

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7455763号
(P7455763)

(45)発行日 令和6年3月26日(2024.3.26)

(24)登録日 令和6年3月15日(2024.3.15)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K 31/519 (2006.01)

A 6 1 K 31/519

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

請求項の数 43 (全79頁)

(21)出願番号	特願2020-566893(P2020-566893)	(73)特許権者	505193450
(86)(22)出願日	令和1年5月30日(2019.5.30)		インサイト・コーポレイション
(65)公表番号	特表2021-525757(P2021-525757 A)		INCYTE CORPORATION
(43)公表日	令和3年9月27日(2021.9.27)		アメリカ合衆国19803デラウェア州
(86)国際出願番号	PCT/US2019/034613		ウィルミントン、オーガスティン・カットー
(87)国際公開番号	WO2019/232188	(74)代理人	100106518
(87)国際公開日	令和1年12月5日(2019.12.5)		弁理士 松谷 道子
審査請求日	令和4年5月27日(2022.5.27)	(74)代理人	100156144
(31)優先権主張番号	62/679,556		弁理士 落合 康
(32)優先日	平成30年6月1日(2018.6.1)	(72)発明者	クリシュナスワミー・イエレスワラム
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		アメリカ合衆国19803デラウェア州
(31)優先権主張番号	62/714,448		ウィルミントン、オーガスティン・カットー
(32)優先日	平成30年8月3日(2018.8.3)	(72)発明者	アルバート・アサド
最終頁に続く		最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 P I 3 K 関連障害の処置のための投薬レジメン

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

4 - { 3 - [1 - (4 - アミノ - 3 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) エチル] - 5 - クロロ - 2 - エトキシ - 6 - フルオロフェニル } ピロリジン - 2 - オンまたはその医薬的に許容可能な塩である P I 3 K δ 阻害剤を含む、患者の疾患を処置するための医薬であって、前記疾患が慢性リンパ球性白血病 (C L L) 、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (D L B C L) 、濾胞性リンパ腫 (F L) 、ホジキンリンパ腫 (H L) 、マントル細胞リンパ腫 (M C L) 、辺縁帯リンパ腫 (M Z L) 、及びワルデンストレームマクログロブリン血症 (W M) から選択され、前記医薬が、

i) 前記 P I 3 K δ 阻害剤が、前記患者に、約 3 m g / 日 ~ 約 5 0 m g / 日の第 1 投薬量にて、約 2 週間 ~ 約 1 2 週間の第 1 期間にわたって投与され；次いで、

i i) 前記 P I 3 K δ 阻害剤が、前記患者に、前記第 1 期間の終わり時に投与された前記第 1 投薬量よりも少なく、

(a) 約 2 . 5 m g / 日以下；または

(b) 約 5 0 m g / 週以下

である第 2 投薬量にて投与される

ように用いられることを特徴とし、

前記医薬が、前記第 2 投薬量が、前記第 1 期間の後に生じる第 2 期間にわたって投与されるように用いられることを特徴とする、前記医薬。

【請求項2】

前記第1投薬量が、約20mg／日である、請求項1に記載の医薬。

【請求項3】

前記第1期間が、約8週間～約12週間である、請求項1または2に記載の医薬。

【請求項4】

前記第1期間が、約8週間である、請求項1または2に記載の医薬。

【請求項5】

前記第1投薬量が、前記第1期間中に減少する、請求項1～4のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項6】

前記第2投薬量が、約2.5mg／日以下である、請求項1～5のいずれか1項に記載の医薬。

10

【請求項7】

前記第2投薬量が、約2.5mg／日である、請求項1～5のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項8】

前記第2投薬量が、約50mg／週以下である、請求項1～5のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項9】

前記第2投薬量が、約20mg／週である、請求項1～5のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項10】

20

前記第2投薬量が、前記第2期間中に減少する、請求項1～9のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項11】

前記患者が、1つ以上の処置下で発現した有害事象（TEAE）に関連する1つ以上の症状を呈すると同定されている、請求項1～10のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項12】

前記患者が、前記第1期間中に1つ以上の処置下で発現した有害事象（TEAE）に関連する前記1つ以上の症状を呈すると同定されている、請求項1～11のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項13】

30

前記第1期間が、前記患者が、1つ以上の処置下で発現した有害事象（TEAE）に関連する前記1つ以上の症状を呈すると同定されたときに終了する、請求項1～12のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項14】

前記1つ以上の処置下で発現した有害事象が、下痢／大腸炎、悪心、疲労、発疹、好中球減少症、発熱、低血圧、敗血症、呼吸不全、肺臓炎、肺炎、高血圧、高血糖、腹痛、気管支炎、脱水症、血小板減少症、咳、嘔吐、食欲減退、流涙の増加、口腔ヘルペス、頻脈、脊髄圧迫、難治性疼痛、アルカリ性ホスファターゼの上昇、トランスアミナーゼの上昇、高脂血症、高カルシウム血症、眩暈、脱毛症、便秘、体液過剰、頭痛、低カリウム血症、寝汗、脳症、心房粗動、心房細動、及び呼吸困難のうちの1つ以上を含む、請求項1～13のいずれか1項に記載の医薬。

40

【請求項15】

前記1つ以上の処置下で発現した有害事象が、下痢／大腸炎、悪心、疲労、発疹、咳、嘔吐、眩暈、発熱、低カリウム血症、腹痛、便秘、食欲減退、寝汗、掻痒感、背部痛、悪寒、白血球減少症、好中球減少症、リンパ球減少症、血小板減少症、及び貧血のうちの1つ以上を含む、請求項1～13のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項16】

前記1つ以上の処置下で発現した有害事象が、下痢／大腸炎及び発疹のうちの1つ以上を含む、請求項1～13のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項17】

50

前記下痢／大腸炎が、下痢、大腸炎、小腸大腸炎、胃腸炎、顕微鏡的大腸炎、及びサイトメガロウイルス大腸炎のうちの1つ以上を含む、請求項14～16のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項18】

前記発疹が、剥脱性皮膚炎、発疹、紅斑性発疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、掻痒性発疹、剥脱性発疹、全身性発疹、丘疹、及び膿疱性発疹のうちの1つ以上を含む、請求項14～17のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項19】

前記好中球減少症が、発熱性好中球減少症を含む、請求項14～18のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項20】

前記トランスアミナーゼの上昇が、アラニントランスアミナーゼ（ALT）の上昇、アスパラギン酸トランスアミナーゼ（AST）の上昇、またはそれらの組み合わせを含む、請求項14～19のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項21】

前記PI3Kδ阻害剤が、(S)-4-(3-((S)-1-(4-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-5-クロロ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル)ピロリジン-2-オン、またはその医薬的に許容可能な塩である、請求項1～20のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項22】

前記PI3Kδ阻害剤が、(R)-4-(3-((S)-1-(4-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-5-クロロ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル)ピロリジン-2-オン、またはその医薬的に許容可能な塩である、請求項1～20のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項23】

前記PI3Kδ阻害剤が、(S)-4-(3-((R)-1-(4-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-5-クロロ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル)ピロリジン-2-オン、またはその医薬的に許容可能な塩である、請求項1～20のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項24】

前記PI3Kδ阻害剤が、(R)-4-(3-((R)-1-(4-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-5-クロロ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル)ピロリジン-2-オン、またはその医薬的に許容可能な塩である、請求項1～20のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項25】

前記PI3Kδ阻害剤が、4-{3-[1-(4-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル]-5-クロロ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル}ピロリジン-2-オンの医薬的に許容可能な塩である、請求項1～20のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項26】

前記PI3Kδ阻害剤が、(R)-4-(3-((S)-1-(4-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-5-クロロ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル)ピロリジン-2-オン塩酸塩である、請求項25に記載の医薬。

【請求項27】

前記塩が、(R)-4-(3-((S)-1-(4-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-5-クロロ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル)ピロリジン-2-オン対塩酸の化学量論比が1：1であるものである、請求項25に記載の医薬。

【請求項28】

前記塩が、結晶性である、請求項 25 に記載の医薬。

【請求項 29】

前記辺縁帯リンパ腫（MZL）が、節外性MZL、節性MZL、脾臓MZL、及び未知のMZLサブタイプから選択される、請求項 1～28 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 30】

前記ホジキンリンパ腫（HL）が、古典的ホジキンリンパ腫（HL）及び結節性リンパ球優位型HLから選択される、請求項 1～28 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 31】

前記びまん性大細胞型B細胞リンパ腫が、活性化B細胞様（ABC）びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（ABC-DLBCL）及び胚中心B細胞（GCB）びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（GCB-DLBCL）から選択される、請求項 1～28 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 32】

（R）-4-（3-（（S）-1-（4-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル）エチル）-5-クロロ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル）ピロリジン-2-オン塩酸塩を含む、患者の疾患を処置するための医薬であって、前記疾患が、慢性リンパ球性白血病（CLL）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、濾胞性リンパ腫（FL）、ホジキンリンパ腫（HL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）、辺縁帯リンパ腫（MZL）、及びワルデンストレームマクログロブリン血症（WM）から選択され、前記医薬が、

i）前記（R）-4-（3-（（S）-1-（4-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル）エチル）-5-クロロ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル）ピロリジン-2-オン塩酸塩が、前記患者に、約20mg/日～約50mg/日の第1投薬量にて、約8週間～約9週間の第1期間にわたって投与され；次いで

ii）前記（R）-4-（3-（（S）-1-（4-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル）エチル）-5-クロロ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル）ピロリジン-2-オン塩酸塩が、前記患者に、約2.5mg/日以下の第2投薬量にて、前記第1期間の後に生じる第2期間にわたって投与されるように用いられることを特徴とする、前記医薬。

【請求項 33】

（R）-4-（3-（（S）-1-（4-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル）エチル）-5-クロロ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル）ピロリジン-2-オン塩酸塩を含む、患者の疾患を処置するための医薬であって、前記疾患が、慢性リンパ球性白血病（CLL）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、濾胞性リンパ腫（FL）、ホジキンリンパ腫（HL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）、辺縁帯リンパ腫（MZL）、及びワルデンストレームマクログロブリン血症（WM）から選択され、前記医薬が、

i）前記（R）-4-（3-（（S）-1-（4-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル）エチル）-5-クロロ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル）ピロリジン-2-オン塩酸塩が、前記患者に、約20mg/日～約50mg/日の第1投薬量にて、約8週間～約9週間の第1期間にわたって投与され；次いで

ii）前記（R）-4-（3-（（S）-1-（4-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル）エチル）-5-クロロ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル）ピロリジン-2-オン塩酸塩が、前記患者に、約20mg/週～約50mg/週の第2投薬量にて、前記第1期間の後に生じる第2期間にわたって投与されるように用いられることを特徴とする、前記医薬。

【請求項 34】

（R）-4-（3-（（S）-1-（4-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル）エチル）-5-クロロ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル）ピロリジン-2-オン塩酸塩を含む、患者の疾患を処置するための医薬であって

、前記疾患が、慢性リンパ球性白血病（CLL）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、濾胞性リンパ腫（FL）、ホジキンリンパ腫（HL）、マンツル細胞リンパ腫（MCL）、辺縁帯リンパ腫（MZL）、及びワルデンストレームマクログロブリン血症（WM）から選択され、前記医薬が、

i) 前記(R)-4-(3-((S)-1-(4-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-5-クロロ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル)ピロリジン-2-オン塩酸塩が、前記患者に、約20mg/日の第1投薬量にて、約8週間の第1期間にわたって投与され；次いで

ii) 前記(R)-4-(3-((S)-1-(4-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-5-クロロ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル)ピロリジン-2-オン塩酸塩が、前記患者に、約2.5mg/日の第2投薬量にて、前記第1期間の後に生じる第2期間にわたって投与される

ように用いられることを特徴とする、前記医薬。

【請求項35】

(R)-4-(3-((S)-1-(4-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-5-クロロ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル)ピロリジン-2-オン塩酸塩を含む、患者の疾患を処置するための医薬であって、前記疾患が、慢性リンパ球性白血病（CLL）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、濾胞性リンパ腫（FL）、ホジキンリンパ腫（HL）、マンツル細胞リンパ腫（MCL）、辺縁帯リンパ腫（MZL）、及びワルデンストレームマクログロブリン血症（WM）から選択され、前記医薬が、

i) 前記(R)-4-(3-((S)-1-(4-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-5-クロロ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル)ピロリジン-2-オン塩酸塩が、前記患者に、約20mg/日の第1投薬量にて、約8週間の第1期間にわたって投与され；次いで

ii) 前記(R)-4-(3-((S)-1-(4-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-5-クロロ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル)ピロリジン-2-オン塩酸塩が、前記患者に、約20mg/週の第2投薬量にて、前記第1期間の後に生じる第2期間にわたって投与される

ように用いられることを特徴とする、前記医薬。

【請求項36】

PI3Kδ阻害剤を含む、患者の疾患を処置するための医薬であって、前記疾患が慢性リンパ球性白血病（CLL）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、濾胞性リンパ腫（FL）、ホジキンリンパ腫（HL）、マンツル細胞リンパ腫（MCL）、辺縁帯リンパ腫（MZL）、及びワルデンストレームマクログロブリン血症（WM）から選択され、前記医薬が、

i) 前記PI3Kδの阻害剤が、4-{3-[1-(4-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル]-5-クロロ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル}ピロリジン-2-オンまたはその医薬的に許容可能な塩であり、前記患者に、約3mg/日～約50mg/日の第1投薬量にて、約2週間～約12週間の第1期間にわたって投与され；次いで

ii) 前記PI3Kδ阻害剤が、前記患者に、前記第1期間の終わり時に投与した前記第1投薬量よりも少なく、約2.5mg/日～約7.5mg/日の第2投薬量にて投与されるように用いられることを特徴とし、

前記医薬が、前記第2投薬量が、前記第1期間の後に生じる第2期間にわたって投与されるように用いられることを特徴とする、前記医薬。

【請求項37】

前記第2投薬量が、約3.0mg/日～約7.0mg/日である、請求項36に記載の医薬。

【請求項38】

10

20

30

40

50

前記第2投薬量が、約4.0mg/日～約6.0mg/日である、請求項36に記載の医薬。

【請求項39】

前記第2投薬量が、約5.0mg/日である、請求項36に記載の医薬。

【請求項40】

前記PI3Kδ阻害剤が、(R)-4-(3-((S)-1-(4-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-5-クロロ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル)ピロリジン-2-オン塩酸塩である、請求項36～39のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項41】

前記辺縁帯リンパ腫(MZL)が、節外性MZL、節性MZL、脾臓MZL、及び未知のMZLサブタイプから選択される、請求項36～40のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項42】

前記ホジキンリンパ腫(HL)が、古典的ホジキンリンパ腫(HL)及び結節性リンパ球優位型HLから選択される、請求項36～40のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項43】

前記びまん性大細胞型B細胞リンパ腫が、活性化B細胞様(ABC)びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(ABC-DLBCL)及び胚中心B細胞(GCB)びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(GCB-DLBCL)から選択される、請求項36～40のいずれか1項に記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、ピラゾロピリミジン誘導体を使用してPI3Kδ関連障害を処置する方法を提供する。

【背景技術】

【0002】

B細胞受容体(BCR)を通じた恒常的シグナル伝達は、ヒトB細胞悪性腫瘍の病理発生において決定的な役割を果たし(Gururajan M. et al, The Journal of Immunology, 2006; 176(10): 5715-5719)、クラスIホスファチジルイノシトール3-キナーゼ(PI3K)の下流活性化をもたらす(Benschop R. J., Cambier J. C., Current Opinion in Immunology, 1999; 11(2): 143-151; Sol. L., Fruman D. A. The Biochemical Journal, 2012; 442(3): 465-481)。クラスI PI3Kは、調節(p85またはp101)及び触媒(p110)サブユニットで構成されるヘテロ二量体脂質キナーゼである(Chalhoub N. et al, Annual review of pathology, 2009; 4: 127-150)。4つの組織特異的p110サブユニットアイソフォーム(クラスIA: α、β、及びδ; クラスIB: γ)のそれぞれは、対応するPI3Kアイソフォームに固有の生理学的機能を付与し、それにはインスリンシグナル伝達及び血管新生(PI3Kα)(Foukas L. C. et al, Nature, 2006; 441: 366; Knight Z. A. et al, Cell, 2006; 125(4): 733-747; 及びGraupera M. et al, Nature, 2008; 453: 662)、血小板機能及び血栓形成(PI3Kβ)(Jackson S. P. et al, Nature Medicine, 2005; 11: 507)、ならびに白血球機能及び炎症(PI3Kγ)(Hirsch E. et al, Thrombosis and Haemostasis, 2006; 95(1): 29-35)が含まれる。PI3Kδアイソフォームは、B細胞成長及び生存を調節するシグナル伝達ネットワークにおける決定的なノードとして機能し、その異常活性化は、B細胞の悪性形質転換における鍵となる事象である(Kang S. et al, Proceedings of the

10

20

30

40

50

National Academy of Sciences of the United States of America, 2005; 102 (3) : 802-807; Pur i K. D., Gold M. R., Frontiers in Immunology, 2012; 3 : 256)。実質的な相互接続性が、BCRと、PI3K δ 媒介性シグナル伝達ネットワークならびにB細胞生存及び増殖調節に関して重要な他のネットワーク、例えばヤヌスキナーゼシグナルトランスデューサー及び転写活性化因子 (JAK/STAT) 経路との間に存在し (Lam L. T., et al, Blood, 2008; 111 (7) : 3701-3713; Rui L. et al, Proceedings of the National Academy of Sciences, 2016; 113 (46) : E7260-E7267)、このことはB細胞悪性腫瘍における潜在的な相加的または相乗的な治療効果を示唆している。

10

【0003】

再燃性または難治性B細胞非ホジキンリンパ腫 (NHL) 患者の予後は、概して不良である。例えば、最も一般的な緩慢性NHLサブタイプである再燃性濾胞性リンパ腫 (FL) 患者の5年全生存 (OS) 率は、わずか50%である (Casulo C. et al, Journal of Clinical Oncology, 2015; 33 (23) : 2516-2522)。再燃性侵襲性NHLサブタイプの患者の予後はより悪く、一次及び二次サルベージレジメンに失敗した再燃性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (DLBCL) 患者間の生存期間中央値はそれぞれ、3.6か月及び4.4か月である (Van D en Neste E. et al, Bone Marrow Transplant, 2016; 51 (1) : 51-57)。再燃性B細胞NHLの処置に関する現行のガイドラインは、サブタイプによって異なり、化学免疫療法もしくは放射線免疫療法、小分子キナーゼ阻害剤を用いる標的療法、または免疫調節療法を含む (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCNガイドライン (登録商標)) . B-cell Lymphomas. Version 7. 2017; 2017; Tilly H. et al, Annals of Oncology, 2015; 26 (suppl_5) : v116-v125; Dreyling M. et al, Annals of Oncology, 2016; 27 (suppl_5) : v83-v90; Dreyling M. et al, Annals of Oncology, 2017; 28 (suppl_4) : iv62-iv71)。全身療法に加えて、自己または同種幹細胞移植 (SCT) は、再燃性B細胞NHL患者を処置するためによく使用され、同種SCTはこれらの患者にとって唯一の治癒選択肢と考えられている (Wudhika rn K. et al Biology of Blood and Marrow Transplantation, 2011; 17 (10) : 1497-1504; Avivi I., et al, British Journal of Haematology, 2009; 147 (5) : 719-728; Klyuchnikov E., et al, Bone Marrow Transplant, 2014; 49 (1) : 1-7; Hama dani M. et al, Biology of blood and marrow t ransplantation : journal of the American S ociety for Blood and Marrow Transplantati on. 2009; 15 (5) : 547-553)。

20

30

40

【0004】

PI3Kアイソフォームの組織分布の違いは、それらの別個の生物学的機能の要因となる。PI3K α またはPI3K β のいずれかの遺伝的除去は、胎生致死をもたらす、これはPI3K α 及びPI3K β が、少なくとも発達の間に、不可欠及び非冗長機能を有することを示す (Vanhaesebroeck, et al., 2005)。対照的に、PI3K γ 及びPI3K δ を欠くマウスは、免疫系の変化を示すものの、生存可能で繁殖力があり、正常な寿命を有する。PI3K γ の欠損は、マクロファージ及び好中球の炎症部位への動員の障害、ならびにT細胞活性化の障害をもたらす (Sasaki, et al., Science, 2000, 287 (5455) : 1040-6)。PI3K δ

50

突然変異マウスは、B細胞発達の障害及び抗原刺激後の抗体応答の減少をもたらす、B細胞のシグナル伝達における特異的欠損を有する (Clayton, et al., J Exp Med. 2002, 196 (6) : 753-63; Jou, et al., Mol Cell Biol. 2002, 22 (24) : 8580-91; Okkenhaug, et al., Science, 2002, 297 (5583) : 1031-4)。

【0005】

PI3K γ 及びPI3K δ 突然変異マウスの表現型は、これらの酵素が、炎症及び他の免疫に基づく疾患において役割を担い得ることを示唆し、これは前臨床モデルにおいて実証されている。PI3K γ 突然変異マウスは、関節リウマチ (RA) 及び喘息のマウスモデルにおいて、疾患から概ね保護されている (Camps, et al., Nat Med. 2005, 11 (9) : 936-43; Thomas, et al., Eur J Immunol. 2005, 35 (4) : 1283-91)。加えて、PI3K γ の選択的阻害剤を用いた野生型マウスの処置が、全身性ループス腎炎 (SLE) のMRL-lprモデルにおいて糸球体腎炎を減少する及び生存期間を延長すること、ならびにRAのモデルにおいて関節炎症及び損傷を抑制することが示された (Barber, et al., Nat Med. 2005, 11 (9) : 933-5; Camps, et al., 2005)。同様に、PI3K δ の選択的阻害剤を用いて処置したPI3K δ 突然変異マウス及び野生型マウスの両方で、喘息のマウスモデルにおいてアレルギー性気管支炎及び過剰応答が減弱し (Ali, et al., Nature. 2004, 431 (7011) : 1007-11; Lee, et al., FASEB J. 2006, 20 (3) : 455-65)、RAモデルにおいて疾患が減弱することが示されている (Randis, et al., Eur. J. Immunol., 2008, 38 (5) : 1215-24)。

【0006】

B細胞増殖は、炎症性自己免疫疾患の発症に主要な役割を果たすことが示されている (Puri, Frontiers in Immunology (2012), 3 (256), 1-16; Walsh, Kidney International (2007) 72, 676-682)。例えば、B細胞は、炎症性自己免疫疾患の重要な要素である、T細胞自己反応性を支持する。活性化され成熟すると、B細胞は、炎症部位に移動して炎症細胞を動員するまたは形質芽細胞に分化することができる。ゆえに、B細胞の活性は、B細胞刺激性サイトカイン、B細胞表面受容体を標的とすることによって、またはB細胞枯渇を介して、影響され得る。リツキシマブーB細胞表面受容体CD20に対して指向するIgG1 κ マウス／ヒトキメラモノクローナル抗体ーは、CD20+B細胞を枯渇させることが示されている。リツキシマブの使用は、特発性血小板減少性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、または血管炎の処置に有効であることが示されている。例えば、リツキシマブを用いた処置は、抗好中球細胞質抗体関連 (ANCA) 全身性血管炎 (AASV) に罹患している患者の疾患の寛解をもたらし、末梢B細胞の枯渇を実証した (Walsh, 2007; Lovric, Nephrol Dial Transplant (2009) 24 : 179-185)。同様に、完全奏効が、リツキシマブを用いた処置後に混合型クリオグロブリン血症性血管炎を有する患者の3分の1から3分の2において報告され、これには、他の処置に対して耐性または不耐容であった重症型血管炎を有した患者も含まれた (Cacoub, Ann Rheum Dis 2008; 67 : 283-287)。同様に、リツキシマブは、特発性血小板減少性紫斑病 (または免疫性血小板減少性紫斑病) (Garvey, British Journal of Haematology, (2008) 141, 149-169; Godeau, Blood (2008), 112 (4), 999-1004; Medeo, European Journal of Haematology, (2008) 81, 165-169) 及び自己免疫性溶血性貧血 (Garvey, British Journal of Haematology, (2008) 141, 149-169) 患者の処置において有効であることが示されている。

【0007】

PI3K δ シグナル伝達は、B細胞生存、遊走、及び活性化に関わっている (Puri

, *Frontiers in Immunology*, 2012, 3 (256), 1-16, at pages 1-5; 及び Clayton, J *Exp Med*, 2002, 196 (6) : 753-63)。例えば、PI3K δ は、B細胞受容体によって駆動される抗原依存性B細胞活性化に必要である。B細胞の接着、生存、活性化、及び増殖をブロックすることにより、PI3K δ 阻害は、B細胞がT細胞を活性化する能力を障害することができ、その活性化を防ぎ、自己抗体及び炎症促進性サイトカインの分泌を減少する。従って、PI3K δ 阻害剤は、B細胞活性化を阻害するその能力により、リツキシマブによるB細胞枯渇などの同様の方法により処置可能な、B細胞介在性疾患を処置することが期待され得る。実際、PI3K δ 阻害剤は、同じく関節炎などのリツキシマブにより処置可能である様々な自己免疫疾患の有用なマウスモデルであることが示されている (Puri (2012))。さらに、自然免疫様B細胞は、自己免疫と繋がっており、p110 δ 遺伝子を欠くマウスにはMZ及びB-1細胞がほとんど存在しないため、PI3K δ 活性に対して感受性である (Puri (2012))。PI3K δ 阻害剤は、自己免疫疾患に関係している、MZ及びB-1細胞の輸送及び活性化を減少することができる。

【0008】

炎症性疾患におけるそれらの潜在的な役割に加えて、4つのクラスI PI3Kアイソフォームは全て、がんにおいて役割を担い得る。p110 α をコードする遺伝子は、乳癌、前立腺癌、結腸癌及び子宮内膜癌を含む、一般的ながんにおいて、しばしば突然変異している (Samuels, et al., *Science*, 2004, 304 (5670) : 554; Samuels, et al., *Curr Opin Oncol.* 2006, 18 (1) : 77-82)。これらの突然変異のうちの80%は、酵素のヘリカルドメインまたはキナーゼドメインにおける3つのアミノ酸置換のうちの1つにより表され、細胞培養及び動物モデルにおいて、キナーゼ活性の有意な上方制御を引き起こし、発癌性の形質転換をもたらす (Kang, et al., *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005, 102 (3) : 802-7; Bader, et al., *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006, 103 (5) : 1475-9)。このような突然変異は、他のPI3Kアイソフォームにおいて同定されていないが、それらが悪性腫瘍の発症及び進行に寄与し得るという証拠が存在する。PI3K δ の一貫した過剰発現が、急性骨髄芽球性白血病で観察され (Sujobert, et al., *Blood*, 2005, 106 (3) : 1063-6)、PI3K δ の阻害剤は、白血病細胞の成長を防ぐことができる (Billottet, et al., *Oncogene.* 2006, 25 (50) : 6648-59)。PI3K γ の発現上昇が、慢性骨髄性白血病で見られる (Hickey, et al., *J Biol Chem.* 2006, 281 (5) : 2441-50)。PI3K β 、PI3K γ 及びPI3K δ の発現における変化が、脳癌、結腸癌及び膀胱癌においても観察されている (Benistant, et al., *Oncogene*, 2000, 19 (44) : 5083-90; Mizoguchi, et al., *Brain Pathol.* 2004, 14 (4) : 372-7; Knobb, et al., *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2005, 31 (5) : 486-90)。さらに、これらのアイソフォームは全て、細胞培養において発癌性であることが示されている (Kang, et al., 2006)。

【0009】

リツキシマブの導入により、B細胞NHL患者の処置転帰が改善された (Chao M. P., *Cancer Management and Research.* 2013; 5 : 251-269; Nandagopal L., Mehta A., *Expert Review of Hematology*, 2017; 10 (3) : 259-273)。リツキシマブ耐性及び／または再燃もしくは難治性疾患を経験している患者に関しては、PI3K阻害剤クラスが有望であることが示されているが、臨床使用は毒性により制限されている。例えば、ファースト・イン・クラスのPI3K δ 選択的阻害剤であるイデラリシブは、肝毒性を含むかなりの毒性 (Coutre S. E., et al., *Leukemia & Lymphoma*, 2015; 56 (10) : 2779-2786; Gopal A.

