研究治疗。

[0434] 将化合物1作为胶囊用于经口给药。大多数对象将以10mg BID化合物1开始。

[0435] 功效评估概述。

[0436] 进行疗效分析的包括所有经治疗的对象。主要疗效变量是基于采用了国家癌症研究所赞助的慢性淋巴细胞白血病工作组(NCI-WG CLL)的更新标准(即国际研讨会关于慢性淋巴细胞白血病的标准)的研究者评估的肿瘤响应。也将检查辅助疗效变量(如CTC定量)。

[0437] 安全性评估概述。

[0438] 针对本项研究的初级和探索安全变量包括不良事件、临床实验室变量的综合面板(包括血液学、化学、免疫学和甲状腺功能，以及评估葡萄糖稳态的分析物)、集中分析的12导三联心电图(ECG)、左心室射血分数(LVEF)评估、体检、ECOG表现状态(ECOG PS)和生命体征。

[0439] 安全审查委员会(SRC)将确定一种或多种合适的剂量或时间表。该SRC将继续定期审查安全性数据，并就研究继续酌情提出建议。

[0440] 药代动力学评价概述。

[0441] 将针对一连串血液和尿液采样(可用时，包括肿瘤组织)，确定化合物1的PK曲线以

及检测到的任何主要代谢物,以及在可能的情况下,将其与PD结果相关联。

[0442] 药效学评价的概述.

[0443] 探索性终点包括循环血液细胞,以及其它的肿瘤细胞和/或组织和抽吸物(可用时)中的mTOR和DNA-PK生物标记抑制;皮肤内紫外线刺激的 DNA-PK活性;病理组织学反应和与药物基因组学研究成果的相关性。对大多数对象执行配对的(处理前和期间)肿瘤活检,该对象具有的肿瘤损伤经该研究者确定为适合于活检。分析也将包括血液、皮肤和/或肿瘤样本(可用时)中细胞凋亡和增殖生物标记。将在可能的情况下,对循环CLL 细胞中mTOR和DNA-PK的抑制进行探讨。

[0444] 评估概述.

[0445] 在某些实施方式中,正接受本文所提供的临床方案的患者显示国际研讨会关于完全应答、部分应答或稳定的疾病的CLL (IWCLL) 应答定义的实现。

[0446] 在某些实施方式中,正接受本文所提供的临床方案的患者显示国家癌症研究所赞助的工作组关于完全应答、部分应答或稳定的疾病的CLL (NCI-WG CLL) 应答定义的实现。

[0447] 在某些实施方式中,正接受本文所提供的临床方案的患者显示关于完全应答、部分应答或稳定的疾病的晚期淋巴瘤的国际研讨会标准 (IWC) 应答定义的实现。

[0448] 5.2.4临床研究B

[0449] 评估患有以染色体11q的全部或部分的缺失或者编码ATM的基因的丧失或突变或者ATM表达或功能的丧失为特征的CLL或T-PLL的对象口服的化合物1的安全性、耐受性、药代动力学和初步疗效的阶段1a/1b、多中心、外标签、剂量探索研究。

[0450] 研究目标.

[0451] 本研究的主要目标是:当化合物1施用至以染色体11q的全部或部分的缺失或者编码ATM的基因的丧失或突变或者ATM表达或功能的丧失为特征的CLL患者时,(1) 确定口服化合物1的安全性和耐受性;(2) 定义化合物1的非耐受剂量 (NTD);(3) 定义化合物1的最大耐受剂量 (MTD);以及(4) 确定化合物1的药代动力学 (PK)。

[0452] 本研究的第二个目标是:(1) 对S6RP和/或4E-BP1的磷酸化的抑制程度进行mTORC1活性评估以及当用化合物1进行治疗之前和之后可得时,对血液、皮肤和/或肿瘤活检/抽吸物中AKT和/或其他相关的生物标记进行mTORC2活性评估;(2) 在化合物1治疗之前和期间,使用pDNA-PK S2056和/或用于DNA损伤途径的其他相关的生物标记,对UV光照射的皮肤样本、循环白血病或其他肿瘤细胞;和/或肿瘤活检/抽吸物中DNA依赖性蛋白激酶 (DNA-PK) 活性的抑制进行评估;以及(3) 评估化合物1的效能。

[0453] 研究设计.

[0454] 在本项研究中,将化合物1经口给药至CLL或T-PLL患者,该CLL 或T-PLL以如下为特征:染色体11q的全部或部分的缺失、编码ATM的基因的丧失或突变、ATM表达或功能的丧失、IgVH的突变、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53的突变、失调的p53或Zap-70阳性。

[0455] 这一阶段1a/1b研究有两部分,剂量递增(A部分)和剂量扩展(B部分)。

[0456] 在A部分,对象组群将首先接受每日一次(QD) 递增剂量的化合物1 来测量PK并确定MTD。将使用一种改进的加速滴定设计(Simon,R.等人, J Nat Canc Institute 1997;89 (15):1138-1147) 来确认初始毒性。在加速阶段期间,一个对象的组群将被给予以100%的剂量递增的化合物1,直到第一个实例:第一周期2级或以上毒性被怀疑与药物相关,此时,

该加速阶段将停止以及该特定组群将扩大到共6名对象。接着,将开始具有约50%剂量增量和6名对象组群的标准递增方案,以便确立NTD和MTD。如果有必要,可以对剂量组群内的较小增量进行评估。也可以基于对PK和药效学(PD)数据的审查,以及基于来自肿瘤活检的发现,出于非毒性的原因将组群扩展。

[0457] 在A部分中,还将基于来自初始剂量组群的暂时性PK和PD结果,对每日两次(BID)给药方案进行评估。这将按总的日剂量水平或以下开始于6名对象组群,该剂量已经显示耐受性,但分为两个相等的剂量,以约12小时的间隔给药。此后,QD和BID给药组群的剂量递增可以独立地发生。剂量强度与连续每日给药相当或更低的间歇给药方案也可被考虑用于评估。

