

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6382946号
(P6382946)

(45) 発行日 平成30年8月29日(2018.8.29)

(24) 登録日 平成30年8月10日(2018.8.10)

(51) Int.Cl.

F 1

A 6 1 K 31/4985 (2006.01)
A 6 1 P 35/02 (2006.01)A 6 1 K 31/4985
A 6 1 P 35/02

請求項の数 12 (全 65 頁)

(21) 出願番号 特願2016-509052 (P2016-509052)
 (86) (22) 出願日 平成26年4月16日 (2014.4.16)
 (65) 公表番号 特表2016-518370 (P2016-518370A)
 (43) 公表日 平成28年6月23日 (2016.6.23)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2014/034306
 (87) 国際公開番号 WO2014/172426
 (87) 国際公開日 平成26年10月23日 (2014.10.23)
 審査請求日 平成29年3月31日 (2017.3.31)
 (31) 優先権主張番号 61/815,492
 (32) 優先日 平成25年4月24日 (2013.4.24)
 (33) 優先権主張国 米国(US)
 (31) 優先権主張番号 61/813,031
 (32) 優先日 平成25年4月17日 (2013.4.17)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 504135550
 シグナル ファーマシューティカルズ, エ
 ルエルシー
 アメリカ合衆国 92121 カリフォル
 ニア州, サンディエゴ, キャンパス ポイ
 ント ドライブ 10300
 (74) 代理人 100097456
 弁理士 石川 徹
 (72) 発明者 ヘザー ライモン
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92
 117 サン ディエゴ ビスタ デ ラ
 オリラ 3520

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】ジヒドロピラジノーピラジンによる癌治療

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

CLL又はT-PLLを治療するための医薬組成物であって、1-エチル-7-(2-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン、又はその医薬として許容し得る塩、立体異性体、若しくは互変異性体を含む、前記医薬組成物。

【請求項 2】

前記CLL又はT-PLLが、染色体11qの全て若しくは一部の欠失、ATMをコードしている遺伝子の喪失若しくは変異、ATM発現又は機能の喪失、IgVHの変異、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53の変異、機能障害性p53又はZap-70陽性の1以上により特徴づけられる、請求項1記載の医薬組成物。 10

【請求項 3】

CLL又はT-PLLを有する患者における、完全奏効、不完全な骨髄回復を伴う完全奏効、部分奏効又は病状安定の慢性リンパ性白血病に関する国際研究班(IWCLL)の奏効定義を達成するための医薬組成物であって、1-エチル-7-(2-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン、又はその医薬として許容し得る塩、立体異性体、若しくは互変異性体を含む、前記医薬組成物。

【請求項 4】

CLL又はT-PLLを有する患者における、完全奏効、不完全な骨髄回復を伴う完全奏効、部分奏効又は病状安定の国立癌研が委託した慢性リンパ性白血病に関する作業グループ(NCI) 20

-WG CLL)の奏効定義を達成するための医薬組成物であって、1-エチル-7-(2-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン、又はその医薬として許容し得る塩、立体異性体、若しくは互変異性体を含む、前記医薬組成物。

【請求項 5】

CLL又はT-PLLを治療するための医薬組成物であって、1-エチル-7-(2-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン、又はその医薬として許容し得る塩、立体異性体、若しくは互変異性体を含み、ここで、該治療が、疾患進行の阻害、延長された無増悪期間(TTP)、延長された全生存期間(OS)、延長された無増悪生存期間(PFS)、延長された無事象生存期間、延長された無病生存期間、延長された奏効期間、延長されたリンパ腫-特異的生存期間、及び/又は延長された次治療までの期間の1以上をもたらすものである、前記医薬組成物。

10

【請求項 6】

CLL又はT-PLLを有する患者におけるS6RP、4E-BP1及び/又はAKTのリン酸化を阻害するための医薬組成物であって、1-エチル-7-(2-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン、又はその医薬として許容し得る塩、立体異性体、若しくは互変異性体を含む、前記医薬組成物。

【請求項 7】

CLL又はT-PLLを有する患者におけるDNA-PK活性を阻害するための医薬組成物であって、1-エチル-7-(2-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン、又はその医薬として許容し得る塩、立体異性体、若しくは互変異性体を含む、前記医薬組成物。

20

【請求項 8】

前記CLL又はT-PLLが、染色体11qの全て若しくは一部の欠失、ATMをコードしている遺伝子の喪失若しくは変異、ATM発現又は機能の喪失、IgVHの変異、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53の変異、機能障害性p53又はZap-70陽性により特徴づけられる、請求項1~7のいずれか一項記載の医薬組成物。

【請求項 9】

前記CLL又はT-PLLは、PI3K/mTOR経路が活性化されているものである、請求項1~7のいずれか一項記載の医薬組成物。

30

【請求項 10】

前記CLL又はT-PLLが、染色体11qの全て若しくは一部の欠失、又はATMをコードしている遺伝子の喪失若しくは変異により特徴づけられる、請求項1~7のいずれか一項記載の医薬組成物。

【請求項 11】

前記CLLが、SLLである、請求項1~7のいずれか一項記載の医薬組成物。

【請求項 12】

化合物、及び該化合物の投与に対する患者奏効をモニタリングするための手段を備えるキットであって、ここで該患者は、CLL又はT-PLLを有し、ここで該化合物が、1-エチル-7-(2-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン、又はその医薬として許容し得る塩、立体異性体、若しくは互変異性体であり、

40

該患者奏効をモニタリングするための手段が、1-エチル-7-(2-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン、又はその医薬として許容し得る塩、立体異性体、若しくは互変異性体の投与前及び投与後のDNA-PK活性の阻害の量を測定するための手段を含む、前記キット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本願は、米国特許出願番号第61/813,031号(2013年4月17日出願)及び米国特許出

50

願番号第61/815,492号（2013年4月24日出願）の利益を主張し、これらの内容は、その全体が参照により本明細書中に組み込まれている。

【0002】

（1. 分野）

ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の有効量を、慢性リンパ球性白血病(CLL)、又はT-細胞前リンパ球性白血病(T-PLL)を有する患者に投与することを含む、慢性リンパ球性白血病を治療する又は予防する方法を、本明細書中に提供する。

【背景技術】

【0003】

（2. 背景）

異常なタンパク質リン酸化と疾患の原因又は結果との間の関係は、20年以上の間知られている。従って、プロテインキナーゼは、薬物標的の非常に重要な群となっている。Cohenの文献、Nature, 1:309-315 (2002)を参照されたい。様々なプロテインキナーゼ阻害剤が、癌、並びに糖尿病及び脳卒中を含む慢性炎症性疾患など、多種多様な疾患の治療において臨床的に使用されている。Cohenの文献、Eur. J. Biochem., 268:5001-5010 (2001)、「疾患治療に関するプロテインキナーゼ阻害剤：展望と問題点(Protein Kinase Inhibitors for the Treatment of Disease: The Promise and the Problems)」、Handbook of Experimental Pharmacology, Springer Berlin Heidelberg, 167 (2005)を参照されたい。

【0004】

プロテインキナーゼは、タンパク質リン酸化を触媒し、細胞シグナル伝達において重要な役割を果たす、大きく且つ多様な酵素のファミリーである。プロテインキナーゼは、それらの標的タンパク質に応じて、ポジティブ又はネガティブな調節効果を及ぼし得る。プロテインキナーゼは、限定はされないが、代謝、細胞周期進行、細胞接着、血管機能、アポトーシス、及び血管新生などの細胞機能を調節する特定のシグナル経路に関与する。細胞シグナル伝達の機能不全は、多くの疾患と関連しており、その最も特徴付けられるものには、癌及び糖尿病を含む。サイトカインによるシグナル伝達の制御、並びにシグナル分子と癌原遺伝子及び腫瘍抑制遺伝子との関連は、十分に実証されている。同様に、糖尿病及び関連の状態と、調節解除されたプロテインキナーゼレベルとの間の関連も示されている。例えば、Sridharらの文献、Pharmaceutical Research, 17(11):1345-1353 (2000)を参照されたい。また、ウイルス感染及びそれと関連の状態も、プロテインキナーゼの調節と関係している。Parkらの文献、Cell 101(7):777-787 (2000)。

【0005】

プロテインキナーゼは、代謝、細胞増殖、細胞分化及び細胞生存を含むほとんど全ての細胞プロセスを調節するので、これらは、種々の疾患状態に対する治療的介入の魅力的な標的となっている。例えば、プロテインキナーゼが中心的役割を果たす細胞周期制御及び血管新生は、限定はされないが、癌、炎症性疾患、異常血管新生及びそれと関連の疾患、アテローム性動脈硬化症、黄斑変性症、糖尿病、肥満症並びに疼痛などの多数の疾患状態と関連する細胞プロセスである。

【0006】

プロテインキナーゼは、癌の治療のための魅力的な標的となっている。Fabbroらの文献、Pharmacology & Therapeutics 93:79-98 (2002)。ヒト悪性腫瘍の発達におけるプロテインキナーゼの関与は、以下によって起こり得ることが提示されている：(1) ゲノム再配列（例えば、慢性骨髓性白血病におけるBCR-ABL）、(2) 構成的活性型キナーゼ活性をもたらす変異、例えば、急性骨髓性白血病及び胃腸腫瘍など、(3) 癌遺伝子の活性化又は腫瘍抑制機能の喪失による、キナーゼ活性の調節解除、例えば、癌遺伝子RASによる癌におけるものなど、(4) 過剰発現によるキナーゼ活性の調節解除、EGFRの場合のもの、及び(5) 新生物表現型の発達及び維持の一因となり得る、増殖因子の異所発現。Fabbroらの文献、Pharmacology & Therapeutics 93:79-98 (2002)。

【0007】

10

20

30

40

50

プロテインキナーゼ経路の複雑さ、並びに様々なプロテインキナーゼとキナーゼ経路の中の、及びそれらの間の、関係及び相互作用の複雑性の解明は、複数のキナーゼ又は複数のキナーゼ経路上の有益な活性を有する、プロテインキナーゼの修飾因子、制御因子又は阻害剤として作用することが可能な医薬品を開発することの重要性を強調している。従つて、新規キナーゼ修飾因子に対する必要性は依然として存在している。

【0008】

mTOR (哺乳動物ラパマイシン標的) と命名されたタンパク質 (これは、FRAP、RAFT1 又はRAPT1とも呼ばれる) は、2549個のアミノ酸のSer/Thrプロテインキナーゼであり、細胞成長及び細胞増殖を調節するmTOR/PI3K/Akt経路において、最も重要なタンパク質の1つであることが示されている。Georgakis及びYounesの文献、Expert Rev. Anticancer Ther. 10 6(1):131-140 (2006)。mTORは2種類の複合体、mTORC1及びmTORC2で存在する。mTORC1は、ラパマイシン類似体 (テムシロリムス又はエベロリムスなど) に感受性があり、mTORC2は、概して、ラパマイシン非感受性である。注目すべきことに、ラパマイシンは、TORキナーゼ阻害剤ではない。いくつかのmTOR阻害剤が、癌治療の臨床試験において、評価されたか又は評価中である。テムシロリムスは、2007年に、腎細胞癌における使用が認可され、シロリムスは、1999年に、腎移植拒絶反応の予防のために認可された。エベロリムスは、2009年に、血管内皮増殖因子受容体阻害剤において進行した腎細胞癌患者に対して、2010年には、治療は必要であるが外科的切除の候補ではない患者における結節硬化症(TS)に随伴した上衣下巨細胞性星状細胞腫(SEGA)に対して、及び2011年には、切除不能な局所的に進行性の又は転移性の疾患を伴う患者における進行性膵神経内分泌腫瘍(PNET)に対して、20认可された。依然追加のTORキナーゼ阻害剤の必要性が存在している。