, Graf S., Expert opinion on pharmacotherapy, 2016; 17 (2): 265-274)、ならびに日和見感染のリスクの増加 (Lampson B. L. et al, Blood, 2016; 128 (2): 195-203) と関連しており、頻繁なモニタリングが求められる。同様に、他のPI3Kアイソフォームを標的とする処置は、対応するリスク (例えば、高血糖及び高血圧) を有する (Burris H. A., et al, Journal of Clinical Oncology, 2014; 32 (15 suppl): 2513-2513; ALIQUOPA (商標)。(コパンリシブ) 注射用、静脈内使用。U. S. Whippany, NJ: Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.; 2017; Patnaik A. et al, Annals of Oncology, 2016; 27 (10): 1928-1940; Dreyling M. et al, Journal of Clinical Oncology, 2017; 35 (35): 3898-3905)。それゆえ、この処置が困難な患者集団において、安全性プロファイルが改善された有効な治療法に対し満たされていない必要性が依然としてある。

【発明の概要】

【0010】

本出願は、とりわけ、患者の疾患を処置する方法を提供し、前記疾患は、PI3Kδキナーゼの異常発現または活性に関連し、前記方法は、以下：

i) 患者に、PI3Kδの阻害剤を、約3mg/日～約50mg/日の第1投薬量にて、約2週間～約12週間の第1期間にわたって投与すること；及び

ii) 患者に、第1期間の終わり時に投与された第1投薬量よりも少なく、

(a) 約2.5mg/日以下；または

(b) 約50mg/週以下である、

第2投薬量のPI3Kδの阻害剤を投与することを含み、

第2投薬量は、第1期間の後に生じる第2期間にわたって投与される。

【0011】

本発明の1つまたは複数の実施形態の詳細を、下の添付の図面及び発明を実施するための形態において説明する。本発明の他の特性、目的、及び利点が、発明を実施するための形態及び図面から、ならびに特許請求の範囲から明らかになるだろう。

【図面の簡単な説明】

【0012】

【図1A】(R)-4-(3-((S)-1-(4-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-5-クロロ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル)ピロリジン-2-オン塩酸塩 (すなわち、化合物1C) の定常状態でのPKを示す。化合物1C投薬のPK。IC₅₀、最大阻害濃度の半分；IC₉₀、最大阻害濃度の90%；PK、薬物動態；QD、1日1回。

【図1B】(R)-4-(3-((S)-1-(4-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-5-クロロ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル)ピロリジン-2-オン塩酸塩 (すなわち、化合物1C) の定常状態でのPKを示す。化合物1C AUCの用量反応関係。AUC、曲線下面積；AUC_{0-T}、血漿中濃度-時間曲線下面積。

【図2】標的病変サイズにおけるベースラインからの単剤療法の最良変化率(%)を示す。*DLBCLの3名、MZLの2名、及びMCLの1名の患者に関するデータは、ベースラインで測定できない疾患がある、またはベースライン後の妥当な標的病変測定値がないため、示していない。†100%を超える標的病変サイズにおけるベースラインからの最良変化率(%)。IB、3名のMCL患者は、本試験の前にイブルチニブを受けており、そのうち2名の患者がCRまたはPRの最良総合効果を達成した。DLBCL、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫；FL、濾胞性リンパ腫；MCL、マントル細胞リンパ腫；MZL、辺縁帯リンパ腫。

【図3】化合物1C単剤療法の処置期間を示す。AE、有害事象；DLBCL、びまん性

大細胞型B細胞リンパ腫；FL、濾胞性リンパ腫；MCL、マンツル細胞リンパ腫；MZL、辺縁帯リンパ腫；PD、進行性疾患；QW、週1回。

【図4】定常状態でのリン酸化AKTの平均阻害率（%）を示す。化合物1Cを1日1回投与し、リン酸化AKT（pAKT；Ser473）のレベルを、サイクル1の15日目に化合物1C処置後に患者全血に加えたSU-DHL細胞におけるフローサイトメトリーによって測定した。

【図5】A～Bは、化合物1C単剤療法を受けている患者における経時的なALT（図5A）及びAST（図5B）を示す。ALT、アラニンアミノトランスフェラーゼ；AST、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ；QD、1日1回；ULN、正常上限。

【図6】対象となるNHLサブタイプ（DLBCL、FL、MCL、MZL）間の化合物1C単剤療法の奏功までの時間を示す。DLBCL、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫；FL、濾胞性リンパ腫；MCL、マンツル細胞リンパ腫；MZL、辺縁帯リンパ腫。

【図7】化合物1C単剤療法で完全奏効を達成した患者の代表的な陽電子放出断層撮影（PET）画像を示す。患者は、＜65歳で、骨髄浸潤を伴わないマンツル細胞リンパ腫（標的病変、98mm×58mm）を有し、1回の前処置（R-HyperCVAD）を受けていた。化合物1C、30mgを1日1回投与して処置した；9週目に完全奏効を達成した。

【発明を実施するための形態】

【0013】

本出願は、患者の疾患を処置する方法を提供し、前記疾患は、PI3Kδキナーゼの異常発現または活性に関連し、前記方法は、以下：

i) 患者に、PI3Kδの阻害剤を、約3mg/日～約50mg/日の第1投薬量にて、約2週間～約12週間の第1期間にわたって投与すること；及び

ii) 患者に、第1期間の終わり時に投与された第1投薬量よりも少なく、

(a) 約2.5mg/日以下；または

(b) 約50mg/週以下である、

第2投薬量のPI3Kδの阻害剤を投与することを含み、

第2投薬量は、第1期間の後に生じる第2期間にわたって投与される。

【0014】

本出願は、患者の疾患を処置する方法をさらに提供し、前記疾患は、PI3Kδキナーゼの異常発現または活性に関連し、前記方法は、以下：

i) 患者に、PI3Kδの阻害剤を、約3mg/日～約50mg/日の第1投薬量にて、約2週間～約12週間の第1期間にわたって投与すること；及び

ii) 患者に、第1期間の終わり時に投与した第1投薬量よりも少なく、約7.5mg/日以下である第2投薬量のPI3Kδの阻害剤を投与することを含み、

第2投薬量は、第1期間の後に生じる第2期間にわたって投与される。

【0015】

本明細書で使用する場合、「第1期間」という用語は、第1投薬量のPI3Kδの阻害剤の患者への投与の期間を指す。

【0016】

一部の実施形態では、第1期間は、第1投薬量のPI3Kδの阻害剤の患者への初回投与の時点にて開始する。

【0017】

本明細書で使用する場合、「第2期間」という用語は、第2投薬量のPI3Kδの阻害剤の患者への投与の期間を指す。

【0018】

一部の実施形態では、第2期間は、第2投薬量のPI3Kδの阻害剤の患者への初回投与の時点にて開始する。

【0019】

一部の実施形態では、第2投薬量のPI3Kδの阻害剤の患者への初回投与の時間（す

10

20

30

40

50

なわち、第2期間の開始)は、第1期間の終わってから2週間以内、例えば、第1期間の終わってから1週間以内、6日以内、5日以内、4日以内、3日以内、2日以内、または1日以内である。

【0020】

一部の実施形態では、第2期間は、例えば、処置が終了するまで、任意の時間量にわたって継続される。

【0021】

一部の実施形態では、第1投薬量のそれぞれは、単回、1日1回の投薬量として投与される。

【0022】

一部の実施形態では、第1投薬量のそれぞれは、単回、1日1回の経口投薬量として投与される。

【0023】

一部の実施形態では、第1投薬量は、約5mg/日～約50mg/日、例えば、約5mg/日～約40mg/日、約5mg/日～約30mg/日、約5mg/日～約20mg/日、約5mg/日～約10mg/日、約10mg/日～約40mg/日、約10mg/日～約30mg/日、約10mg/日～約20mg/日、約20mg/日～約40mg/日、約20mg/日～約30mg/日、または約20mg/日～約40mg/日である。

【0024】

一部の実施形態では、第1投薬量は、約50mg/日、約45mg/日、約40mg/日、約30mg/日、約20mg/日、約15mg/日、約10mg/日、または約5mg/日である。

【0025】

一部の実施形態では、第1投薬量は、約18mg/日～約22mg/日である。

【0026】

一部の実施形態では、第1投薬量は、約18mg/日～約22mg/日であり、単回、1日1回(すなわち、QD)の投薬量として投与される。

【0027】

一部の実施形態では、第1投薬量は、約18mg/日～約22mg/日であり、単回、1日1回(すなわち、QD)の経口投薬量として投与される。

【0028】

一部の実施形態では、第1投薬量は、約20mg/日である。

【0029】

一部の実施形態では、第1投薬量は、約20mg/日であり、単回、1日1回(すなわち、QD)の投薬量として投与される。

【0030】

一部の実施形態では、第1投薬量は、約20mg/日であり、単回、1日1回(すなわち、QD)の経口投薬量として投与される。

【0031】

一部の実施形態では、第1投薬量は、約10mg/日である。

【0032】

一部の実施形態では、第1投薬量は、約10mg/日であり、単回、1日1回(すなわち、QD)の投薬量として投与される。

【0033】

一部の実施形態では、第1投薬量は、約10mg/日であり、単回、1日1回(すなわち、QD)の経口投薬量として投与される。

【0034】

一部の実施形態では、第1期間は、約3週間～約11週間、例えば、約8週間～約12週間、約4週間～約10週間、約5週間～約9週間、または約8週間～約9週間である。

一部の実施形態では、第1期間は、約2週間、約3週間、約4週間、約5週間、約6週間

10

20

30

40

50

、約7週間、約8週間、約9週間、約10週間、約11週間、または約12週間である。

【0035】

一部の実施形態では、第1期間は、約8週間～約9週間である。

【0036】

一部の実施形態では、第1期間は、約8週間である。

【0037】

一部の実施形態では、第1期間は、約9週間である。

【0038】

一部の実施形態では、第1投薬量は、第1期間中に減少する。

【0039】

一部の実施形態では、第1投薬量は、約3mg/日～約50mg/日から約3mg/日～約30mg/日、約3mg/日～約20mg/日、約3mg/日～約15mg/日、約3mg/日～約10mg/日、約3mg/日～約7mg/日、または約3mg/日～約5mg/日に減少する。

【0040】

一部の実施形態では、第1投薬量は、第1期間中に、約3mg/日～約50mg/日から、約3mg/日～約7mg/日に減少する。

【0041】

一部の実施形態では、第1投薬量は、第1期間中に、約50mg/日から約30mg/日、約20mg/日、約15mg/日、約10mg/日、約5mg/日、約2mg/日、または約1mg/日に減少する。

【0042】

一部の実施形態では、第1投薬量は、第1期間中に、約20mg/日から約15mg/日、約10mg/日、約5mg/日、約2mg/日、または約1mg/日に減少する。

【0043】

一部の実施形態では、第2投薬量のそれぞれは、単回、1日1回(QD)の投薬量として、または単回、週1回(QW)の投薬量として投与される。

【0044】

一部の実施形態では、第2投薬量のそれぞれは、単回、1日1回(QD)の投薬量として投与される。

【0045】

一部の実施形態では、第2投薬量のそれぞれは、単回、週1回(QW)の投薬量として投与される。

【0046】

一部の実施形態では、第2投薬量のそれぞれは、単回、1日1回(QD)の経口投薬量として、または単回、週1回(QW)の経口投薬量として投与される。

【0047】

一部の実施形態では、第2投薬量のそれぞれは、単回、1日1回(QD)の経口投薬量として投与される。

【0048】

一部の実施形態では、第2投薬量のそれぞれは、単回、週1回(QW)の経口投薬量として投与される。

【0049】

一部の実施形態では、第2投薬量は、約5.0mg/日以下、例えば、約5.0mg/日、約4.0mg/日、約3.0mg/日、約2.5mg/日、約2.0mg/日、約1.75mg/日、約1.5mg/日、約1.25mg/日、または約1.0mg/日である。

【0050】

一部の実施形態では、第2投薬量は、約2.5mg/日～約7.5mg/日である。

【0051】

10

20

30

40

50

一部の実施形態では、第2投薬量は、約3.0mg/日～約7.0mg/日である。

【0052】

一部の実施形態では、第2投薬量は、約4.0mg/日～約6.0mg/日である。

【0053】

一部の実施形態では、第2投薬量は、約5.0mg/日である。

【0054】

一部の実施形態では、第2投薬量は、約4.0mg/日～約6.0mg/日であり、単回、1日1回（QD）の投薬量として投与される。

【0055】

一部の実施形態では、第2投薬量は、約5.0mg/日であり、単回、1日1回（QD）の投薬量として投与される。

10

【0056】

一部の実施形態では、第2投薬量は、約4.0mg/日～約6.0mg/日であり、単回、1日1回（QD）の経口投薬量として投与される。

【0057】

一部の実施形態では、第2投薬量は、約5.0mg/日であり、単回、1日1回（QD）の経口投薬量として投与される。

【0058】

一部の実施形態では、第2投薬量は、第2期間中に、約5.0mg/日以下から減少する。

20

【0059】

一部の実施形態では、第2投薬量は、第2期間中に、約5.0mg/日以下から約2.5mg/日以下、2.0mg/日以下、約1.75mg/日以下、約1.5mg/日以下、約1.25mg/日以下、または約1.0mg/日以下に減少する。

【0060】

一部の実施形態では、第2投薬量は、第2期間中に、約5.0mg/日から約2.5mg/日、2.0mg/日、約1.75mg/日、約1.5mg/日、約1.25mg/日、または約1.0mg/日に減少する。

【0061】

一部の実施形態では、第2投薬量は、第2期間中に、約5.0mg/日から約0.75mg/日～約1.25mg/日に減少する。

30

【0062】

一部の実施形態では、第2投薬量は、第2期間中に約5.0mg/日から約1.25mg/日に減少する。

【0063】

一部の実施形態では、第2投薬量は、約5.0mg/日から約2.0mg/日、約1.5mg/日、約1.25mg/日、または約1.0mg/日に減少する。

【0064】

一部の実施形態では、第2投薬量は、約5.0mg/日から約1.0mg/日に減少する。

40

【0065】

一部の実施形態では、第2投薬量は、約2.5mg/日以下、例えば、約2.5mg/日、約2.0mg/日、約1.75mg/日、約1.5mg/日、約1.25mg/日、または約1.0mg/日である。

【0066】

一部の実施形態では、第2投薬量は、約1.0mg/日～約2.5mg/日、例えば、約1.0mg/日～約2.0mg/日、約1.0mg/日～約1.5mg/日、または約1.0mg/日～約1.25mg/日である。

【0067】

一部の実施形態では、第2投薬量は、約2mg/日～約2.5mg/日である。

50

【0068】

一部の実施形態では、第2投薬量は、約2.5mg/日である。

【0069】

一部の実施形態では、第2投薬量は、約2mg/日～約2.5mg/日であり、単回、1日1回（QD）の投薬量として投与される。

【0070】

一部の実施形態では、第2投薬量は、約2.5mg/日であり、単回、1日1回（QD）の投薬量として投与される。

【0071】

一部の実施形態では、第2投薬量は、約2mg/日～約2.5mg/日であり、単回、1日1回（QD）の経口投薬量として投与される。

10

【0072】

一部の実施形態では、第2投薬量は、約2.5mg/日であり、単回、1日1回（QD）の経口投薬量として投与される。

【0073】

一部の実施形態では、第2投薬量は、第2期間中に、約2.5mg/日以下から減少する。

【0074】

一部の実施形態では、第2投薬量は、第2期間中に、約2.5mg/日以下から約2.0mg/日以下、約1.75mg/日以下、約1.5mg/日以下、約1.25mg/日以下、または約1.0mg/日以下に減少する。

20

【0075】

一部の実施形態では、第2投薬量は、第2期間中に、約2.5mg/日から約2.0mg/日、約1.75mg/日、約1.5mg/日、約1.25mg/日、または約1.0mg/日に減少する。

【0076】

一部の実施形態では、第2投薬量は、第2期間中に、約2.5mg/日から約1.25mg/日に減少する。

【0077】

一部の実施形態では、第2投薬量は、約2.5mg/日から約2.0mg/日、約1.5mg/日、約1.25mg/日、または約1.0mg/日に減少する。

30

【0078】

一部の実施形態では、第2投薬量は、約2.5mg/日から約1.0mg/日に減少する。

【0079】

一部の実施形態では、減少した投薬量の第2投薬量は、単回、1日1回（QD）の投薬量として投与される。

【0080】

一部の実施形態では、減少した投薬量の第2投薬量は、単回、1日1回（QD）の経口投薬量として投与される。

40

【0081】

一部の実施形態では、第2投薬量は、約50mg/週以下、例えば、約40mg/週以下、約30mg/週以下、約20mg/週以下、約10mg/週以下、約5mg/週以下、約2mg/週以下、または約1mg/週以下である。

【0082】

一部の実施形態では、第2投薬量は、約5mg/週～約50mg/週、例えば、約5mg/週～約40mg/週、約5mg/週～約30mg/週、約5mg/週～約20mg/週、約5mg/週～約10mg/週、約10mg/週～約40mg/週、約10mg/週～約30mg/週、約10mg/週～約20mg/週、約20mg/週～約40mg/週、約20mg/週～約30mg/週、または約30mg/週～約40mg/週である。

50

【0083】

一部の実施形態では、第2投薬量は、約18mg/週～約20mg/週である。

【0084】

一部の実施形態では、第2投薬量は、約20mg/週である。

【0085】

一部の実施形態では、第2投薬量は、約18mg/週～約20mg/週であり、単回、週1回（QW）の投薬量として投与される。

【0086】

一部の実施形態では、第2投薬量は、約20mg/週であり、単回、週1回（QW）の投薬量として投与される。

【0087】

一部の実施形態では、第2投薬量は、第2期間中に、約50mg/週以下から減少する。

【0088】

一部の実施形態では、第2投薬量は、第2期間中に、約50mg/週以下から約40mg/週以下、約30mg/週以下、約20mg/週以下、約10mg/週以下、約5mg/週以下、約2mg/週以下、または約1mg/週以下に減少する。

【0089】

一部の実施形態では、第2投薬量は、第2期間中に、約5mg/週～約50mg/週から、約5mg/週～約40mg/週、約5mg/週～約30mg/週、約5mg/週～約20mg/週、約5mg/週～約10mg/週、約10mg/週～約40mg/週、約10mg/週～約30mg/週、約10mg/週～約20mg/週、約20mg/週～約40mg/週、約20mg/週～約30mg/週、または約30mg/週～約40mg/週に減少する。

【0090】

一部の実施形態では、第2投薬量は、第2期間中に、約50mg/週から、約40mg/週、約30mg/週、約20mg/週、約10mg/週、または約5mg/週に減少する。

【0091】

一部の実施形態では、第2投薬量は、第2期間中に、約20mg/週から約10mg/週に減少する。

【0092】

一部の実施形態では、第2投薬量は、第2期間中に、約20mg/週から約10mg/週に減少する。

【0093】

一部の実施形態では、第2投薬量は、第2期間中に、約10mg/週から約5mg/週に減少する。

【0094】

一部の実施形態では、減少した投薬量の第2投薬量は、単回、週1回（QW）の投薬量として投与される。

【0095】

一部の実施形態では、患者は、1つまたは複数の処置下で発現した有害事象（TEAE）に関連する1つまたは複数の症状を呈すると同定されている。本明細書で使用する場合、本明細書に記載のTEAEの重症度は、有害事象共通用語基準バージョン4.03を使用して評価し、その開示は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0096】

一部の実施形態では、患者は、第1期間中に、1つまたは複数の処置下で発現した有害事象（TEAE）に関連する1つまたは複数の症状を呈すると同定されている。

【0097】

一部の実施形態では、患者が1つまたは複数の処置下で発現した有害事象（TEAE）に関連する1つまたは複数の症状を呈すると同定されている場合、第1投薬量は、約3m

10

20

30

40

50

g／日～約50mg／日から、約3mg／日～約30mg／日、約3mg／日～約20mg／日、約3mg／日～約15mg／日、約3mg／日～約10mg／日、約3mg／日～約7mg／日、または約3mg／日～約5mg／日に減少する。

【0098】

一部の実施形態では、患者が1つまたは複数の処置下で発現した有害事象（TEAE）に関連する1つまたは複数の症状を呈すると同定されている場合、第1投薬量は、第1期間中に、約50mg／日から約30mg／日、約20mg／日、約15mg／日、約10mg／日、約5mg／日、約2mg／日、または約1mg／日に減少する。

【0099】

一部の実施形態では、患者が1つまたは複数の処置下で発現した有害事象（TEAE）に関連する1つまたは複数の症状を呈すると同定されている場合、第1投薬量は、第1期間中に、約20mg／日から約15mg／日、約10mg／日、約5mg／日、約2mg／日、または約1mg／日に減少する。

10

【0100】

一部の実施形態では、患者が1つまたは複数の処置下で発現した有害事象（TEAE）に関連する1つまたは複数の症状を呈すると同定されている場合、第1投薬量は、約20mg／日から約10mg／日に減少する。

【0101】

一部の実施形態では、患者が1つまたは複数の処置下で発現した有害事象（TEAE）に関連する1つまたは複数の症状を呈すると同定されている場合、第1投薬量は、約20mg／日から約5mg／日に減少する。

20

【0102】

一部の実施形態では、患者が1つまたは複数の処置下で発現した有害事象（TEAE）に関連する1つまたは複数の症状を呈すると同定されている場合、第1投薬量は、約10mg／日から約5mg／日に減少する。

【0103】

一部の実施形態では、本明細書で提供される方法は、患者が1つまたは複数の処置下で発現した有害事象（TEAE）に関連する1つまたは複数の症状を呈すると同定されている場合、第1投薬量の投与を停止することをさらに含む。

【0104】

一部の実施形態では、患者は、第2期間中に、1つまたは複数の処置下で発現した有害事象（TEAE）に関連する1つまたは複数の症状を呈すると同定されている。

30

【0105】

一部の実施形態では、患者が1つまたは複数の処置下で発現した有害事象（TEAE）に関連する1つまたは複数の症状を呈すると同定されている場合、第2投薬量は、第2期間中に、約3mg／日～約50mg／日から約3mg／日～約30mg／日、約3mg／日～約20mg／日、約3mg／日～約15mg／日、約3mg／日～約10mg／日、約3mg／日～約7mg／日、または約3mg／日～約5mg／日に減少する。

【0106】

一部の実施形態では、患者が1つまたは複数の処置下で発現した有害事象（TEAE）に関連する1つまたは複数の症状を呈すると同定されている場合、第2投薬量は、第2期間中に、約50mg／週から、約40mg／週、約30mg／週、約20mg／週、約10mg／週、約5mg／週、約2mg／週または約1mg／週に減少される。

40

【0107】

一部の実施形態では、患者が1つまたは複数の処置下で発現した有害事象（TEAE）に関連する1つまたは複数の症状を呈すると同定されている場合、第2投薬量は、第2期間中に、第2期間中に、約50mg／週以下から約40mg／週以下、約30mg／週以下、約20mg／週以下、約10mg／週以下、約5mg／週以下、約2mg／週以下、または約1mg／週以下に減少する。

【0108】

50

一部の実施形態では、患者が1つまたは複数の処置下で発現した有害事象（T E A E）に関連する1つまたは複数の症状を呈すると同定されている場合、第2投薬量は、第2期間中に、第2期間中に、約20mg／週から約10mg／週以下に減少する。

【0109】

一部の実施形態では、患者が1つまたは複数の処置下で発現した有害事象（T E A E）に関連する1つまたは複数の症状を呈すると同定されている場合、第2投薬量は、第2期間中に、第2期間中に、約20mg／週から約5mg／週以下に減少する。

【0110】

一部の実施形態では、患者が1つまたは複数の処置下で発現した有害事象（T E A E）に関連する1つまたは複数の症状を呈すると同定されている場合、第2投薬量は、第2期間中に、第2期間中に、約10mg／週から約5mg／週以下に減少する。

10

【0111】

一部の実施形態では、1つまたは複数の処置下で発現した有害事象は、下痢／大腸炎、悪心、疲労、発疹、好中球減少症、発熱、低血圧、敗血症、呼吸不全、肺臓炎、肺炎、高血圧、高血糖、腹痛、気管支炎、脱水症、血小板減少症、咳、嘔吐、食欲減退、流涙の増加、口腔ヘルペス、頻脈、脊髄圧迫、難治性疼痛、アルカリ性ホスファターゼの上昇、トランスアミナーゼの上昇、高脂血症、高カルシウム血症、眩暈、脱毛症、便秘、体液過剰、頭痛、低カリウム血症、寝汗、脳症、心房粗動、心房細動、及び呼吸困難のうちの1つまたは複数を含む。

【0112】

20

一部の実施形態では、1つまたは複数の処置下で発現した有害事象に関連する症状は、下痢／大腸炎、悪心、疲労、発疹、好中球減少症、発熱、低血圧、敗血症、呼吸不全、肺臓炎、肺炎、高血圧、高血糖、腹痛、気管支炎、脱水症、血小板減少症、咳、嘔吐、食欲減退、流涙の増加、口腔ヘルペス、頻脈、脊髄圧迫、難治性疼痛、アルカリ性ホスファターゼの上昇、トランスアミナーゼの上昇、高脂血症、高カルシウム血症、眩暈、脱毛症、便秘、体液過剰、頭痛、低カリウム血症、寝汗、脳症、心房粗動、心房細動、及び呼吸困難のうちの1つまたは複数に関連する症状である。

【0113】

一部の実施形態では、1つまたは複数の処置下で発現した有害事象は、下痢／大腸炎、悪心、疲労、発疹、咳、嘔吐、眩暈、発熱、低カリウム血症、腹痛、便秘、食欲減退、寝汗、掻痒感、背部痛、悪寒、白血球減少症、好中球減少症、リンパ球減少症、血小板減少症、及び貧血のうちの1つまたは複数を含む。

30

【0114】

一部の実施形態では、1つまたは複数の処置下で発現した有害事象は、下痢／大腸炎及び発疹のうちの1つまたは複数を含む。

【0115】

一部の実施形態では、下痢／大腸炎は、下痢、大腸炎、小腸大腸炎、胃腸炎、顕微鏡的大腸炎、及びサイトメガロウイルス大腸炎のうちの1つまたは複数を含む。

【0116】

一部の実施形態では、発疹は、剥脱性皮膚炎、発疹、紅斑性発疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、掻痒性発疹、剥脱性発疹、全身性発疹、丘疹、及び膿疱性発疹のうちの1つまたは複数を含む。

40

【0117】

一部の実施形態では、好中球減少症は、発熱性好中球減少症を含む。

【0118】

一部の実施形態では、トランスアミナーゼの上昇は、アラニントランスアミナーゼ（ALT）、アスパラギン酸トランスアミナーゼ（AST）の上昇、またはそれらの組み合わせを含む。

【0119】

本明細書で使用する場合、「接触させること」という用語は、in vitro系また

50

は *in vivo* 系にて示される部分を一緒にすることを指す。例えば、PI3K を本明細書に記載の PI3K δ 阻害剤化合物と「接触させること」は、本明細書に記載の化合物を、PI3K を有するヒトなどの個体または患者に投与すること、ならびに、例えば、本明細書に記載の化合物を、PI3K を含有する細胞調製物または精製調製物を含有する試料中に導入することを含む。

【0120】

一部の実施形態では、PI3K δ の阻害剤は、2010年6月28日に出願された米国特許公開第US2011/0015212号、2013年8月31日に出願された米国特許公開第2013/0059835号、2010年12月17日に出願された米国特許公開第2011/0183985号、2011年12月19日に出願された米国特許公開第2012/0157430号、2014年2月28日に出願された米国特許公開第2014/0249132号、または2016年2月26日に出願された米国特許公開第2016/0257689号の化合物であり、そのそれぞれは参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

10

【0121】

一部の実施形態では、PI3K δ の阻害剤は、2010年6月28日に出願された米国特許公開第US2011/0015212号、2013年8月31日に出願された米国特許公開第2013/0059835号、2010年12月17日に出願された米国特許公開第2011/0183985号、2011年12月19日に出願された米国特許公開第2012/0157430号、2014年2月28日に出願された米国特許公開第2014/0249132号、または2016年2月26日に出願された米国特許公開第2016/0257689号の方法により調製され、そのそれぞれは参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

20

【0122】

一部の実施形態では、PI3K δ の阻害剤は、以下：

4- {3- [1- (4-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) エチル] -5-クロロ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル} ピロリジン-2-オン；及び

5- {3- [1- (4-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) エチル] -5-クロロ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル} -1, 3-オキサゾリジン-2-オン；

30

またはその医薬的に許容可能な塩から選択される。

【0123】

一部の実施形態では、PI3K δ の阻害剤は、4- {3- [1- (4-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) エチル] -5-クロロ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル} ピロリジン-2-オン、またはその医薬的に許容可能な塩である。

【0124】

一部の実施形態では、PI3K δ の阻害剤は、以下：

(S) -4- (3- ((S) -1- (4-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) エチル) -5-クロロ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル) ピロリジン-2-オン；

40

(R) -4- (3- ((S) -1- (4-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) エチル) -5-クロロ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル) ピロリジン-2-オン；

(S) -4- (3- ((R) -1- (4-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) エチル) -5-クロロ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル) ピロリジン-2-オン；及び

(R) -4- (3- ((R) -1- (4-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) エチル) -5-クロロ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル) ピロリジン-2-オン；

50

ニル) ピロリジン-2-オン;

またはその医薬的に許容可能な塩から選択される。

【0125】

一部の実施形態では、PI3Kδの阻害剤は、4-{3-[1-(4-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル]-5-クロロ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル}ピロリジン-2-オンの医薬的に許容可能な塩である。

【0126】

一部の実施形態では、PI3Kδの阻害剤は、以下:

(S)-4-(3-((S)-1-(4-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-5-クロロ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル)ピロリジン-2-オン;

10

(R)-4-(3-((S)-1-(4-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-5-クロロ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル)ピロリジン-2-オン;