[0458] 当周期1期间组群中6名可评估的对象中有2名或更多名经受药物相关性剂量限制性毒性(DLT)时,剂量将被认为是NTD。一旦确立了NTD,便会停止剂量递增。将该MTD定义为该NTD以下的上一剂量水平,其中周期1期间6名可评估的对象中有0或1名经受DLT。为了更精确地确定该MTD,任何剂量组群内可能需要中间剂量(即在该NTD之前,介于该NTD和上一剂量水平之间的剂量)或附加对象,如果新出的PK-PD结果表明这些可能是适当的,那么他们可以作为替代性方案。

[0459] 在B部分,成年对象将以10mg BID化合物1开始。共对约100名对象定期进行安全性和抗肿瘤活性的评估。具有多达20名对象/组群的组群将被包括在内。

[0460] 将对美国的12名可评估的对象进行临床药理亚组研究。这专为提供针对本发明胶囊和最近配制的片剂的对象自身PK比较,以及评估食物对化合物1的生物利用度的效果,以确定是否可以提高关于化合物1给药的空腹限制而设计。

[0461] 研究人群.

[0462] 18岁或以上CLL男性和女性,包括在标准的抗癌疗法下仍有进展(或没能耐受)或对其来说,不存在其他经批准的疗法的对象。

[0463] 纳入标准.

[0464] 纳入标准是:(1)在进行任何研究相关的评估/程序之前理解并自愿签署知情同意书;(2)CLL组织学或细胞学确诊的18岁或以上男性和女性,包括在标准的抗癌疗法下仍有进展(或没能耐受)或对其来说,不存在其他常规疗法的对象;(3)同意筛查肿瘤活检;(4)为0或1的ECOG PS;(5)以下实验室值:(i)中性粒细胞绝对计数(ANC) $\geq 1.0 \times 10^9/L$;(ii)血红蛋白(Hgb) $\geq 9g/dL$;(iii)血小板(plt) $\geq 30 \times 10^9/L$;(iv)血红蛋白(Hgb) $\geq 9g/dL$;(v)血小板(plt) $\geq 100 \times 10^9/L$;(vi)在正常范围内或用补充剂可纠正的钾;(v)如果肝肿瘤存在,AST/SGOT和ALT/SGPT $\leq 2.5 \times$ 标准上限(ULN)或 $\leq 5.0 \times$ ULN;(vi)血清总胆红素 $\leq 1.5 \times$ ULN;(vii)血清肌酐 $\leq 1.5 \times$ ULN或24-hr的清除率 $\geq 50mL/min$;以及(viii)在开始对具有分娩可能的女性的治疗进行研究之前,72小时内阴性血或尿妊娠检测;(6)能够坚持研究出诊日程和其它协议要求;(7)取回血液样本的对象同意书;(8)组织学确诊的CLL(全身疗法的至少一种先有技术失败之后,复发或难治性CLL,包括小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)变体,以及T细胞幼淋巴细胞白血病(T-PLL));(9)赞助商批准的实验室中对CLL/SLL/T-PLL细胞中染色体11q22(ATM)缺失的确认;(10)症状恶化或其他治疗适应症;(11)造血干细胞移植之后至少3个月;(12)同意接受用于生物标记分析的配对CLL样本(筛选和研究)的采集,包括血液、淋巴结或骨髓中的CLL细胞;(9)赞助商批准的CLL细胞中染色体11q22(ATM)

缺失的实验室确认；(10) 症状恶化或其他治疗适应症；(11) 造血干细胞移植之后至少3个月；(12) 同意接受用于生物标记分析的配对CLL/SLL/T-PLL样本 (筛选和研究) 的采集,包括血液、淋巴结或骨髓中的CLL细胞。

[0465] 组群可以扩展到登记最少5名具有DNA-PK过表达肿瘤的对象。

[0466] 排除标准.

[0467] 排除标准是：(1) 症状性中枢神经系统转移瘤，(2) 已知的急性或慢性胰腺炎；(3) 任何周围神经病变 \geq NCI CTCAE 2级；(3) 持续性腹泻或吸收不良 \geq NCI CTCAE 2级,尽管有医疗管控,吞咽能力受损；(4) 受损的心脏功能或临床显著心脏疾病,包括以下任一:如通过MUGA扫描或ECHO确定的,LVEF $<45\%$ ；完全性左束支或双束的块;先天性长QT 综合征;持久或具有临床意义的室性心律失常或心房颤动史;筛查心电图上QTcF >460 毫秒(三联记录的平均值);开始化合物1之前 ≤ 3 个月,不稳定型心绞痛或心肌梗死;或其他临床显著的心脏疾病,如需要治疗的充血性心脏衰竭或不受控制的高血压(血压 $\geq 160/95$ mmHg);(6) 经积极治疗的糖尿病,或具有以下任一的对象:空腹血糖(FBG) ≥ 126 mg/dL (7.0 mmol/L) 或HbA1c $\geq 6.5\%$ ；(7) 可能会导致不可接受的安全风险或危及协议遵守的其他并发的严重性和/或不受控制的伴随性医学病症(例如,主动或不受控制的感染)；(8) 在开始研究药物之前,先有全身肿瘤导向治疗或研究模式 ≤ 5 个半寿期或4周或更短或者没有从这种疗法的副作用中恢复的对象；(9) 在开始研究药物之前大手术 ≤ 2 周或者没有从这种疗法的副作用中恢复的对象。对象必须从可能妨碍研究药物的安全性评价的最近放疗的任何作用中恢复。开始研究药物之前造血干细胞移植 ≤ 3 个月；(10) 怀孕或哺乳；(11) 不采用两种形式的生育控制法具有生育可能的成年人:具有怀孕可能的女性必须同意从给予知情同意的时刻,直到最后一剂化合物1之后的28天期间,同时使用两种适当形式的避孕方法(其一必须是非激素的)。没有经过子宫切除术或双侧附件切除术或者还没有自然绝经后(即一点没有行经) >24 个连续月,被定义为性成熟的有生育可能的女性;性伴侣为有生育可能的女性的男性必须同意从知情同意的时刻开始,整个研究期间,他们和/或他们的性伴侣将在进行生殖性活动时使用至少两种有效的避孕方法(包括一种阻隔方法)并将在最后一剂化合物1之后的28天内避免怀孕；(12) 已知的人类免疫缺陷病毒(HIV)感染；(13) 已知的慢性乙型或丙型肝炎病毒(HBV/HCV)感染,除非这是具有HCC的对象体内的合并症；(14) 将妨碍对象参与本项研究的任何显著的医学病症、实验室异常或精神病,包括在没有胃/空肠饲管的情况下无法吞咽胶囊；(15) 任何包括实验室异常存在的情况,这使得对象在参加本项研究时被置于无法接受的风险中；(16) 任何妨碍解释研究数据的能力的情况；(17) 该对象因其而接受治疗的并发活性继发性恶性肿瘤,不包括非黑素瘤皮肤癌或宫颈原位癌；(18) 仅B部分:利用靶向两种mTOR复合物(双 TORC1+TORC2抑制剂)的试剂的在先治疗。然而,利用单独的TORC1抑制剂(如雷帕霉素物)和其它相关途径抑制剂(例如PI3K/AKT)的在先治疗在本项研究的两个部分中是被允许的。