【0009】

DNA-依存性プロテインキナーゼ(DNA-PK)は、DNA二本鎖切断(DSB)の修復に関与したセリン/トレオニンキナーゼである。DSBは、最も致命的なDNA病変であると考えられ、内因性に又は電離放射線及び化学療法剤に反応して起こる(総説については、Jackson, S. P.、B artek, J.の文献、「ヒト生物学及び疾患におけるDNA-損傷反応(The DNA-damage response in human biology and disease)」、Nature Rev 2009 ; 461:1071-1078を参照されたい)。DSBは、修復されずに残ると、細胞周期の停止及び/又は細胞死につながる(Hoeijmakers, J. H. J.の文献、「癌予防のためのゲノム維持機構(Genome maintenance mechanisms for preventing cancer)」、Nature 2001 ; 411: 366-374 ; van Gent, D. C.、Hoeijmakers, J. H.、Kanaar, R.の文献、「染色体の安定性とDNA二本鎖切断の関連(Chromosomal stability and the DNA double-stranded break connection)」、Nat Rev Genet 2001 ; 2: 196-206)。この損傷に対し反応して、細胞は、そのような切断を修復するための複雑な機序を発達させ、且つこれらの機序は、治療抵抗性の基礎を形成し得る。DSBの修復に使用される2つの主要経路である、非-相同末端結合(NHEJ)及び相同組換え(HR)が存在する。NHEJは、DNAの切断された末端を一緒にし、二次鋳型とは無関係に、それらを再度結合させる(Collis, S. J.、DeWeese, T. L.、Jeggo P. A.、Parker, A.R.の文献、「DNA-PKの生と死(The life and death of DNA-PK)」、Oncogene 2005 ; 24: 949-961)。対照的に、HRは、忠実な修復を媒介する鋳型を提供する姉妹染色分体の接近度(proximity)に左右される(Takata, M.、Sasaki, M. S.、Sonoda, E.、Morrison, C.、Hashimoto, M.、Utsumi, H.らの文献、「脊椎動物細胞における染色体完全性の維持において重複する役割を有するDNA二本鎖切断修復の相同組換え及び非相同末端結合の経路(Homologous recombination and non-homologous end-joining pathways of DNA double-strand break repair have overlapping roles in the maintenance of chromosomal integrity in vertebrate cells)」、EMBO J 1998 ; 17: 5497-5508 ; Haber, J. E.の文献、「二本鎖切断の修復におけるパートナー及び経路(Partners and pathways repairing a double-strand break)」、Trends Genet 2000 ; 16: 259-264)。NHEJは、DSBの大半を修復する。NHEJにおいて、DSBは、DNA-PKの触媒性サブユニットに結合し、その後これを活性化する、Kuタンパク質により認識される。これは、末端処理酵素、ポリメラーゼ及びDNAリガーゼIVの動員及び活性化に繋がる(Collis, S. J.、DeWeese, T. L.、Jeggo P. A.、Parker, A.R.の文献、「DNA-PKの50

生と死(The life and death of DNA-PK)」、Oncogene 2005 ; 24: 949-961)。NHEJは、DNA-PKにより主に制御され、結果的にDNA-PKの阻害は、外因的に誘導されたDSBに対する修復反応を修飾する魅力的な方策である。NHEJ経路の構成要素中の細胞欠損は、DSB修復の欠陥であり、且つ電離放射線及びトポイソメラーゼ毒に対し感受性が高い(Smith, G. C. M.、Jackson, S.P.の文献、「DNA-依存性プロテインキナーゼ(The DNA-dependent protein kinase)」、Genes Dev 1999 ; 13: 916-934 ; Jeggo, P.A.、Caldecott, K.、Pidsley, S.、Banks, G.R.の文献、「トポイソメラーゼII阻害剤に対するDNA二本鎖切断の修復におけるチャイニーズハムスター卵巣変異体欠損の感度(Sensitivity of Chinese hamster ovary mutants defective in DNA double strand break repair to topoisomerase II inhibitors)」、Cancer Res., 1989 ; 49: 7057-7063により検証)。DNA-PK阻害剤は、治療的に誘導されたDSBに対する癌細胞増殖と同じ効果を有することが報告されている(Smith, G. C. M.、Jackson, S.P.の文献、「DNA-依存性プロテインキナーゼ(The DNA-dependent protein kinase)」、Genes Dev. 1999 ; 13: 916-934)。

【0010】

本願の第2節中のいづれの文献の引用又は特定も、該文献が本願の先行技術であるとの承認として解釈されるものではない。

【発明の概要】

【0011】

(3. 概要)

慢性リンパ球性白血病(CLL)又はT-細胞前リンパ球性白血病(T-PLL)を治療又は予防する方法であって、ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の有効量をCLL又はT-PLLを有する患者へ投与することを含む方法を、本明細書に提供する。

【0012】

特定の実施態様において、CLL又はT-PLLを有する患者における、完全奏効(CR)、不完全な骨髄回復を伴う完全奏効(CRi)、部分奏効(PR)又は病状安定(SD)の慢性リンパ球性白血病に関する国際研究班(IWCCLL)の奏効定義を達成する方法であって、ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の有効量を、該患者へ投与することを含む方法を、本明細書に提供する。

【0013】

特定の実施態様において、CLL又はT-PLLを有する患者における、完全奏効(CR)、不完全な骨髄回復を伴う完全奏効(CRi)、部分奏効(PR)又は病状安定(SD)の国立癌研が委託した慢性リンパ球性白血病に関する作業グループ(NCI-WG CLL)の奏効定義を達成する方法であって、ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の有効量を、該患者へ投与することを含む方法を、本明細書に提供する。

【0014】

特定の実施態様において、ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の有効量を、CLL又はT-PLLを有する患者へ投与することを含む、CLL又はT-PLLを治療する方法であって、ここで該治療が、疾患進行の阻害、延長された無増悪期間(TTP)、延長された全生存期間(OS)、延長された無増悪生存期間(PFS)、延長された無事象生存期間、延長された無病生存期間、延長された奏効期間、延長されたリンパ腫-特異的生存期間、及び/又は延長された次治療までの期間の1以上を生じる方法を、本明細書に提供する。

【0015】

一部の実施態様において、ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物は、本明細書に記載された化合物である。

【0016】

本実施態様は、詳細な説明、及び非限定的実施態様を例示することを意図している実施例を参照することによって、より完全に理解することができる。

【発明を実施するための形態】

【0017】

(4. 詳細な説明)

(4.1 定義)

10

20

30

40

50

「アルキル」基は、1~10の炭素原子、典型的には、1~8の炭素、又は一部の実施態様においては、1~6、1~4若しくは2~6の炭素原子を有する、飽和した、部分的に飽和した又は不飽和の、直鎖若しくは分枝の非環式炭化水素である。代表的なアルキル基を挙げると、-メチル、-エチル、-n-プロピル、-n-ブチル、-n-ペンチル及び-n-ヘキシルがあり；一方、飽和分枝アルキルを挙げると、-イソプロピル、-sec-ブチル、-イソブチル、-tert-ブチル、-イソペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、2,3-ジメチルブチルなどがある。不飽和アルキル基の例を挙げると、特に、ビニル、アリル、-CH=CH(CH₃)、-CH=C(CH₃)₂、-C(CH₃)=CH₂、-C(CH₃)=CH(CH₃)、-C(CH₂CH₃)=CH₂、-C(CH₃)₂CH、-C(CH₂CH₃)₂CH、-CH₂C(CH₃)₂CH₂及び-CH₂C(CH₂CH₃)₂CH₂があるが、これらに限定されない。アルキル基は、置換されるか又は非置換であることができる。
特定の実施態様において、本明細書記載のアルキル基が「置換されている」と称される場合、これらは、本明細書記載の例証的化合物及び実施態様において認められるもののような任意の一つ又は複数の置換基、加えてハロゲン(塩素、ヨウ素、臭素又はフッ素)；ヒドロキシル；アルコキシ；アルコキシアルキル；アミノ；アルキルアミノ；カルボキシ；ニトロ；シアノ；チオール；チオエーテル；イミン；イミド；アミジン；グアニジン；エナミン；アミノカルボニル；アシルアミノ；ホスホナト；ホスフィン；チオカルボニル；スルホニル；スルホン；スルホンアミド；ケトン；アルデヒド；エステル；尿素；ウレタン；オキシム；ヒドロキシルアミン；アルコキシアミン；アラルコキシアミン；N-オキシド；ヒドラジン；ヒドラジド；ヒドラゾン；アジド；イソシアナート；イソチオシアナート；シアナート；チオシアナート；B(OH)₂、又は0(アルキル)アミノカルボニルにより、置換されてよい。
10

【0018】

「アルケニル」基は、2~10の炭素原子、典型的には2~8の炭素原子を有し、且つ少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を含む、直鎖又は分枝の非環式炭化水素である。代表的直鎖及び分枝の(C₂-C₈)アルケニルを挙げると、-ビニル、-アリル、-1-ブテニル、-2-ブテニル、-イソブチレン、-1-ペンテニル、-2-ペンテニル、-3-メチル-1-ブテニル、-2-メチル-2-ブテニル、-2,3-ジメチル-2-ブテニル、-1-ヘキセニル、-2-ヘキセニル、-3-ヘキセニル、-1-ヘプテニル、-2-ヘプテニル、-3-ヘプテニル、-1-オクテニル、-2-オクテニル、-3-オクテニルなどがある。アルケニル基の二重結合は、別の不飽和基と共に役されないか又は共役することができる。アルケニル基は、非置換又は置換であることができる。
20

【0019】

「シクロアルキル」基は、任意に1~3のアルキル基で置換され得る单一の環又は複数の縮合環若しくは架橋環を有する、炭素原子3~10の飽和又は部分的に飽和の環状アルキル基である。いくつかの実施態様において、シクロアルキル基は、3~8環員を有するのに対し、他の実施態様においては、環炭素原子の数は、3~5、3~6、又は3~7の範囲である。そのようなシクロアルキル基を例として挙げると、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、1-メチルシクロプロピル、2-メチルシクロペンチル、2-メチルシクロオクチルなどの単環構造、又は例えば、アダマンチルなどの、複数の若しくは架橋した環構造がある。不飽和シクロアルキル基の例を挙げると、特に、シクロヘキセニル、シクロペンテニル、シクロヘキサジエニル、ブタジエニル、ペンタジエニル、ヘキサジエニルなどがある。シクロアルキル基は、置換又は非置換であることができる。そのような置換シクロアルキル基を例として挙げると、シクロヘキサンなどがある。
30