(S)-4-(3-((R)-1-(4-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-5-クロロ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル)ピロリジン-2-オン; 及び

(R)-4-(3-((R)-1-(4-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-5-クロロ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル)ピロリジン-2-オンの医薬的に許容可能な塩から選択される。

20

【0127】

一部の実施形態では、PI3Kδの阻害剤は、(R)-4-(3-((S)-1-(4-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-5-クロロ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル)ピロリジン-2-オンの医薬的に許容可能な塩である。

【0128】

一部の実施形態では、PI3Kδの阻害剤は、(R)-4-(3-((S)-1-(4-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-5-クロロ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル)ピロリジン-2-オン塩酸塩である。一部の実施形態では、塩は、1:1の化学量論比の(R)-4-(3-((S)-1-(4-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-5-クロロ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル)ピロリジン-2-オン対塩酸である。

30

【0129】

一部の実施形態では、塩は、結晶性である(例えば、(R)-4-(3-((S)-1-(4-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-5-クロロ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル)ピロリジン-2-オン塩酸塩を調製するための方法及びプロセスに関して、2016年2月26日に出願された米国特許公開第2016/0257689号を参照されたい。米国特許公開第2016/0257689号は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。))。

40

【0130】

一部の実施形態では、4-{3-[1-(4-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル]-5-クロロ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル}ピロリジン-2-オンの塩酸塩は、少なくとも1つ、2つ、3つ、4つまたは5つのXRPDピークを、2-シータに関して有し、これは約11.3°、約16.4°、約21.0°、約23.0°、約28.1°、約31.2°、及び約32.8°から選択される; 少なくとも2つのXRPDピークを、2-シータに関して有し、これは約11.3°、約16.4°、約21.0°、約23.0°、約28.1°、約31.2°、及び約32.8°から選択される; 少なくとも3つのXRPDピークを、2-シータに関

50

して有し、これは約11.3°、約16.4°、約21.0°、約23.0°、約28.1°、約31.2°、及び約32.8°から選択される。一部の実施形態では、式Iの化合物の塩酸塩は、少なくとも4つのXRPDピークを、2-シートに関して有し、これは約11.3°、約16.4°、約21.0°、約23.0°、約28.1°、約31.2°、及び約32.8°から選択される。一部の実施形態では、4- {3- [1- (4-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) エチル] -5-クロロ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル} ピロリジン-2-オンの塩酸塩は、列挙されるXRPDピークの全てを、2-シートに関して、約11.3°、約16.4°、約21.0°、約23.0°、約28.1°、約31.2°、及び約32.8°にて有する。一部の実施形態では、4- {3- [1- (4-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) エチル] -5-クロロ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル} ピロリジン-2-オンの塩酸塩は、約207℃にて吸熱ピークを有するDSCサーモグラムを有する。

【0131】

一部の実施形態では、本明細書に記載の塩及び化合物は、実質的に単離されている。「実質的に単離された」とは、塩または化合物が、それが形成または検出された環境から少なくとも部分的にまたは実質的に分離されていることを意味する。部分的な分離には、例えば、本明細書に記載の塩を豊富に含む組成物が含まれ得る。実質的な分離には、少なくとも約50重量%、少なくとも約60重量%、少なくとも約70重量%、少なくとも約80重量%、少なくとも約90重量%、少なくとも約95重量%、少なくとも約97%重量または少なくとも約99重量%の本明細書に記載の塩またはその塩を含有する組成物が含まれ得る。化合物及びその塩を単離するための方法は、当該技術分野において通例である。

【0132】

一部の実施形態では、PI3Kδの阻害剤は、5- {3- [1- (4-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) エチル] -5-クロロ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル} -1, 3-オキサゾリジン-2-オン、またはその医薬的に許容可能な塩である。

【0133】

一部の実施形態では、PI3Kδの阻害剤は、以下：

(R) - 5- {3- [(R) - 1- (4-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) エチル] -5-クロロ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル} -1, 3-オキサゾリジン-2-オン；

(R) - 5- {3- [(S) - 1- (4-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) エチル] -5-クロロ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル} -1, 3-オキサゾリジン-2-オン；

(S) - 5- {3- [(S) - 1- (4-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) エチル] -5-クロロ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル} -1, 3-オキサゾリジン-2-オン；及び

(S) - 5- {3- [(R) - 1- (4-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) エチル] -5-クロロ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル} -1, 3-オキサゾリジン-2-オン；

またはその医薬的に許容可能な塩から選択される。

【0134】

本明細書に記載の化合物は、その塩を含めて、公知の有機合成技術を使用して調製することができ、多数の可能な合成経路のうちのいずれかに従って合成することができる。一部の実施形態では、化合物は、米国特許第9, 199, 982号及び同第9, 932, 341号に記載されている通りに調製することができ、そのそれぞれは参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0135】

本明細書に記載の化合物を調製するための反応は、有機合成分野の当業者により容易に

選択され得る好適な溶媒中で実施することができる。好適な溶媒は、反応が実施される温度、例えば、溶媒の凍結温度から溶媒の沸騰温度の範囲であり得る温度で、出発材料（反応物）、中間体、または生成物と実質的に非反応性であり得る。所与の反応は、1つの溶媒または2つ以上の溶媒の混合物中で実施され得る。特定の反応ステップに依存して、特定の反応ステップに好適な溶媒が当業者によって選択され得る。

【0136】

本明細書に記載の化合物の調製は、様々な化学基の保護及び脱保護を伴い得る。保護及び脱保護の必要性、ならびに適切な保護基の選択は、当業者により容易に決定され得る。保護基の化学作用は、例えば、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., Wiley & Sons, Inc., New York (1999)に見出すことができ、これは参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

10

【0137】

反応は、当該技術分野で公知の任意の好適な方法に従って、モニターすることができる。例えば、生成物の形成は、分光学的手段、例えば核磁気共鳴法（例えば、 ^1H または ^{13}C ）、赤外分光法、分光光度法（例えば、紫外-可視）、質量分析法、またはクロマトグラフィー法、例えば高速液体クロマトグラフィー（HPLC）、液体クロマトグラフィー質量分光法（LCMS）、もしくは薄層クロマトグラフィー（TLC）により、モニターすることができる。化合物は、当業者により、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）（参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、“Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization” Karl F. Blom, Brian Glass, Richard Sparks, Andrew P. Combs *J. Comb. Chem.* 2004, 6 (6), 874-883）及び順相シリカクロマトグラフィーを含む、様々な方法により精製することができる。

20

【0138】

本明細書に記載の化合物は、例えば、ホスホイノシチド3-キナーゼ（PI3K）を含む、様々なキナーゼのうちの1つまたは複数の活性を調節することができる。「調節する」という用語は、PI3Kファミリーの1つまたは複数のメンバーの活性を、増加または低減させる能力を指すことを意味する。従って、本明細書に記載の化合物は、PI3Kと本明細書に記載の化合物または組成物のうちのいずれか1つまたは複数の接触させることにより、PI3Kを調節する方法において使用することができる。一部の実施形態では、本発明の化合物は、1つまたは複数のPI3Kの阻害剤として作用することができる。さらなる実施形態では、本明細書に記載の化合物は、調節量の本明細書に記載の化合物またはその医薬的に許容可能な塩を投与することにより、受容体の調節を必要とする個体におけるPI3Kの活性を調節するために使用することができる。一部の実施形態では、調節は、阻害である。がん細胞の成長及び生存が複数のシグナル伝達経路によって影響を受けることを考えると、本発明は、薬剤耐性キナーゼ突然変異体の特徴とする病状を処置するために有用である。加えて、それらが活性を調節するキナーゼにおいて異なる選好を示す異なるキナーゼ阻害剤を組み合わせ使用してよい。この手法は、複数のシグナル伝達経路を標的とすることにより病状の処置に非常に効率的であり、細胞内で薬剤耐性が生じる可能性を減少し、疾患のための処置の毒性を減少し得る。

30

40

【0139】

本明細書に記載のPI3K δ の阻害剤は、選択的であることができる。「選択的」とは、化合物が、少なくとも1つの他のキナーゼと比較して、それぞれ、より大きい親和性もしくは効力でキナーゼに結合するか、またはそれを阻害することを意味する。一部の実施形態では、本明細書に記載の化合物は、PI3K γ 、PI3K α 及び／またはPI3K β よりもPI3K δ の選択的阻害剤である。一部の実施形態では、本明細書に記載の化合物は、（例えば、PI3K α 、PI3K β 及びPI3K γ よりも）PI3K δ の選択的阻害剤である。一部の実施形態では、選択性は、少なくとも約2倍、5倍、10倍、少なくと

50

も約20倍、少なくとも約50倍、少なくとも約100倍、少なくとも約200倍、少なくとも約500倍または少なくとも約1000倍であり得る。選択性は、当該技術分野で通例の方法により、測定することができる。一部の実施形態では、選択性は、各酵素の K_m ATP濃度にて検査することができる。一部の実施形態では、本明細書に記載の化合物の選択性は、特定のPI3Kキナーゼ活性に関連する細胞アッセイによって決定することができる。

【0140】

本発明の化合物が結合及び／または調節する（例えば、阻害する）キナーゼには、PI3Kファミリーの任意のメンバーが含まれる。一部の実施形態では、PI3Kは、PI3K α 、PI3K β 、PI3K γ 、またはPI3K δ である。一部の実施形態では、PI3Kは、PI3K γ またはPI3K δ である。一部の実施形態では、PI3Kは、PI3K δ である。一部の実施形態では、PI3Kは、突然変異を含む。突然変異は、1つのアミノ酸の別のアミノ酸との置換、または1つもしくは複数のアミノ酸の欠失であることができる。かかる実施形態では、突然変異は、PI3Kのキナーゼドメインに存在することができる。

10

【0141】

本方法の一部の実施形態では、複数の本明細書に記載の化合物を使用して、1つのキナーゼ（例えば、PI3K γ またはPI3K δ ）の活性を阻害する。

【0142】

本方法の一部の実施形態では、複数の本明細書に記載の化合物を使用して、少なくとも2つのキナーゼ（例えば、PI3K γ 及びPI3K δ ）などの複数のキナーゼを阻害する。

20

【0143】

本方法の一部の実施形態では、化合物のうちの1つまたは複数を別のキナーゼ阻害剤と組み合わせて使用して、1つのキナーゼ（例えば、PI3K γ またはPI3K δ ）の活性を阻害する。

【0144】

本方法の一部の実施形態では、化合物のうちの1つまたは複数を別のキナーゼ阻害剤と組み合わせて使用して、少なくとも2つのキナーゼなどの複数のキナーゼ（例えば、PI3K γ またはPI3K δ ）の活性を阻害する。

【0145】

本開示の別の態様は、かかる処置を必要とする個体に治療有効量または用量の1つまたは複数の本発明の化合物またはその医薬組成物を投与することによる、個体（例えば、患者）における、キナーゼ（例えばPI3K δ ）関連疾患または障害の処置方法に関する。PI3K関連疾患には、過剰発現及び／または異常活性レベルを含む、PI3Kの発現または活性に直接または間接的に関連付けられる任意の疾患、障害、または状態を含むことができる。一部の実施形態では、疾患は、Akt（タンパク質キナーゼB）、哺乳類ラマイシン標的（mTOR）、またはホスホイノシチド依存性キナーゼ1（PK1）と関連付けられ得る。一部の実施形態では、mTOR関連疾患は、炎症、アテローム性動脈硬化症、乾癬、再狭窄、良性前立腺肥大、骨障害、膵炎、血管新生、糖尿病性網膜症、アテローム性動脈硬化症、関節炎、免疫学的障害、腎疾患、またはがんであり得る。PI3K関連疾患はまた、PI3K活性を調節することにより予防、改善、または治療が可能な、任意の疾患、障害または状態も含むことができる。一部の実施形態では、疾患は、PI3Kの異常活性を特徴とする。一部の実施形態では、疾患は、突然変異PI3Kを特徴とする。かかる実施形態では、突然変異は、PI3Kのキナーゼドメインに存在することができる。

30

40

【0146】

PI3K関連疾患の例としては、例えば、関節リウマチ、アレルギー、喘息、糸球体腎炎、ループス、または上述のうちのいずれかに関連する炎症を含む系に関連する、免疫系疾患が挙げられる。

【0147】

50

PI3K関連疾患のさらなる例としては、乳癌、前立腺癌、結腸癌、子宮内膜癌、脳癌、膀胱癌、皮膚癌、子宮癌、卵巣癌、肺癌、膵臓癌、腎臓癌、胃癌、または血液癌などのがんが挙げられる。

【0148】

一部の実施形態では、血液癌は、急性骨髄芽球性白血病（AML）もしくは慢性骨髄性白血病（CML）、またはB細胞リンパ腫である。一部の実施形態では、B細胞リンパ腫は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫である。

【0149】

PI3K関連疾患のさらなる例としては、急性肺損傷（ALI）及び成人呼吸窮迫症候群（ARDS）などの肺疾患が挙げられる。

【0150】

PI3K関連疾患のさらなる例としては、変形性関節症、再狭窄、アテローム性動脈硬化症、骨障害、関節炎、糖尿病性網膜症、乾癬、良性前立腺肥大、炎症、血管新生、膵炎、腎疾患、炎症性腸疾患、重症筋無力症、多発性硬化症、またはシェーグレン症候群などが挙げられる。

【0151】

PI3K関連疾患のさらなる例としては、自己免疫性溶血性貧血、真性多血症、及び天疱瘡が挙げられる。

【0152】

一部の実施形態では、疾患は、非ホジキンリンパ腫（NHL）である。一部の実施形態では、非ホジキンリンパ腫（NHL）は、再燃性もしくは難治性NHL、または再発性濾胞性NHLである。

【0153】

一部の実施形態では、疾患は、侵襲性リンパ腫（例えば、胚中心B細胞様（GCB）または活性化B細胞様（ABC））である。

【0154】

一部の実施形態では、疾患は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、慢性リンパ球性白血病（CLL）、非ホジキンリンパ腫、有毛細胞白血病、マンツル細胞リンパ腫、小リンパ球性リンパ腫、濾胞性リンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、節外性辺縁帯リンパ腫、ホジキンリンパ腫、バーキットリンパ腫、ワルデンストレームマクログロブリン血症、前リンパ球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、骨髄線維症、粘膜関連リンパ組織（MALT）リンパ腫、縦隔（胸腺）大細胞型B細胞リンパ腫、リンパ腫様肉芽腫症、脾臓辺縁帯リンパ腫、原発性滲出性リンパ腫、血管内大細胞型B細胞リンパ腫、血漿細胞白血病、髄外形質細胞腫、くすぶり骨髄腫（別名、無症候性骨髄腫）、意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症（MGUS）、活性化B細胞様（ABC）びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（ABC-DLBCL）、及び胚中心B細胞（GCB）びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（GCB-DLBCL）から選択される。

【0155】

一部の実施形態では、疾患は、骨髄線維症である。一部の実施形態では、骨髄線維症は、本態性血小板血症後骨髄線維症（PET-MF）、原発性骨髄線維症（PMF）、及び真性多血症後骨髄線維症（PPV-MF）から選択される。一部の実施形態では、骨髄線維症は、本態性血小板血症後骨髄線維症（PET-MF）である。一部の実施形態では、骨髄線維症は、原発性骨髄線維症（PMF）である。一部の実施形態では、骨髄線維症は、真性多血症後骨髄線維症（PPV-MF）である。

【0156】

一部の実施形態では、疾患は、急性骨髄性白血病である。一部の実施形態では、疾患は、バーキットリンパ腫である。一部の実施形態では、疾患は、活性化B細胞様（ABC）びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（ABC-DLBCL）または胚中心B細胞（GCB）びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（GCB-DLBCL）である。

【0157】

10

20

30

40

50

一部の実施形態では、疾患は、慢性リンパ球性白血病（CLL）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）濾胞性リンパ腫（FL）ホジキンリンパ腫（HL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）、辺縁帯リンパ腫（MZL）、及びワルデンストレームマクログロブリン血症（WM）から選択される。

【0158】

一部の実施形態では、辺縁帯リンパ腫（MZL）は、節外性MZL、節性MZL、脾臓MZL、及び未知のMZLサブタイプから選択される。

【0159】

一部の実施形態では、ホジキンリンパ腫（HL）は、古典的ホジキンリンパ腫（HL）及び結節性リンパ球優位型HLから選択される。

【0160】

一部の実施形態では、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫は、活性化B細胞様（ABC）びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（ABC-DLBCL）及び胚中心B細胞（GCB）びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（GCB-DLBCL）から選択される。

【0161】

一部の実施形態では、疾患は、自己免疫性溶血性貧血、真性多血症、及び天疱瘡から選択される。

【0162】

一部の実施形態では、本出願は、患者の疾患を処置する方法をさらに提供し、前記疾患は、慢性リンパ球性白血病（CLL）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）濾胞性リンパ腫（FL）ホジキンリンパ腫（HL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）、辺縁帯リンパ腫（MZL）、及びワルデンストレームマクログロブリン血症（WM）から選択され、前記方法は、以下：

i) 患者に、(R)-4-(3-((S)-1-(4-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-5-クロロ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル)ピロリジン-2-オン塩酸塩を、約20mg/日～約50mg/日の第1投薬量にて、約8週間～約9週間の第1期間にわたって投与すること；及び

ii) 患者に、約2.5mg/日以下の第2投薬量の(R)-4-(3-((S)-1-(4-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-5-クロロ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル)ピロリジン-2-オン塩酸塩を、第1期間の後に生じる第2期間にわたって投与することを含む。

【0163】

一部の実施形態では、本出願は、患者の疾患を処置する方法をさらに提供し、前記疾患は、慢性リンパ球性白血病（CLL）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）濾胞性リンパ腫（FL）ホジキンリンパ腫（HL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）、辺縁帯リンパ腫（MZL）、及びワルデンストレームマクログロブリン血症（WM）から選択され、前記方法は、以下：

i) 患者に、(R)-4-(3-((S)-1-(4-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-5-クロロ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル)ピロリジン-2-オン塩酸塩を、約20mg/日～約50mg/日の第1投薬量にて、約8週間～約9週間の第1期間にわたって投与すること；及び

ii) 患者に、約20mg/週～約50mg/週の第2投薬量の(R)-4-(3-((S)-1-(4-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-5-クロロ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル)ピロリジン-2-オン塩酸塩を、第1期間の後に生じる第2期間にわたって投与することを含む。

【0164】

一部の実施形態では、本出願は、患者の疾患を処置する方法をさらに提供し、前記疾患は、慢性リンパ球性白血病（CLL）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）濾胞性リンパ腫（FL）ホジキンリンパ腫（HL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）、辺縁帯リンパ腫（MZL）、及びワルデンストレームマクログロブリン血症（WM）から

10

20

30

40

50

選択され、前記方法は、以下：

i) 患者に、(R)-4-(3-((S)-1-(4-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-5-クロロ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル)ピロリジン-2-オン塩酸塩を、約20mg/日の第1投薬量にて、約8週間の第1期間にわたって投与すること；及び

ii) 患者に、約2.5mg/日の第2投薬量の(R)-4-(3-((S)-1-(4-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-5-クロロ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル)ピロリジン-2-オン塩酸塩を、第1期間の後に生じる第2期間にわたって投与することを含む。

【0165】

一部の実施形態では、本出願は、患者の疾患を処置する方法をさらに提供し、前記疾患は、慢性リンパ球性白血病(CLL)、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)濾胞性リンパ腫(FL)ホジキンリンパ腫(HL)、マントル細胞リンパ腫(MCL)、辺縁帯リンパ腫(MZL)、及びワルデンストレームマクログロブリン血症(WM)から選択され、前記方法は、以下：

i) 患者に、(R)-4-(3-((S)-1-(4-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-5-クロロ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル)ピロリジン-2-オン塩酸塩を、約20mg/日の第1投薬量にて、約8週間の第1期間にわたって投与すること；及び

ii) 患者に、約20mg/週の第2投薬量の(R)-4-(3-((S)-1-(4-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-5-クロロ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル)ピロリジン-2-オン塩酸塩を、第1期間の後に生じる第2期間にわたって投与することを含む。

【0166】

本明細書で使用する場合、互換可能に使用される「個体」または「患者」という用語は、哺乳動物を含む任意の動物、好ましくはマウス、ラット、他の齧歯類、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウマ、または霊長類、及び最も好ましくはヒトを指す。

【0167】

本明細書で使用する場合、「治療有効量」という語句は、試験者、獣医、医師、または他の臨床医が、組織、系、動物、個体、またはヒトにおいて求めている生物学的または医薬的応答を引き出す、活性化合物または医薬品の量を指す。

【0168】

本明細書で使用する場合、「処置すること」または「処置」という用語は、(1)疾患を予防すること；例えば、疾患、状態または障害の素因を有し得るが、疾患の病態または症状をまだ経験または提示していない個体における疾患、状態または障害を予防すること；(2)疾患を阻害すること；例えば、疾患、状態または障害の病態または症状を経験または提示している個体における疾患、状態または障害を阻害すること(すなわち、病態及び/または症状のさらなる進行を停止すること)；及び(3)疾患を改善すること；例えば、疾患、状態または障害の病態または症状を経験または提示している個体における疾患、状態または障害を改善すること(すなわち、病態及び/または症状を逆転すること)、例えば、疾患の重症度を低減させることのうちの1つまたは複数を指す。一部の実施形態では、「処置すること」または「処置」という用語は、疾患を阻害または改善することを指す。

【0169】

本明細書で使用する場合、「QD」は、被験者に1日1回投与される投薬量を意味すると解釈される。「QW」は、被験者に週1回投与される投薬量を意味すると解釈される。「Q2W」は、被験者に隔週に1回投与される投薬量を意味すると解釈される。「Q3W」は、被験者に3週間に1回投与される投薬量を意味すると解釈される。「Q4W」は、被験者に4週間に1回投与される投薬量を意味すると解釈される。

【0170】

10

20

30

40

50

本明細書で使用する場合、量、投薬量、時間的持続時間などのような測定可能な値を指すときの「約」は、±10%の変動を包含することを意味する。ある特定の実施形態では、「約」は、指定された値からの±5%、±1%、または±0.1%の変動、及びその間の任意の変動を含み得、そのような変動は、本開示の方法を実行するのに適切である。

【0171】

併用療法

I. 免疫チェックポイント療法

一部の実施形態では、本明細書に提供されるPI3Kの阻害剤は、本明細書に記載するようながんの処置のための1つまたは複数の免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせて使用することができる。一実施形態では、本明細書に記載するよう1つまたは複数の免疫チェックポイント阻害剤との組み合わせは、本明細書に記載するB細胞悪性腫瘍の処置のために使用することができる。本開示の化合物は、1つまたは複数の免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせて使用することができる。例示的な免疫チェックポイント阻害剤には、CD20、CD28、CD40、CD122、CD96、CD73、CD47、GITR、CSF1R、JAK、PI3K δ 、PI3K γ 、TAM、アルギナーゼ、HPK1、CD137（4-1BBとしても知られる）、ICOS、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、LAG3、TIM3、VISTA、TIGIT、PD-1、PD-L1及びPD-L2などの免疫チェックポイント分子に対する阻害剤が含まれる。一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子は、CD27、CD28、CD40、ICOS、OX40、GITR及びCD137から選択される刺激性チェックポイント分子である。一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子は、A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、IDO、KIR、LAG3、PD-1、TIM3、TIGIT及びVISTAから選択される阻害性チェックポイント分子である。一部の実施形態では、本明細書に提供される本開示の化合物は、KIR阻害剤、TIGIT阻害剤、LAIR1阻害剤、CD160阻害剤、2B4阻害剤及びTGFRベータ阻害剤から選択される1つまたは複数の薬剤と組み合わせて使用することができる。

【0172】

一部の実施形態では、本明細書に提供されるPI3K阻害剤は、免疫チェックポイント分子、例えば、OX40、CD27、OX40、GITR、及びCD137（4-1BBとしても知られる）の1つまたは複数のアゴニストと組み合わせて使用することができる。

【0173】

一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、抗PD1抗体、抗PD-L1抗体、または抗CTLA-4抗体である。

【0174】

一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、PD-1の阻害剤、例えば、抗PD-1モノクローナル抗体である。一部の実施形態では、抗PD-1モノクローナル抗体は、ニボルマブ、ペムブロリズマブ（MK-3475としても知られる）、デュルバルマブ（Imfinzi（登録商標））、ピディリズマブ、SHR-1210、PDR001、MGA012、PDR001、AB122、またはAMP-224である。一部の実施形態では、抗PD-1モノクローナル抗体は、ニボルマブまたはペムブロリズマブである。一部の実施形態では、抗PD1抗体は、ペムブロリズマブである。一部の実施形態では、抗PD-1モノクローナル抗体は、MGA012である。一部の実施形態では、抗PD-1抗体は、SHR-1210である。他の抗がん剤（複数可）には、4-1BBなどの抗体療法剤（例えば、ウレルマブ、ウトミルマブが含まれる）。

【0175】

一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、PD-L1の阻害剤、例えば、抗PD-L1モノクローナル抗体である。一部の実施形態では、抗PD-L1モノクローナル抗体は、BMS-935559、MEDI4736、MPDL3280A（RG7446としても知られる）、またはMSB0010718Cである。一部の実施形態では、抗PD-L1モノクローナル抗体は、MPDL3280AまたはMEDI4736

である。

【0176】

一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、PD-1及びPD-L1の阻害剤、例えば、抗PD-1/PD-1モノクローナル抗体である。一部の実施形態では、抗PD-1/PD-L1は、MCLA-136である。

【0177】

一部の実施形態では、阻害剤は、MCLA-145である。

【0178】

一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、CTLA-4の阻害剤、例えば、抗CTLA-4抗体である。一部の実施形態では、抗CTLA-4抗体は、イピリムマブ、トレメリムマブ、AGEN1884、またはCP-675,206である。

10

【0179】

一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、LAG3の阻害剤、例えば、抗LAG3抗体である。一部の実施形態では、抗LAG3抗体は、BMS-986016、LAG525、またはINCAGN2385である。

【0180】

一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、TIM3の阻害剤、例えば、抗TIM3抗体である。一部の実施形態では、抗TIM3抗体は、INCAGN2390、MBG453、またはTSR-022である。

【0181】

一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、GITRの阻害剤、例えば、抗GITR抗体である。一部の実施形態では、抗GITR抗体は、TRX518、MK-4166、INCAGN1876、MK-1248、AMG228、BMS-986156、GWN323、またはMEDI1873である。

20

【0182】

一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、OX40のアゴニスト、例えば、OX40アゴニスト抗体またはOX40L融合タンパク質である。一部の実施形態では、抗OX40抗体は、MEDI0562、MOXR-0916、PF-04518600、GSK3174998、またはBMS-986178である。一部の実施形態では、OX40L融合タンパク質は、MEDI6383である。

30

【0183】

一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、CD20の阻害剤、例えば、抗CD20抗体である。一部の実施形態では、抗CD20抗体は、オビヌツズマブまたはリツキシマブである。

【0184】

本開示の化合物は、二重特異性抗体と組み合わせて使用することができる。一部の実施形態では、二重特異性抗体のドメインのうちの一方は、PD-1、PD-L1、CTLA-4、GITR、OX40、TIM3、LAG3、CD137、ICOS、CD3、またはTGFβ受容体を標的とする。

【0185】

一部の実施形態では、本開示の化合物は、1つまたは複数の代謝酵素阻害剤と組み合わせて使用することができる。一部の実施形態では、代謝酵素阻害剤は、IDO1、TDO、またはアルギナーゼの阻害剤である。IDO1阻害剤の例には、エパカドスタット、NLG919、BMS-986205、PF-06840003、IOM2983、RG-70099及びLY338196が含まれる。

40

【0186】

全体を通して提供されるように、追加の化合物、阻害剤、薬剤などは、単一のまたは連続的な剤形において本化合物と組み合わせることができる、またはそれらを別々の剤形として同時または逐次投与することができる。

【0187】

50

II. がん治療法

がん細胞の成長及び生存は、複数のシグナル伝達経路によって影響を受け得る。ゆえに、活性を調節する標的の異なる選好を呈する、異なる酵素／タンパク質／受容体阻害剤を組み合わせ、かかる状態を処置することは有用である。複数のシグナル伝達経路（または所与のシグナル伝達経路に關与する複数の生物学的分子）を標的とすることは、細胞集団において薬剤耐性が生じる可能性を減少させる、及び／または処置の毒性を減少させ得る。

【0188】

本開示の化合物は、がんなどの疾患の処置のための1つもしくは複数の他の酵素／タンパク質／受容体阻害剤または1つもしくは複数の治療法と組み合わせて使用することができる。併用療法で処置可能な疾患及び適応症の例には、本明細書に記載するようなものが挙げられる。

【0189】

1つまたは複数の追加の医薬品または治療剤、例えば化学療法剤、免疫腫瘍剤、代謝酵素阻害剤、ケモカイン受容体阻害剤、及びホスファターゼ阻害剤、ならびに標的療法、例えばBcr-Abl、Flt-3、EGFR、HER2、JAK、c-MET、VEGFR、PDGFR、c-Kit、IGF-1R、RAF及びFAKキナーゼ阻害剤。1つまたは複数の追加の医薬品は、患者に同時または逐次投与することができる。