[0468] 研究持续时间.

[0469] 在A部分中,对象在第1天周期1内按QD或BID化合物1开始,以及在B部分中,成人对象按10mg BID,所有对象在28天的周期内接受治疗。当有肿瘤恶化的证据时,可中止化合物1,但只要研究者认为对象获益,他们便可以继续接受研究药物。当出现不可接受的毒性或该对象决定退出研究时,中止治疗。

[0470] 试验结束被定义为最后一个对象的最后一次就诊以完成本项研究的日期;或一级、二级和/或探索性分析所需的来自最后一个对象的最后一个数据点的收到日期,如协议和/或统计分析计划中所预先指定的,其一般是较晚的日期。

[0471] 登记完成预计需时约30个月。向对象反馈和随访的延期治疗可能会再持续3-6个月。

[0472] 研究治疗。

[0473] 在A部分中,剂量水平将开始于0.5mg QD。在任何组群中第一次剂量给药后,对对象进行至少28天的观察,然后可以开始下一个较高的经方案规定的剂量组群。A部分中对象的总数取决于确立MTD所需的剂量组群的数目,并且据估计,大约30-50名对象将参加A部分。

[0474] 在A部分将对QD和BID给药两者进行评估。每日两次给药将按总日剂量水平或以下开始于6名对象组群,该总日剂量水平已经显示耐受性,但分为两个相等的剂量。此后,QD和BID给药组群的剂量递增可以独立地发生。可以在B部分中研究剂量强度与连续每日给药相当或更低的间歇给药方案,以及已在A部分中被评估的介于两种剂量水平之间的中间剂量。在B部分中,成人对象按10mg BID化合物1开始。将对大约100名对象进行安全性和抗肿瘤效果评估。

[0475] 将化合物1作为胶囊用于经口给药。大多数对象将以10mg BID化合物1开始。

[0476] 功效评估概述。

[0477] 进行疗效分析的包括所有经治疗的对象。主要疗效变量是基于采用了国家癌症研究所赞助的工作组关于慢性淋巴细胞白血病(NCI-WG CLL, 2008)的更新标准的研究者评估的肿瘤响应。也将检查辅助疗效变量(如 CTC定量)。

[0478] 安全性评估概述。

[0479] 针对本项研究的初级和探索安全变量包括不良事件、临床实验室变量的综合面板(包括血液学、化学、免疫学和甲状腺功能,以及评估葡萄糖稳态的分析物)、集中分析的12导三联心电图(ECG)、左心室射血分数(LVEF)评估、体检、ECOG表现状态(ECOG PS)和生命体征。

[0480] 在A部分中,每次给定组群的临床和实验室安全性数据可以进行审查时,安全审查委员会(SRC)将做出评价较高的剂量水平抑或宣布MTD的决定。该安全审查委员会(SRC)还将确定适合于B部分的一种或多种剂量或时间表。在B部分期间,该SRC将继续定期审查安全性数据并就研究继续酌情提出建议。

[0481] 药代动力学评价概述。

[0482] 将针对一连串血液和尿液采样(可用时,包括肿瘤组织),确定化合物1的PK曲线以及检测到的任何主要代谢物,以及在可能的情况下,将其与PD结果相关联。

[0483] 药效学评价的概述。

[0484] 探索性终点包括循环血液细胞,以及其它的肿瘤细胞和/或组织和抽吸物(可用时)中的mTOR和DNA-PK生物标记抑制;皮肤内紫外线刺激的DNA-PK活性;病理组织学反应和与药物基因组学研究成果的相关性。对大多数对象执行配对的(处理前和期间)肿瘤活检,该对象具有的肿瘤损伤经该研究者确定为适合于活检。分析也将包括血液、皮肤和/或肿瘤样本(可用时)中细胞凋亡和增殖生物标记。在B部分中,将在可能的情况下,对循环白

血病细胞中mTOR和DNA-PK的抑制进行探讨。

[0485] 评估概述。

[0486] 在某些实施方式中,正接受本文所提供的临床方案的患者显示国际研讨会关于完全应答、部分应答或稳定的疾病的CLL (IWCLL) 应答定义的实现。

[0487] 在某些实施方式中,正接受本文所提供的临床方案的患者显示国家癌症研究所赞助的工作组关于完全应答、部分应答或稳定的疾病的CLL (NCI-WG CLL) 应答定义的实现。在某些实施方式中,正接受本文所提供的临床方案的患者显示关于完全应答、部分应答或稳定的疾病的晚期淋巴瘤的国际研讨会标准 (IWC) 应答定义的实现。