【0020】

「アリール」基は、単環(例えば、フェニル)又は複数の縮合環(例えば、ナフチル又はアントリル)を有する、炭素原子6~14の芳香族炭素環基である。いくつかの実施態様において、アリール基は、炭素6~14を含み、他においては、基の環部分に6~12又は6~10の炭素原子を含む。特定のアリールを挙げると、フェニル、ビフェニル、ナフチルなどがある。アリール基は、置換又は非置換であることができる。また語句「アリール基」に
50

は、縮合芳香族-脂肪族環系（例えば、インダニル、テトラヒドロナフチルなど）などの縮合環を含む基も含まれる。

【0021】

「ヘテロアリール」基は、複素芳香族環系の環原子として、1~4のヘテロ原子を有し、残りの原子は炭素原子である、アリール環系である。いくつかの実施態様において、ヘテロアリール基は、環原子5~6を含み、他においては、基の環部分に6~9又は6~10もの原子を含む。適当なヘテロ原子を挙げると、酸素、硫黄及び窒素がある。特定の実施態様において、ヘテロアリール環系は、単環式又は二環式である。非限定的例を挙げると、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、ピロリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チオフェニル、ベンゾチオフェニル、フラニル、ベンゾフラニル（例えば、イソベンゾフラン-1,3-ジイミン）、インドリル、アザインドリル（例えば、ピロロピリジル又は1H-ピロロ[2,3-b]ピリジル）、インダゾリル、ベンズイミダゾリル（例えば、1H-ベンゾ[d]イミダゾリル）、イミダゾピリジル（例えば、アザベンズイミダゾリル、3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジル又は1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジル）、ピラゾロピリジル、トリアゾロピリジル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、イソオキサゾロピリジル、チアナフタレニル、ブリニル、キサンチニル、アデニニル、グアニニル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、キノキサリニル及びキナゾリニル基などの基があるが、これらに限定されない。

【0022】

「ヘテロシクリル」は、1~4の環炭素原子が独立して、O、S及びNからなる群のヘテロ原子と置き換えられている、芳香族（ヘテロアリールとも呼ばれる。）又は非芳香族シクロアルキルである。いくつかの実施態様において、ヘテロシクリル基は、3~10環員を含むのに対し、他のそのような基は、3~5、3~6又は3~8環員を有する。またヘテロシクリルは、任意の環原子（すなわち、ヘテロシクリル環の任意の炭素原子又はヘテロ原子）で他の基に結合され得る。ヘテロシクロアルキル基は、置換又は非置換ができる。ヘテロシクリル基は、不飽和の、部分的に飽和した及び飽和した環系、例えば、イミダゾリル、イミダゾリニル及びイミダゾリジニル基などを包含する。語句ヘテロシクリルには、縮合芳香族及び非芳香族基、例えば、ベンゾトリアゾリル、2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシニル、及びベンゾ[1,3]ジオキソリルなどを含むものを含む、縮合環種がある。この語句には、限定はされないが、キヌクリジルなど、ヘテロ原子を含む架橋多環式環系も含まれる。ヘテロシクリル基の代表的な例を挙げると、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロフラニル、ジオキソリル、フラニル、チオフェニル、ピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、ピラゾリル、ピラゾリニル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアゾリニル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロピラニル（例えば、テトラヒドロ-2H-ピラニル）、テトラヒドロチオピラニル、オキサチアン、ジオキシル、ジチアニル、ピラニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、ジヒドロピリジル、ジヒドロジチオニル、ホモピペラジニル、キヌクリジル、インドリル、インドリニル、イソインドリル、アザインドリル（ピロロピリジル）、インダゾリル、インドリジニル、ベンゾトリアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンズチアゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾオキサジニル、ベンゾジチイニル、ベンゾオキサチイニル、ベンゾチアジニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾ[1,3]ジオキソリル、ピラゾロピリジル、イミダゾピリジル（アザベンズイミダゾリル；例えば、1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジル又は1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2(3H)-オニル）、トリアゾロピリジル、イソオキサゾロピリジル、ブリニル、キサンチニル、アデニニル、グアニニル、キノリニル、イソキノリニル、キノリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、フタラジニル、ナフチリジニ

ル、ブテリジニル、チアナフタレニル、ジヒドロベンゾチアジニル、ジヒドロベンゾフラン、ジヒドロインドリル、ジヒドロベンゾジオキシニル、テトラヒドロインドリル、テトラヒドロインダゾリル、テトラヒドロベンズイミダゾリル、テトラヒドロベンゾトリアゾリル、テトラヒドロピロロピリジル、テトラヒドロピラゾロピリジル、テトラヒドロイミダゾピリジル、テトラヒドロトリアゾロピリジル、及びテトラヒドロキノリニル基があるが、これらに限定されない。代表的な置換ヘテロシクリル基は、限定はされないが、例えば、下記に記載されるものなどの様々な置換基で、2-、3-、4-、5-若しくは6-位置換された又は二置換されたピリジル又はモルホリニル基など、一置換又は複数置換されていてよい。

【0023】

10

「シクロアルキルアルキル」基は、式：-アルキル-シクロアルキルのラジカル(radical)であり、式中、アルキル及びシクロアルキルは、上に規定されたものである。置換シクロアルキルアルキル基は、基のアルキル部、シクロアルキル部、又はアルキルとシクロアルキル部の両方で置換されてもよい。代表的なシクロアルキルアルキル基を挙げると、シクロペンチルメチル、シクロペンチルエチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシルエチル、及びシクロヘキシルプロピルがあるが、これらに限定されない。代表的な置換シクロアルキルアルキル基は、一置換又は複数置換されていてよい。

【0024】

20

「アラルキル」基は、式：-アルキル-アリールのラジカルであり、式中、アルキル及びアリールは、上に規定されたものである。置換アラルキル基は、基のアルキル部、アリール部、又はアルキルとアリール部の両方で置換されていてよい。代表的なアラルキル基を挙げると、ベンジル及びフェネチル基、並びに4-エチル-インダニルなどの縮合(シクロアルキルアリール)アルキル基があるが、これらに限定されない。

【0025】

30

「ヘテロシクリルアルキル」基は、式：-アルキル-ヘテロシクリルのラジカルであり、式中、アルキル及びヘテロシクリルは、上に規定されたものである。置換ヘテロシクリルアルキル基は、基のアルキル部、ヘテロシクリル部、又はアルキルとヘテロシクリル部の両方で置換されていてよい。代表的なヘテロシクリルアルキル基を挙げると、4-エチル-モルホリニル、4-プロピルモルホリニル、フラン-2-イルメチル、フラン-3-イルメチル、ピルジン-3-イルメチル、(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル、(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル、テトラヒドロフラン-2-イルメチル、テトラヒドロフラン-2-イルエチル、及びインドール-2-イルプロピルがあるが、これらに限定されない。

【0026】

「ハロゲン」は、クロロ、ヨード、ブロモ又はフルオロである。

【0027】

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

【0028】

40

「アルコキシ」基は、-O-(アルキル)であり、式中、アルキルは、上に規定されたものである。

【0029】

「アルコキシアルキル」基は、-(アルキル)-O-(アルキル)であり、式中、アルキルは、上に規定されたものである。

【0030】

「アミン」基は、式：-NH₂のラジカルである。

【0031】

50

「ヒドロキシルアミン」基は、式：-N(R[#])OH又は-NHOHのラジカルであり、式中、R[#]は、本明細書中に規定されている、置換又は非置換のアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル又はヘテロシクリルアルキル基である。

【0032】

「アルコキシアミン」基は、式： $-N(R^{\#})O-$ アルキル又は $-NHO-$ アルキルのラジカルであり、式中、 $R^{\#}$ は上に規定されたものである。

【0033】

「アラルコキシアミン」基は、式： $-N(R^{\#})O-$ アリール又は $-NHO-$ アリールのラジカルであり、式中、 $R^{\#}$ は上に規定されたものである。

【0034】

「アルキルアミン」基は、式： $-NH-$ アルキル又は $-N(\text{アルキル})_2$ のラジカルであり、式中、各アルキルは独立して、上に規定されたものである。

【0035】

「アミノカルボニル」基は、式： $-C(=O)N(R^{\#})_2$ 、 $-C(=O)NH(R^{\#})$ 又は $-C(=O)NH_2$ のラジカルであり、式中、各 $R^{\#}$ は上に規定されたものである。

【0036】

「アシルアミノ」基は、式： $-NHC(=O)(R^{\#})$ 又は $-N(\text{アルキル})C(=O)(R^{\#})$ のラジカルであり、式中、各アルキル及び $R^{\#}$ は独立して、上に規定されたものである。

【0037】

「 $O(\text{アルキル})\text{アミノカルボニル}$ 」基は、式： $-O(\text{アルキル})C(=O)N(R^{\#})_2$ 、 $-O(\text{アルキル})C(=O)NH(R^{\#})$ 、又は $-O(\text{アルキル})C(=O)NH_2$ のラジカルであり、式中、各 $R^{\#}$ は独立して、上に規定されたものである。

【0038】

「 N -オキシド」基は、式： $-N^+-O^-$ のラジカルである。

【0039】

「カルボキシ」基は、式： $-C(=O)OH$ のラジカルである。

【0040】

「ケトン」基は、式： $-C(=O)(R^{\#})$ のラジカルであり、式中、 $R^{\#}$ は上に規定されたものである。

【0041】

「アルデヒド」基は、式： $-CH(=O)$ のラジカルである。

【0042】

「エステル」基は、式： $-C(=O)O(R^{\#})$ 、又は $-OC(=O)(R^{\#})$ のラジカルであり、式中、 $R^{\#}$ は上に規定されたものである。

【0043】

「尿素」基は、式： $-N(\text{アルキル})C(=O)N(R^{\#})_2$ 、 $-N(\text{アルキル})C(=O)NH(R^{\#})$ 、 $-N(\text{アルキル})C(=O)NH_2$ 、 $-NHC(=O)N(R^{\#})_2$ 、 $-NHC(=O)NH(R^{\#})$ 、又は $-NHC(=O)NH_2$ のラジカルであり、式中、各アルキル及び $R^{\#}$ は独立して、上に規定されたものである。

【0044】

「イミン」基は、式： $-N=C(R^{\#})_2$ 、又は $-C(R^{\#})=N(R^{\#})$ のラジカルであり、式中、各 $R^{\#}$ は独立して、上に規定されたものである。

【0045】

「イミド」基は、式： $-C(=O)N(R^{\#})C(=O)(R^{\#})$ 、又は $-N((C=O)(R^{\#}))_2$ のラジカルであり、式中、各 $R^{\#}$ は独立して、上に規定されたものである。

【0046】

「ウレタン」基は、式： $-OC(=O)N(R^{\#})_2$ 、 $-OC(=O)NH(R^{\#})$ 、 $-N(R^{\#})C(=O)O(R^{\#})$ 、又は $-NHC(=O)O(R^{\#})$ のラジカルであり、式中、各 $R^{\#}$ は独立して、上に規定されたものである。