【0190】

併用療法において使用するための抗体の例には、限定されないが、トラスツズマブ（例えば、抗HER2）、ラニビズマブ（例えば、抗VEGF-A）、ベバシズマブ（商品名アバスチン、例えば、抗VEGF、パニツムマブ（例えば、抗EGFR）、セツキシマブ（例えば、抗EGFR）、リツキサン（抗CD20）及びc-METに指向する抗体が含まれる。

【0191】

以下の薬剤のうちの1つまたは複数が、本開示の化合物と併用されてもよく、非限定的なリストとして提示される：細胞分裂阻害剤、タキソテル、タキソール、カンプトスター、エポチロン、5-フルオロウラシル、SCH 66336、R115777、L778, 123、BMS 214662、IRESSA（商標）（ゲフィチニブ）、TARCEVA（商標）（エルロチニブ）、EGFRに対する抗体、GLEEVEC（商標）（イマチニブメシル酸塩）、イントロン、ara-C、アドリアマイシン、シトキサン、クロルメチン、トリエチレンメラミン、トリエチレンチオホスホラミン、ブスルファン、6-メルカプトプリン、6-チオグアニン、フルダラビンリン酸エステル、ELOXATIN（商標）（オキサリプラチン）、ビンデシン、ミトラマイシン、デオキシコホルマイシン、L-アスパラギナーゼ、17アルファ-エチニルエストラジオール、ジエチルステロイド、テストステロン、プレドニゾン、フルオキシメステロン、メチルプレドニゾン、メチルテストステロン、プレドニゾロン、トリアムシノロン、クロロトリアニセン、ヒドロキシプロゲステロン、アミノグルテチミド、メドロキシプロゲステロン酢酸エステル、ロイプロリド、フルタミド、ゴセレリン、ヒドロキシ尿素、アムサクリン、ナベルピン、レロキサフィン、ドロロキサフィン、ヘキサメチルメラミン、アバスチン、HERCEPTIN（商標）（トラスツズマブ）、BEXXAR（商標）（トシツモマブ）、VELCADE（商標）（ボルテゾミブ）、ZEVALLIN（商標）（イブリツモマブチウキセタン）、TRISENOX（商標）（三酸化ヒ素）、XELODA（商標）（カペシタビン）、ピノレルピン、ポリフィマー、ERBITUX（商標）（セツキシマブ）、アフジコロン、リツキサン、Sml1、トリアピン、ジドックス、トリミドックス、アミドックス、3-AP、及びMDL-101, 731。

【0192】

本開示の化合物はさらに、がんを処置する他の方法、例えば、化学療法、放射線療法、腫瘍標的療法、アジュバント療法、免疫療法または外科手術によるものと組み合わせて使用することができる。免疫療法の例には、サイトカイン処置（例えば、インターフェロン

10

20

30

40

50

、GM-CSF、G-CSF、IL-2）、CRS-207免疫療法、がんワクチン、モノクローナル抗体、養子T細胞移植、Toll受容体アゴニスト、STINGアゴニスト、腫瘍溶解性ウイルス療法及びサリドマイドまたはJAK1/2阻害剤などを含む免疫調節小分子が含まれる。化合物は、1つまたは複数の抗がん剤、例えば、化学療法剤と組み合わせることで投与することができる。化学療法剤の例には、アバレリクス、アルデスロイキン、アレムツズマブ、アリトレチノイン、アロプリノール、アルトレタミン、アナストロゾール、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ、アザシチジン、ベバシズマブ、ベキサロテン、バリシチニブ、ブレオマイシン、ボルテゾミブ（bortezomib）、ボルテゾミブ、静注ブスルファン、経口ブスルファン、カルステロン、カペシタビン、カルボプラチン、カルムスチン、セツキシマブ、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリビン、クロファラビン、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダルテパリンナトリウム、ダサチニブ、ダウノルビシン、デシタビン、デニロイキン、デニロイキンジフチトクス、デクスラゾキサン、ドセタキセル、ドキソルビシン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エクリズマブ、エピルビシン、エルロチニブ、エストラムスチン、リン酸エトポシド、エトポシド、エキセメスタン、クエン酸フェンタニル、フィルグラスチム、フロクスウリジン、フルダラビン、フルオロウラシル、フルベストラント、ゲフィチニブ、ゲムシタビン、ゲムツズマブオゾガマイシン、ゴセレリン酢酸塩、ヒストレリン酢酸塩、イブリツモマブチウキセタン、イダルビシン、イホスファミド、イマチニブメシル酸塩、インターフェロンアルファ2a、イリノテカン、ラパチニブジトシラート、レナリドマイド、レトロゾール、ロイコボリン、ロイプロリド酢酸塩、レバミゾール、ロムスチン、メクロレタミン（meclorethamine）、酢酸メゲストロール、メルファラン、メルカプトプリン、メトトレキサート、メトキサレン、マイトマイシンC、ミトタン、ミトキサントロン、ナンドロロンフェンプロピオネート、ネララビン、ノフェツモマブ、オラパリブ、オキサリプラチン、パクリタキセル、パミドロネート、パニツムマブ、ペグアスパルガーゼ、ペグフィルグラスチム、ペメトレキセドナトリウム、ペントスタチン、ピボプロマン、プリカマイシン、プロカルバジン、キナクリン、ラスブリカーゼ、リツキシマブ、ルキソリチニブ、ルカパリブ、ソラフェニブ、ストレプトゾシン、スニチニブ、マレイン酸スニチニブ、タモキシフェン、テモゾロミド、テニポシド、テストラクトン、サリドマイド、チオグアニン、チオテパ、トボテカン、トレミフェン、トシツモマブ、トラスツズマブ、トレチノイン、ウラシルマスタード、バルルビシン、ビンブラスチン、ピンクリスチン、ビノレルビン、ボリノスタット、ニラパリブ、ベリパリブ、タラゾパリブ、及びゾレドロネートのうちのいずれかが含まれる。

【0193】

化学療法剤の追加の例には、プロテオソーム阻害剤（例えば、ボルテゾミブ）、サリドマイド、レブリミド、及びDNA損傷剤、例えばメルファラン、ドキソルビシン、シクロホスファミド、ピンクリスチン、エトポシド、カルムスチンなどが含まれる。

【0194】

Bcr-Abl阻害剤の例には、化合物、及び医薬的に許容可能な塩が含まれる。

【0195】

好適なFLT-3阻害剤の例には、化合物、及びその医薬的に許容可能な塩が含まれる。

【0196】

好適なRAF阻害剤の例には、化合物、及びその医薬的に許容可能な塩が含まれる。

【0197】

好適なFAK阻害剤の例には、化合物、及びその医薬的に許容可能な塩が含まれる。

【0198】

一部の実施形態では、本開示の化合物は、特にイマチニブまたは他のキナーゼ阻害剤に抵抗性の患者を処置するために、イマチニブを含む1つまたは複数の他のキナーゼ阻害剤と組み合わせて使用することができる。

【0199】

化合物は、腫瘍ワクチン及びCAR（キメラ抗原受容体）T細胞処置をT細胞活性化の

10

20

30

40

50

ブースターとして組み合わせて使用することができる。一部の実施形態では、腫瘍ワクチンは、ヒトパピローマウイルス（HPV）、肝炎ウイルス（HBV及びHCV）及びカポジヘルペス肉腫ウイルス（KHSV）などのヒトがんに関係するウイルスからのタンパク質を含む。一部の実施形態では、本開示の化合物は、腫瘍組織自体から単離された熱ショックタンパク質などの腫瘍特異的抗原と組み合わせて使用することができる。一部の実施形態では、化合物は、樹状細胞免疫化と組み合わせて、強力な抗腫瘍応答を活性化することができる。

【0200】

これらの化学療法剤のほとんどを安全及び効果的に投与するための方法は、当業者に公知である。加えて、それらの投与は、標準的な文献に記載されている。例えば、化学療法剤のうちの多くの投与については、“Physicians’ Desk Reference”（PDR、例えば、1996年版、Medical Economics Company, Montvale, NJ）に記載され、その開示は参照によりその全体が記載された場合と同様に本明細書に組み込まれる。

10

【0201】

一部の実施形態では、追加の治療剤は、JAK阻害剤（例えば、選択的JAK1阻害剤）、pan-PI3K選択的キナーゼ阻害剤、エピジェネティック制御因子の阻害剤、及び免疫療法剤から選択される。

【0202】

一部の実施形態では、エピジェネティック制御因子の阻害剤は、ブロモ及びエクストラターミナルドメイン阻害剤、ならびにリジン特異的ヒストンデメチラーゼ1A阻害剤から選択される。

20

【0203】

一部の実施形態では、追加の治療剤は、免疫療法剤である。

【0204】

一部の実施形態では、免疫療法剤は、R-ICEである。

【0205】

一部の実施形態では、追加の治療剤は、JAK阻害剤である。

【0206】

一部の実施形態では、JAK阻害剤は、JAK3及びTYK2よりもJAK1及びJAK2に対して選択的である。一部の実施形態では、JAK阻害剤は、JAK2、JAK3及びTYK2よりも、JAK1に対して選択的である。例えば、JAK阻害剤は、JAK2、JAK3、及びTYK2の1つまたは複数よりもJAK1を優先的に阻害し得る。一部の実施形態では、JAK阻害剤は、JAK2よりもJAK1を優先的に阻害する（例えば、 $JAK1/JAK2 \text{ IC}_{50} \text{ 比} > 1$ を有する）。一部の実施形態では、JAK阻害剤は、JAK2よりもJAK1に対して10倍選択的である。一部の実施形態では、JAK阻害剤は、1mM ATPで IC_{50} を測定することによって計算する場合、JAK2よりもJAK1に対して約3倍、約5倍、約10倍、約15倍、または約20倍選択的である（例えば、2015年4月7日に出願された米国特許出願第14/680,659号を参照されたく、その開示は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）。

30

40

【0207】

一部の実施形態では、追加の治療剤は、JAK1/JAK2阻害剤である。一部の実施形態では、追加の治療剤は、ルキソリチニブ（例えば、リン酸ルキソリチニブ）である。

【0208】

一部の実施形態では、追加の治療剤は、以下の表に提供する群から選択されるJAK阻害剤である。表に提供する化合物は、選択的JAK1阻害剤（JAK2、JAK3、及びTYK2よりも選択的）である。米国特許出願第14/680,659号に記載されているアッセイAの方法によって1mM ATPで得られた IC_{50} を、表Aに示す。

【0209】

50

【表 1 - 1】

表A

番号	調製	名称	構造	JAK1 IC ₅₀ (nM)	JAK2/ JAK1
1	US2016/0 00079 実施例 1	((2R, 5S) - 5 - { 2 - [(1R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 H-イミダゾ [4, 5 - d] チエノ [3, 2 - b] ピリジン-1-イ ル } テトラヒドロ-2H -ピラン-2-イル) ア セトニトリル		++	>10
2	US2016/0 00079 実施例 2	4 - [3 - (シアノメチ ル) - 3 - (3', 5' -ジメチル-1H, 1' H-4, 4'-ビピラゾ ール-1-イル) アゼチ ジン-1-イル] - 2, 5-ジフルオロ-N- [(1S) - 2, 2, 2 -トリフルオロ-1-メ チルエチル] ベンズアミ ド		+++	>10
3	US2010/0 298334 (実施例 2) ^a	3 - [1 - (6-クロロ ピリジン-2-イル) ピ ロリジン-3-イル] - 3 - [4 - (7H-ピロ ロ [2, 3-d] ピリミ ジン-4-イル) - 1H -ピラゾール-1-イ ル] プロパンニトリル		+	>10
4	US2010/0 298334 (実施例 13c)	3 - (1 - [1, 3] オ キサゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルピロ リジン-3-イル) - 3 - [4 - (7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジ ン-4-イル) - 1H- ピラゾール-1-イル] プロパンニトリル		+	>10

10

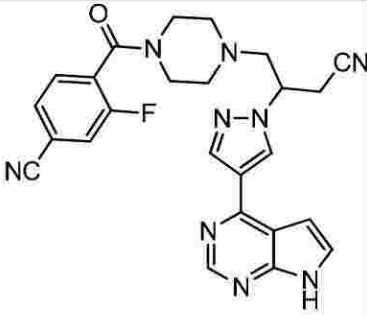
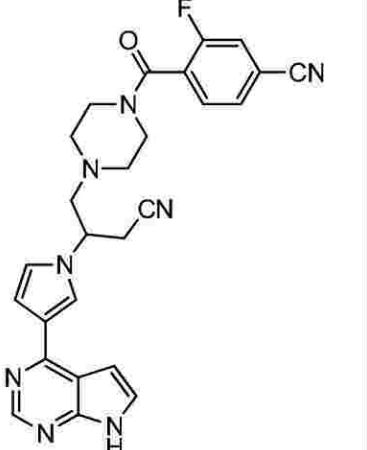
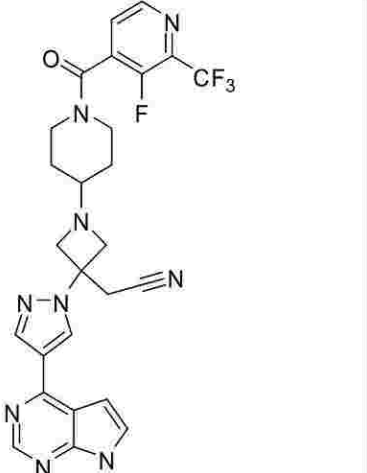
20

30

40

50

【表 1 - 2】

番号	調製	名称	構造	JAK1 IC ₅₀ (nM)	JAK2/ JAK1
5	US2011/0 059951 (実施例 12)	4- [(4- {3-シア ノ-2- [4- (7H- ピロロ [2, 3-d] ピ リミジン-4-イル) - 1H-ピラゾール-1- イル] プロピル} ピペラ ジン-1-イル) カルボ ニル] -3-フルオロベ ンゾニトリル		+	>10
6	US2011/0 059951 (実施例 13)	4- [(4- {3-シア ノ-2- [3- (7H- ピロロ [2, 3-d] ピ リミジン-4-イル) - 1H-ピロール-1-イ ル] プロピル} ピペラジ ン-1-イル) カルボニ ル] -3-フルオロベン ゾニトリル		+	>10
7	US2011/0 224190 (実施例 1)	{1- {1- [3-フル オロ-2- (トリフル オロメチル) イソニコチ ノイル] ピペリジン-4- イル} -3 [4- (7H- ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル) -1H-ピラゾール-1- イル] アゼチジン-3- イル} アセトニトリル		+	>10

10

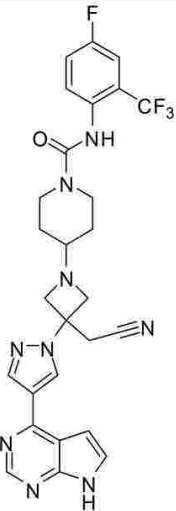
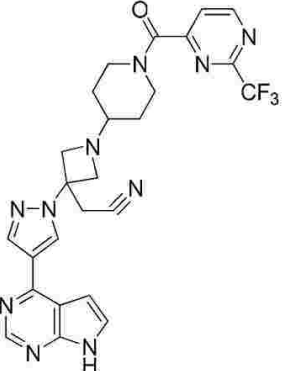
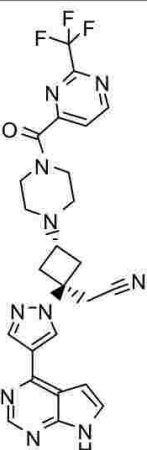
20

30

40

50

【表 1 - 3】

番号	調製	名称	構造	JAK1 IC ₅₀ (nM)	JAK2/ JAK1
8	US2011/0224190 (実施例 154)	4- { 3- (シアノメチル) - 3- [4- (7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル) - 1H-ピラゾール-1-イル] アゼチジン-1-イル} -N- [4-フルオロ-2- (トリフルオロメチル) フェニル] ピペリジン-1-カルボキサミド		+	>10
9	US2011/0224190 (実施例 85)	[3- [4- (7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル) - 1H-ピラゾール-1-イル] - 1- (1- { [2- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) アゼチジン-3-イル] アセトニトリル		+	>10
10	US2012/0149681 (実施例 7b)	[trans-1- [4- (7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル) - 1H-ピラゾール-1-イル] - 3- (4- { [2- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペラジン-1-イル) シクロブチル] アセトニトリル		+	>10

10

20

30

40

50

【表 1 - 4】

番号	調製	名称	構造	JAK1 IC ₅₀ (nM)	JAK2/ JAK1
1 1	US2012/0 149681 (実施例 157)	{ t r a n s - 3 - (4 - { [4 - [(3 - ヒド ロキシアゼチジン - 1 - イル) メチル] - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] オ キシ} ピペリジン - 1 - イル) - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イ ル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] シクロブチ ル} アセトニトリル		+	>10
1 2	US2012/0 149681 (実施例 161)	{ t r a n s - 3 - (4 - { [4 - { [(2 S) - 2 - (ヒドロキシメチ ル) ピロリジン - 1 - イ ル] メチル} - 6 - (ト リフルオロメチル) ピリ ジン - 2 - イル] オキ シ} ピペリジン - 1 - イ ル) - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] シクロブチル } アセトニトリル		+	>10
1 3	US2012/0 149681 (実施例 162)	{ t r a n s - 3 - (4 - { [4 - { [(2 R) - 2 - (ヒドロキシメチ ル) ピロリジン - 1 - イ ル] メチル} - 6 - (ト リフルオロメチル) ピリ ジン - 2 - イル] オキ シ} ピペリジン - 1 - イ ル) - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] シクロブチル } アセトニトリル		+	>10

10

20

30

40

50

【表 1 - 5】

番号	調製	名称	構造	JAK1 IC ₅₀ (nM)	JAK2/ JAK1
1 4	US2012/0149682 (実施例 20) ^b	4 - (4 - { 3 - [(ジメチルアミノ) メチル] - 5 - フルオロフェノキシ } ピペリジン - 1 - イル) - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ブタンニトリル		+	>10
1 5	US2013/0018034 (実施例 18)	5 - { 3 - (シアノメチル) - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] アゼチジン - 1 - イル } - N - イソプロピルピラジン - 2 - カルボキサミド		+	>10
1 6	US2013/0018034 (実施例 28)	4 - { 3 - (シアノメチル) - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] アゼチジン - 1 - イル } - 2, 5 - ジフルオロ - N - [(1 S) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチルエチル] ベンズアミド		+	>10
1 7	US2013/0018034 (実施例 34)	5 - { 3 - (シアノメチル) - 3 - [4 - (1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] アゼチジン - 1 - イル } - N - イソプロピルピラジン - 2 - カルボキサミド		+	>10

10

20

30

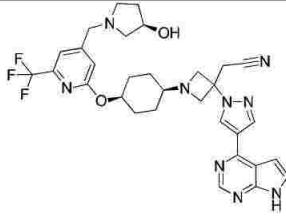
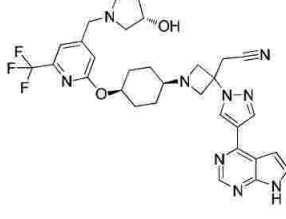
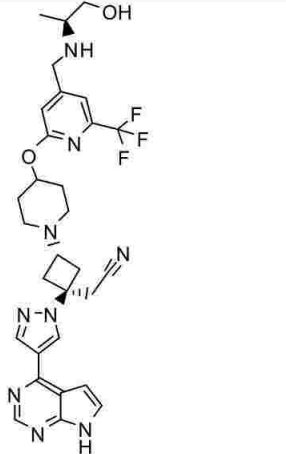
40

50

40

50

【表 1 - 7】

番号	調製	名称	構造	JAK1 IC ₅₀ (nM)	JAK2/ JAK1
2 1	US2013/0 045963 (実施例 95)	{1-(cis-4-{ [4-{[(3R)- 3-ヒドロキシピロリジ ン-1-イル]メチル} -6-(トリフルオロメ チル)ピリジン-2-イル]オキシ}シクロヘキ シル)-3-[4-(7 H-ピロロ[2,3- d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール -1-イル]アゼチジン -3-イル]アセトニト リル		+	>10
2 2	US2013/0 045963 (実施例 95)	{1-(cis-4-{ [4-{[(3S)- 3-ヒドロキシピロリジ ン-1-イル]メチル} -6-(トリフルオロメ チル)ピリジン-2-イル]オキシ}シクロヘキ シル)-3-[4-(7 H-ピロロ[2,3- d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール -1-イル]アゼチジン -3-イル]アセトニト リル		+	>10
2 3	US2014/0 005166 (実施例 1)	{trans-3-(4 -{[4-{[(1 S)-2-ヒドロキシ- 1-メチルエチル]アミ ノ}メチル]-6-(トリ フルオロメチル)ピリ ジン-2-イル]オキ シ}ピペリジン-1-イル)-1-[4-(7H -ピロロ[2,3-d] ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1 -イル]シクロブチル アセトニトリル		+	>10

10

20

30

40

50

【表 1 - 8】

番号	調製	名称	構造	JAK1 IC ₅₀ (nM)	JAK2/ JAK1
2 4	US2014/0 005166 (実施例 14)	{ t r a n s - 3 - (4 - { [4 - ({ [(2 R) - 2 - ヒ ド ロ キ シ プ ロ ピ ル } ア ミ ノ } メ チ ル) - 6 - (ト リ フ ル オ ロ メ チ ル) ピ リ ジ ン - 2 - イ ル } オ キ シ } ピ ペ リ ジ ン - 1 - イ ル) - 1 - [4 - (7 H - ピ ロ ロ [2 , 3 - d] ピ リ ミ ジ ン - 4 - イ ル) - 1 H - ピ ラ ゾ ール - 1 - イ ル] シ ク ロ プ チ ル } ア セ ト ニ ト リ ル		+	>10
2 5	US2014/0 005166 (実施例 15)	{ t r a n s - 3 - (4 - { [4 - ({ [(2 S) - 2 - ヒ ド ロ キ シ プ ロ ピ ル } ア ミ ノ } メ チ ル) - 6 - (ト リ フ ル オ ロ メ チ ル) ピ リ ジ ン - 2 - イ ル } オ キ シ } ピ ペ リ ジ ン - 1 - イ ル) - 1 - [4 - (7 H - ピ ロ ロ [2 , 3 - d] ピ リ ミ ジ ン - 4 - イ ル) - 1 H - ピ ラ ゾ ール - 1 - イ ル] シ ク ロ プ チ ル } ア セ ト ニ ト リ ル		+	>10

10

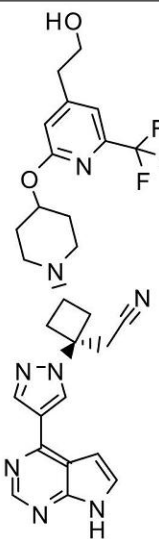
20

30

40

50

【表 1 - 9】

番号	調製	名称	構造	JAK1 IC ₅₀ (nM)	JAK2/ JAK1
26	US2014/0005166 (実施例 20)	{trans-3-(4-[4-(2-ヒドロキシエチル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}ピペリジン-1-イル)-1-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]シクロブチル}アセトニトリル		+	>10

+は、<10 nMを意味する（アッセイ条件については米国特許出願第14／680，659号、実施例Aを参照されたい）

++は、≤100 nMを意味する（アッセイ条件については米国特許出願第14／680，659号、実施例Aを参照されたい）

+++は、≤300 nMを意味する（アッセイ条件については米国特許出願第14／680，659号、実施例Aを参照されたい）

^a エナンチオマー1のデータ

^b エナンチオマー2のデータ

【0210】

一部の実施形態では、JAK阻害剤は、{1-{1-[3-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)イソニコチノイル]ピペリジン-4-イル}-3-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]アゼチジン-3-イル}アセトニトリル（すなわち、イタシチニブ）、またはその医薬的に許容可能な塩である。

【0211】

一部の実施形態では、JAK阻害剤は、{1-{1-[3-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)イソニコチノイル]ピペリジン-4-イル}-3-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]アゼチジン-3-イル}アセトニトリルアジピン酸塩である。

【0212】

一部の実施形態では、JAK阻害剤は、4-{3-(シアノメチル)-3-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]アゼチジン-1-イル}-2,5-ジフルオロ-N-[(1S)-2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエチル]ベンズアミド、またはその医薬的に許容可能な塩である。

【0213】

一部の実施形態では、JAK阻害剤は、(R)-3-[1-(6-クロロピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル]-3-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリル、(R)-3-(1-[1,3]オキサゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イルピロリジン-3-イル)-3-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イ

ル] プロパンニトリル、(R) - 4 - [(4 - {3 - シアノ - 2 - [4 - (7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] プロピル} ピペラジン - 1 - イル) カルボニル] - 3 - フルオロベンゾニトリル、(R) - 4 - [(4 - {3 - シアノ - 2 - [3 - (7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピロール - 1 - イル] プロピル} ピペラジン - 1 - イル) カルボニル] - 3 - フルオロベンゾニトリル、または (R) - 4 - (4 - {3 - [(ジメチルアミノ) メチル] - 5 - フルオロフェノキシ} ピペリジン - 1 - イル) - 3 - [4 - (7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] ブタンニトリル、(S) - 3 - [1 - (6 - クロロピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル、(S) - 3 - (1 - [1, 3] オキサゾロ [5, 4 - b] ピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル) - 3 - [4 - (7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル、(S) - 4 - [(4 - {3 - シアノ - 2 - [4 - (7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] プロピル} ピペラジン - 1 - イル) カルボニル] - 3 - フルオロベンゾニトリル、(S) - 4 - [(4 - {3 - シアノ - 2 - [3 - (7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピロール - 1 - イル] プロピル} ピペラジン - 1 - イル) カルボニル] - 3 - フルオロベンゾニトリル、(S) - 4 - (4 - {3 - [(ジメチルアミノ) メチル] - 5 - フルオロフェノキシ} ピペリジン - 1 - イル) - 3 - [4 - (7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] ブタンニトリル；及び前述のいずれかの医薬的に許容可能な塩から選択される。

10

20

【0214】

一部の実施形態では、表Aの化合物は、2010年5月21日に出願された米国特許公開第2010/0298334号、2010年8月31日に出願された米国特許公開第2011/0059951号、2011年3月9日に出願された米国特許公開第2011/0224190号、2011年11月18日に出願された米国特許公開第2012/0149681号、2011年11月18日に出願された米国特許公開第2012/0149682号、2012年6月19日に出願された米国特許公開第2013/0018034号、2012年8月17日に出願された米国特許公開第2013/0045963号、及び2013年5月17日に出願された米国特許公開第2014/0005166号に記載の合成手順により調製され、そのそれぞれは、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

30

【0215】

一部の実施形態では、JAK阻害剤は、2010年5月21日に出願された米国特許公開第2010/0298334号、2010年8月31日に出願された米国特許公開第2011/0059951号、2011年3月9日に出願された米国特許公開第2011/0224190号、2011年11月18日に出願された米国特許公開第2012/0149681号、2011年11月18日に出願された米国特許公開第2012/0149682号、2012年6月19日に出願された米国特許公開第2013/0018034号、2012年8月17日に出願された米国特許公開第2013/0045963号、及び2013年5月17日に出願された米国特許公開第2014/0005166号の化合物から選択され、そのそれぞれは、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

40

【0216】

一部の実施形態では、PI3Kδの阻害剤及び追加の治療剤は、同時投与される。

【0217】

一部の実施形態では、PI3Kδの阻害剤及び追加の治療剤は、逐次投与される。

【0218】

医薬製剤

製剤として採用される場合、本開示の方法において使用される化合物は、医薬組成物の形態で投与することができる。これらの組成物は、医薬分野において周知の様式で調製す

50

ることができ、局所または全身処置のどちらが望ましいか、及び処置される領域に応じて、様々な経路によって投与することができる。投与は、局所（経皮、表皮、眼内、ならびに経鼻、経膈及び直腸送達を含む粘膜へのものを含む）、肺（例えば、ネブライザーによるものを含む粉末またはエアロゾルの吸入または吹送によるもの；気管内または経鼻）、経口、または非経口であり得る。非経口投与には、静脈内、動脈内、皮下、腹腔内、筋肉内または注射もしくは点滴；あるいは頭蓋内、例えば、髄腔内または脳室内の投与が含まれる。非経口投与は、単回ボラス用量の形態であり得る、または、例えば、連続灌流ポンプによるものであり得る。局所投与のための医薬組成物及び製剤は、経皮パッチ、軟膏、ローション、クリーム、ゲル、液滴、坐剤、スプレー、液体及び粉末を含み得る。従来の医薬的担体、水性、粉末または油性の基材、増粘剤などが必要であり得るか、または所望とされ得る。