[0488] 已经引用许多参考文献,其公开内容通过引用方式整体被并入本文。本文所披露的实施方式的范围将不受实施例中所披露的具体实施方式的限制,所述实施例意在作为所披露的实施方式的一些方面的说明以及任何在功能上等效的实施方式为本披露内容所涵盖。事实上,除了那些本文所示和描述的之外,本文所披露的实施方式的其他各种修改将变得对本领域技术人员来说显而易见并且意在落入所附权利要求的范围之内。

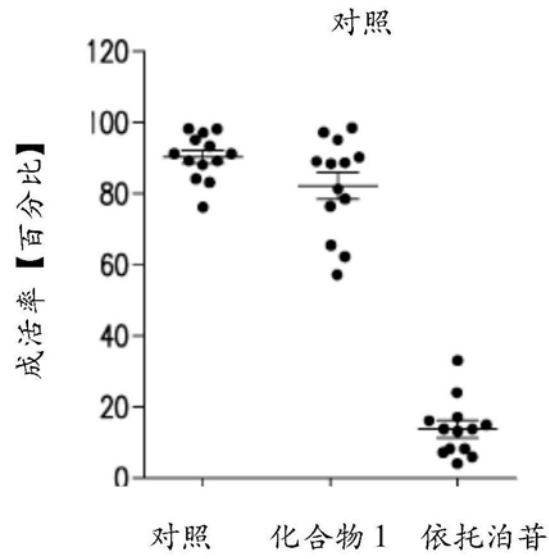


图1A

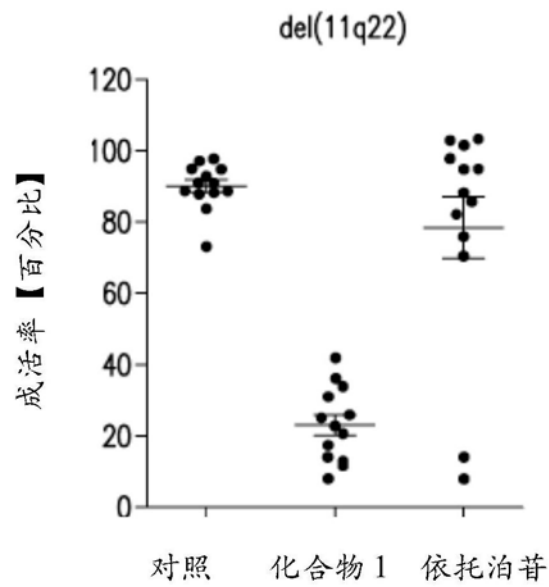


图1B

IgVH 突变的 CLL 细胞

平均值 (n=10)

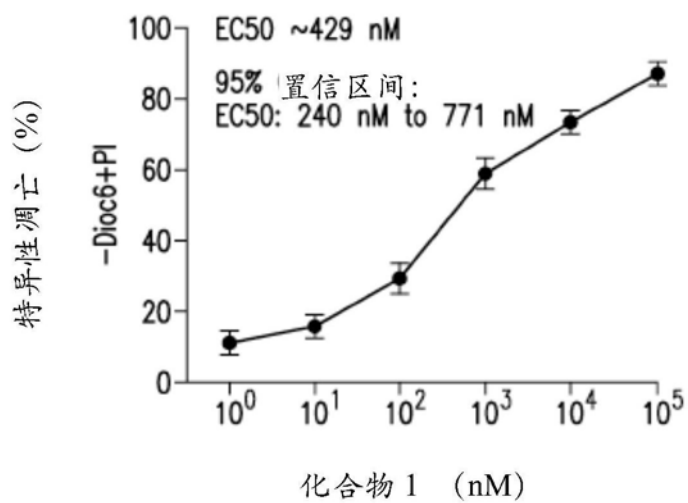


图2A

IgVH 未突变的 CLL 细胞

平均值 (n=7)

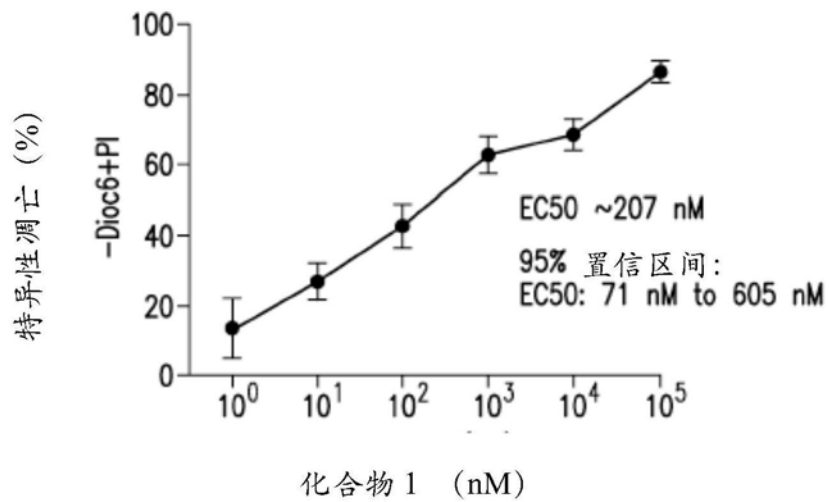


图2B

P53 突变的 CLL 细胞

平均值 (n=5)

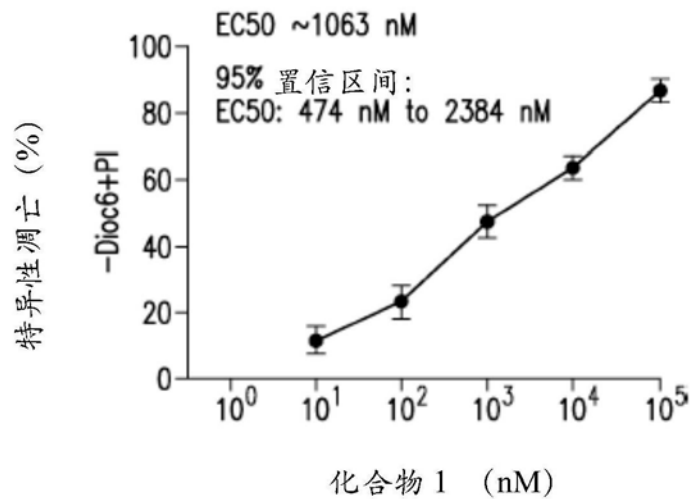


图2C

ATM 突变的 CLL 细胞

平均值 (n=9)