【0047】

「アミジン」基は、式： $-C(=N(R^{\#}))N(R^{\#})_2$ 、 $-C(=N(R^{\#}))NH(R^{\#})$ 、 $-C(=N(R^{\#}))NH_2$ 、 $-C(=N(R^{\#}))N(R^{\#})_2$ 、 $-C(=NH)NH(R^{\#})$ 、 $-C(=NH)NH_2$ 、 $-N=C(R^{\#})N(R^{\#})_2$ 、 $-N=C(R^{\#})NH(R^{\#})$ 、 $-N=C(R^{\#})NH_2$ 、 $-N(R^{\#})C(=N(R^{\#}))=N(R^{\#})$ 、 $-NHC(R^{\#})=N(R^{\#})$ 、 $-N(R^{\#})C(R^{\#})=NH$ 、又は $-NHC(R^{\#})=NH$ のラジカルであり、式中、各 $R^{\#}$ は独立して、上に規定されたものである。

【0048】

10

20

30

40

50

「グアニジン」基は、式： $-N(R^{\#})C(=N(R^{\#}))N(R^{\#})_2$ 、 $-NHC(=N(R^{\#}))N(R^{\#})_2$ 、 $-N(R^{\#})C(=NH)N(R^{\#})_2$ 、 $-N(R^{\#})C(=N(R^{\#}))NH(R^{\#})$ 、 $-N(R^{\#})C(=N(R^{\#}))NH_2$ 、 $-NHC(=NH)N(R^{\#})_2$ 、 $-NHC(=N(R^{\#}))NH(R^{\#})$ 、 $-NHC(=N(R^{\#}))NH_2$ 、 $-NHC(=NH)NH(R^{\#})$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、 $-N=C(N(R^{\#})_2)_2$ 、 $-N=C(NH(R^{\#}))_2$ 、又は $-N=C(NH_2)_2$ のラジカルであり、式中、各 $R^{\#}$ は独立して、上に規定されたものである。

【0049】

「エナミン」基は、式： $-N(R^{\#})C(R^{\#})=C(R^{\#})_2$ 、 $-NHC(R^{\#})=C(R^{\#})_2$ 、 $-C(N(R^{\#})_2)=C(R^{\#})_2$ 、 $-C(NH(R^{\#}))=C(R^{\#})_2$ 、 $-C(NH_2)=C(R^{\#})_2$ 、 $-C(R^{\#})=C(R^{\#})(N(R^{\#})_2)$ 、 $-C(R^{\#})=C(R^{\#})(NH(R^{\#}))$ 、又は $-C(R^{\#})=C(R^{\#})(NH_2)$ のラジカルであり、式中、各 $R^{\#}$ は独立して、上に規定されたものである。

10

【0050】

「オキシム」基は、式： $-C(=NO(R^{\#}))(R^{\#})$ 、 $-C(=NOH)(R^{\#})$ 、 $-CH(=NO(R^{\#}))$ 、又は $-CH(=NOH)$ のラジカルであり、式中、各 $R^{\#}$ は独立して、上に規定されたものである。

【0051】

「ヒドロジド」基は、式： $-C(=O)N(R^{\#})N(R^{\#})_2$ 、 $-C(=O)NHN(R^{\#})_2$ 、 $-C(=O)N(R^{\#})NH(R^{\#})$ 、 $-C(=O)N(R^{\#})NH_2$ 、 $-C(=O)NHNH(R^{\#})_2$ 、又は $-C(=O)NHNH_2$ のラジカルであり、式中、各 $R^{\#}$ は独立して、上に規定されたものである。

【0052】

「ヒドログリジン」基は、式： $-N(R^{\#})N(R^{\#})_2$ 、 $-NHN(R^{\#})_2$ 、 $-N(R^{\#})NH(R^{\#})$ 、 $-N(R^{\#})NH_2$ 、 $-NHNH(R^{\#})_2$ 、又は $-NHNH_2$ のラジカルであり、式中、各 $R^{\#}$ は独立して、上に規定されたものである。

20

【0053】

「ヒドログリゾン」基は、式： $-C(=N-N(R^{\#})_2)(R^{\#})_2$ 、 $-C(=N-NH(R^{\#}))(R^{\#})_2$ 、 $-C(=N-NH_2)(R^{\#})_2$ 、 $-N(R^{\#})(N=C(R^{\#})_2)$ 、又は $-NH(N=C(R^{\#})_2)$ のラジカルであり、式中、各 $R^{\#}$ は独立して、上に規定されたものである。

【0054】

「アジド」基は、式： $-N_3$ のラジカルである。

【0055】

「イソシアナート」基は、式： $-N=C=O$ のラジカルである。

30

【0056】

「イソチオシアナート」基は、式： $-N=C=S$ のラジカルである。

【0057】

「シアナート」基は、式： $-OCN$ のラジカルである。

【0058】

「チオシアナート」基は、式： $-SCN$ のラジカルである。

【0059】

「チオエーテル」基は、式： $-S(R^{\#})$ のラジカルであり、式中、 $R^{\#}$ は、上に規定されたものである。

【0060】

「チオカルボニル」基は、式： $-C(=S)(R^{\#})$ のラジカルであり、式中、 $R^{\#}$ は、上に規定されたものである。

40

【0061】

「スルフィニル」基は、式： $-S(=O)(R^{\#})$ のラジカルであり、式中、 $R^{\#}$ は、上に規定されたものである。

【0062】

「スルホン」基は、式： $-S(=O)_2(R^{\#})$ のラジカルであり、式中、 $R^{\#}$ は、上に規定されたものである。

【0063】

「スルホニルアミノ」基は、式： $-NHSO_2(R^{\#})$ 、又は $-N(アルキル)SO_2(R^{\#})$ のラジカルであり、式中、各アルキル及び $R^{\#}$ は、上に規定されたものである。

50

【0064】

「スルホンアミド」基は、式： $-S(=O)_2N(R^{\#})_2$ 、又は $-S(=O)_2NH(R^{\#})$ 、又は $-S(=O)_2NH_2$ のラジカルであり、式中、各 $R^{\#}$ は独立して、上に規定されたものである。

【0065】

「ホスホナート」基は、式： $-P(=O)(O(R^{\#}))_2$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-OP(=O)(O(R^{\#}))(R^{\#})$ 、又は $-OP(=O)(OH)(R^{\#})$ のラジカルであり、式中、各 $R^{\#}$ は独立して、上に規定されたものである。

【0066】

「ホスフィン」基は、式： $-P(R^{\#})_2$ のラジカルであり、式中、各 $R^{\#}$ は独立して、上に規定されたものである。

10

【0067】

アルキル基を例外として、本明細書中に記載の基が、「置換された」と記載される場合、それらは、任意の適切な一又は複数の置換基で置換され得る。置換基の実例は、本明細書中に開示される例示的化合物及び実施態様に見られるもの、並びにハロゲン（クロロ、ヨード、プロモ又はフルオロ）；アルキル；ヒドロキシリル；アルコキシ；アルコキシアルキル；アミノ；アルキルアミノ；カルボキシ；ニトロ；シアノ；チオール；チオエーテル；イミン；イミド；アミジン；グアニジン；エナミン；アミノカルボニル；アシルアミノ；ホスホナート；ホスフィン；チオカルボニル；スルフィニル；スルホン；スルホンアミド；ケトン；アルデヒド；エステル；尿素；ウレタン；オキシム；ヒドロキシリルアミン；アルコキシアミン；アラルコキシアミン；N-オキシド；ヒドラジン；ヒドラジド；ヒドラゾン；アジド；イソシアナート；イソチオシアナート；シアナート；チオシアナート；酸素（=O）；B(OH)₂、O(アルキル)アミノカルボニル；シクロアルキル（これは、単環式又は縮合若しくは非縮合多環式（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシリル）であってよい。）、又はヘテロシクリル（これは、単環式又は縮合若しくは非縮合多環式（例えば、ピロリジル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル又はチアジニル）であってよい。）；単環式又は縮合若しくは非縮合多環式アリール又はヘテロアリール（例えば、フェニル、ナフチル、ピロリル、インドリル、フラニル、チオフェニル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、キノリニル、イソキノリニル、アクリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチオフェニル又はベンゾフラニル）アリールオキシ；アラルキルオキシ；ヘテロシクリルオキシ；及びヘテロシクリルアルコキシである。

20

【0068】

本明細書中に使用される用語「医薬として許容し得る塩」とは、無機酸及び無機塩基、並びに有機酸及び有機塩基を含む、医薬として許容し得る無毒性の酸又は塩基から製造される塩を指す。ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の適当な医薬として許容し得る塩基付加塩を挙げると、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム及び亜鉛から製造される金属塩、又はリジン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン（N-メチルグルカミン）及びプロカインから製造される有機塩があるが、これらに限定されない。適当な無毒性酸を挙げると、酢酸、アルギン酸、アントラニル酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エテンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、フロ酸、ガラクトロン酸、グルコン酸、グルクロン酸、グルタミン酸、グリコール酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ムチン酸、硝酸、パモ酸、パントテン酸、フェニル酢酸、リン酸、プロピオン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、スルファニル酸、硫酸、酒石酸及びp-トルエンスルホン酸などの無機酸及び有機酸があるが、これらに限定されない。具体的無毒性酸を挙げると、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸及びメタンスルホン酸がある。従って、具体的塩の例には、塩酸塩及びメシル酸塩が含まれる。他のものも当該分野で周知であり、例えば「レミントンの薬科学（Remington's Pharmaceutical Sciences）」第18版、Mack Pu

30

40

50

lishing, Easton PA (1990) 又は Remington の文献 : 「調剤の科学と実践 (The Science and Practice of Pharmacy)」第19版、Mack Publishing, Easton PA (1995) を参照されたい。

【0069】

別に示さない限り、本明細書中に使用される用語「包接体」とは、その中に捕捉されたゲスト分子（例えば、溶媒又は水）を有する空間（例えば、チャネル）を含む結晶格子、又はジヒドロピラジノ-ピラジン化合物がゲスト分子である結晶格子の形態のジヒドロピラジノ-ピラジン化合物又はその塩を意味する。

【0070】

別に示さない限り、本明細書中に使用される用語「溶媒和物」とは、非共有結合性分子間力によって結合した化学量論的な又は非化学量論的な量の溶媒を更に含むジヒドロピラジノ-ピラジン化合物又はその塩を意味する。一実施態様において、溶媒和物は水和物である。

10

【0071】

別に示さない限り、本明細書中に使用される用語「水和物」とは、非共有結合性分子間力によって結合した化学量論的な又は非化学量論的な量の水を更に含むジヒドロピラジノ-ピラジン化合物又はその塩を意味する。

【0072】

別に示さない限り、本明細書中に使用される用語「プロドラッグ」とは、生物学的条件下（インピトロ又はインピボ）で、加水分解、酸化又はその他の方法で反応して、活性化合物、特に、ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物を提供することができるジヒドロピラジノ-ピラジン化合物誘導体を意味する。プロドラッグの例を挙げると、例えば、生体加水分解性アミド、生体加水分解性エステル、生体加水分解性カルバメート、生体加水分解性カルボナート、生体加水分解性ウレイド及び生体加水分解性ホスファート類似体などの、生体加水分解性部位を含むジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の誘導体及び代謝物があるが、これらに限定されない。特定の実施態様において、カルボキシル官能基を有する化合物のプロドラッグは、カルボン酸の低級アルキルエステルである。該カルボン酸エステルは、分子上に存在するいずれかのカルボン酸部位をエステル化することによって都合よく形成される。典型的に、プロドラッグは周知の方法、例えば、「バーガーの医薬品化学と新薬の発見 (Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery)」第6版、(Donald J. Abraham編集、2001, Wiley)、及び「プロドラッグの設計と応用 (Design and Application of Prodrugs)」(H. Bundgaard編集、1985, Harwood Academic Publishers Gmfh)に記載されるものを使用して製造することができる。