10

【0219】

本開示はまた、活性成分として、本開示の化合物またはその医薬的に許容可能な塩を、1つまたは複数の医薬的に許容可能な担体（賦形剤）と組み合わせて含有する医薬組成物を含む。一部の実施形態では、組成物は、局所投与に好適である。本開示の組成物の製造において、活性成分は典型的には、賦形剤と混合される、賦形剤によって希釈される、または、例えば、カプセル、サシェ、紙、もしくは他の容器の形態でそのような担体内に封入される。賦形剤が希釈剤として機能する場合、それは、活性成分のためのビヒクル、担体または媒体として作用する固体、半固体、または液体物質であり得る。ゆえに、組成物は、錠剤、丸剤、粉末、ロゼンジ、サシェ、カシェ、エリキシル、懸濁剤、エマルション、溶液、シロップ、エアロゾル（固体または液体媒体中として）、例えば、10重量%までの活性化合物を含む軟膏、軟質及び硬質ゼラチンカプセル、坐剤、無菌注射用溶液、及び無菌包装粉末の形態であり得る。

20

【0220】

製剤を調製する際、他の成分と組み合わせる前に、活性化合物を粉砕して適切な粒径をもたらすことができる。活性化合物が実質的に不溶性である場合、それは、200メッシュ未満の粒径に粉砕できる。活性化合物が実質的に水溶性である場合、粒径は、製剤中で実質的に均一な分布、例えば、約40メッシュを提供するように粉砕することによって、調整することができる。

【0221】

本開示の化合物は、錠剤形成及び他の種類の製剤に適切な粒径を得るために、湿式粉砕などの公知の粉砕手順を使用して粉砕され得る。本開示の化合物の細分化された（ナノ粒子状の）調製物は、当該技術分野で公知のプロセスによって調製することができ、例えば、国際出願第WO2002/000196号を参照されたい。

30

【0222】

好適な賦形剤の例には、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アカシアガム、リン酸カルシウム、アルギネート、トラガカント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、水、シロップ、及びメチルセルロースが含まれる。製剤は、タルク、ステアリン酸マグネシウム、及び鉱物油などの滑沢剤；湿潤剤；乳化剤及び懸濁剤；安息香酸メチル及びヒドロキシ安息香酸プロピルなどの保存剤；甘味剤；ならびに風味剤を、追加で含むことができる。本開示の組成物は、当該技術分野で公知の手順を採用することによって、患者への投与後に活性成分の迅速、持続または遅延放出を提供するように製剤化することができる。

40

【0223】

組成物は、単位剤形で処方することができる。「単位剤形」という用語は、ヒト被験者及び他の哺乳動物のための単位投薬量として好適な物理的に別個の単位を指し、各単位は、好適な医薬賦形剤と関連して、所望の治療効果をもたらすように計算された既定量の活性物質を含有する。

【0224】

50

錠剤などの固体組成物を調製するためには、主活性成分を医薬賦形剤と混合して、本開示の化合物の均質な混合物を含有する固体の製剤化前組成物を形成する。これらの製剤化前組成物を均質物として言及する場合、活性成分は、典型的には、組成物全体に均一に分散され、それにより組成物は、錠剤、丸剤、及びカプセルなどの等しく有効な単位剤形に容易に細分化され得る。次に、この固体の製剤化前製剤は、上述のタイプの単位剤形に細分化される。

【0225】

本開示の錠剤または丸剤は、長期的作用という利点をもたらす剤形を提供するために、コーティングされ得る、またはそうでなければ配合され得る。例えば、錠剤または丸剤は、内側投薬量及び外側投薬量の構成成分を含むことができ、後者が前者を覆う外被の形態にある。この2つの構成成分は、腸溶性層によって分離することができ、これが胃における崩壊に抵抗する機能を果たし、内側構成成分をインタクトに十二指腸内まで通過させるまたは放出を遅延させることを可能とする。そのような腸溶性層またはコーティングのために様々な物質を使用することができ、そのような物質には、多数のポリマー酸及びポリマー酸とシェラック、セチルアルコール、及び酢酸セルロースなどの物質との混合物が含まれる。

10

【0226】

本開示の化合物及び組成物を、経口投与または注射による投与のために組み込むことができる液体形態には、水溶液、好適には味付けされたシロップ、水性または油性懸濁液、及び味付けされたエマルジョンと綿実油、ゴマ油、ココナッツ油、またはピーナッツ油などの食用油、ならびにエリキシル及び同様の医薬的ビヒクルが含まれる。

20

【0227】

吸入または吹送用の組成物は、医薬的に許容可能な、水性もしくは有機溶媒、またはそれらの混合物中の液剤及び懸濁剤、ならびに粉末を含む。液体または固体組成物には、上に記載されるような好適な医薬的に許容可能な賦形剤が含まれ得る。一部の実施形態では、組成物は、局所的または全身効果のために経口または鼻呼吸の経路により投与される。組成物は、不活性ガスの使用により噴霧され得る。噴霧される液剤は、噴霧デバイスから直接的に吸入され得る、または噴霧デバイスを、顔面マスク、栓塞子、もしくは間欠陽圧呼吸器に装着することができる。液剤、懸濁剤、または粉末の組成物は、適切な様式で製剤を送達するデバイスから経口または経鼻投与することができる。

30

【0228】

局所製剤は、1つまたは複数の従来の担体を含むことができる。一部の実施形態では、軟膏は、水、及び例えば、流動パラフィン、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、プロピレングリコール、白色ワセリンなどから選択される1つまたは複数の疎水性担体を含有することができる。クリームは、水をグリセロールならびに1つまたは複数の他の構成成分、例えば、モノステアリン酸グリセリン、PEG-モノステアリン酸グリセリン及びセチルステアリアルアルコールと組み合わせたものに基づくことができる。ゲルは、イソプロピルアルコール及び水を、例えば、グリセロール、ヒドロキシエチルセルロースなどといった他の構成成分と好適に組み合わせて用いて製剤化することができる。一部の実施形態では、局所製剤は、少なくとも約0.1、少なくとも約0.25、少なくとも約0.5、少なくとも約1、少なくとも約2、または少なくとも約5重量%の本開示の化合物を含有する。局所製剤は、好適には、選択された適応症、例えば、乾癬または他の皮膚状態の処置のための指示書と任意に関連付けられた、例えば、100gのチューブ内に包装され得る。

40

【0229】

患者に投与される化合物または組成物の量は、何が投与されるのか、予防または治療などの投与の目的、患者の状態、投与の様式などに応じて変動するだろう。治療用途では、組成物は、既に疾患に罹患している患者に、疾患及びその合併症の症状を治癒するまたは少なくとも部分的に停止させるのに十分な量で、投与することができる。有効用量は、処置される疾患の状態、ならびに疾患の重症度、患者の年齢、体重、及び全身健康状態など

50

の因子に応じて担当の臨床医の判断に依存するだろう。

【0230】

患者に投与される組成物は、上記の医薬組成物の形態であることができる。これらの組成物は、従来の滅菌技術によって滅菌することができるまたは滅菌濾過され得る。水溶液は、そのまま使用するために包装するまたは凍結乾燥することができ、凍結乾燥された調製物は、投与前に滅菌水性担体と組み合わせられる。化合物調製物のpHは典型的には、3～11、より好ましくは5～9、最も好ましくは7～8である。前述の賦形剤、担体、または安定化剤のある特定の使用は、医薬的な塩の形成をもたらすだろうことが理解されるだろう。

【0231】

本開示の化合物の治療投薬量は、例えば、処置が行われる特定の用途、化合物の投与様式、患者の健康及び状態、ならびに処方医の判断に従って変動することができる。医薬組成物中の本開示の化合物の割合または濃度は、投薬量、化学的特性（例えば、疎水性）、及び投与経路を含む多くの要因に応じて変動することができる。例えば、本開示の化合物は、非経口投与の場合は約0.1～約10%w/vの化合物を含有する生理的緩衝水溶液中で提供され得る。

【0232】

本開示の組成物は、化学療法剤、ステロイド、抗炎症化合物、または免疫抑制剤などの1つまたは複数の追加の医薬品をさらに含むことができ、それらの例は本明細書に列挙する。

【0233】

標識化合物及びアッセイ法

本開示の方法は、本開示の同位体標識化合物の使用をさらに含む。「同位体的に」または「放射性標識された」化合物は、1個または複数の原子が、自然界に典型的に見出される（すなわち、天然に存在する）原子質量または質量数と異なる、原子質量または質量数を有する原子により、置き換えられたまたは置換された、本開示の化合物である。本開示の化合物に組み込まれ得る好適な放射性核種には、 ^2H （重水素を表すDとも記される）、 ^3H （トリチウムを表すTとも記される）、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{82}Br 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、及び ^{131}I が含まれるがこれらに限定されない。例えば、本開示の化合物中の1個または複数の水素原子は、重水素原子で置き換えることができる（例えば、本明細書に記載の化合物のアルキル基の1個または複数の水素原子は、重水素原子で、任意選択で置換することができる、例えば、 $-\text{CH}_3$ を $-\text{CD}_3$ で置換する）。

【0234】

本明細書に提示する化合物の1つまたは複数の構成原子は、天然または非天然の存在量で原子の同位体で置き換えまたは置換することができる。一部の実施形態では、化合物は、少なくとも1個の重水素原子を含む。一部の実施形態では、化合物は、2個以上の重水素原子を含む。一部の実施形態では、化合物は、1～2、1～3、1～4、1～5、または1～6個の重水素原子を含む。一部の実施形態では、化合物中の水素原子は全て、重水素原子で置き換えまたは置換することができる。

【0235】

一部の実施形態では、本明細書に記載の化合物の炭素原子に付着した1、2、3、4、5、6、7、または8個の水素原子は、任意選択で重水素原子によって置き換えられる。

【0236】

同位体を有機化合物に含めるための合成方法は、当該技術分野で公知である（Deuterium Labeling in Organic Chemistry by Alan F. Thomas (New York, N. Y., Appleton-Century-Crofts, 1971; The Renaissance of H/D Exchange by Jens Atzrodt, Volker Derdau, Thorsten Fey and Jochen Zimmermann, Angew. Chem. In

10

20

30

40

50

t. Ed. 2007, 7744-7765; The Organic Chemistry of Isotopic Labelling by James R. Hanson, Royal Society of Chemistry, 2011)。同位体標識された化合物は、NMR分光法、代謝実験、及び／またはアッセイなどの様々な試験において使用することができる。

【0237】

より重い同位体、例えば重水素での置換は、より大きな代謝安定性の結果として生じるある特定の治療上の利益、例えば、*in vivo*半減期の増加または必要な投薬量の減少をもたらし得、従って、場合によっては、好ましくあり得る。(例えば、A. Keres et. al. J. Med. Chem. 2011, 54, 201-210; R. Xu et. al. J. Label Compd. Radiopharm. 2015, 58, 308-312を参照されたい)。特に、1つまたは複数の代謝部位での置換は、治療上の利益の1つまたは複数をもたらし得る。

【0238】

本放射標識化合物に組み込まれる放射性核種は、その放射標識化合物の具体的な用途に左右されるだろう。例えば、*in vitro* PI3K標識及び競合アッセイの場合、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{82}Br 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、または ^{35}S を組み込む化合物が有用であり得る。放射線を用いた画像化用途では、 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{125}I 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{131}I 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、または ^{77}Br が有用であり得る。

【0239】

「放射性標識」または「標識化合物」は、少なくとも1つの放射性核種を組み込んだ化合物であることが理解されたい。一部の実施形態では、放射性核種は、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{125}I 、 ^{35}S 及び ^{82}Br からなる群から選択される。

【0240】

本開示は、本開示の化合物に放射性同位体を組み込むための合成方法をさらに含むことができる。放射性同位体を有機化合物に組み込むための合成方法は、当該技術分野で周知であり、当業者であれば、本開示の化合物に適用可能な方法を容易に認識するだろう。

【0241】

キット

本開示はまた、例えば、本明細書に記載のPI3K関連疾患または障害の処置または予防において有用な医薬キットも含み、これは、治療有効量の本開示の化合物を含む医薬組成物を収容する1つまたは複数の容器を含む。そのようなキットは、所望の場合、当業者には容易に明らかであるように、1つまたは複数の様々な従来の医薬品キットの構成要素、例えば、1つまたは複数の医薬的に許容可能な担体を含む容器、追加の容器などを、さらに含む得る。投与される成分の含量、投与のためのガイドライン、及び／または成分を混合するためのガイドラインを示す、添付文書またはラベルのいずれかとしての指示書もまた、キットに含むことができる。ある特定の実施形態では、前記指示書は、本開示の特定の投薬量または投薬レジメンを含む、本開示の方法を含む。

【0242】

本発明を、具体的な実施例によってより詳細に記載する。以下の実施例は、例示の目的のために提供され、いかなる様式でも本発明を限定するようには意図されない。当業者は、本質的に同じ結果をもたらすように変更または修正することができる、様々な決定的ではないパラメータを容易に認識するだろう。明確にするために別々の実施形態の文脈に記載している本発明のある特定の特性は、単一の実施形態において組み合わせて提供することもできることを理解されたい。逆に、簡潔にするために単一の実施形態の文脈に記載している本発明の様々な特性は、別々にまたは任意の好適な部分的組み合わせにおいて提供することもできる。

【実施例】

【0243】

実施例1A~1D。4-{3-[1-(4-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,

10

20

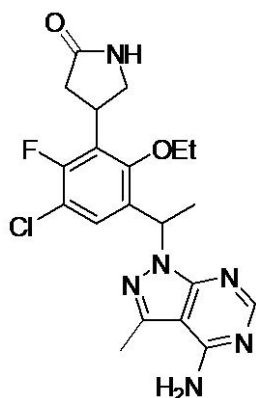
30

40

50

4-d] ピリミジン-1-イル) エチル] -5-クロロ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル} ピロリジン-2-オンのジアステレオ異性体

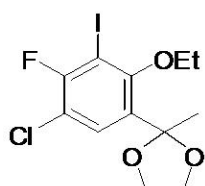
【化1】



10

ステップ1. 1-(5-クロロ-2-エトキシ-3-ヨード-4-メチルフェニル) エタノール

【化2】



20

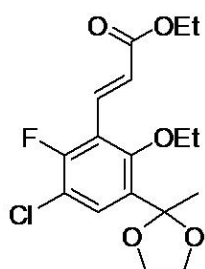
トルエン (190 mL) 中の 1-(5-クロロ-2-エトキシ-4-フルオロ-3-ヨードフェニル) エタノン (20.0 g、58.4 mmol; 米国特許第 9199982 号の実施例 212、ステップ 1 を参照されたい) 及び 1, 2-エタンジオール (6.5 mL、120 mmol) の溶液を、p-トルエンスルホン酸一水和物 (1.1 g、5.8 mmol) で処理した。フラスコに、シースで満たされたディーンスタークトラップを備えつけ、3 時間還流させた。反応混合物を冷却し、氷冷飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (250 mL) に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、粗製橙色油を得た。粗製物質を、ヘキサン中酢酸エチル (0%~20%) を使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物を得た (22 g、99%)。C₁₂H₁₄ClFIO₃ (M+H)⁺ に対する LCMS: m/z = 387.0; 実測値: 386.9。

30

【0244】

ステップ2. エチル (2E)-3-[3-クロロ-6-エトキシ-2-フルオロ-5-(2-メチル-1, 3-ジオキサラン-2-イル) フェニル] アクリレート

【化3】



40

1, 4-ジオキサン (230 mL) 及び水 (110 mL) 中の 2-(5-クロロ-2-エトキシ-4-フルオロ-3-ヨードフェニル)-2-メチル-1, 3-ジオキソラン (22 g、58 mmol) (ステップ 1 より)、エチル (2E)-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) アクリレート (16 mL、7

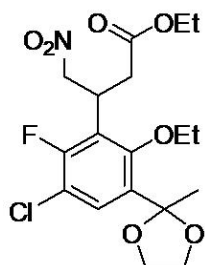
50

0 mmol)、及び炭酸カリウム (24 g、170 mmol) の混合物を、窒素で10分間脱気した。反応混合物を、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン] ジクロロパラジウム (II) とジクロロメタンとの錯体 (1:1) (2.4 g、2.9 mmol) で処理し、窒素でさらに10分間脱気し、80℃で2時間加熱した。反応混合物を、セライトを通して濾過し、酢酸エチル (300 mL) で洗浄した。濾液を、水 (400 mL) 中に注ぎ入れた。水層を分離し、追加の酢酸エチル (300 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、粗製褐色固体を得た。粗製物質を、ヘキサン中酢酸エチル (0%~30%) を使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物を得た (20 g、96%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.74 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 16.5, 0.9 Hz, 1H), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.10 - 3.99 (m, 2H), 3.91 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.87 - 3.76 (m, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.44 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。C₁₇H₂₁ClFO₅ (M+H)⁺に対するLCMS: m/z = 359.1; 実測値: 359.1。

【0245】

ステップ3. エチル 3-[3-クロロ-6-エトキシ-2-フルオロ-5-(2-メチル-1, 3-ジオキサラン-2-イル)フェニル]-4-ニトロブタノエート

【化4】



ニトロメタン (100 mL) 中のエチル (2E)-3-[3-クロロ-6-エトキシ-2-フルオロ-5-(2-メチル-1, 3-ジオキサラン-2-イル)フェニル] アクリレート (10 g、28 mmol) (ステップ2より) 溶液を、1, 8-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカ-7-エン (4.6 mL、31 mmol) で処理し、60℃で15時間攪拌した。反応混合物を、水 (400 mL) 中に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出した (2×300 mL)。合わせた有機抽出物を、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、粗製橙色油を得た。粗製物質を、ヘキサン中酢酸エチル (0%~30%) を使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物をエナンチオマーの混合物として得た (10.4 g、89%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.82 (ddd, J = 12.5, 7.6, 1.4 Hz, 1H), 4.68 (dd, J = 12.5, 7.2 Hz, 1H), 4.54 - 4.40 (m, 1H), 4.15 - 3.90 (m, 6H), 3.89 - 3.75 (m, 2H), 2.85 (ddd, J = 16.0, 8.6, 1.4 Hz, 1H), 2.73 (dd, J = 16.1, 6.2 Hz, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.47 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。C₁₈H₂₄ClFNO₇ (M+H)⁺に対するLCMS: m/z = 420.1; 実測値: 420.1。

【0246】

ステップ4. エナンチオマー 4-[3-クロロ-6-エトキシ-2-フルオロ-5-(2-メチル-1, 3-ジオキサラン-2-イル)フェニル] ピロリジン-2-オン

10

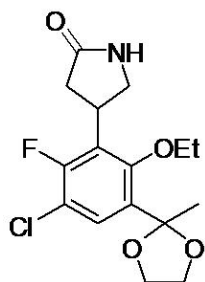
20

30

40

50

【化5】

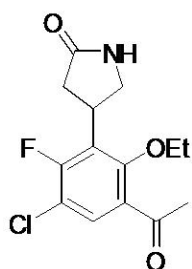


エタノール（16 mL）中のエチル 3-〔3-クロロ-6-エトキシ-2-フルオロ-5-（2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イル）フェニル〕-4-ニトロブタノエート（1.0 g、2.4 mmol）（ステップ3より）の懸濁液を加温して、固体を溶解した。溶液を、周囲温度まで冷却し戻し、窒素で脱気し、2800 ラネーニッケルのスラリーを含む水（1.5 mL）で処理した。反応混合物を、窒素で再度脱気し、水素のバルーンで3時間水素化した。反応混合物を、セライトを通して濾過し、濃縮して、中間体アミノエステルを得た（0.93 g、100%）。中間体アミノエステルを、トルエン（12 mL）中に溶解し、110℃で12時間加熱した。反応混合物を、周囲温度まで冷却し、その時点で、溶液から固体が沈殿した。この混合物を、0℃まで冷却し、30分間攪拌し、濾過し、冷トルエンで洗浄し、乾燥して、所望の生成物をエナンチオマーの混合物として得た（0.61 g、75%）。 $C_{16}H_{20}ClFNO_4$ ($M+H$)⁺ に対する LCM S: $m/z = 344.1$; 実測値: 344.1。エナンチオマーの混合物を、キラル HPLC により分離して、個々のエナンチオマーを、ピーク1及びピーク2として得た（それぞれ、RT=5.39分間及び7.01分間; Phenomenex Lux Cellulose C-1, 21.2×250 mm、5ミクロン粒径、18 mL/分にてヘキサン中20%エタノールで溶出）。

【0247】

ステップ5. 4-（3-アセチル-5-クロロ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル）ピロリジン-2-オンのエナンチオマー

【化6】



ステップ4からの分離されたエナンチオマーを、それぞれ個別に、最終化合物へと処理した。メタノール（17 mL）中の4-〔3-クロロ-6-エトキシ-2-フルオロ-5-（2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イル）フェニル〕ピロリジン-2-オン（1.7 g、5.0 mmol）（ステップ4より）の溶液を、6.0 M 塩化水素を含む水（11 mL、69 mmol）で液滴処理し、20℃で30分間攪拌した。反応混合物を、氷冷飽和炭酸水素ナトリウム溶液（75 mL）に滴下して加え、酢酸エチルで抽出した（2×100 mL）。合わせた有機抽出物を、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、所望の生成物を得て、〔ピーク1から（1.5 g、99%）；ピーク2から（1.5 g、99%）〕それをさらに精製することなく使用した。ピーク1から：¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆） δ 7.84 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.16 – 3.99 (m, 1H), 3.83 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.65 – 3.54 (m, 1H), 3.30 –

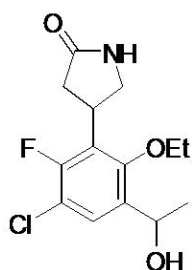
3.23 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.33 (dd, $J = 16.8$, 8.4 Hz, 1H), 1.30 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。C₁₄H₁₆ClFNO₃ (M+H)⁺に対するLCMS: $m/z = 300.1$; 実測値: 300.0。ピーク2から: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.84 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.13 – 4.00 (m, 1H), 3.87 – 3.77 (m, 2H), 3.65 – 3.55 (m, 1H), 3.31 – 3.23 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.32 (ddd, $J = 16.9$, 8.4, 1.6 Hz, 1H), 1.30 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。C₁₄H₁₆ClFNO₃ (M+H)⁺に対するLCMS: $m/z = 300.1$; 実測値: 300.1。

10

【0248】

ステップ6. 4 – [3-クロロ-6-エトキシ-2-フルオロ-5-(1-ヒドロキシエチル)フェニル]ピロリジン-2-オンのジアステレオ異性体

【化7】



20

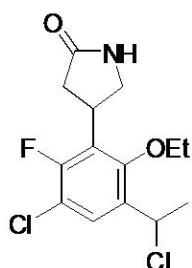
ステップ5からのエナンチオマーを、それぞれ個別に、最終生成物へと処理した。無水メタノール (6.7 mL) 中の4-(3-アセチル-5-クロロ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル)ピロリジン-2-オン (0.402 g, 1.34 mmol) (ステップ5より) の溶液を、窒素雰囲気下0℃にて、テトラヒドロホウ酸ナトリウム (0.10 g, 2.7 mmol) で処理し、0℃で30分間攪拌した。反応混合物を、0℃にて水でクエンチし、攪拌しながら、水 (50 mL) / 酢酸エチル (100 mL) 中に注ぎ入れた。混合物を、周囲温度まで温め、水層を分離し、追加の酢酸エチル (50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、白色泡を得た。粗製物質を、ジクロロメタン中アセトニトリル (7%メタノールを含有) (0%~100%) を使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物をジアステレオマーの混合物として得た [ピーク1から (0.40 g, 99%); ピーク2から (0.40 g, 99%)]。ピーク1から: C₁₄H₁₈ClFNO₃ (M+H)⁺に対するLCMS: $m/z = 302.1$; 実測値: 302.0。ピーク2から: C₁₄H₁₈ClFNO₃に対するLCMS (M+H)⁺: $m/z = 302.1$; 実測値: 302.1。

30

【0249】

ステップ7. 4 – [3-クロロ-5-(1-クロロエチル)-6-エトキシ-2-フルオロフェニル]ピロリジン-2-オンのジアステレオ異性体

【化8】



40

ステップ6からのジアステレオマーの混合物を、それぞれ個別に、最終生成物へと処理

50

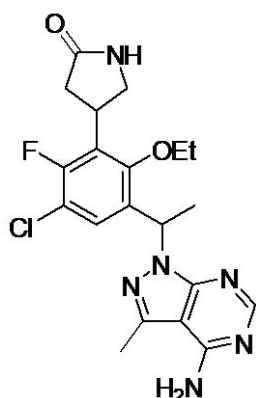
した。塩化メチレン（12 mL）中の4-〔3-クロロ-6-エトキシ-2-フルオロ-5-（1-ヒドロキエチル）フェニル〕ピロリジン-2-オン（0.41 g、1.4 mmol）（ステップ6より）の溶液を、N,N-ジメチルホルムアミド（0.011 mL、0.14 mmol）、その後塩化チオニル（0.21 mL、2.9 mmol）で液滴処理し、20℃で30分間撹拌した。反応混合物を、氷冷飽和炭酸水素ナトリウム溶液に滴下して加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、所望の生成物を得た〔ピーク1から（0.38 g、87%）；ピーク2から（0.39 g、89%）〕、これは塩化物の除去により形成された17~18%のステレンを伴った。これらの混合物をさらに精製することなく使用した。ピーク1から： $C_{14}H_{17}Cl_2FNO_2$ （M+H）⁺に対するLCMS： $m/z = 320.1$ ；実測値：320.0。ピーク2から： $C_{14}H_{17}Cl_2FNO_2$ に対するLCMS（M+H）⁺： $m/z = 320.1$ ；実測値：320.0。

10

【0250】

ステップ8. 4-〔3-〔1-（4-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾロ〔3,4-d〕ピリミジン-1-イル）エチル〕-5-クロロ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル〕ピロリジン-2-オンのジアステレオ異性体

【化9】



20

ステップ7からのジアステレオ異性体の混合物を、それぞれ個別に、最終生成物へと処理した。N,N-ジメチルホルムアミド（7.4 mL）中の4-〔3-クロロ-5-（1-クロロエチル）-6-エトキシ-2-フルオロフェニル〕ピロリジン-2-オン（0.36 g、1.1 mmol）（ステップ7より）、3-メチル-1H-ピラゾロ〔3,4-d〕ピリミジン-4-アミン（0.19 g、1.3 mmol）、炭酸セシウム（0.54 g、1.7 mmol）及びヨウ化カリウム（18 mg、0.11 mmol）の混合物を、100℃で4.5時間加熱した。反応混合物を、水（30 mL）中に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出して（3×50 mL）、ジアステレオ異性体（（S）-4-（3-（（S）-1-（4-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾロ〔3,4-d〕ピリミジン-1-イル）エチル）-5-クロロ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル）ピロリジン-2-オン；（R）-4-（3-（（S）-1-（4-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾロ〔3,4-d〕ピリミジン-1-イル）エチル）-5-クロロ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル）ピロリジン-2-オン；（S）-4-（3-（（R）-1-（4-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾロ〔3,4-d〕ピリミジン-1-イル）エチル）-5-クロロ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル）ピロリジン-2-オン；及び（R）-4-（3-（（R）-1-（4-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾロ〔3,4-d〕ピリミジン-1-イル）エチル）-5-クロロ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル）ピロリジン-2-オン）の混合物を得た。ジアステレオ異性体の混合物を、分取LCMS（XBridge C18カラム、60 mL／分の流量にて、0.1%水酸化アンモニウムを含有するアセトニトリル／水の勾配で溶出）により精製して、所望の生成物を得た〔ピーク1から、ピークA（実施例1A）（0.13 g、54%）及びピークB（実施例1B）（0.11 g、46%）を単離した；ピーク2から、ピークA（実施例1C）（0.15 g、63%）及

30

40

50

びピークB（実施例1D）（0.14g、55%）を単離した]。

【0251】

実施例1B： ^1H NMR（300 MHz，DMSO- d_6 ） δ 8.12（s，1H），7.82（s，1H），7.52（d， J = 8.5 Hz，1H），7.30（br s，1H），6.23（q， J = 7.0 Hz，1H），4.05 – 3.90（m，1H），3.88 – 3.78（m，2H），3.63 – 3.53（m，1H），3.29 – 3.20（m，1H），2.54（s，3H），2.38 – 2.21（m，1H），1.70（d， J = 7.1 Hz，3H），1.39（t， J = 6.9 Hz，3H）。 $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ClFN}_6\text{O}_2$ （ $\text{M}+\text{H}$ ） $^+$ に対するLCMS： m/z = 433.2；実測値：433.1。実施例1C： ^1H NMR（500 MHz，DMSO- d_6 ） δ 8.12（s，1H），7.77（s，1H），7.53（d， J = 8.5 Hz，1H），7.26（br s，2H），6.24（q， J = 7.0 Hz，1H），4.04 – 3.94（m，1H），3.93 – 3.85（m，1H），3.84 – 3.77（m，1H），3.61 – 3.53（m，1H），3.27 – 3.22（m，1H），2.54（s，3H），2.30（dd， J = 18.1，8.6 Hz，1H），1.71（d， J = 7.1 Hz，3H），1.40（t， J = 6.9 Hz，3H）。 $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ClFN}_6\text{O}_2$ （ $\text{M}+\text{H}$ ） $^+$ に対するLCMS： m/z = 433.2；実測値：433.1。