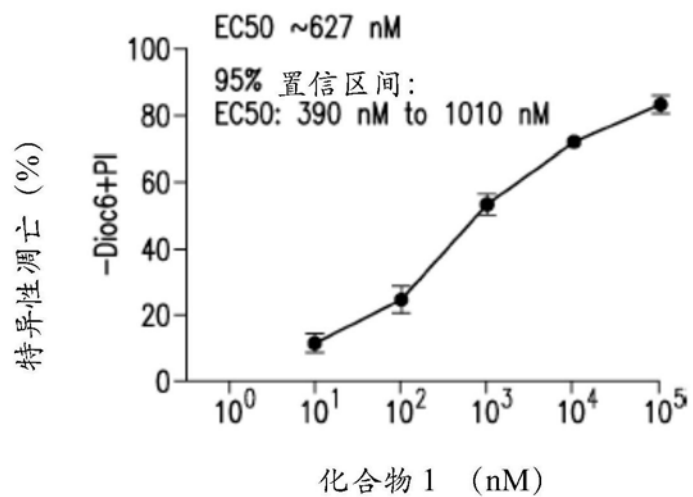


图2D

IgVH 突变的 CLL 细胞

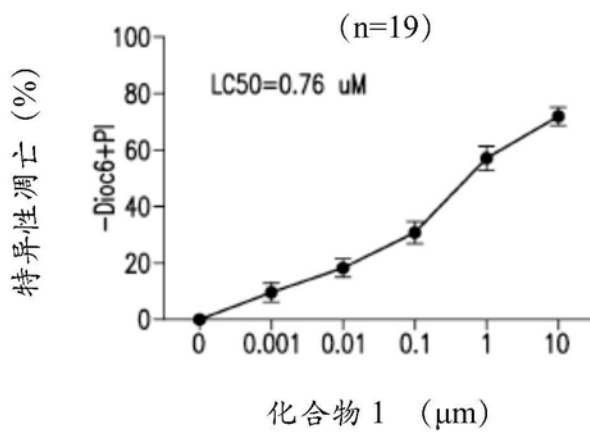


图2E

IgVH 未突变的 CLL 细胞

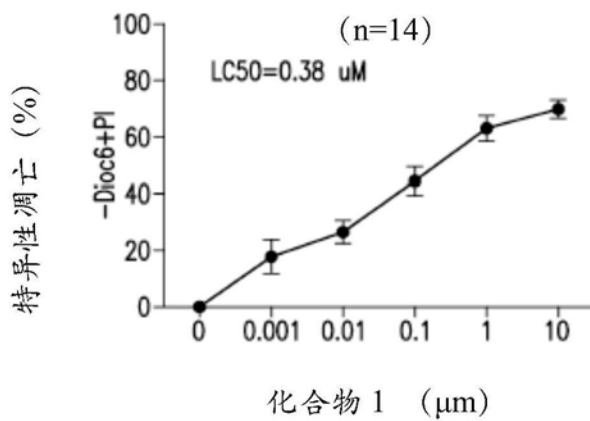


图2F

ATM 突变的 CLL 细胞

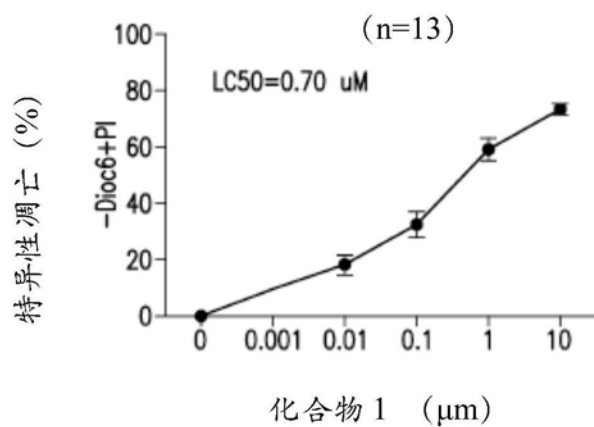