20

【0073】

別に示さない限り、本明細書中に使用される用語「立体異性体」又は「立体異性体として純粋な」とは、その化合物の他の立体異性体を実質的に含まない、ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の一立体異性体を意味する。例えば、1つのキラル中心を有する立体異性体として純粋な化合物は、該化合物の反対の鏡像異性体を実質的に含まないことになる。2つのキラル中心を有する立体異性体として純粋な化合物は、該化合物の他のジアステレオマーを実質的に含まない。典型的な立体異性体として純粂な化合物は、約80重量%より多い該化合物の一立体異性体及び約20重量%より少ない該化合物の他の立体異性体、約90重量%より多い該化合物の一立体異性体及び約10重量%より少ない該化合物の他の立体異性体、約95重量%より多い該化合物の一立体異性体及び約5重量%より少ない該化合物の他の立体異性体、又は約97重量%より多い該化合物の一立体異性体及び約3重量%より少ない該化合物の他の立体異性体を含む。ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物はキラル中心を有することができ、且つラセミ化合物、個別の鏡像異性体又はジアステレオマー、及びそれらの混合物として生じ得る。そのような全ての異性体形態は、それらの混合物を含む本明細書中に開示される実施態様内に含まれる。そのようなジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の立体異性体として純粂な形態の使用、並びにこうした形態の混合物の使用は、本明細書中に開示される実施態様によって包含される。例えば、等量又は非等量の特定のジ

30

40

50

ヒドロピラジノ-ピラジン化合物の鏡像異性体を含む混合物を、本明細書中に開示される方法及び組成物に使用することができる。これらの異性体は、不斉合成されるか、又はキラルカラム若しくはキラル分割剤などの標準的な技術を使用して分割され得る。例えば、Jacques, J. らの文献、「鏡像異性体、ラセミ体及び分割 (Enantiomers, Racemates and Resolutions)」(Wiley-Interscience, New York, 1981) ; Wilen, S. H. らの文献、*Tetrahedron* 33:2725 (1977) ; Eliel, E. L. の文献、「炭素化合物の立体化学 (Stereochemistry of Carbon Compounds)」(McGraw-Hill, NY, 1962) ; 及び Wilen, S. H. の文献、「分割剤及び光学分割の表 (Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions)」p.268 (E.L. Eliel編集、Univ.of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972) を参照されたい。

10

【0074】

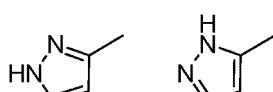
また、ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物は、E及びZ異性体又はそれらの混合物、並びにシス及びトランス異性体又はそれらの混合物を含み得ることに留意すべきである。特定の実施態様において、ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物は、シス又はトランス異性体のいずれかとして単離される。別の実施態様において、ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物は、シス及びトランス異性体の混合物である。

【0075】

「互変異性体」は、互いに平衡にある化合物の異性体形態を指す。該異性体形態の濃度は、化合物が見出される環境によって決定し、例えば、該化合物が固体であるか、又は有機溶液若しくは水溶液中にあるのかどうかに応じて異なり得る。例えば、水溶液において、ピラゾールは下記の異性体形態を示し、これらは、互いに互変異性体と呼ばれる：

20

【化1】



。

【0076】

当業者には容易に理解されるように、多種多様な官能基及び他の構造が、互変異性を示すことができ、且つジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の全ての互変異性体は、本発明の範囲内にある。

30

【0077】

ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物は、1以上の原子で非天然の比率の原子の同位体を含むことができることに留意すべきである。例えば、該化合物は、放射性同位元素、例えば、トリチウム (^3H)、ヨウ素-125 (^{125}I)、硫黄-35 (^{35}S) 又は炭素-14 (^{14}C) などで放射標識することができるか、又は重水素 (^2H)、炭素-13 (^{13}C) 又は窒素-15 (^{15}N) などによって同位体的に濃縮することができる。本明細書中に使用される「アイソトポログ (isotopologue)」は、同位体的に濃縮された化合物である。用語「同位体的に濃縮された」とは、その原子の天然の同位体組成以外の同位体組成を有する原子を指す。「同位体的に濃縮された」とはまた、その原子の天然の同位体組成以外の同位体組成を有する少なくとも1つの原子を含んでいる化合物を指す。用語「同位体組成」とは、所与の原子に存在する各同位体の量を指す。放射標識され、同位体的に濃縮された化合物は、治療薬 (例えば、癌及び炎症の治療薬)、研究用試薬 (例えば、結合アッセイ試薬)、及び診断薬 (例えば、インビボ用造影剤) として有用である。本明細書中に記載されるジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の全ての同位体変種は、放射性であるか否かにかかわらず、本明細書中に提供される実施態様の範囲内に包含されることを意図する。一部の実施態様においては、ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物のアイソトポログを提供し、例えば、該アイソトポログは、重水素、炭素-13又は窒素-15濃縮されたジヒドロピラジノ-ピラジン化合物である。

40

【0078】

描かれた構造とその構造の名称の間に齟齬が存在する場合は、描かれた構造により重き

50

をおくべきであることは、留意すべきである。

【 0 0 7 9 】

B-細胞障害性慢性リンパ球性白血病 / 小リンパ球性リンパ腫(CLL/SLL)は、血液 / 骨髄の関与(CLL)、対、リンパ節の関与(SLL)の程度に差がある同じ疾患プロセスのスペクトルの二つの終点を表している。慢性リンパ球性白血病は、米国における最も一般的な白血病であり、且つ典型的には、CD5+、CD23+、CD10-、CD19+、CD20 dim、slg dim、及びサイクリンD1-(後者は、マントル細胞リンパ腫由来の際立った特徴を示している)としての免疫表現型的に特徴づけられる。

【 0 0 8 0 】

T細胞-前リンパ球性白血病(T-PLL)は、攻撃的拳動を伴い、血液、骨髄、リンパ節、肝臓、脾臓、及び皮膚の関与に偏った、成熟T-細胞白血病である。T-PLLは、年齢30歳以上の成人が主に罹患する、非常に稀な白血病である。これは、成人における全ての小リンパ球性白血病の2%を占める。T-PLLは、成熟(胸腺後)T-リンパ球の免疫表現型を有し、この新生細胞は典型的には、汎-T細胞抗原CD2、CD3、及びCD7について陽性であり、TdT及びCD1aについて陰性である。免疫表現型CD4+/CD8-は症例の60%に存在し、CD4+/CD8+免疫表現型は症例の25%に、及びCD4-/CD8+免疫表現型は症例の15%に存在する。

10

【 0 0 8 1 】

本明細書において使用される用語「ATM」とは、DNA二本鎖切断により動員され且つ活性化される、血管拡張性失調症変異(ATM)、セリン/トレオニンプロテインキナーゼをいう。ATMは、DNA損傷のチェックポイントの活性化を開始するいくつかの重要なタンパク質をリン酸化し、これは細胞周期の停止、DNA修復又はアポトーシスにつながる。p53、CHK2及びH2AXを含むこれらの標的のいくつかは、腫瘍抑制因子である。ATM遺伝子は、3056個のアミノ酸からなる、350kDaタンパク質をコードしている。

20

【 0 0 8 2 】

本明細書において使用される用語「11qの欠失」又は「del11q22」とは、腫瘍細胞内のATM遺伝子を含む第11染色体長腕の全て又は一部の欠失をいう。

【 0 0 8 3 】

本明細書中に使用される「治療すること」は、CLL若しくはT-PLL、又はそれらの症状の全部若しくは一部の軽減、又はCLL若しくはT-PLL又はそれらの症状の更なる進行若しくは悪化の遅延若しくは停止を意味する。一部の実施態様において、CLLは、染色体11qの全て又は一部の欠失、ATMをコードしている遺伝子の喪失又は変異(二対立遺伝子ATM変異を含む)、ATM発現又は機能の喪失、IgVHの変異、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53の変異、機能障害性p53又はZap-70陽性により特徴づけられるCLLである。他の実施態様において、CLLは、CLLの小リンパ球性リンパ腫(SLL)変種として特徴づけられる。一部の実施態様において、CLLは、染色体11qの全て又は一部の欠失により特徴づけられる。他の実施態様において、CLLは、染色体11q22の欠失により特徴づけられる。別に、CLLは、ATMをコードしている遺伝子の喪失又は変異により特徴づけられる。更に別に、CLLは、ATM発現又は機能の喪失により特徴づけられる。一部の実施態様において、T-PLLは、染色体11qの全て又は一部の欠失、ATMをコードしている遺伝子の喪失又は変異(二対立遺伝子ATM変異を含む)、ATM発現又は機能の喪失、IgVHの変異、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53の変異、機能障害性p53若しくはZap-70陽性により特徴づけられる。一部の実施態様において、T-PLLは、染色体11qの全て又は一部の欠失により特徴づけられる。他の実施態様において、T-PLLは、染色体11q22の欠失により特徴づけられる。別に、T-PLLは、ATMをコードしている遺伝子の喪失若しくは変異により特徴づけられる。更に別に、T-PLLは、ATM発現若しくは機能の喪失により特徴づけられる。

30

【 0 0 8 4 】

本明細書において使用される「予防」は、CLL又はT-PLLの全体又は一部の開始、再発又は伝播の予防を意味する。一部の実施態様において、CLLは、染色体11qの全て若しくは一部の欠失、ATMをコードしている遺伝子の喪失又は変異(二対立遺伝子ATM変異を含む)、ATM発現又は機能の喪失、IgVHの変異、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53の変異、機能障害

40

50

性p53若しくはZap-70陽性により特徴づけられるCLLである。一部の実施態様において、CLLは、染色体11qの全て又は一部の欠失により特徴づけられる。他の実施態様において、CLLは、染色体11q22の欠失により特徴づけられる。別に、CLLは、ATMをコードしている遺伝子の喪失又は変異により特徴づけられる。更に別に、CLLは、ATM発現又は機能の喪失により特徴づけられる。一部の実施態様において、T-PLLは、染色体11qの全て又は一部の欠失、ATMをコードしている遺伝子の喪失又は変異(二対立遺伝子ATM変異を含む)、ATM発現又は機能の喪失、IgVHの変異、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53の変異、機能障害性p53若しくはZap-70陽性により特徴づけられる。一部の実施態様において、T-PLLは、染色体11qの全て又は一部の欠失により特徴づけられる。他の実施態様において、T-PLLは、染色体11q22の欠失により特徴づけられる。別に、T-PLLは、ATMをコードしている遺伝子の喪失若しくは変異により特徴づけられる。更に別に、T-PLLは、ATM発現若しくは機能の喪失により特徴づけられる。