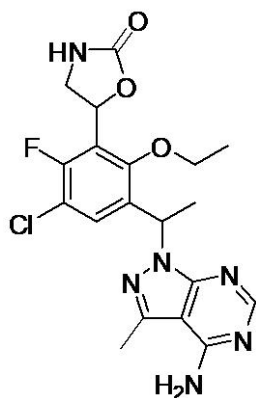
10

【0252】

実施例2A～2D。5- {3- [1- (4-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) エチル] -5-クロロ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル} -1, 3-オキサゾリジン-2-オンのジアステレオ異性体

20

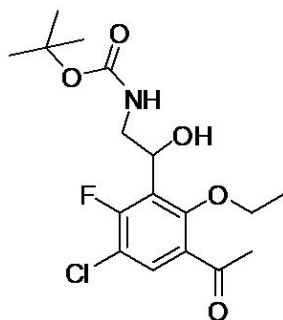
【化10】



30

ステップ1：tert-ブチル [2- (3-アセチル-5-クロロ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシエチル] カルバメート

【化11】



40

水（10 mL）中の0.2 M四酸化オスミウムを、アセトニトリル（210 mL）中のtert-ブチル [(4-クロロベンゾイル) オキシ] カルバメート（Lawrence Harris, J. Org. Chem, 2011, 76, 358–372）（19 g、70 mmol）の溶液に加え、10分間攪拌した。アセトニトリル（210 mL）中の溶液

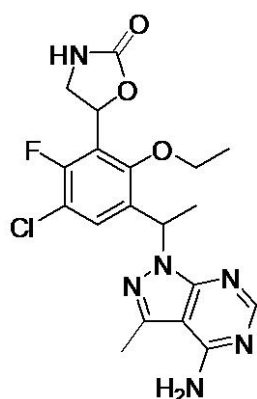
50

としての1-(5-クロロ-2-エトキシ-4-フルオロ-3-ビニルフェニル)エタノール(11.2 g、46 mmol)(米国特許第9,199,982号の実施例353、ステップ1を参照されたい)を、カルバメート溶液に加え、その後水(50 mL)を加え、反応物を3時間室温で攪拌した。反応を、飽和10 M二硫酸二カリウムを含む水(240 mL)でクエンチし、5分間攪拌した。水を加え、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出物を、飽和重炭酸ナトリウム溶液、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、蒸発させた。ヘキサン中の酢酸エチル(0~100%)を使用するシリカゲルでの精製により、所望の化合物をラセミ混合物として得た、16.6 g、95%。 $C_{17}H_{23}ClFNO_5Na$ ($M+Na$)⁺に対するLCMS計算値： $m/z = 398.1$ ；実測値：398.0。

【0253】

ステップ2：5-{3-[1-(4-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル]-5-クロロ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル}-1,3-オキサゾリジン-2-オン

【化12】



所望の単一エナンチオマー(ピーク3)を、米国特許第9,199,982号の実施例353、ステップ8~12と同じ手順を使用して調製したが、この実施例のステップ1からの中間体がラセミ体であり、ゆえに4つのジアステレオマーの最終分離がステップ12で生じたことを除く。Phenomenex Lux Cellulose C-4、21×250 mm(Chiral Technologies)、5ミクロン粒径、流速18 mL/分にて、ヘキサン中30%エタノールを使用したキラル精製により、ピーク1：実施例2A(単一エナンチオマー)(保持時間=12.7分)、ピーク2：実施例2B(単一エナンチオマー)(保持時間=14.2分)、ピーク3：実施例2C(単一エナンチオマー)(保持時間=20.3分)、及びピーク4：実施例2D(単一エナンチオマー)(保持時間=28.9分)を得た；最も活性なエナンチオマーは、ピーク3であった。 $C_{19}H_{21}ClFN_6O_3$ ($M+H$)⁺に対するLCMS計算値： $m/z = 435.1$ ；実測値：435.1。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆)：δ 8.15(s, 1H), 7.81(s, 1H), 7.71(d, 1H), 7.26(bs, 1H), 6.23(m, 1H), 5.84(t, 1H), 3.92(m, 1H), 3.83(m, 1H), 2.52(s, 3H), 1.75(d, 3H), 1.40(m, 3H)。

【0254】

実施例A1：PI3K酵素アッセイ

脂質キナーゼ基質、D-myo-ホスファチジルイノシトール4,5-ビスホスフェート(PtdIns(4,5)P₂)D(+)-sn-1,2-ジオ-オクタノイルグリセリル、3-O-リン結合(PIP₂)、ビオチン化I(1,3,4,5)P₄、PI(3,4,5)P₃検出タンパク質を含む、PI3-キナーゼ発光アッセイキットは、Echelon Biosciences(Salt Lake City, UT)から購入する。ドナー及びアクセプタービーズを含む、AlphaScreen(商標)GST検出

キットは、PerkinElmer Life Sciences (Waltham, MA) から購入した。PI3K δ (p110 δ /p85 α) は、Millipore (Bedford, MA) から購入する。ATP、MgCl₂、DTT、EDTA、HEPES及びCHAPSは、Sigma-Aldrich (St. Louis, MO) から購入する。
【0255】

PI3K δ に関するAlphaScreen (商標) アッセイ

キナーゼ反応を、Thermo Fisher Scientific製の384-ウェルのREMPプレート中、40 μ Lの最終容量で実施する。阻害剤を、まずDMSOに段階希釈し、プレートウェルに加えてから、他の反応成分を添加する。アッセイにおけるDMSOの最終濃度は、2%である。PI3Kアッセイを、50mM HEPES、pH7.4、5mM MgCl₂、50mM NaCl、5mM DTT及びCHAPS0.04%中、室温にて行う。反応を、ATPの添加により開始し、20 μ M PIP2、20 μ M ATP、1.2nM PI3K δ からなる最終反応混合物を、20分間インキュベートする。次いで10 μ Lの反応混合物を、5 μ L 50nMビオチン化I(1,3,4,5)P4を含むクエンチ緩衝液：50mM HEPES pH7.4、150mM NaCl、10mM EDTA、5mM DTT、0.1%Tween-20)に移し、その後25nM PI(3,4,5)P3検出タンパク質を含有するクエンチ緩衝液中に懸濁された10 μ L AlphaScreen (商標) ドナー及びアクセプタービーズを添加する。ドナー及びアクセプタービーズの両方の最終濃度は、20mg/mlである。プレートを密封した後、プレートを暗所で室温にて2時間インキュベートする。生成物の活性を、Fusion-alphaマイクロプレートリーダー (Perkin-Elmer) で決定する。GraphPad Prism3.0ソフトウェアを使用して、阻害剤濃度のログに対する制御活性率(%)の曲線に適合させることにより、IC₅₀決定を行う。

【0256】

実施例A2：PI3K酵素アッセイ

材料

脂質キナーゼ基質、ホスホイノシトール4,5-ビスホスフェート(PIP2)は、Echelon Biosciences (Salt Lake City, UT) から購入する。PI3Kアイソフォーム α 、 β 、 δ 、及び γ は、Millipore (Bedford, MA) から購入する。ATP、MgCl₂、DTT、EDTA、MOPS、及びCHAPSは、Sigma-Aldrich (St. Louis, MO) から購入する。

【0257】

キナーゼ反応は、Thermo Fisher Scientific製の透明底96ウェルプレート中、24 μ Lの最終容量で実施する。阻害剤を、まずDMSOに段階希釈し、プレートウェルに加えてから、他の反応成分を添加する。アッセイにおけるDMSOの最終濃度は、0.5%である。PI3Kアッセイを、20mM MOPS、pH6.7、10mM MgCl₂、5mM DTT及びCHAPS0.03%中、室温にて行う。50 μ M PIP2、キナーゼ及び様々な濃度の阻害剤を含有する反応混合物を調製する。反応を、2.2 μ Ci [γ -³³P] ATPを含有するATPを1000 μ Mの最終濃度まで添加することにより開始する。アッセイにおけるPI3Kアイソフォーム α 、 β 、 δ 及び γ の最終濃度は、それぞれ1.3、9.4、2.9及び10.8nMであった。反応物を180分間インキュベートし、100 μ Lの1Mリン酸カリウムpH8.0、30mM EDTAクエンチ緩衝液の添加により、反応を停止する。次に、100 μ Lアリコートの反応溶液を、96ウェルMillipore MultiScreen IP0.45 μ m PVDFフィルタプレートに移す(フィルタプレートは、それぞれ、200 μ L100%エタノール、蒸留水、及び1Mリン酸カリウムpH8.0で予め湿らせておく)。フィルタプレートを真空中、Millipore Manifold上で吸引し、1Mリン酸カリウムpH8.0及び1mM ATPを含有する、18 $\times$ 200 μ L洗浄緩衝液で洗浄する。吸引及びプロットティングによる乾燥後、プレートをインキュベータ内で、37℃にて一晩風乾する。次に、Packard TopCountアダプタ (Millipore

）をプレートに取り付け、その後、各ウェルに、120 μ L Microscint 20 シンチレーションカクテル (Perkin Elmer) を添加する。プレートの密封後、生成物の放射能を、Topcount (Perkin Elmer) でのシンチレーション計測により、決定する。GraphPad Prism3.0ソフトウェアを使用して、阻害剤濃度のログに対する制御活性率 (%) の曲線に適合させることにより、IC₅₀ 決定を行う。

【0258】

実施例 A3: PI3K δ シンチレーション近接アッセイ

材料

[γ -³³P] ATP (10mCi/mL) は、Perkin-Elmer (Waltham, MA) から購入した。脂質キナーゼ基質、D-myoo-ホスファチジルイノシトール4,5-ビスホスフェート (PtdIns (4,5) P₂) D (+)-sn-1,2-ジ-*O*-オクタノイルグリセリル、3-*O*-リン結合 (PIP₂)、CAS 204858-53-7 は、Echelon Biosciences (Salt Lake City, UT) から購入した。PI3K δ (p110 δ /p85 α) は、Millipore (Bedford, MA) から購入した。ATP、MgCl₂、DTT、EDTA、MOPS、及びCHAPSは、Sigma-Aldrich (St. Louis, MO) から購入した。小麦胚芽凝集素 (WGA) YSi SPAシンチレーションビーズは、GE healthcare life sciences (Piscataway, NJ) から購入した。

【0259】

キナーゼ反応を、Thermo Fisher Scientific製のポリスチレン384ウェルマトリックス白色プレート中、25 μ Lの最終容量で実施した。阻害剤を、まずDMSOに段階希釈し、プレートウェルに加えてから、他の反応成分を添加した。アッセイにおけるDMSOの最終濃度は、0.5%であった。PI3Kアッセイを、20mM MOPS、pH6.7、10mM MgCl₂、5mM DTT及びCHAPS 0.03%中、室温にて行った。反応を、ATPの添加により開始し、最終反応混合物は、20 μ M PIP₂、20 μ M ATP、0.2 μ Ci [γ -³³P] ATP、4nM PI3K δ からなっていた。反応物を、210分間インキュベートし、クエンチ緩衝液: 150mMリン酸カリウムpH8.0、20%グリセロール、25mM EDTA、400 μ M ATP中に懸濁した40 μ L SPAビーズの添加により、停止した。SPAビーズの最終濃度は、1.0mg/mLであった。プレートの密封後、プレートを室温で一晩振とうし、1800rpmで10分間遠心分離し、生成物の放射能を、Topcount (Perkin Elmer) でのシンチレーション計測により決定した。GraphPad Prism3.0ソフトウェアを使用して、阻害剤濃度のログに対する制御活性率 (%) の曲線に適合させることにより、IC₅₀ 決定を行った。アッセイAにより決定した、実施例に関するIC₅₀ データを表Bに提示する。

【0260】

10

20

30

40

50

【表 2】

表B

実施例番号	P I 3 K δ SPA IC ₅₀ (nM) *
1 A	+++
1 B	+
1 C	+
1 D	+++
2 A	+++
2 B	+++
2 C	+
2 D	+++++

10

*列記号：

+は、 ≤ 10 nMを指す++は、 > 10 nM ~ 50 nMを指す+++は、 > 50 nM ~ 200 nMを指す++++は、 > 200 nM ~ 500 nMを指す+++++は、 > 500 nMを指す

20

【0261】

実施例B1：B細胞増殖アッセイ

B細胞を取得するために、Ficoll-Hypaque (GE Healthcare, Piscataway, NJ) での標準的な密度勾配遠心により、正常な、薬剤を摂取していない提供者の末梢血からヒトPBMCを単離し、抗CD19マイクロビーズ (Miltenyi Biotech, Auburn, CA) とインキュベートする。次に、B細胞を、製造者の指示に従ってautoMacs (Miltenyi Biotech) を使用して、陽性免疫ソーティングにより精製する。

【0262】

精製したB細胞 (2×10^5 /ウェル / $200 \mu\text{L}$) を、96ウェル超低結合プレート (Corning, Corning, NY) にて、RPMI 1640、10% FBS及びヤギF(ab')₂抗ヒトIgM ($10 \mu\text{g}/\text{mL}$) (Invitrogen, Carlsbad, CA) 中、異なる量の試験化合物の存在下にて、3日間培養する。次に、PBS中の [³H] -チミジン ($1 \mu\text{Ci}/\text{ウェル}$) (PerkinElmer, Boston, MA) を、B細胞培養物に、さらに12時間添加した後、組み込まれた放射能を、GF/Bフィルタ (Packard Bioscience, Meriden, CT) を通して水で濾過することにより分離し、TopCount (Packard Bioscience) での液体シンチレーション計測により測定する。

30

【0263】

実施例B2：Pfeiffer細胞増殖アッセイ

Pfeiffer細胞株 (びまん性大細胞型B細胞リンパ腫) を、ATCC (Manassas, VA) から購入し、推奨された培養培地 (RPMI及び10% FBS) 中に維持する。化合物の抗増殖活性を測定するために、Pfeiffer細胞を、培養培地 (2×10^3 細胞 / ウェル / $200 \mu\text{L}$ あたり) とともに、96ウェル超低結合プレート (Corning, Corning, NY) 中に、ある濃度範囲の試験化合物の存在下または不存在下で、プレーティングする。次に、3~4日後、PBS中の [³H] -チミジン ($1 \mu\text{Ci}/\text{ウェル}$) (PerkinElmer, Boston, MA) を、細胞培養物に、さらに12時間添加した後、組み込まれた放射能を、GF/Bフィルタ (Packard Bioscience, Meriden, CT) を通して水で濾過することにより分離し、TopCount (Packard Bioscience) での液体シンチレ

40

50

ーション計測により測定する。選択した化合物に関する IC_{50} データを表 C に提示する。

【0264】

【表3】

表C

実施例番号	Pfeiffer IC_{50} (nM) *
1B	+
1C	+
2C	+

*列記号：

+は、 ≤ 10 nMを指す

++は、 > 10 nM～ 50 nMを指す

【0265】

実施例C：Aktリン酸化アッセイ

Ramos細胞（バーキットリンパ腫由来のBリンパ球）を、ATCC（Manassas, VA）から取得し、RPMI 1640及び10% FBS中に維持する。細胞（ 3×10^7 個の細胞／管／RPMI 中3 mL）を、異なる量の試験化合物と2時間37℃にてインキュベートし、次にヤギF(ab')₂抗-ヒトIgM（5 µg/mL）（Invitrogen）を用いて、17分間37℃にて、水浴中で刺激する。刺激した細胞を、4℃にて、遠心分離を用いて沈降させ、全細胞抽出物を、300 µL溶解緩衝液（Cell Signaling Technology, Danvers, MA）を使用して調製する。結果得られた溶解物を、超音波処理し、上清を収集する。上清中のAktのリン酸化レベルを、PathScan phospho-Akt1 (Ser473) サンドイッチELISAキット（Cell Signaling Technology）を製造者の指示に従って使用することにより分析する。

【0266】

実施例D：リンパ腫のPfeifferモデル

方法

雌SCIDマウス、（5～8週齢、Charles River Laboratories, Wilmington, MA）に、0.2 mL滅菌生理食塩水中の 1×10^7 個の腫瘍細胞（Pfeiffer, ATCC番号CRL-2632, Manassas, VA）及びマトリゲル（BD Biosciences 番号354234）を接種した。接種は、脇腹皮下に行った。培養細胞の接種3～6週間後に腫瘍組織断片（およそ3 mm×3 mm）を収集し、細胞接種の代わりに皮下移植した。組織断片は、鈍先端鉗子を使用して、固体片として移植した。担腫瘍マウスの処置は、腫瘍サイズに応じて、腫瘍接種の15～25日後に開始した。動物を分類して、各群でほぼ同等の平均腫瘍体積を得た。全群における最小平均腫瘍体積は、処置初日に150 mm³であり、群は7匹の動物からなった。実験治療剤、実施例347を、マウスに経口投与した（PO）。処置頻度は、有効性のために、最低14日間、1日2回とした。皮下腫瘍のサイズは、デジタルノギスを使用して、週2～3回測定した。腫瘍体積は、腫瘍を2次元で測定し、次の式：体積＝[長さ×（幅²）]／2；（式中、大きい数は長さ、小さい数を幅とした）を使用して計算した。複数の腫瘍が形成された場合、最終的な体積は、同じ式：例えば、2つの腫瘍；体積＝{[L1×（W1）²]／2}＋{[L2×（W2）²]／2}に当てはめられた個々の腫瘍の合計とした。腫瘍成長に対する効果は、腫瘍成長阻害率（%TGI）として報告した。TGI率（%）は、式：（1－（Tx体積／対照体積））×100（式中、対照体積は、所与の日のビヒクルまたは未処置腫瘍体積とし、Tx体積は、同じ日の任意の処置群の腫瘍体積とした）を用いて算出した。処置及びビヒクル対照間の統計学的差異は、一元配置分散分析を用いて評価した。

【0267】

10

20

30

40

50

結果

(R) - 4 - (3 - ((S) - 1 - (4 - アミノ - 3 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) エチル) - 5 - クロロ - 2 - エトキシ - 6 - フルオロフェニル) ピロリジン - 2 - オン (実施例 1 を参照されたい) を、NHL のサブタイプであるびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の P f e i f f e r ヒト腫瘍異種移植モデルにおいて単剤として評価した。P f e i f f e r がん細胞は、i n v i t r o で (R) - 4 - (3 - ((S) - 1 - (4 - アミノ - 3 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) エチル) - 5 - クロロ - 2 - エトキシ - 6 - フルオロフェニル) ピロリジン - 2 - オンの抗増殖作用に感受性であることが示された。それゆえ、腫瘍モデルは、ビヒクルまたは (R) - 4 - (3 - ((S) - 1 - (4 - アミノ - 3 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) エチル) - 5 - クロロ - 2 - エトキシ - 6 - フルオロフェニル) ピロリジン - 2 - オンを、0.3、1、3、または 10 mg / kg にて、14 日間にわたり、1 日 2 回の経口用量を受けた、免疫無防備 S C I D マウス及び担腫瘍マウスへの腫瘍細胞の皮下接種に基づいて確立した。(R) - 4 - (3 - ((S) - 1 - (4 - アミノ - 3 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) エチル) - 5 - クロロ - 2 - エトキシ - 6 - フルオロフェニル) ピロリジン - 2 - オン処置は、腫瘍成長を用量の増加とともに、22%、24%、36%、及び 58% (腫瘍成長阻害率 (%)) 阻害した。(例えば、米国特許第 9,932,341 号を参照されたい)。

【0268】

実施例 E：用量漸増及び用量拡大試験

本明細書に記載の用量漸増及び用量拡大試験では、(R) - 4 - (3 - ((S) - 1 - (4 - アミノ - 3 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) エチル) - 5 - クロロ - 2 - エトキシ - 6 - フルオロフェニル) ピロリジン - 2 - オン塩酸塩 (すなわち、化合物 1 C) の P K、P D、安全性、及び有効性を、再燃性または難治性 B 細胞悪性腫瘍を有する患者において評価した。用量制限毒性 (D L T) の不在と組み合わせた化合物 1 C の P K 特性は、試験した全ての用量で 1 日 1 回 (Q D) 投薬間隔にわたって I C₉₀ を超える曝露レベルを可能にした。加えて、食物効果分析の結果は、化合物 1 C を、食事のタイミングに関係なく投与してよいことを示した。e x v i v o P D アッセイにおける p A K T のほぼ最大阻害は、曝露データと一致していた。P I 3 K δ 単剤療法及び併用療法の結果を、以下の実施例 F ~ H に考察する。

【0269】

試験設計及び患者

用量漸増及び用量拡大試験を、複数のパートにて実施した：化合物 1 C 単剤療法の用量漸増 (パート 1)、その後コホート拡大 (パート 3)；化合物 1 C + イタシチニブの用量漸増 (パート 2)、その後コホート拡大 (パート 3)；ならびに化合物 1 C + R - I C E (リツキシマブとイホスファミド、カルボプラチン、及びエトポシド) の用量評価及び拡大 (パート 6) (N C T 0 2 0 1 8 8 6 1)。適格患者 (年齢 ≥ 18 歳) は、B 細胞起源のリンパ系悪性腫瘍と診断されており、それには再燃したまたは以前の標準治療に難治性であった、緩慢性または侵襲性 B 細胞 NHL 悪性腫瘍、形質転換 NHL 組織学、及びホジキンリンパ腫 (H L) が含まれる。バーキットリンパ腫及び前駆体 B リンパ芽球性白血病 / リンパ腫の患者は、除外された。適格患者は、E a s t e r n C o o p e r a t i v e O n c o l o g y G r o u p パフォーマンスステータス (E C O G P S) が ≤ 1 (用量漸増) または ≤ 2 (用量拡大) である；心臓、肝臓、腎臓は十分に機能している；平均余命は ≥ 12 週間である；≥ 1 の以前の処置レジメンを受けたことがある；及び造血 (H) S C T または他の潜在的な治療法に応答しなかったまたはその候補ではなかった。

【0270】

未処置、症候性、もしくは不安定な脳転移；脊髄圧迫；中枢神経系が関与するリンパ腫 (化合物 1 C 単剤療法拡大コホート A [B 細胞悪性腫瘍] 及び化合物 1 C + イタシチニブ併用拡大コホートでは許可された) の病歴がある；または、登録の 6 か月以内に同種造血幹細胞移植 (H S C T) を、もしくは 3 か月以内に自家 H S C T を受けた患者は、除外し

た。メディカルモニターによって承認されない限り、P I 3 K δ 阻害剤を用いた以前の処置は化合物 1 C 単剤療法コホートから除外し、以前の J A K 阻害剤は化合物 1 C + イタシチニブ併用療法コホートから除外した。

【0271】

72名の患者が登録され、化合物 1 C 単剤療法を用いて処置した（年齢中央値、66 [範囲、30～89] 歳）（表 1）。処置の持続期間の中央値（範囲）は、4.0（0.2～22.7）か月であった。データカットオフ時に、11名を除く全ての被験者が、主に疾患の進行（n=35 [49%]）及び有害事象（AE）（n=14 [19%]）のために、試験処置を中止した。

【0272】

【表 4】

表 1：患者人口統計学及びベースライン特徴（ITT）

特徴	化合物 1 C 単剤療法 (N=72)	化合物 1 C + イタシチニブ (N=11)	化合物 1 C + R-ICE (N=5)
年齢、中央値 (範囲)、歳	66 (30～89)	67 (24～82)	64 (52～72)
年齢、>65 歳、n (%)	37 (51)	7 (64)	1 (20)
男性、n (%)	41 (57)	6 (55)	3 (60)
人種、n (%)			
白人／コーカサ ス人	57 (79)	9 (82)	4 (80)
黒人／アフリカ 系アメリカ人	8 (11)	1 (9)	0
アジア人	0	0	0
その他*	7 (10)	1 (9)	1 (20)
疾患の種類、n (%)			
CLL	6 (8)	1 (9)	0
DLBCL	23 (32)	6 (55)	5 (100)
FL	14 (19)	1 (9)	0
HL	10 (14) [†]	2 (18) [†]	0
MCL	9 (13)	1 (9)	0
MZL	9 (13) [‡]	0 (0)	0
WM	1 (1)	0 (0)	0
以前の診断から の期間、中央値 (範囲)、歳	4.95 (0.5～ 22.5)	3.2 (0.4～13. 2)	0.8 (0.5～6. 3)
≥3の以前の全 身療法レジメ ン、n (%)	39 (54)	5 (45)	0
以前のHSC T、n (%)	21 (29)	1 (9)	0

* アメリカインディアン、アラスカ先住民、太平洋諸島系などを含む。[†] 古典的 HL (n

= 9) 及び結節性リンパ球優位型HL (n = 1) を含む。‡MALT型節外性MZL (n = 2)、節性MZL (n = 4)、脾臓MZL (n = 2)、及び未知のMZLサブタイプ (n = 1) を含む。¶古典的HL (n = 2) を含む。CLL、慢性リンパ性白血病; DLBCL、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫; FL、濾胞性リンパ腫; HL、ホジキンリンパ腫; HSCT、造血幹細胞移植; MALT、粘膜関連リンパ組織; MCL、マンツル細胞リンパ腫; MZL、辺縁帯リンパ腫; R-ICE、リツキシマブとイホスファミド、カルボプラチン、及びエトポシド; WM、ワルデンストレームマクログロブリン血症。

【0273】

投薬

化合物1C単剤療法の場合、化合物1Cは、1日1回(QD)、経口自己投与された。化合物1Cは、任意選択の食物効果コホートに参加している患者を除いて、プロトコルの修正により食物に関係なく投与が許可されるまで、絶食状態で投与された。処置は、許容できない毒性または疾患進行まで継続した。用量漸増中(表2Cを参照されたい)、最初の単一患者コホートは、5mg QDで処置し、後続のコホートは、3+3設計を使用して登録して、21日間の観察期間内の任意の用量制限毒性(DLT; 表2Aで定義)を同定した。DLTが、最初の3名の患者、または6名の患者の合計コホートのうち>1名で発生した場合、最大耐用量(MTD)を超えていると見なされ、次に低い耐用量レベルをMTDとして定義した。45mg QDまでの全ての用量は、21日間のDLT観察期間にわたって十分に忍容されたため、MTDは同定されなかった。しかしながら、大腸炎の発生が、長期間(>3か月)にわたって観察され、これにより投薬レジメンの変更が促された。プロトコルを、PKシミュレーションに基づいて、日毎の投薬の後に週毎の投薬が続く、改変された投薬スケジュールを含むように修正した(考察を参照されたい)。このプロトコル修正以降に登録された患者は、化合物1C20mg QDを最初の9週間、その後化合物1C20mg 週1回(QW)を受けた; 既に化合物1C20mg QDを≥9週間受けていた患者は、QWスケジュールに切り替えた。プロトコルの修正に従い、進行中及び新規に登録された患者は、Pneumocystis jirovecii肺炎肺炎(PJP)に対する予防的処置を受ける必要があった。

【0274】

【表5】

表2A. 用量制限毒性の定義

非血液学
・悪心、嘔吐、下痢を除く、≥グレード3の非血液毒性 ・>48時間続く最大制吐薬/止瀉薬治療によって制御できない≥グレード3の悪心、嘔吐、または下痢 ・治験責任医師及びメディカルモニターの意見においてDLTとみなされた任意の毒性
血液学
・≥7日続くグレード4好中球減少症* ・発熱性好中球減少症(ANC<1.0×10⁹/Lと、>38.3°C(101°F)の単回体温または≥38°C(100.4°F)の1時間以上にわたる持続体温 ・臨床的に重大な(治験責任医師によって決定された臨床的に重大、または赤血球の輸血を必要とする)出血に関連するグレード3血小板減少症 ・>7日続くグレード4血小板減少症 ・グレード4貧血症;
全般
・被験者の>3分の1において、用量遅延または減少をもたらす任意の特定のAE

*イタシチニブは、辺縁化により白血球の一時的な低減を引き起こし得る; それゆえ、DLT規則では、イタシチニブを2~3日間保持した後も好中球減少症が持続することを必

要とした。被験者の臨床状態が許す場合、治験責任医師は、白血球の辺縁化が好中球減少症の程度に寄与しているかどうかを判断するために、成長因子を開始する前に24時間待つことを奨励された。A E、有害事象；A N C、絶対好中球数；D L T、用量制限毒性。

【0275】

化合物1 C + イタシチニブ併用の場合、化合物1 Cの用量漸増は、3 + 3設計を使用して進行し、化合物1 Cの単剤療法に関して決定された推奨用量よりもおよそ25%少ない化合物1 C用量から開始した。イタシチニブの投与中断に関する基準は、表2 Aに要約する。各コホートについて、イタシチニブを300 mg Q Dの用量で共投与した。

【0276】

化合物1 C + R - I C E 併用の場合、化合物1 Cの用量漸増は、3 + 3設計を使用して進行し、開始用量は、化合物1 Cに関して決定された推奨用量よりもおよそ25%低くした。R - I C E 化学療法の構成要素は、施設の慣行に従って、またはプロトコルを遵守して投与した。