图2G

p53 未突变的 CLL 细胞

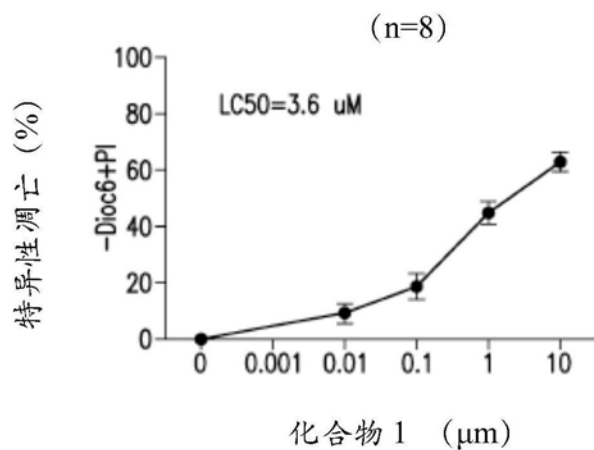


图2H

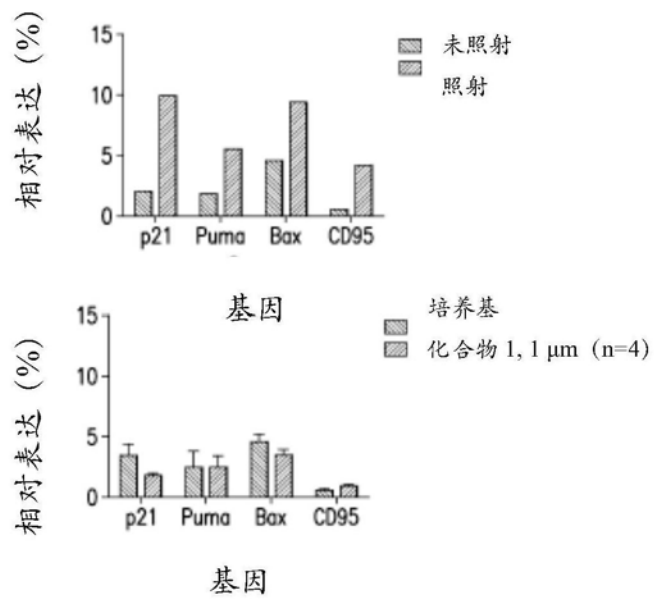


图3A

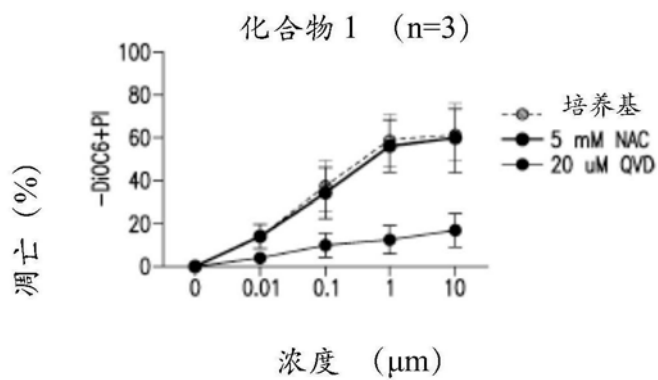


图3B

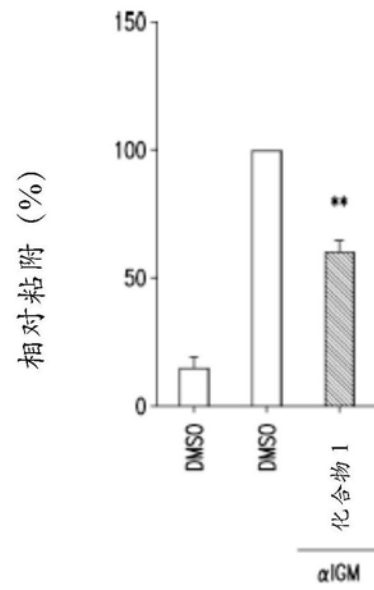


图4



图5A