【 0 0 8 5 】

ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物に結びつけた用語「有効量」とは、CLL又はT-PLLに関連する症状の全部若しくは一部を軽減すること、又はそれらの症状の更なる進行若しくは悪化を遅らせること若しくは停止させること、或いはCLL又はT-PLLの治療又は予防を可能にする量を意味する。例えば、医薬組成物中のジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の有効量は、所望の効果を発揮するであろうレベルとすることが可能；例えば、経口及び非経口投与の両方についての単位用量において、対象の体重1kg当たり約0.005mg～患者の体重1kg当たり約100mgとすることができる。当業者には明らかであるように、有効量の本明細書中に記載のジヒドロピラジノ-ピラジン化合物は、治療されている適応症の重症度によって変化し得ることが予想される。一部の実施態様において、CLLは、染色体11qの全て又は一部の欠失により特徴づけられる。他の実施態様において、CLLは、染色体11q22の欠失により特徴づけられる。別に、CLLは、ATMをコードしている遺伝子の喪失又は変異(二対立遺伝子ATM変異を含む)により特徴づけられる。更に別に、CLLは、ATM発現又は機能の喪失により特徴づけられる。一部の実施態様において、T-PLLは、染色体11qの全て又は一部の欠失により特徴づけられる。他の実施態様において、T-PLLは、染色体11q22の欠失により特徴づけられる。別に、T-PLLは、ATMをコードしている遺伝子の喪失若しくは変異(二対立遺伝子ATM変異を含む)により特徴づけられる。更に別に、T-PLLは、ATM発現若しくは機能の喪失により特徴づけられる。

【 0 0 8 6 】

本明細書において使用される用語「患者」及び「対象」とは、限定はされないが、動物、例えば、雌ウシ、サル、ウマ、ヒツジ、ブタ、ニワトリ、シチメンチョウ、ウズラ、ネコ、イヌ、マウス、ラット、ウサギ、又はモルモットなどを含む動物、一実施態様においては、哺乳動物、別の実施態様においては、ヒトを含む。一実施態様において、「患者」又は「対象」は、CLL又はT-PLLを有するヒトである。一実施態様において、患者は、標準の癌治療時に進行している(又は忍容することができない)対象、又は標準の癌治療が存在しない対象を含む、組織学的又は細胞学的に確認されたCLL又はT-PLLを有するヒトである。一実施態様において、患者は、CLL又はT-PLLを有するヒトである。一実施態様において、患者は、染色体11qの全て又は一部の欠失により特徴づけられるCLL又はT-PLLを有するヒトである。他の実施態様において、CLL又はT-PLLは、染色体11q22の欠失により特徴づけられる。別に、CLL又はT-PLLは、ATMをコードしている遺伝子の喪失又は変異(二対立遺伝子ATM変異を含む)により特徴づけられる。更に別に、CLL又はT-PLLは、ATM発現又は機能の喪失により特徴づけられる。一実施態様において、患者は、蛍光インサイチュハイブリダイゼーション(FISH)又は遺伝子配列決定により測定される、染色体11qの全て又は一部の欠失により特徴づけられるCLL又はT-PLLを有するヒトである。別の実施態様において、患者は、FISHにより測定される、ATMをコードしている遺伝子の喪失により特徴づけられるCLL又はT-PLLを有するヒトである。別の実施態様において、患者は、遺伝子配列決定により測定される、ATMをコードしている遺伝子の変異により特徴づけられるCLL又はT-PLLを有するヒトである。別の実施態様において、患者は、免疫組織化学(IHC)又はウェスタ

10

20

30

40

50

ンプロットにより測定される、ATM発現の喪失により特徴づけられるCLL又はT-PLLを有するヒトである。別の実施態様において、患者は、遺伝子配列決定により測定される、変異に起因するATM機能の喪失により特徴づけられるCLL又はT-PLLを有するヒトである。一実施態様において、患者は、染色体11qの全て若しくは一部の欠失、ATMをコードしている遺伝子の喪失又は変異(二対立遺伝子変異を含む)、ATM発現又は機能の喪失、IgVHの変異、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53の変異、機能障害性p53若しくはZap-70陽性により特徴づけられるCLL又はT-PLLを有するヒトである。

【 0 0 8 7 】

特定の実施態様において、CLL又はT-PLLの治療は、ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物による治療前、治療中及び／又は治療後の、循環血細胞及び／又は皮膚生検標本中の、S6 RP、4E-BP1及び／又はAKTのリン酸化の阻害により評価することができる。他の実施態様において、CLL又はT-PLLの治療は、ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物による治療前、治療中及び／又は治療後の、DNA損傷経路のバイオマーカーとしてのpDNA-PK S2056の量の評価によるなどの、皮膚試料及び／又は腫瘍生検標本／吸引液中のDNA-PK活性の阻害により評価することができる。一実施態様において、皮膚試料は、UV光により照射される。極端には、完全な阻害は、予防又は化学的予防として本明細書において言及される。この文脈において、用語「予防」は、臨床上明白なCLL又はT-PLLの一緒の開始を予防すること、又はCLL若しくはT-PLLの一緒の前臨床的に明白な段階の開始を予防すること、又はCLL又はT-PLLの前臨床的に明白な段階の開始を予防することのいずれかを含む。

【 0 0 8 8 】

特定の実施態様において、CLL又はT-PLLの治療は、以下に示す奏効及び評価項目の定義を使用し、悪性リンパ腫に関する国際研究班の判定基準(IWC)により評価することができる(Cheson BD、Pfistner B、Juwaid, MEらの文献、「改訂版悪性リンパ腫奏効判定基準(Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma)」、J. Clin. Oncol: 2007: (25) 579-586を参照されたい)：

10

20

【表1】

奏効	定義	節腫瘤	脾臓、肝臓	骨髄
CR	全病変証拠の消失	(a)高いFDG-集積、又は治療前にPET陽性；PET陰性であっても任意のサイズの腫瘤残存。 (b)可変性の高いFDG-集積、又はPET陰性；陰性；CTにおいて正常サイズへの退縮	触知しない結節の消失	反復生検で浸潤所見の消失；形態学的に不確定の場合は、免疫組織化学的に陰性
PR	測定可能病変の退縮且つ新病変なし	最大6つの巨大主要腫瘤のSPDの50%以上の減少；他の節のサイズの増加なし (a)高いFDG-集積、又は治療前のPET陽性；予め関与した部位における1以上のPET陽性 (b)可変性の高いFDG-集積、又はPET陰性；CTにおける退縮	結節のSPDの50%以上の減少(最大横径の単独結節について)；肝脾サイズの増加なし	治療前の陽性とは無関係；細胞型を特定しておく
SD	CR/PR又はPDの定義に満たない	(a)高いFDG-集積、又は治療前のPET陽性；その病変部位ではPET陽性であるが、CT又はPETで新病変は認めない (b)可変性の高いFDG-集積又はPET陰性；CTにおいて既存病変のサイズ変化なし		
PD又は疾患再燃	新病変、又は最小点からの予め関与した部位の50%以上の増大	短長径にかかわらず1.5cm以上の新病変の出現、2以上の節のSPDの50%以上の増大、又は短径で1cm以上の予め確定された節の最大径の50%以上の増大。 高いFDG-集積リンパ腫又は治療前にPET陽性の場合は、PET陽性病変の出現	既存病変のSPDの最下点からの50%以上の増大	新病変或いは再燃の出現

【0089】

略語：CR、完全寛解；FDG、[¹⁸F]フルオロデオキシグルコース；PET、ポジトロン放出断層撮影；CT、コンピュータ断層撮影法；PR、部分寛解；SPD、病変径の合計；SD、病状安定；PD、進行性疾患。

【表2】

評価項目	患者	定義	測定開始
主要評価項目	全員	何らかの原因による死亡	試験登録時
	全員	何らかの原因による疾患進行又は死亡	試験登録時
副次的評価項目	全員	何らかの原因による治療失敗又は死亡	試験登録時
	全員	リンパ腫による進行又は死亡までの時間	試験登録時
無病生存期間	CR	リンパ腫又は治療の急性毒性による再燃又は死亡までの時間	反応の記載時
奏効期間	CR又はPR	再燃又は進行までの時間	反応の記載時
リンパ腫-特異的生存期間	全員	リンパ腫による死亡までの時間	試験登録時
次の治療までの期間	全員	新規治療までの時間	一次治療の終了時

略語：CR：完全寛解；PR：部分寛解

【0090】

特定の実施態様において、CLL又はT-PLLの治療は、本明細書に示した奏効及び評価項目の定義、特に以下を用い、CLLに関する国際研究班指針により評価することができる(Hallek M、Cheson BD、Catovsky Dらの文献、「慢性リンパ球性白血病の診断及び治療に関する指針：最新版1996年国立癌研作業グループ指針の慢性リンパ球性白血病に関する国際研究班の報告(Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International-Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines)」、Blood, 2008 ; (111) 12: 5446-5456を参照されたい)：

10

20

30

【表3】

パラメータ	CR	PR	PD	
グループA				
リンパ節腫脹症 [†]	なし > 1.5 cm	≥ 50% 減少	≥ 50% 増加	
肝腫大	なし	≥ 50% 減少	≥ 50% 増加	
脾腫	なし	≥ 50% 減少	≥ 50% 増加	
血中リンパ球	< 4000/μL	ベースラインからの ≥ 50% の減少	ベースラインを上回る ≥ 50% の増加	10
骨髓 [‡]	正常細胞、<30% リンパ球、B- リンパ球結節なし、 低骨髓細胞は、 CRiを規定する(5.1.6).	骨髓浸潤の 50%の減少、又は B-リンパ球結節		
グループB				
血小板数	> 100 000/μL	> 100 000/μL 又は ベースラインを上回る ≥ 50% の増加	CLLに随伴する ベースラインからの ≥ 50% の減少	20
ヘモグロビン	> 11.0 g/dL	> 11 g/dL 又は ベースラインを上回る ≥ 50% の増加	CLLに随伴する ベースラインからの ≥ 2 g/dL の減少	
好中球 [‡]	> 1500/μL	> 1500/μL 又は ベースラインを上回る ≥ 50% の改善		30

グループA判定基準は、腫瘍量を定義し；グループB判定基準は、造血系(又は骨髓)の機能を定義する。CR(完全寛解)：全ての判定基準に、合致しなくてはならず、且つ患者は、疾患-関連の全身症状を欠いていなくてはならない；PR(部分寛解)：グループAの判定基準の少なくとも2つとグループBの判定基準の1つに合致しなくてはならない；SD：進行性疾患(PD)が存在せず、少なくともPRを達成することはできない；PD：上記グループA又はグループBの判定基準の少なくとも1つに合致しなくてはならない。複数のリンパ節の生成物の合計(臨床試験におけるCT走査、又は一般外来における理学的検査により評価)。これらのパラメータは、一部の奏効分類とは無関係である。

【0091】

一実施態様において、CLL又はT-PLLの評価項目は、臨床的有用性の証拠である。臨床的有用性は、生活の質の改善、又は患者症状、輸血の必要性、頻繁な感染症若しくは他のパラメータの減少を反映してよい。CLL-又はT-PLL-関連症状の再出現又は進行までの時間も、この評価項目として使用することができる。

【0092】

特定の実施態様において、CLL又はT-PLLの治療は、TORキナーゼ阻害剤、例えばジヒドロピラジノ-ピラジン化合物による治療前、治療中及び/又は治療後の、循環血及び/又は腫瘍の細胞、及び/又は皮膚生検標本若しくは腫瘍生検標本/吸引液中の、S6RP、4E-BP1、AKT及び/又はDNA-PKのリン酸化の阻害により評価することができる。例えば、S6RP、4E-BP1、AKT及び/又はDNA-PKのリン酸化の阻害は、B-細胞、T-細胞及び/又は単球にお