【0277】

評価

患者は、サイクル1の1日目、8日目、及び15日目、ならびに各後続処置サイクルの1 (± 3) 日目に評価した。重要な試験評価のスケジュールを、表2 Bに示す。

【0278】

【表6】

表2 B。試験評価

		処置				経過観察
		サイクル1			他のサイ クル	
	スクリー ニング - 30か ら- 1日 目	1日 目	8日目 (± 3 日)	15日目 (± 3 日)	1日目 (± 3 日)	E O T E O T + 30 ~ 37日
前/併用薬	X	X	X	X	X	X
身体診察	X	X	X	X	X	X
バイタルサイン	X	X	X	X	X	X
12誘導心電図	X	X		X	X	X
臨床検査	X	X	X	X	X	X
E C O G P S	X	X	X	X	X	X
C T / M R I	X				X*	X
F D G - P E T	X				X*†	X
骨髄検査	X				X†	
レビューA E	X	X	X	X	X	X
血清化学/血液学	X	X	X	X	X	X
血液P K試料		X	X§	X	X§	
血液P D試料		X		X	X¶	
腫瘍組織試料	X#				X**	X**

* 9週間（3サイクル）毎または標準治療と一致する頻度；測定可能な疾患が存在する場合にのみ実行される。† 標準治療に従って実施され得る；リンパ腫にのみ適用可能。‡ C Rを確認するため。§ 化合物1 C + R - I C E を受けている患者からは収集せず。|| サイクル2のみ；化合物1 C単剤療法拡大コホート（コホートA）のB細胞悪性腫瘍患者から収集。¶ 化合物1 C単剤療法及び化合物1 C + イタシチニブの組み合わせの場合はサイク

ル6まで、化合物1C+R-ICEの組み合わせの場合はサイクル3、6、9、及び12において。#アーカイブ組織は許容可能；CLL患者の場合、末梢血は許容可能。**任意選択のオントリートメントまたはEOT生検（またはCLL患者の末梢血）。AE、有害事象；CLL、慢性リンパ性白血病；CR、完全奏効；CT、コンピュータ断層撮影；ECG、心電図；ECOG PS、Eastern Cooperative Oncology Groupパフォーマンスステータス；EOT、処置の終わり；FDG-PET、フルオロデオキシグルコース（FDG）-陽電子放出断層撮影；MRI、磁気共鳴画像法；PD、薬力学；PK、薬物動態；R-ICE、リツキシマブとイホスファミド、カルボプラチン、及びエトポシド。

【0279】

主要評価項目は、化合物1C単剤療法、化合物1C+イタシチニブ、または化合物1C+R-ICEの安全性及び忍容性であり、これは、処置下で発現した有害事象（TEAE）、臨床検査評価、身体診察結果、及び12誘導心電図の概要により評価した。TEAEの重症度は、有害事象の共通用語基準バージョン4.03を使用して評価した。

【0280】

副次的評価項目は、有効性及びPKとした。有効性は、部分奏効（PR）または完全奏効（CR）を達成した患者の割合として定義される、最良総合効果率（ORR）によって測定した。奏効は、HL及びNHLに関しては、リンパ腫奏効基準のLugano分類（Cheson B. D. et al, Journal of Clinical Oncology, 2014; 32 (27): 3059-3067）、慢性リンパ球性白血病（CLL）に関しては、慢性リンパ球性白血病基準に関する国際ワーキンググループ（Hallek M. et al, Blood, 2008; 111 (12): 5446-5456; Cheson B. D. et al, J Clin Oncol, 2012; 30 (23): 2820-2822）、及びワルデンストレームマクログロブリン血症（WM）に関しては、ワルデンストレームマクログロブリン血症奏効評価に関する第6回国際ワークショップ（Owen R. G. et al, Br J Haematol, 2013; 160 (2): 171-176）に基づいて、9週間毎に（治験責任医師の評価に従って）評価した。処置に対する患者の奏効を、PET及びCT/MRIによって評価した場合、PETの結果を奏効エンドポイントに使用した；PETの結果が評価に利用できなかった場合は、CT/MRIの結果を評価に使用した；CT/MRIは、それが患者に利用可能な唯一の評価形式である場合に、奏効エンドポイントに使用された。

【0281】

探索的評価項目は、以下：奏効持続期間（DOR、最初の奏効から死亡または疾患進行のいずれか先に発生した方までの時間）；無増悪生存期間（PFS、最初の試験用量から死亡または疾患の進行のいずれか先に発生した方までの期間）；母集団PK；PI3Kδ阻害間の薬力学的（PD）関係（ex vivoリン酸化AKT [pAKT] アッセイによって決定）を含んだ。

【0282】

統計学的方法

安全性、忍容性、及び有効性の分析は、安全性／治療企図集団で実施し、これには、化合物1C、イタシチニブ、またはR-ICE成分のいずれかを≥1用量受けた全ての登録患者が含まれる。PK及びPD分析には、利用可能なPK/PDデータを有する安全性／治療企図集団の全ての患者を含んだ。全ての統計学的分析は、本質的に探索的であり、記述統計を使用して要約した。ORRは、二項分布の正確法に基づいて計算された95%信頼区間（CI）で推定した。DOR及びPFS中央値のカプラン・マイヤー推定値は、それぞれの95%CIで提示した。

【0283】

追加の患者除外基準

追加の患者除外基準には、4週間以内の放射線処置、28日（または5半減期のいずれか長い方）以内の治験薬、21（ニトロソ尿素の場合は42）日（または5半減期のい

10

20

30

40

50

れか長い方) 以内の承認済抗がん薬 (1日 $\leq$ 10mg プレドニゾンのステロイドを除く)、未解決の毒性グレード $\geq$ 2、臨床的に意味のある感染の現在もしくは最近の病歴、 $\geq$ 1.2 $\times$ 正常上限 (ULN) 総ビリルビン、 $\geq$ 2.5 $\times$ ULN アルカリホスファターゼ、 $\geq$ 2.0 $\times$ ULN アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) もしくはアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、または Cockcroft-Gault 式に基づく $<$ 50 mL/分クレアチニンクリアランスを含んだ。

【0284】

プロトコル遵守 R-I C E 投薬スケジュール

プロトコルを遵守し、R-I C E を、3回の21日サイクルで、以下のスケジュールに従って：リツキシマブ 375 mg/m² を、サイクル1の1日目及び2日目、ならびにサイクル2及び3の1日目に；イホスファミド 5000 mg/m² を、各サイクルの3日目に24時間にわたる連続静脈内 (IV) 注入により；カルボプラチン (曲線下面積 = 5 mg/mL；最大用量 800 mg) を、3日目に IV 注入により；エトポシド 100 mg/m² を、3～5日目に IV により、投与した。

10

【0285】

実施例 F. P I 3 K δ 阻害剤単剤療法

この分析には、化合物 1 C 単剤療法の用量漸増 (5～45 mg QD) 及び拡大 (20 mg QD 及び 30 mg QD) コホートに登録された患者からのデータを含む。

【0286】

用量漸増及びコホート拡大

化合物 1 C 単剤療法の用量漸増及び拡大中の用量レベルあたりの患者数を表 2 C に示す。DLT は同定されず、MTD に到達せず、20 mg QD 及び 30 mg QD の用量を拡大した。

20

【0287】

【表 7】

表 2 C。単剤療法の用量漸増及びコホート拡大

				拡大用量		
用量	5 mg	10 mg	15 mg	20 mg	30 mg	45 mg
n	1	3	3	34	27	4
漸増規則	グレード $\geq$ 2 AE の場合、コホートを3名の患者に拡大することとした。 最初の3名の患者において DLT が1例観察された場合、3名の追加の患者をコホートに登録することとした；最初の3名の患者または6名の患者の合計コホートにおいて DLT が1例より多く発生した場合、MTD を超えているとみなした。					

30

AE = 有害事象；DLT = 用量制限毒性；MTD = 最大耐用量。

【0288】

化合物 1 C の薬物動態学及び薬力学

図 1 A に示すように、全ての試験用量は、投与間隔にわたって標的阻害に関して IC₉₀ を超えたままであった；化合物 1 C の 20 mg QD 用量から得られた C_{max} 及び C_{トラ} は、pAKT 阻害に関する IC₉₀ の、それぞれ、16 倍及び 2 倍であった。20 mg QW 投薬スケジュールの選択を支持するために実施された PK シミュレーションでは、このスケジュールから得られる血清化合物 1 C レベルは、約 36 時間の標的阻害で IC₉₀ を超え、投薬間隔のおよそ半分で阻害が最小限または全くないだろうと推定された。化合物 1 C 単独の複数用量投与後、化合物 1 C は、迅速にピーク血漿濃度を達成し、t_{max} 中央値は 0.5～1 時間であった。その後、化合物 1 C 血漿濃度は単相性様式で低下し、平均終末相消失 t_{1/2} は、8.6～11.5 時間であった。図 1 B に示すように、用量比例性は、定常状態で 5～45 mg QD 間に観察されたようである。

40

【0289】

50

食物効果は、12名の患者で分析した。化合物1Cと高脂肪食の同時投与は、絶食状態と比較して C_{max} を42%低減させたが、曲線下面積には中程度の効果を与えた（AUC；10%低減）。AUCの摂食対絶食の幾何平均比は、0.90（90%CI：0.68～1.18）であった。

【0290】

図4に示すように、全血中のpAKTレベルに与える効果によって測定して、ほぼ最大のPI3Kδ阻害が、投与後6時間までの全ての化合物1C用量で観察された。

【0291】

安全性及び忍容性

全ての用量コホートを合わせた患者の>10%において及び20mg QDコホートにおいて発生したTEAEを、表3に示す。

【0292】

10

20

30

40

50

【表 8】

表 3. 化合物 1 C 単剤療法を受けている患者の 15% 以上で発生する非血液学的 T E A E (安全性集団)

基本語 (Me d D R A)	20mg* (N=34)、n (%)			全用量 (N=72)、n (%)		
	任意のグレード	グレード3	グレード4	任意のグレード	グレード3	グレード4
任意の T E A E	32 (94)	14 (41)	6 (18)	68 (94)	29 (40)	12 (17)
下痢／大腸炎†	12 (35)	3 (9)	1 (3)	26 (36)	6 (8)	1 (1)
悪心	9 (26)	0	0	26 (36)	0	0
疲労	10 (29)	0	0	22 (31)	0	0
発疹‡	10 (29)	3 (9)	0	22 (31)	4 (6)	0
咳	5 (15)	0	0	17 (24)	0	0
嘔吐	4 (12)	0	0	17 (24)	0	0
眩暈	5 (15)	0	0	13 (18)	0	0
発熱	7 (21)	0	0	13 (18)	1 (1)	0
低カリウム血症	6 (18)	1 (3)	0	12 (17)	1 (1)	0
腹痛	6 (18)	1 (3)	0	11 (15)	1 (1)	0
便秘	3 (9)	0	0	11 (15)	0	0
食欲減退	6 (18)	0	0	11 (15)	0	0
寝汗	6 (18)	0	0	11 (15)	0	0
掻痒	7 (21)	0	0	10 (14)	0	0
背部痛	6 (18)	0	0	9 (13)	0	0
寒気	5 (15)	0	0	9 (13)	0	0

* 開始用量に基づく。Q D 及び Q W 投薬を受けた患者を含む。† 下痢、大腸炎、小腸大腸炎、胃腸炎、顕微鏡的大腸炎、及びサイトメガロウイルス大腸炎の基本用語を含む。‡ 剥脱性皮膚炎、発疹、紅斑性発疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、掻痒性発疹、剥脱性発疹、全身性発疹、丘疹、及び膿疱性発疹の基本用語を含む。Me d D R A、医薬規制用語集；T E A E、処置下で発現した有害事象。

【0293】

全患者において最も多かった (≥30%) 任意のグレードの非血液学的 T E A E は、下痢／大腸炎 (36%)、悪心 (36%)、疲労 (31%)、及び発疹 (31%) であった。1名の患者 (1%) は、それぞれグレード3肺臓炎及びグレード3サイトメガロウイル

ス大腸炎を経験し、7名の患者（10％）は、肺炎を経験した（グレード3、n＝3〔4％〕）。患者の≥30％で発生した処置下で発現した検査値異常を、表4に示す。新規／悪化の任意のグレード及びグレード3／4好中球減少症は、それぞれ、32名の患者（44％）及び14名の患者（19％）で発生した（表4）。＞2名の患者が経験したSAEは、下痢／大腸炎（n＝9〔13％〕）、発熱（n＝4〔6％〕）、低血圧（n＝3〔4％〕）、及び敗血症（n＝3〔4％〕）であった。感染症及び寄生虫症（器官別大分類）の任意のグレードのSAEは、2名の患者（3％）における肺炎を含む、11名の患者（15％）で発生した。

【0294】

【表9】

表4. 化合物1C単剤療法を受けている患者の≥30％で発生する新規または悪化血液検査値異常（安全性集団）*

合計（N＝72）	任意のグレード、 n（％）	グレード3、 n（％）	グレード4、 n（％）
白血球減少症	36（50）	6（8）	0
好中球減少症	32（44）	10（14）	4（6）
リンパ球減少症	25（35）	13（18）	2（3）
血小板減少症	25（35）	2（3）	5（7）
貧血症	22（31）	6（8）	NA

*報告された検査値に基づく。NA、該当なし

【0295】

対象となるTEAEの中で、グレード3／4下痢／大腸炎の発症までの時間の中央値（範囲）は、5.7（1.6－14.9）か月であり、グレード3／4発疹の発症までの時間の中央値（範囲）は、2.9（1.5－9.3）か月であった。AST及びALTの上昇は、それぞれ、21名（29％）及び20名（28％）の患者で発生した；2名の患者における4つの事象（1名の患者は、グレード3AST及びグレード2ALT上昇のそれぞれ1事象を伴い、これらは両方とも化合物1Cの最終投薬から＞30日後に発生した；1名の患者は、敗血症に続発すると考えられるグレード3AST及びALTの上昇のそれぞれ1事象を伴う）を除いて、全事象はグレード1であった。ビリルビンの上昇は、8名（11％）の患者で発生した；最終投薬日から＞30日後に発生した1例のグレード3事象を除いて、全事象は≤グレード2であった。AST及びALTレベルにおける経時変化を、図5A～5Bに示す。PJPまたは腸穿孔のTEAEはなかった。5名の患者（7％）が、高血圧を経験し（全てグレード1／2）；7名（10％）が、高血糖を経験した（1例のグレード3を除いて全てグレード1／2）。

【0296】

任意のグレードのTEAEは、30名の患者（42％）における化合物1Cの投与中断、4名の患者（6％）における用量減少、14名の患者（19％）における処置の中止に至った。化合物1Cの投与中断に至る最も多かった非血液学的TEAEは、下痢／大腸炎（11／72〔15％〕）及び発熱（4／72〔6％〕）であった。死亡に至るTEAEが、2名の患者で発生した（呼吸不全、ならびに呼吸不全及び敗血症）；化合物1Cに関連するとみなされたものはなかった。

【0297】

長期忍容性及び投薬

QW投薬スケジュールの実施前に、化合物1C単剤療法を受けているDLBCL、FL

、MCL、及びMZLを有する9／31名の患者（29％）は、TEAE、最も多かったものは（ $n \geq 2$ ）下痢／大腸炎（ $n = 3$ ）〔10％〕）、または発疹（ $n = 2$ 〔6％〕）のために中止した；しかしながら、処置の最初の9週間の間に、処置に関連したAEのために中止した患者はいなかった。データカットオフ日の時点で、登録された72名の患者のうち26名（36％）が、（QD投薬を少なくとも9週間受けた後）化合物1CのQW投薬を、中央値（範囲）2.5（1.2－9.6）か月及び105総患者投与月数にわたって受けていた；46名の患者（64％）は、QD投薬のみを受けた；いまだ最初の9週間のQD投薬の患者はいなかった。26名の患者のうち4名は、QWスケジュールを、以前の用量減少のため、＜20mg用量で開始した（5mgで1名、10mgで3名）。QW投薬を受けた26名の患者のうち、8名（31％）が投薬を中断し（＞1名の患者において投薬中断に至ったTEAEは、下痢及び好中球減少症〔各 $n = 2$ 〕であった）、1名（4％）が（膿疱性皮疹のため）用量を減少したが、TEAEのために処置を中止したものはなかった。QW投薬を受けた4名の患者（15％）は、QW投薬期間中に合計6SAE（腹痛、下痢、発熱、気管支炎、敗血症、及び脱水症、それぞれ $n = 1$ ）を経験した。QW投薬中にグレード4の非血液学的TEAEは報告されなかった。2名の患者は、グレード3の下痢及び発疹を有し（それぞれ $n = 1$ 〔4％〕）；両事象は、QD投薬から切り替えた直後に発生した。新規／悪化グレード4好中球減少症は報告されず、1名の患者がQW投薬中に新規／悪化グレード4血小板減少症を報告した。

【0298】

有効性

表5に示すように、評価可能な患者間のORRは、疾患の種類によって異なった。ベースライン時及びベースライン後の評価可能な病変サイズを有する患者では、深い奏功（標的病変サイズにおいてベースラインから＞75％減少）が、辺縁帯リンパ腫（MZL）患者の4／7（57％）、濾胞性リンパ腫（FL）患者の7／14（50％）、マントル細胞リンパ腫（MCL）患者の3／8（38％）、及びびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）患者の2／20（10％）にて生じた（図2）。これらの腫瘍タイプの患者では、図6に示すように、奏功の大部分（93％）が、最初の評価（約9週間）までに発生した。図3に示すように、持続的奏効（＞6か月）が、QW投薬を受けている患者で観察され、10mg QWを投与された2名を含む数名の患者がQWスケジュールを少なくとも8か月間維持した。奏効持続期間の中央値は、DLBCLで13.5か月（95％CI：8.3～18.8）、MZLで4.4か月（95％CI：2.1～NE）であり、FLまたはMCLでは到達しなかった。図7は、化合物1C単剤療法で完全奏効を達成した患者の代表的な陽電子放出断層撮影（PET）画像を示す。患者は、＜65歳で、骨髓浸潤を伴わないマントル細胞リンパ腫（標的病変、98mm×58mm）を有し、1回の前処置（R-HyperCVAD）を受けていた。化合物1C、30mgを1日1回で処置した際、患者は9週目に完全奏効を達成した。

【0299】

10

20

30

40

50

【表 10】

表 5. 化合物 1 C 単剤療法を受けている患者間での最良総合効果*

患者	数	ORR、 n (%[95%CI]) [†]	CR/CMR、 n (%)	PR/PMR、 n (%)	SD、 n (%)	PD/PMD、 n (%)	評価不可/ 未評価、n (%)
DLBCL [‡]	23	7 (30[13-53])	4 (17)	3 (13)	4 (17)	11 (48)	1 (4)
GCB	19	6 (32[13-57])	4 (21)	2 (11)	3 (16)	9 (47)	1 (5)
ABC	2	1 (50[1-99])	0 (0)	1 (50)	0 (0)	1 (50)	0
FL	14	10 (71[42-92])	3 (21)	7 (50)	1 (7)	2 (14)	1 (7)
MZL [¶]	9	7 (78[40-97])	3 (33)	4 (44)	1 (11)	1 (11)	0
MCL	9	6 (67[30-93])	4 (44)	2 (22)	2 (22)	0 (0)	1 (11)
HL ^{***}	10	2 (20[3-56])	0 (0)	2 (20)	3 (30)	4 (40)	1 (10)
CLL	6	2 (33[4-78])	0 (0)	2 (33)	2 (33)	1 (17)	1 (17)
WM	1	1 (100[3-100])	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0

* Lugano 分類、CLL IWGC 基準、及び CT または PET による疾患サブタイプ別の WM に関する第 6 回国際ワークショップによって評価した。[†] 95%CI は、二項分布の正確法に基づいて計算した。[‡] 2 名の患者は、未知の DLBCL サブタイプを有した。[¶] MALT 型節外性 MZL (n=2)、節性 MZL (n=4)、脾臓 MZL (n=2)、及び未知の MZL サブタイプ (n=1) を含む。^{||} 4 名の MCL 患者及び 3 名の CLL 患者は、本試験前にイブチニブを受けており、そのうち CR または PR の最良総合効果が、2 名の MCL 患者及び 1 名の CLL 患者によって達成された。*** 古典的 HL (n=9) 及び結節性リンパ球優位型 HL (n=1) を含む。ABC、活性化 B 細胞様；CI、信頼区間；CLL、慢性リンパ性白血病；CMR、完全代謝奏功；CR、完全奏効；CT、コンピュータ断層撮影；DLBCL、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫；FL、濾胞性リンパ腫；HL、ホジキンリンパ腫；GCB、胚中心 B 細胞様；CLL IWGC、CLL に関する国際ワーキンググループ；MALT、粘膜関連リンパ組織；MCL、マントル細胞リンパ腫；MZL、辺縁帯リンパ腫；ORR、総合効果率；PD、進行性疾患；PET、陽電子放出断層撮影；PMD、進行性代謝性疾患；PMR、部分代謝奏功；PR、部分奏効；SD、安定疾患；WM、ワルデンストレームマクログロブリン血症。

【0300】

実施例 G. PI3Kδ 阻害剤併用療法

イタシチニブと組み合わせた化合物 1 C

11 名の患者が登録され、化合物 1 C + イタシチニブで処置した。両化合物 1 C 及びイタシチニブ処置の期間の中央値（範囲）は、2.1 (1.0-10.3) か月であった。データカットオフ時に、処置は、2 名の患者 (18%) で進行中；8 名の患者 (73%) は疾患進行のため、1 名 (9%) は TEAE のために処置を中止した。

【0301】

化合物 1 C + イタシチニブで処置した 11 名の患者のうち、8 名は化合物 1 C 20 mg QD を受け、3 名は化合物 1 C 30 mg QD を受けた；全患者は、イタシチニブ 300 mg QD を受けた。DLT は観察されなかった。9 名の患者 (82%) が TEAE を経験し、5 名 (45%) がグレード 3 / 4 TEAE を有し、2 名 (18%) が SAE を有した。最も多かった任意のグレードの TEAE (n ≥ 2) は、悪心、疲労（それぞれ n = 5）、咳、高血圧、嘔吐（それぞれ n = 3）、食欲減退、高血糖、流涙の増加、口唇ヘルペス、及び頻脈（それぞれ n = 2）であった。5 名の患者がグレード 3 / 4 の TEAE：グレード 3 脊髄圧迫、グレード 3 難治性疼痛、及びグレード 3 アルカリホスファターゼ上昇

($n=1$) ; グレード3 悪化高脂血症 ($n=1$) ; グレード3 高血圧 ($n=1$) ; グレード3 下痢及びグレード3 脱水症 ($n=1$) ; ならびにグレード3 高血圧及びグレード4 高カルシウム血症 ($n=1$) を経験した。1名の患者は、新規／悪化グレード4 血液検査値異常 (血小板減少症) を有した。グレード3 脱水症及びグレード4 高カルシウム血症のそれぞれ1例のSAEが報告された。2名の患者 (18%) は、両化合物1C及びイタシチニブの投薬中断に至るTEAEを有し、1名の患者 (9%) は、両化合物1C及びイタシチニブの中止に至るTEAEを有した ; 用量減少に至るTEAEを有した患者はいなかった。死に至ったTEAEは無かった。

【0302】

評価可能な患者の中で、CR／完全代謝奏功の最良総合効果は、CLL (1/1) 及びFL (1/1) 患者によって達成された ; 部分代謝奏功の最良総合効果は、MCL (1/1) 及び古典的HL (1/2) 患者によって達成された。全6名のDLBCL患者及び2名のうち1名の古典的HL患者は、PD／進行性代謝性疾患の最良総合効果を有した。

【0303】

R-ICEと組み合わせた化合物1C

5名のDLBCL患者を、化合物1C+R-ICEで処置した。化合物1C処置期間の中央値 (範囲) は、2.3 (1.5-3.7) か月であった ; 4名の患者はそれぞれ3サイクルのR-ICEを受け、1名の患者は2サイクルのR-ICEを受けた。データカットオフ日の時点で、全患者は、医師の決定 ($n=2$)、進行性疾患、有害事象、及びその他 (それぞれ $n=1$) のために処置を中止した。5名の患者のうち、4名は化合物1C 15mg QDを受け、1名は20mg QDを受けた。DLTは観察されなかった。最も多かった任意のグレードの非血液学的TEAE (≥ 2 名の患者) は、眩暈 ($n=3$)、脱毛症、便秘、体液過剰、頭痛、低カリウム血症、及び寝汗 (それぞれ $n=2$) であった。3名の患者が新規／悪化グレード4 血小板減少症を報告し、2名の患者が新規／悪化グレード4 好中球減少症を報告した。2名の患者 (40%) がSAEを経験し、1名の患者がグレード3 急性脳症 (イホスファミドに関連) を経験し、1名がグレード2 心房粗動及び心房細動ならびにグレード3 呼吸困難、好中球減少症、及び発熱性好中球減少症 (全て両化合物1C及びR-ICEに関連した) を経験した。3名の患者 (60%) は両化合物1C及びR-ICEの投与中断に至るTEAEを有し、1名の患者 (20%) は化合物1Cのみの投与中断に至るTEAEを有し、1名の患者 (20%) は両化合物1C及びR-ICEの中止に至るTEAEを有した ; 用量減少に至るTEAEを有した患者はいなかった。死に至ったTEAEは無かった。

【0304】

化合物1C+R-ICEで処置した5名の患者のうち、3名の患者は完全代謝奏功を達成し (3名のうち1名の患者は、SCTに進みたいという願望を示した)、2名の患者は最良効果として安定疾患を有した。

【0305】

実施例H. PI3K δ 単剤療法及び併用療法の結果

化合物1Cは、第1世代のPI3K δ 阻害剤 (例えば、イデラリシブ及びデュベリシブ) (Coutre S. E. et al, Leukemia & Lymphoma. 2015 ; 56 (10) : 2779-2786 ; Flinn I. W. et al, Blood, 2018 ; 131 (8) : 877-887) に対比して、差別化された安全性プロファイルを実証し、最も注目すべきことに、グレード ≥ 2 の高トランスアミナーゼ血症がほぼ存在しない。再燃性FLの処置のための単剤療法として米国で承認されているpan-PI3K阻害剤 (ALIQOPA (商標)。(コパンリシブ) 注射用、静脈内使用。U. S. W hippany, NJ : Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc. ; 2017) であるコパンリシブとは異なり、臨床的に意味のある高血圧または高血糖も無く、これはおそらくPI3Kの δ アイソフォームに対する化合物1Cの高い選択性のためである。PJPは観察されなかったが、プロトコルの修正により、化合物1Cとペンブロリズマブを組み合わせた別の第1相試験で報告されたPJP感染に対応

10

20

30

40

50

して、試験の途中でPJP予防が義務付けられた。

【0306】

PI3K阻害剤に共通する毒性である下痢／大腸炎及び発疹は、この試験で観察された最も頻度が高い毒性の2つであった；それにもかかわらず、下痢事象の大部分は、グレード1または2であり、管理可能であった。グレード3／4下痢／大腸炎及び発疹の大部分は、最初の疾患評価後に発生した；全体で、任意のグレードの下痢／大腸炎または発疹は、同じ用量での再投与に積極的であった下痢／大腸炎を伴った3名の患者を含む、患者の9／72（13％）で処置中止に至った。グレード4好中球減少症（6％）は、QD投薬中にのみ観察された（最も早いものは処置の21日後に発症）。20mg QD用量に関連する安全性プロファイルは、20mg未満QD及び30mg超QDレベルで投薬された患者は比較的少数だったが、組み合わせた全ての用量で観察されたもの及び個々の用量レベルのそれぞれで観察されたもの（データは示さず）と概ね一致していた。

10

【0307】

化合物1Cの長期投薬により、処置中止に至る遅発性TEAEが同定された。高い奏効率を維持しながら化合物1Cの長期忍容性を改善するために、改変した投薬レジメンを実施した（20mg QDを9週間、その後20mg QW）。奏功の迅速な開始の可能性を保持するために、毎日の投薬期間を維持した（実施時に、20mg QDを投与された11名のNHL患者全てが客観的奏功を達成し、そのうち10名は最初の疾患評価で生じた）。遅発性TEAEの発生率を低減させるために実施した投薬レジメンの断続的な部分は、コパンリシブとの比較PK／PDシミュレーションに基づいた（Patnaik A., et al, *Annals of Oncology*, 2016; 27(10):1928-1940）。理論に拘束されることなく、20mg QWレジメンは、コパンリシブのQW投与から予想されるものと同様のpAKT阻害を提供すると予想される。心強いことに、105患者投与月数の期間中に生じたデータに基づいて、QW投薬を受けた26名の患者のいずれも、TEAEのために試験処置を中止しなかった。この観察結果は、大腸炎、グレード4非血液学的TEAE及び好中球減少症の不在、ならびにグレード3下痢及び発疹の発生率の低さ（それぞれn=1）と組み合わせて、本明細書で評価した用量を使用した、QWスケジュールの方が、連続QDスケジュールよりも忍容性が高いことを示唆する。