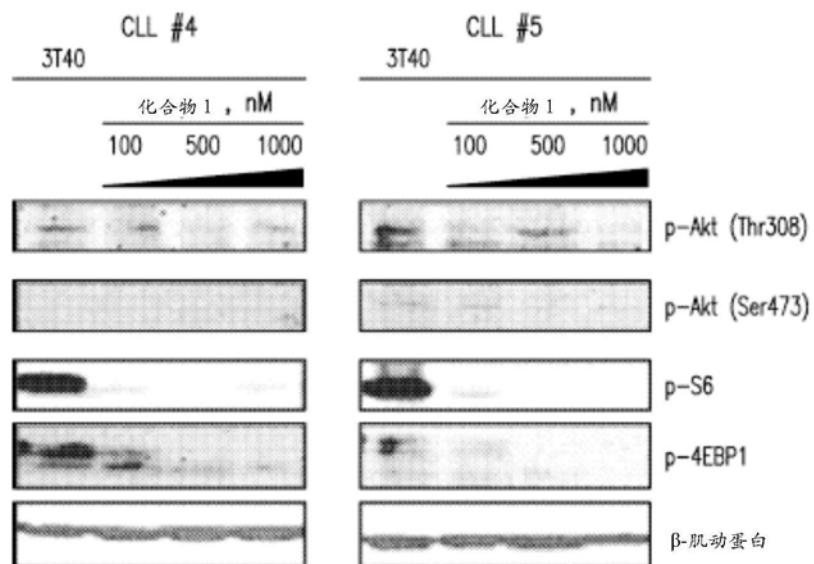


图5B

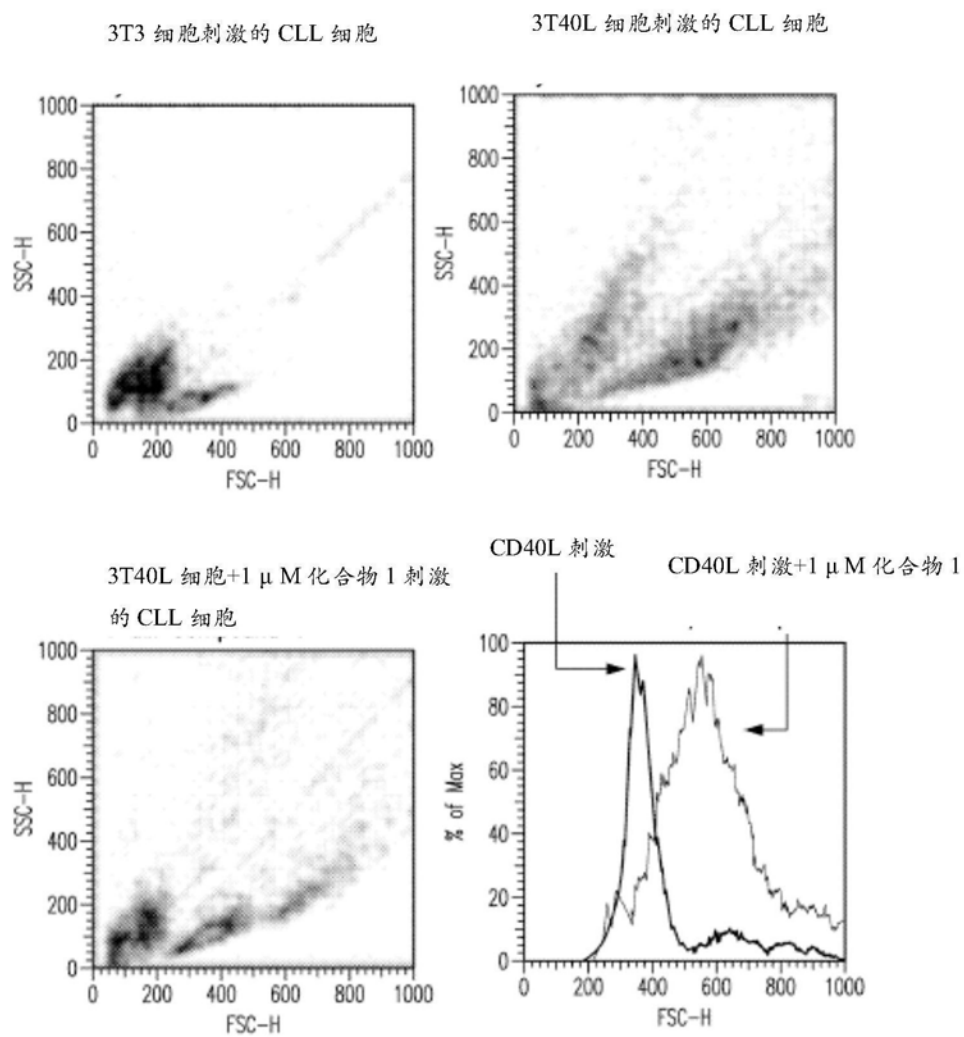


图6A

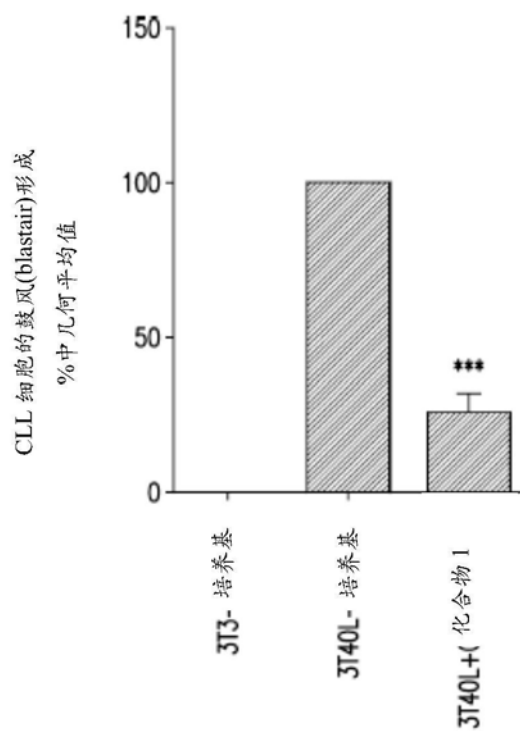


图6B

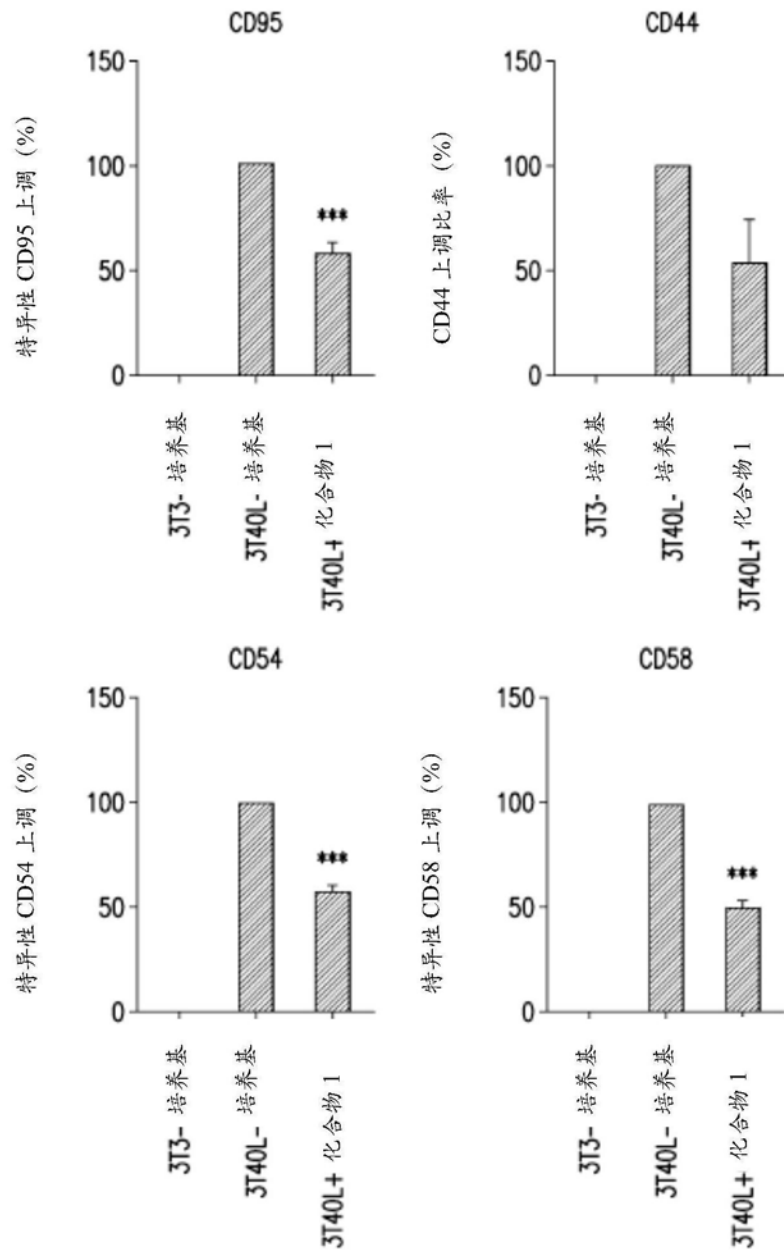


图6C

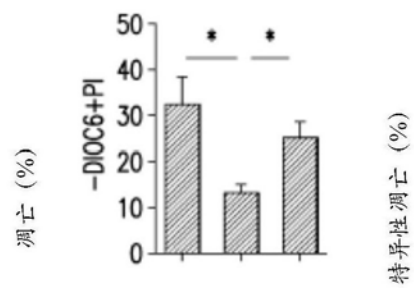


图7A