いて評価される。

【0093】

他の実施態様において、CLL又はT-PLLの治療は、DNA損傷経路のバイオマーカーとしてのpDNA-PK S2056の量の評価によるなど、TORキナーゼ阻害剤、例えばジヒドロピラジノ-ピラジン化合物による治療前、治療中及び／又は治療後の、皮膚試料及び／又は腫瘍生検標本／吸引液中のDNA-PK活性の阻害により評価することができる。一実施態様において、皮膚試料は、UV光により照射される。

【0094】

極端には、完全な阻害は、予防又は化学的予防として本明細書において言及される。この文脈において、用語「予防」は、臨床上明白なCLL又はT-PLLの一緒の開始を予防すること、又はCLL又はT-PLLの前臨床的に明白な段階の開始を予防することのいずれかを含む。この定義により、悪性細胞への悪性転換の予防、或いは前悪性細胞の悪性細胞への進行の停止若しくは逆行が包含されることも意図される。これは、CLL又はT-PLL発症のリスクのある患者の予防的治療を含む。

【図面の簡単な説明】

【0095】

(4.2 図面の簡単な説明)

【図1A】図1Aは、CLL細胞に対する化合物1及びエトポシドの毒性を提供する。

【0096】

【図1B】図1Bは、ATM-欠損CLL細胞に対する化合物1及びエトポシドの毒性を提供する。

【0097】

【図2A】図2Aは、IgVH-変異型CLLに対するアポトーシスの誘導により測定した、化合物1の毒性を提供する。

【0098】

【図2B】図2Bは、IgVH-非変異型CLLに対するアポトーシスの誘導により測定した、化合物1の毒性を提供する。

【0099】

【図2C】図2Cは、機能障害性p53のCLLに対するアポトーシスの誘導により測定した、化合物1の毒性を提供する。

【0100】

【図2D】図2Dは、ATM-変異型CLLに対するアポトーシスの誘導により測定した、化合物1の毒性を提供する。

【0101】

【図2E】図2Eは、IgVH-変異型CLLに対するアポトーシスの誘導により測定した、化合物1の毒性を提供する。

【0102】

【図2F】図2Fは、IgVH-非変異型CLLに対するアポトーシスの誘導により測定した、化合物1の毒性を提供する。

【0103】

【図2G】図2Gは、ATM変異型CLLに対するアポトーシスの誘導により測定した、化合物1の毒性を提供する。

【0104】

【図2H】図2Hは、機能障害性p53のCLLに対するアポトーシスの誘導により測定した、化合物1の毒性を提供する。

【0105】

【図3】図3：化合物1-誘導した細胞毒性は、p53非依存性及びカスパーゼ依存性である。

A) 1 μMの化合物1で24時間処理又は非処理のCLL細胞におけるプロ-/抗-アポトーシスメディエーターのmRNAレベルを、RT-MLPAにより測定した(右側パネル)。陽性対照として、CLL細胞を、5Gyで照射した(左側パネル)。B) CLL細胞は、20 μM QvD又は5mM NACと共に、及び漸増濃度の化合物1と共に48時間培養した。アポトーシスレベルは、DiOC6/PI染色を

10

20

30

40

50

用いる、フローにより測定し、且つ比アポトーシスを計算した。結果は平均 \pm SEMで示している。

【0106】

【図4】図4: 1 μ M化合物1で予め処理したCLL細胞を、IgMにより刺激し、フィプロネクチン-コートされた表面に接着させた(n = 5)。グラフは、正規化された平均 \pm SEMとして表した(100% = 阻害剤なしで刺激された細胞)。*0.01 P < 0.05 ; **0.001 P < 0.01(対応のある一試料T検定)(n = 5)。

【0107】

【図5】図5: 化合物1によるmTOR経路のブロック。A) CLL細胞を、1 μ M化合物1の存在又は非存在下で、2時間培養した。タンパク質溶解液を、ホスホ-S6について、及び装加対照についてアクチンをプロービングした。分析した合計5つのうちの、3つの代表的CLL試料からのプロットを示している。B) CLL細胞は、100、500又は1000nMの化合物1の存在又は非存在下で、3T3細胞又はCD40L-発現している3T3細胞において72時間培養した。プロットは、p-Akt(Thr308)、p-Akt(Ser473)、p-S6、p-4EBP1について、及び装加対照についてアクチンをプロービングした。分析した合計4つのうちの、2つの代表的CLL試料からのプロットを示している。

10

【0108】

【図6】図6: 化合物1は、CLL細胞のCD40-媒介性活性化をブロックする。CLL細胞は、CD40Lを発現している線維芽細胞上で、1 μ Mの化合物1の存在又は非存在下で、3日間培養した。A,B) 芽細胞形成を、FACS分析により評価し、結果は、平均 \pm SEMとして示している。*0.01 P < 0.05 ; **0.001 P < 0.01 ; ***P < 0.001(対応のある一試料T検定)。C) CLL細胞は、フローサイトメトリーにより、CD95(Fas)、CD44、CD54(ICAM)及びCD58(LFA-3)の表面発現について試験した。結果は、平均 \pm SEMとして示している(n = 6)。

20

【0109】

【図7】図7: CLL細胞を、CD40Lを発現している線維芽細胞上で、1 μ Mの化合物1で同時処理しながら、3日間培養した。A) アポトーシスは、DiOC6/PI染色により評価し、結果は、平均 \pm SEMとして示している(n = 7)。*0.01 P < 0.05 ; **0.001 P < 0.01 ; ***P < 0.001(対応のあるT検定)。B) 3日後、フルダラビン感受度アッセイを行った。アポトーシスは、DiOC6/PI染色により評価し、比アポトーシスは、平均 \pm SEMとして示した(n = 7)。*0.01 P < 0.05 ; **0.001 P < 0.01(対応のあるT検定)。C) CLL細胞のプロ-/-抗-アポトーシスメディエーターのmRNAレベルを、RT-MLPAにより測定した(n = 6)。D) タンパク質溶解液を、Bimについて、及び装加対照についてアクチンを、プロービングした。分析した合計4つのうちの、2つの代表的CLL試料からのプロットを示している。

30

【0110】

【図8】図8: 化合物1は、CLL細胞の増殖を完全にブロックする。A) CFSE標識したCLL細胞は、CD40Lを発現している線維芽細胞において、IL-21を含むか(青線)又は含まず(赤線)に、1 μ M化合物1により同時処理しながら(緑線)、培養した。4日後、CFSEを、FACSにより測定した。結果は、2名の患者に関する代表的ヒストグラムで示している。B) 分裂指數は、FlowJoプログラムにより計算した。結果は、平均 \pm SEMとして示している(n = 11)。*0.01 P < 0.05 ; **0.001 P < 0.01(対応のあるT検定)。

40

【0111】

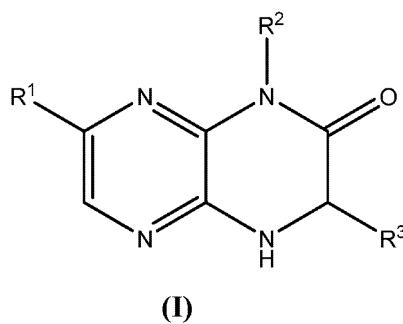
(4.3 ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物)

本明細書に提供する化合物は、一般に「ジヒドロピラジノ-ピラジン」又は「ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物」と称される、TORキナーゼ阻害剤である。一態様において、TORキナーゼ阻害剤は、ラバマイシン又はラバマイシン類似体(ラバログ)を含まない。

【0112】

一実施態様において、ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物は、下記式(I)を有する化合物、並びにそれらの医薬として許容し得る塩、包接体、溶媒和物、立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、代謝物及びアイソトポログを含み：

【化2】



10

(式中：

R^1 は、置換若しくは非置換の C_{1-8} アルキル、置換若しくは非置換のアリール、置換若しくは非置換のシクロアルキル、置換若しくは非置換のヘテロシクリル、又は置換若しくは非置換のヘテロシクリルアルキルであり；

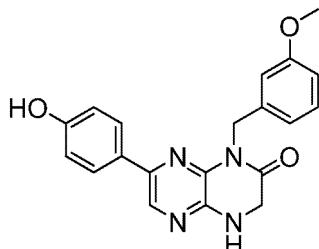
R^2 は、H、置換若しくは非置換の C_{1-8} アルキル、置換若しくは非置換のシクロアルキル、置換若しくは非置換のヘテロシクリル、置換若しくは非置換のヘテロシクリルアルキル、置換若しくは非置換のアラルキル、又は置換若しくは非置換のシクロアルキルアルキルであり；

R^3 は、H、又は置換若しくは非置換の C_{1-8} アルキルである。)、

ここで特定の実施態様において、ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物は、以下に描かれた7-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(3-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンを含まない：

20

【化3】



30

。

【0113】

式(I)の化合物の一部の実施態様において、 R^1 は、置換若しくは非置換のアリール又は置換若しくは非置換のヘテロアリールである。例えば、 R^1 は、各々任意に置換された、フェニル、ピリジル、ピリミジル、ベンズイミダゾリル、1H-ピロ口[2,3-b]ピリジル、インダゾリル、インドリル、1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジル、1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2(3H)-オンイル、3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジル、又はピラゾリルである。一部の実施態様において、 R^1 は、置換又は非置換の C_{1-8} アルキル(例えばメチル)、置換又は非置換のヘテロシクリル(例えば置換又は非置換のトリアゾリル又はピラゾリル)、アミノカルボニル、ハロゲン(例えばフッ素)、シアノ、ヒドロキシアルキル及びヒドロキシからなる群から独立して選択される1以上の置換基により置換されたフェニルである。他の実施態様において、 R^1 は、置換又は非置換の C_{1-8} アルキル(例えばメチル)、置換又は非置換のヘテロシクリル(例えば置換又は非置換のトリアゾリル)、ハロゲン、アミノカルボニル、シアノ、ヒドロキシアルキル(例えばヒドロキシプロピル)、-OR、及び-NR₂からなる群から独立して選択される1以上の置換基により置換されたピリジルであり、ここで各Rは、独立してH、又は置換若しくは非置換の C_{1-4} アルキルである。一部の実施態様において、 R^1 は、置換又は非置換の C_{1-8} アルキル、及び-NR₂からなる群から独立して選択される1以上の置換基により任意に置換された1H-ピロ口[2,3-b]ピリジル又はベンズイミダゾリルであり、ここでRは、独立してH、又は置換若しくは非置換の C_{1-4} アルキルである。