20

【0308】

化合物1C単剤療法は、10mg QD～45mg QDの範囲の用量で、再燃性または難治性B細胞NHLにおいて、迅速で、深く、持続的な客観的奏功を、高い割合でもたらした。全てのサブタイプにわたるORRは、30％～78％の範囲であり（DLBCL、30％；MCL、67％；FL、71％、MZL、78％）、患者の>30％で深い奏功が生じた。定性的な事例であるが、以前にイブルチニブで処置されていた4名のMCL患者のうち2名で、客観的奏功が観察された；これらの奏功のうちの1例は、データカットオフ時のおよそ6か月で継続中であった。DLBCL患者の中で、GCBサブタイプ患者（n=19）は、ABCサブタイプ患者（n=2）と比較して実質的に多く登録された。これらの小さく不均衡な数は、化合物1Cが一方のサブタイプで他方よりも活性が高いかどうかを判断するには不十分である。持続的な奏功が、これらのNHLサブタイプの4つ全てで観察され、これには、FLで約17か月、MZLで約10か月、MCLで≥14か月、及びDLBCLで約19か月を含み、これらは全てQW投薬を含み、そのうち2つ（FL及びMZL）は、データカットオフ時に奏功が継続していた。まとめると、これらのデータは、化合物1CのQW投薬により、B細胞NHL患者における持続的奏功を可能にすることができることを示唆する。

30

40

【0309】

併用試験からのPK及び安全性データは、化合物1Cを、300mg QD用量のイタシチニブと安全に併用できることを示す。同様に、化合物1CとR-ICEの組み合わせも、忍容されるようである。R-ICEと組み合わせた化合物1Cの安全性及び各組み合わせの有効性向上の可能性を評価するには、追加の試験が必要である。

50

【0310】

化合物1Cは、再燃性または難治性B細胞悪性腫瘍の患者において、迅速及び深い奏功、ならびに高い奏功率及び差別化された毒性プロファイルを伴う抗腫瘍活性を実証した。本明細書に記載の改変された投薬レジメンは、化合物1Cの長期忍容性を改善するように思われ、数名の患者において持続的奏功を可能にした。本明細書に提示する有効性、安全性、PK、及びPDデータは、選択したNHLサブタイプ（DLBCL [NCT02998476]、FL [NCT03126019]、MZL [NCT03144674]、及びMCL [NCT03235544]）で進行中の第2相試験における化合物1C単剤療法のさらなる調査を支持する。NHL患者においていくつかの併用戦略を探索する第1相試験（NCT03039114；NCT03424122）も進行中である。

10

【0311】

実施例I．比較維持投薬

この試験では、被験者に、20mgの化合物1Cを1日1回8週間にわたってJAK1阻害剤と組み合わせて投与する。8週後、被験者を、ブロック無作為化に基づいて2つの維持用量群のうち的一方に割り当てる。一方の群では、被験者に、5mgの化合物1Cを1日1回投与する。2番目の群では、被験者に、20mgの化合物1Cを週1回投与する。

【0312】

化合物1Cの安全性及び忍容性は、処置下で発現した有害事象（TEAE）、臨床検査評価、身体診察結果、及び12誘導心電図の概要により評価する。TEAEの重症度は、有害事象の共通用語基準バージョン4.03を使用して評価する。副次的評価項目は、実施例Eに記載するように、有効性及びPKである。

20

【0313】

理論に拘束されることなく、5mg1日1回の維持用量の化合物1Cは、20mg週1回の維持用量の化合物1Cと同様の安全性及び忍容性を提供すると考えられている。

【0314】

実施例J．骨髓線維症の処置におけるJAK1／2阻害剤とのPI3Kδ併用療法

化合物1Cを、ルキソリチニブ単剤療法で至適奏効以下を呈した、原発性または二次性骨髓線維症（MF）（例えば、PMF、PPV-MF、またはPET-MF）の患者において、ルキソリチニブと組み合わせて評価した。この試験は、次の3つのパートに設計した：

30

パート1、安全性導入期：3+3設計；ルキソリチニブ+化合物1Cを、10mgまたは20mg QDの用量で8週間、その後10mgまたは20mg QWで投与した。

パート2、無作為化期（1：1）：群1：ルキソリチニブ+化合物1Cを、10mg QDの用量で8週間、その後10mg QWで投与した。群2：ルキソリチニブ+化合物1Cを、20mg QDの用量で8週間、その後20mg QWで投与した。

パート3：連続的な毎日の投薬を含む、追加の投薬レジメン。

【0315】

ルキソリチニブ単剤療法を用いた「至適奏効以下」は以下のように定義した：

- ・登録直前に、ルキソリチニブを用いて ≥ 6 か月にわたり処置され、 ≥ 8 週間にわたって用量が安定している患者（許容可能用量の以前のルキソリチニブ：5mg～25mg BID）；ならびに

40

- ・スクリーニング時の身体診察で左肋骨縁下に > 10 cmの触知可能な脾臓；または
- ・身体診察で左肋骨縁下に5cm～10cmの触知可能な脾臓及び、以下のスクリーニング症状フォーム：7症状のそれぞれに関する10ポイントスケールを使用するスコア ≥ 5 の1症状；もしくはそれぞれスコア ≥ 3 の2症状として定義される、スクリーニング訪問時での骨髓線維症の活性症状。症状には：寝汗、掻痒症、腹部不快感、左肋骨下の疼痛、早期満腹感、骨／筋肉痛、及び無気力が含まれる。

【0316】

化合物1C+ルキソリチニブ試験の投薬スキーム及び予備結果は、付録Aに示し、その開示はその全体が参照により本明細書に組み込まれる。付録Aに示すように、化合物1C

50

を用いた追加療法は、ルキシソリチニブ単剤療法に対して至適奏効以下を示すMF患者において追加の臨床的利益をもたらすように思われる。脾臓体積の減少が患者の56%において12週目に観察され、症状は早くも4週間で改善した；24週間での症状改善の中央値は、36%であった。化合物1C及びルキシソリチニブの併用は、患者の忍容性が高く、パート1では用量制限毒性(DLT)を伴わず、予想されたグレード3/4有害効果(AE)プロファイルを伴った。6か月を超える治療を受けている17名の患者のうち、2名(7%)の中止のみがAEによるものであった。肝性、発疹及び大腸炎など、PI3Kδ阻害剤に共通するAEは、頻繁ではなかった。

【0317】

本明細書で記載するものに加えて、本発明の様々な修正は、前述の説明から当業者には明らかとなるであろう。かかる修正もまた、添付の特許請求の範囲内に該当することが意図される。本出願において引用される全ての特許、特許出願、及び刊行物を含めた各参考文献は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

また、本願は、下記の態様も包含する。

「態様1」

患者の疾患を処置する方法であって、前記疾患がPI3Kδキナーゼの異常発現または活性に関連し、前記方法が、以下：

i) 前記患者に、PI3Kδの阻害剤を、約3mg/日～約50mg/日の第1投薬量にて、約2週間～約12週間の第1期間にわたって投与すること；及び

ii) 前記患者に、前記第1期間の終わり時に投与された前記第1投薬量よりも少なく、

(a) 約2.5mg/日以下；または

(b) 約50mg/週以下である、

第2投薬量のPI3Kδの阻害剤を投与することを含み、

前記第2投薬量が、前記第1期間の後に生じる第2期間にわたって投与される、前記方法。

「態様2」

前記第1投薬量が、約20mg/日である、態様1に記載の方法。

「態様3」

前記第1期間が、約8週間～約12週間である、態様1または2に記載の方法。

「態様4」

前記第1期間が、約8週間である、態様1または2に記載の方法。

「態様5」

前記第1投薬量が、前記第1期間中に減少する、態様1～4のいずれか1つに記載の方法。

「態様6」

前記第2投薬量が、約2.5mg/日以下である、態様1～5のいずれか1つに記載の方法。

「態様7」

前記第2投薬量が、約2.5mg/日である、態様1～5のいずれか1つに記載の方法。

「態様8」

前記第2投薬量が、約50mg/週以下である、態様1～5のいずれか1つに記載の方法。

「態様9」

前記第2投薬量が、約20mg/週である、態様1～5のいずれか1つに記載の方法。

「態様10」

前記第2投薬量が、前記第2期間中に減少する、態様1～9のいずれか1つに記載の方法。

「態様11」

前記患者が、1つまたは複数の処置下で発現した有害事象(TEAE)に関連する1つまたは複数の症状を呈すると同定されている、態様1～10のいずれか1つに記載の方法。

「態様12」

前記患者が、前記第1期間中に1つまたは複数の処置下で発現した有害事象（TEAE）に関連する前記1つまたは複数の症状を呈すると同定されている、態様1～11のいずれか1つに記載の方法。

〔態様13〕

前記第1期間が、前記患者が、1つまたは複数の処置下で発現した有害事象（TEAE）に関連する前記1つまたは複数の症状を呈すると同定されたときに終了する、態様1～12のいずれか1つに記載の方法。

〔態様14〕

前記1つまたは複数の処置下で発現した有害事象が、下痢／大腸炎、悪心、疲労、発疹、好中球減少症、発熱、低血圧、敗血症、呼吸不全、肺臓炎、肺炎、高血圧、高血糖、腹痛、気管支炎、脱水症、血小板減少症、咳、嘔吐、食欲減退、流涙の増加、口腔ヘルペス、頻脈、脊髄圧迫、難治性疼痛、アルカリ性ホスファターゼの上昇、トランスアミナーゼの上昇、高脂血症、高カルシウム血症、眩暈、脱毛症、便秘、体液過剰、頭痛、低カリウム血症、寝汗、脳症、心房粗動、心房細動、及び呼吸困難のうちの1つまたは複数を含む、態様1～13のいずれか1つに記載の方法。

〔態様15〕

前記1つまたは複数の処置下で発現した有害事象が、下痢／大腸炎、悪心、疲労、発疹、咳、嘔吐、眩暈、発熱、低カリウム血症、腹痛、便秘、食欲減退、寝汗、掻痒感、背部痛、悪寒、白血球減少症、好中球減少症、リンパ球減少症、血小板減少症、及び貧血のうちの1つまたは複数を含む、態様1～13のいずれか1つに記載の方法。

〔態様16〕

前記1つまたは複数の処置下で発現した有害事象が、下痢／大腸炎及び発疹のうちの1つまたは複数を含む、態様1～13のいずれか1つに記載の方法。

〔態様17〕

前記下痢／大腸炎が、下痢、大腸炎、小腸大腸炎、胃腸炎、顕微鏡的大腸炎、及びサイトメガロウイルス大腸炎のうちの1つまたは複数を含む、態様14～16のいずれか1つに記載の方法。

〔態様18〕

前記発疹が、剥脱性皮膚炎、発疹、紅斑性発疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、掻痒性発疹、剥脱性発疹、全身性発疹、丘疹、及び膿疱性発疹のうちの1つまたは複数を含む、態様14～17のいずれか1つに記載の方法。

〔態様19〕

前記好中球減少症が、発熱性好中球減少症を含む、態様14～18のいずれか1つに記載の方法。

〔態様20〕

前記トランスアミナーゼの上昇が、アラントランスアミナーゼ（ALT）、アスパラギン酸トランスアミナーゼ（AST）の上昇、またはそれらの組み合わせを含む、態様14～19のいずれか1つに記載の方法。

〔態様21〕

PI3Kδの前記阻害剤が、以下：

4－{3－[1－(4－アミノ－3－メチル－1H－ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン－1－イル)エチル]－5－クロロ－2－エトキシ－6－フルオロフェニル}ピロリジン－2－オン；及び

5－{3－[1－(4－アミノ－3－メチル－1H－ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン－1－イル)エチル]－5－クロロ－2－エトキシ－6－フルオロフェニル}－1,3－オキサゾリジン－2－オン；

から選択されるかまたはその医薬的に許容可能な塩である、態様1～20のいずれか1つに記載の方法。

〔態様22〕

PI3Kδの前記阻害剤が、4－{3－[1－(4－アミノ－3－メチル－1H－ピラ

10

20

30

40

50

ゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-1-イル)エチル〕-5-クロロ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル}ピロリジン-2-オン、またはその医薬的に許容可能な塩である、態様1~20のいずれか1つに記載の方法。

〔態様23〕

PI3Kδの前記阻害剤が、(S)-4-(3-((S)-1-(4-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-1-イル)エチル)-5-クロロ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル)ピロリジン-2-オン、またはその医薬的に許容可能な塩である、態様22に記載の方法。

〔態様24〕

PI3Kδの前記阻害剤が、(R)-4-(3-((S)-1-(4-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-1-イル)エチル)-5-クロロ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル)ピロリジン-2-オン、またはその医薬的に許容可能な塩である、態様22に記載の方法。

10

〔態様25〕

PI3Kδの前記阻害剤が、(S)-4-(3-((R)-1-(4-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-1-イル)エチル)-5-クロロ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル)ピロリジン-2-オン、またはその医薬的に許容可能な塩である、態様22に記載の方法。

〔態様26〕

PI3Kδの前記阻害剤が、(R)-4-(3-((R)-1-(4-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-1-イル)エチル)-5-クロロ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル)ピロリジン-2-オン、またはその医薬的に許容可能な塩である、態様22に記載の方法。

20

〔態様27〕

PI3Kδの前記阻害剤が、4-{3-[1-(4-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-1-イル)エチル]-5-クロロ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル}ピロリジン-2-オンの医薬的に許容可能な塩である、態様22に記載の方法。

〔態様28〕

PI3Kδの前記阻害剤が、(R)-4-(3-((S)-1-(4-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-1-イル)エチル)-5-クロロ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル)ピロリジン-2-オン塩酸塩である、態様27に記載の方法。

30

〔態様29〕

前記塩が、1:1化学量論比の(R)-4-(3-((S)-1-(4-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-1-イル)エチル)-5-クロロ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル)ピロリジン-2-オン対塩酸である、態様27に記載の方法。

〔態様30〕

前記塩が、結晶性である、態様27に記載の方法。

40

〔態様31〕

PI3Kδの前記阻害剤が、5-{3-[1-(4-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-1-イル)エチル]-5-クロロ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル}-1, 3-オキサゾリジン-2-オン、またはその医薬的に許容可能な塩である、態様1~20のいずれか1つに記載の方法。

〔態様32〕

PI3Kδの前記阻害剤が、(R)-5-{3-[1-(4-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-1-イル)エチル]-5-クロロ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル}-1, 3-オキサゾリジン-2-オン、またはその医薬的に許容可能な塩である、態様31に記載の方法。

50

〔態様 33〕

PI3Kδの前記阻害剤が、(R)-5-{3-[(S)-1-(4-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル]-5-クロロ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル}-1,3-オキサゾリジン-2-オン、またはその医薬的に許容可能な塩である、態様31に記載の方法。

〔態様 34〕

PI3Kδの前記阻害剤が、(S)-5-{3-[(S)-1-(4-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル]-5-クロロ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル}-1,3-オキサゾリジン-2-オン、またはその医薬的に許容可能な塩である、態様31に記載の方法。

〔態様 35〕

PI3Kδの前記阻害剤が、(S)-5-{3-[(R)-1-(4-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル]-5-クロロ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル}-1,3-オキサゾリジン-2-オン、またはその医薬的に許容可能な塩である、態様31に記載の方法。

〔態様 36〕

前記疾患が、慢性リンパ球性白血病(CLL)、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)濾胞性リンパ腫(FL)ホジキンリンパ腫(HL)、マントル細胞リンパ腫(MCL)、辺縁帯リンパ腫(MZL)、及びワルデンストレームマクログロブリン血症(WM)から選択される、態様1〜35のいずれか1つに記載の方法。

〔態様 37〕

前記辺縁帯リンパ腫(MZL)が、節外性MZL、節性MZL、脾臓MZL、及び未知のMZLサブタイプから選択される、態様36に記載の方法。

〔態様 38〕

前記ホジキンリンパ腫(HL)が、古典的ホジキンリンパ腫(HL)及び結節性リンパ球優位型HLから選択される、態様36に記載の方法。

〔態様 39〕

前記びまん性大細胞型B細胞リンパ腫が、活性化B細胞様(ABC)びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(ABC-DLBCL)及び胚中心B細胞(GCB)びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(GCB-DLBCL)から選択される、態様36に記載の方法。

〔態様 40〕

患者の疾患を処置する方法であって、前記疾患が、慢性リンパ球性白血病(CLL)、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)濾胞性リンパ腫(FL)ホジキンリンパ腫(HL)、マントル細胞リンパ腫(MCL)、辺縁帯リンパ腫(MZL)、及びワルデンストレームマクログロブリン血症(WM)から選択され、前記方法が、以下：

i) 前記患者に、(R)-4-(3-((S)-1-(4-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-5-クロロ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル)ピロリジン-2-オン塩酸塩を、約20mg/日〜約50mg/日の第1投薬量にて、約8週間〜約9週間の第1期間にわたって投与すること；及び

ii) 前記患者に、約2.5mg/日以下の第2投薬量の前記(R)-4-(3-((S)-1-(4-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-5-クロロ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル)ピロリジン-2-オン塩酸塩を、前記第1期間の後に生じる第2期間にわたって投与することを含む、前記方法。

〔態様 41〕

患者の疾患を処置する方法であって、前記疾患が、慢性リンパ球性白血病(CLL)、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)濾胞性リンパ腫(FL)ホジキンリンパ腫(HL)、マントル細胞リンパ腫(MCL)、辺縁帯リンパ腫(MZL)、及びワルデンストレームマクログロブリン血症(WM)から選択され、前記方法が、以下：

i) 前記患者に、(R)-4-(3-((S)-1-(4-アミノ-3-メチル-1H-

10

20

30

40

50

ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-1-イル)エチル)-5-クロロ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル)ピロリジン-2-オン塩酸塩を、約20mg/日～約50mg/日の第1投薬量にて、約8週間～約9週間の第1期間にわたって投与すること；及び
i i) 前記患者に、約20mg/週～約50mg/週の第2投薬量の前記(R)-4-(3-(S)-1-(4-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-1-イル)エチル)-5-クロロ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル)ピロリジン-2-オン塩酸塩を、前記第1期間の後に生じる第2期間にわたって投与することを含む、前記方法。

〔態様42〕

患者の疾患を処置する方法であって、前記疾患が、慢性リンパ球性白血病(CLL)、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)濾胞性リンパ腫(FL)ホジキンリンパ腫(HL)、マントル細胞リンパ腫(MCL)、辺縁帯リンパ腫(MZL)、及びワルデンストレームマクログロブリン血症(WM)から選択され、前記方法が、以下：

i) 前記患者に、(R)-4-(3-(S)-1-(4-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-1-イル)エチル)-5-クロロ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル)ピロリジン-2-オン塩酸塩を、約20mg/日の第1投薬量にて、約8週間の第1期間にわたって投与すること；及び

i i) 前記患者に、約2.5mg/日の第2投薬量の前記(R)-4-(3-(S)-1-(4-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-1-イル)エチル)-5-クロロ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル)ピロリジン-2-オン塩酸塩を、前記第1期間の後に生じる第2期間にわたって投与することを含む、前記方法。

〔態様43〕

患者の疾患を処置する方法であって、前記疾患が、慢性リンパ球性白血病(CLL)、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)濾胞性リンパ腫(FL)ホジキンリンパ腫(HL)、マントル細胞リンパ腫(MCL)、辺縁帯リンパ腫(MZL)、及びワルデンストレームマクログロブリン血症(WM)から選択され、前記方法が、以下：

i) 前記患者に、(R)-4-(3-(S)-1-(4-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-1-イル)エチル)-5-クロロ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル)ピロリジン-2-オン塩酸塩を、約20mg/日の第1投薬量にて、約8週間の第1期間にわたって投与すること；及び

i i) 前記患者に、約20mg/週の第2投薬量の前記(R)-4-(3-(S)-1-(4-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-1-イル)エチル)-5-クロロ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル)ピロリジン-2-オン塩酸塩を、前記第1期間の後に生じる第2期間にわたって投与することを含む、前記方法。

〔態様44〕

患者の疾患を処置する方法であって、前記疾患がPI3Kδキナーゼの異常発現または活性に関連し、前記方法が、以下：

i) 前記患者に、PI3Kδの阻害剤を、約3mg/日～約50mg/日の第1投薬量にて、約2週間～約12週間の第1期間にわたって投与すること；及び

i i) 前記患者に、前記第1期間の終わり時に投与した前記第1投薬量よりも少なく、約2.5mg/日～約7.5mg/日の第2投薬量のPI3Kδの前記阻害剤を投与することを含む、

前記第2投薬量が、前記第1期間の後に生じる第2期間にわたって投与される、前記方法。

〔態様45〕

前記第2投薬量が、約3.0mg/日～約7.0mg/日である、態様44に記載の方法。

〔態様46〕

前記第2投薬量が、約4.0mg/日～約6.0mg/日である、態様44に記載の方法。

〔態様47〕

前記第2投薬量が、約5.0 mg/日である、態様44に記載の方法。

〔態様48〕

PI3Kδの前記阻害剤が、(R)-4-(3-((S)-1-(4-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-5-クロロ-2-エトキシ-6-フルオロフェニル)ピロリジン-2-オン塩酸塩である、態様44～47のいずれか1つに記載の方法。

〔態様49〕

前記疾患が、慢性リンパ球性白血病(CLL)、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)濾胞性リンパ腫(FL)ホジキンリンパ腫(HL)、マントル細胞リンパ腫(MCL)、辺縁帯リンパ腫(MZL)、及びワルデンストレームマクログロブリン血症(WM)から選択される、態様44～48のいずれか1つに記載の方法。

〔態様50〕

前記辺縁帯リンパ腫(MZL)が、節外性MZL、節性MZL、脾臓MZL、及び未知のMZLサブタイプから選択される、態様49に記載の方法。

〔態様51〕

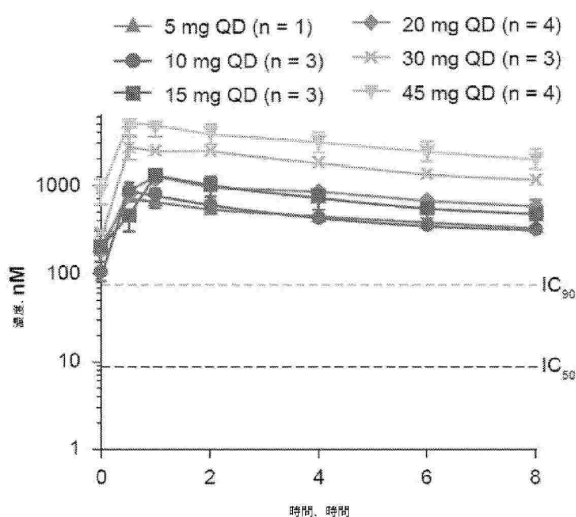
前記ホジキンリンパ腫(HL)が、古典的ホジキンリンパ腫(HL)及び結節性リンパ球優位型HLから選択される、態様49に記載の方法。

〔態様52〕

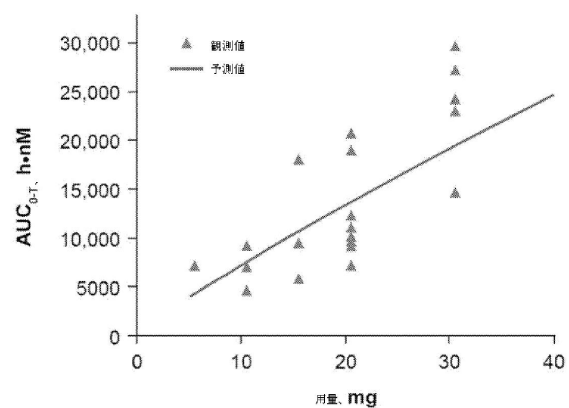
前記びまん性大細胞型B細胞リンパ腫が、活性化B細胞様(ABC)びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(ABC-DLBCL)及び胚中心B細胞(GCB)びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(GCB-DLBCL)から選択される、態様49に記載の方法。

【図面】

【図1A】



【図1B】



10

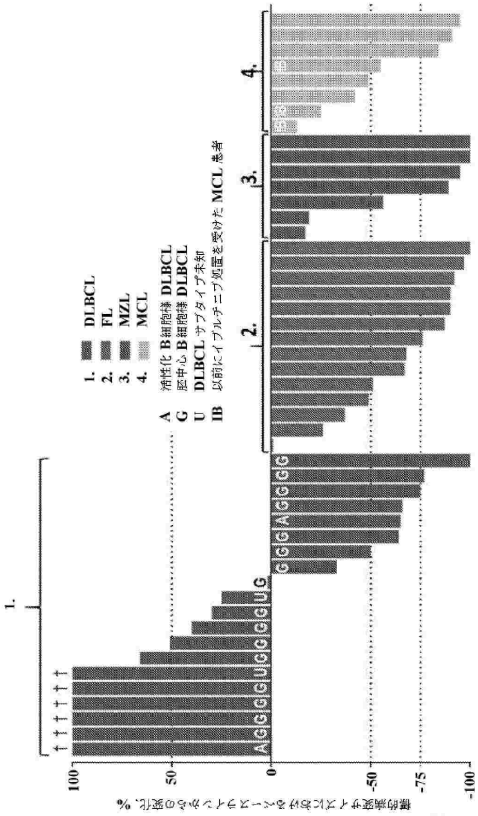
20

30

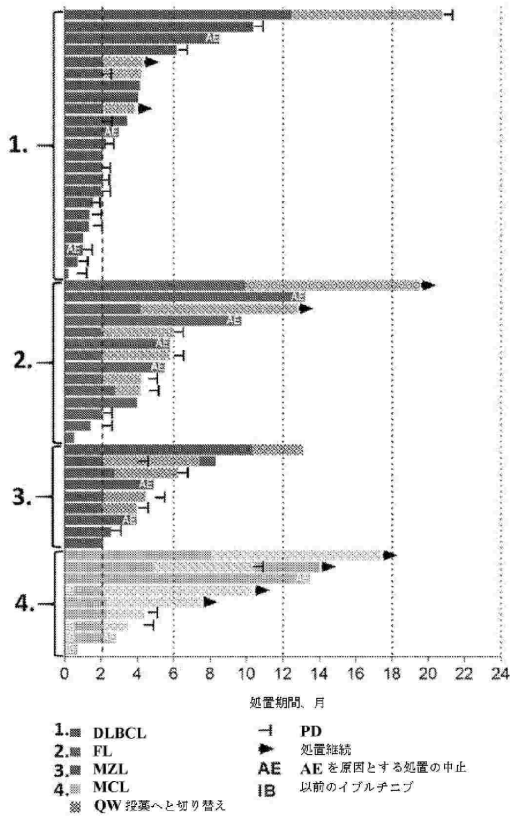
40

50

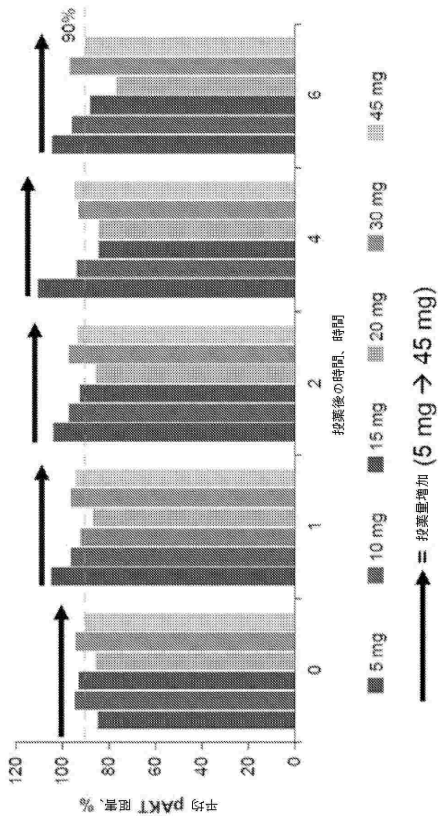
【図 2】



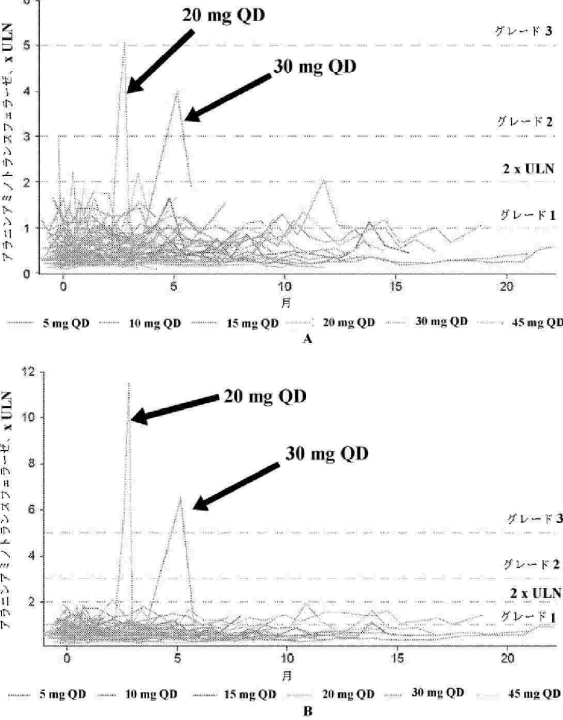
【図 3】



【図 4】



【図 5】



フロントページの続き

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/773,612

(32)優先日 平成30年11月30日(2018.11.30)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

アメリカ合衆国19803デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カッターオフ1801番

(72)発明者 シュエジュン・チェン

アメリカ合衆国19803デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カッターオフ1801番

審査官 菊池 美香

(56)参考文献 国際公開第2016/138363 (WO, A1)

Blood, 2017年12月07日, Vol. 130, Supplement 1, p. 410, Abstract No. 623

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A61K 31/519

A61P 35/02

A61P 35/00

CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)