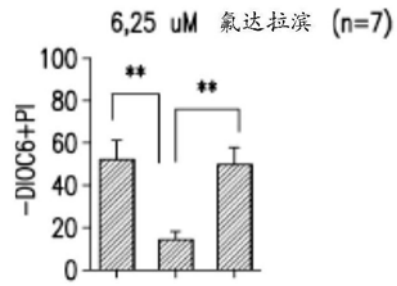


图7B

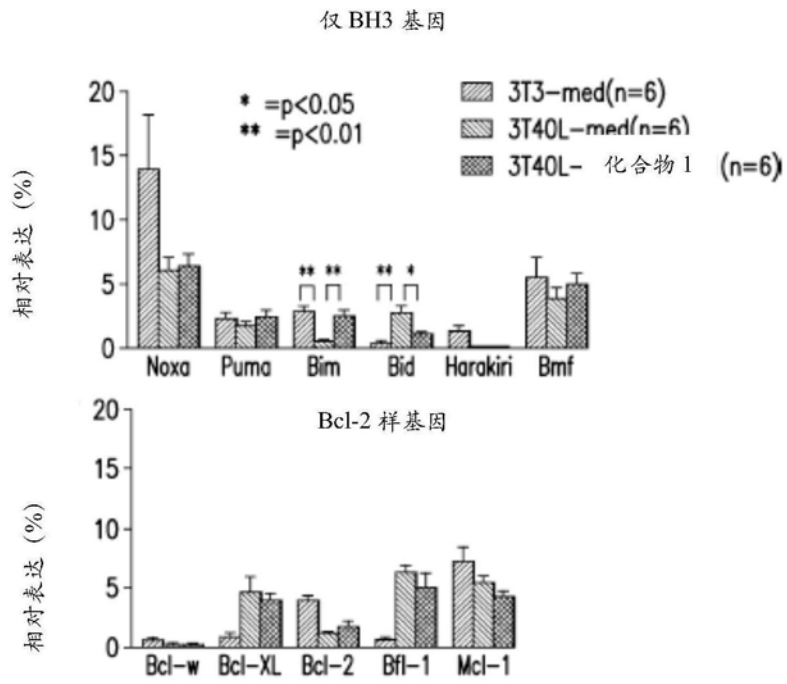


图7C

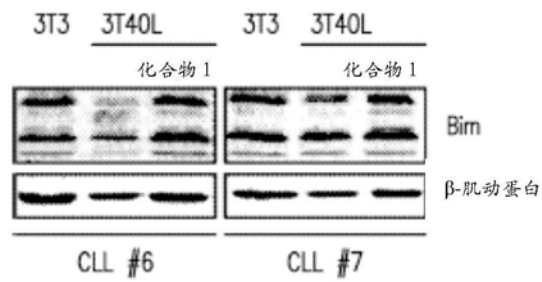


图7D

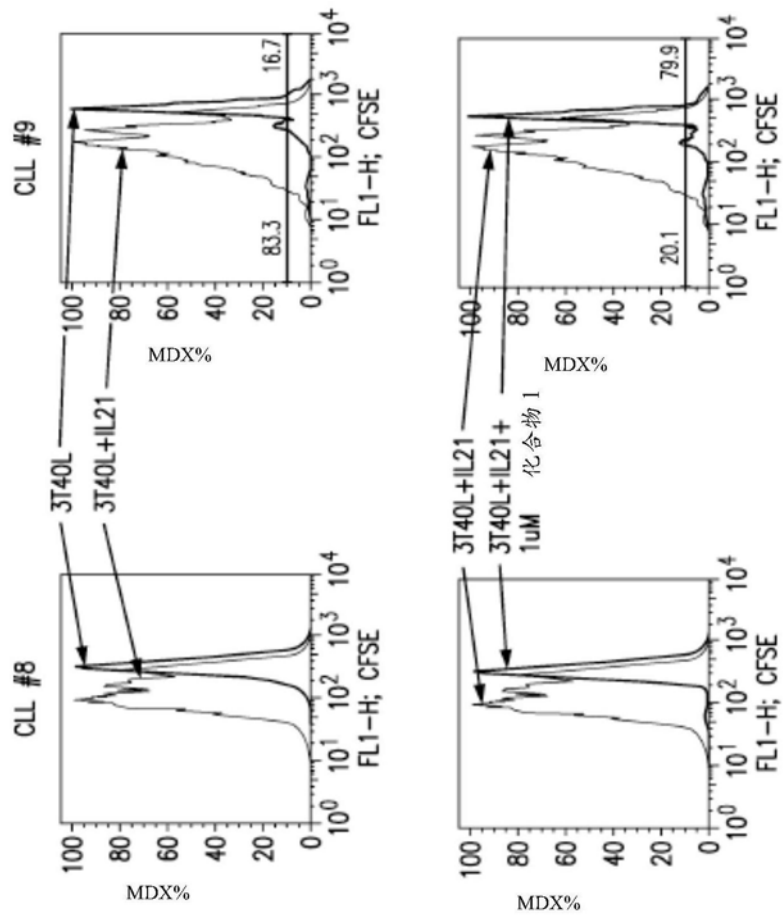


图8A

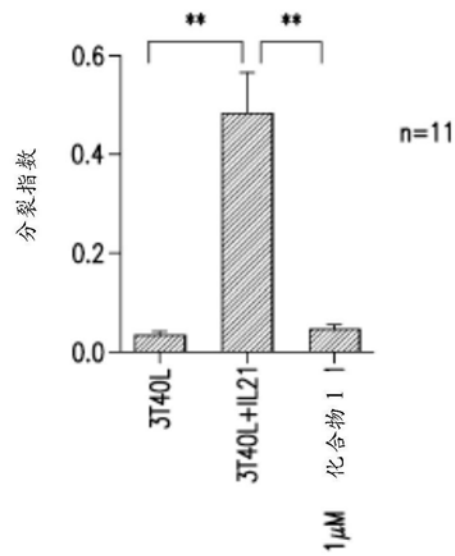


图8B