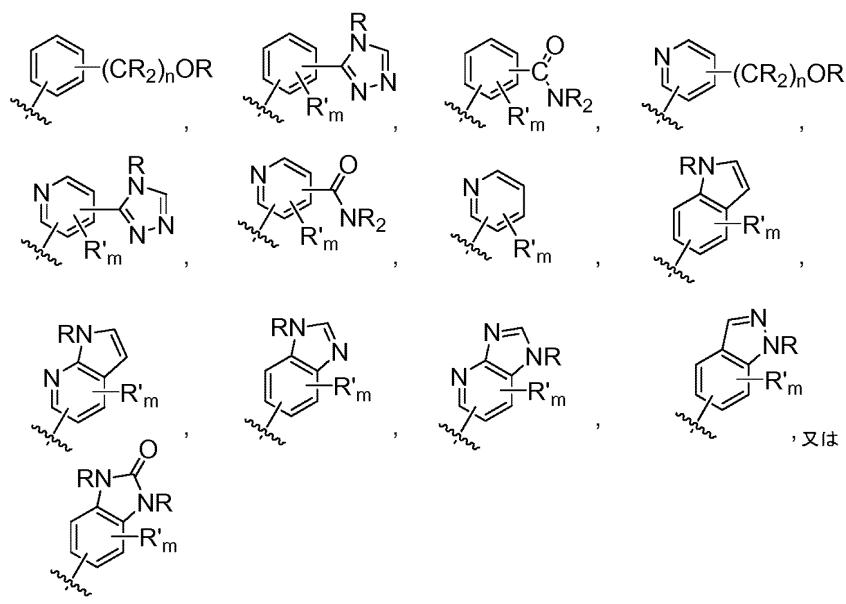
40

【0114】

50

一部の実施態様において、R¹は：

【化 4】

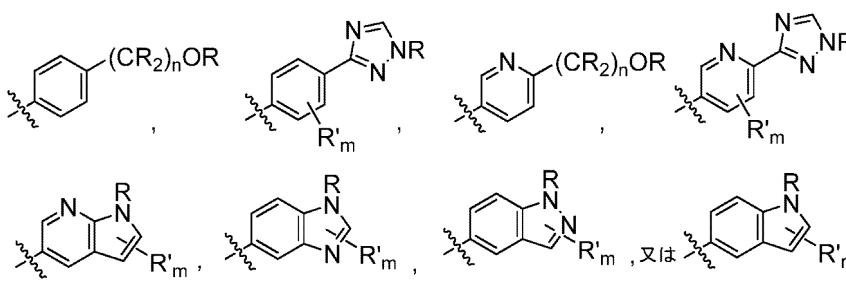


であり、ここで、Rは、各出現において、独立してH、又は置換若しくは非置換のC₁₋₄アルキル(例えばメチル)であり；R'は、各出現において、独立して置換若しくは非置換のC₁₋₄アルキル(例えばメチル)、ハロゲン(例えばフルオロ)、シアノ、-OR、若しくは-NR₂であり；mは、0-3であり；並びに、nは、0-3である。当業者により、置換基R'のいずれかは、縮合環系の任意の環の任意の好適な原子に結合され得ることは、理解されるであろう。

【 0 1 1 5 】

式(1)の化合物の一部の実施態様において、R¹は：

【化 5 】



であり、ここで、Rは、各出現において、独立してH、又は置換若しくは非置換のC₁₋₄アルキルであり；R'は、各出現において、独立して置換若しくは非置換のC₁₋₄アルキル、ハロゲン、シアノ、-OR、又は-NR₂であり；mは、0-3であり；並びに、nは、0-3である。

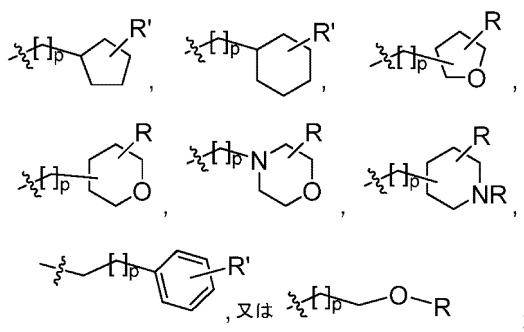
【 0 1 1 6 】

式(I)の化合物の一部の実施態様において、R²は、H、置換若しくは非置換のC₁₋₈アルキル、置換若しくは非置換のシクロアルキル、置換若しくは非置換のヘテロシクリル、置換若しくは非置換のC₁₋₄アルキル-ヘテロシクリル、置換若しくは非置換のC₁₋₄アルキル-アリール、又は置換若しくは非置換のC₁₋₄アルキル-シクロアルキルである。例えば、R²は、各々任意に置換された、H、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、(C₁₋₄アルキル)-フェニル、(C₁₋₄アルキル)-シクロプロピル、(C₁₋₄アルキル)-シクロブチル、(C₁₋₄アルキル)-シクロペンチル、(C₁₋₄アルキル)-シクロヘキシル、(C₁₋₄アルキル)-ピロリジル、(C₁₋₄アルキル)-ピペリジル、(C₁₋₄アルキル)-ピペラジニル、(C₁₋₄アルキル)-モルホリニル、(C₁₋₄アルキル)-テトラヒドロフラニル、又は(C₁₋₄アルキル)-テトラヒドロピラニルである。

【0117】

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

【化6】



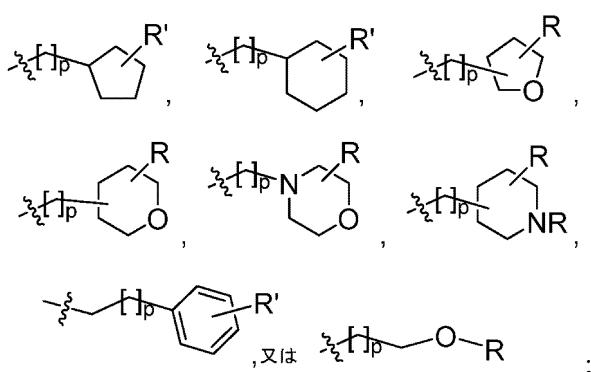
10

であり、ここでRは、各出現において、独立してH、又は置換若しくは非置換のC₁₋₄アルキル(例えばメチル)であり；R'は、各出現において、独立してH、-OR、シアノ、又は置換若しくは非置換のC₁₋₄アルキル(例えばメチル)であり；並びに、pは、0-3である。

【0118】

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

【化7】



20

であり、ここでRは、各出現において、独立してH、又は置換若しくは非置換のC₁₋₂アルキルであり；R'は、各出現において、独立してH、-OR、シアノ、又は置換若しくは非置換のC₁₋₂アルキルであり；並びに、pは、0-1である。

【0119】

式(I)の化合物の他の実施態様において、R³はHである。

【0120】

一部の本明細書記載のそのような実施態様において、R¹は、置換若しくは非置換のアリール、又は置換若しくは非置換のヘテロアリールである。例えば、R¹は、各々任意に置換された、フェニル、ピリジル、ピリミジル、ベンズイミダゾリル、1H-ピロロ[2,3-b]ピリジル、インダゾリル、インドリル、1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン、ピリジル、1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2(3H)-オニル、3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジル、又はピラゾリルである。一部の実施態様において、R¹は、置換又は非置換のC₁₋₈アルキル、置換又は非置換のヘテロシクリル、アミノカルボニル、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシアルキル及びヒドロキシからなる群から独立して選択される1以上の置換基により置換されたフェニルである。別に、R¹は、C₁₋₈アルキル、置換又は非置換のヘテロシクリル、ハロゲン、アミノカルボニル、シアノ、ヒドロキシアルキル、-OR、及び-NR₂からなる群から独立して選択される1以上の置換基により置換されたピリジルであり、ここで各Rは、独立してH、又は置換若しくは非置換のC₁₋₄アルキルである。更に別に、R¹は、置換又は非置換のC₁₋₈アルキル、及び-NR₂からなる群から独立して選択される1以上の置換基により任意に置換された1H-ピロロ[2,3-b]ピリジル又はベンズイミダゾリルであり、ここでRは、独立してH、又は置換若しくは非置換のC₁₋₄アルキルである。

30

40

50

【0121】

式(I)の化合物の一実施態様において、R¹は、各々任意に置換された、フェニル、ピリジル、ピリミジル、ベンズイミダゾリル、1H-ピロロ[2,3-b]ピリジル、インダゾリル、又はインドリルである。一部のそのような実施態様において、R¹は、置換若しくは非置換のC₁₋₈アルキル、置換若しくは非置換のヘテロシクリル(例えば置換若しくは非置換のトリアゾリル)、又はハロゲンからなる群から独立して選択される1以上の置換基により置換されたフェニルである。一部の他のそのような実施態様において、R¹は、置換若しくは非置換のC₁₋₈アルキル、置換若しくは非置換のヘテロシクリル(例えば置換若しくは非置換のトリアゾリル)、ハロゲン、アミノカルボニル、ヒドロキシアルキル、-OR、及び-NR₂からなる群から独立して選択される1以上の置換基により置換されたピリジルであり、ここで各Rは、独立してH、又は置換若しくは非置換のC₁₋₄アルキルである。一部の他のそのような実施態様において、R¹は、置換又は非置換のC₁₋₈アルキル、及び-NR₂からなる群から独立して選択される1以上の置換基により任意に置換された1H-ピロロ[2,3-b]ピリジル又はベンズイミダゾリルであり、ここでRは、独立してH、又は置換若しくは非置換のC₁₋₄アルキルである。

【0122】

式(I)の化合物の一部の実施態様において、R²は、H、置換若しくは非置換のC₁₋₈アルキル、置換若しくは非置換のシクロアルキル、置換若しくは非置換のC₁₋₄アルキル-ヘテロシクリル、置換若しくは非置換のC₁₋₄アルキル-アリール、又は置換若しくは非置換のC₁₋₄アルキル-シクロアルキルである。一部のそのような実施態様において、R²は、各々任意に置換された、H、メチル、エチル、イソプロピル、シクロヘキシル、(C₁₋₄アルキル)-フェニル、(C₁₋₄アルキル)-シクロヘキシル、又は(C₁₋₄アルキル)-テトラヒドロピラニルである。

【0123】

R²の一部のそのような実施態様において、R¹は、各々任意に置換された、フェニル、ピリジル、ピリミジル、ベンズイミダゾリル、1H-ピロロ[2,3-b]ピリジル、インダゾリル、又はインドリルである。例えば、R¹は、置換若しくは非置換のC₁₋₈アルキル、置換若しくは非置換のヘテロシクリル(例えば置換若しくは非置換のトリアゾリル)、又はハロゲンからなる群から独立して選択される1以上の置換基により置換されたフェニルである。一部の他のそのような実施態様において、R¹は、置換又は非置換のC₁₋₈アルキル、置換又は非置換のヘテロシクリル(例えば置換又は非置換のトリアゾリル)、ハロゲン、アミノカルボニル、ヒドロキシアルキル、-OR、及び-NR₂からなる群から独立して選択される1以上の置換基により置換されたピリジルであり、ここで各Rは、独立してH、又は置換若しくは非置換のC₁₋₄アルキルである。

【0124】

特定の実施態様において、式(I)の化合物は、本明細書に記載のR¹基及び本明細書に記載のR²基を有する。

【0125】

式(I)の化合物の一部の実施態様において、該化合物は、TORキナーゼを阻害する。式(I)の化合物の他の実施態様において、該化合物は、DNA-PKを阻害する。式(I)の化合物の特定の実施態様において、該化合物は、TORキナーゼ及びDNA-PKの両方を阻害する。

【0126】

式(I)の化合物の一部の実施態様において、該化合物は、濃度10 μMで、TORキナーゼ、DNA-PK、PI3K、又はそれらの組合せを、少なくとも約50%阻害する。式(I)の化合物は、任意の好適なアッセイ系において、前記キナーゼの阻害剤であることを示すことができる。

【0127】

式(I)の代表的ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物は、以下を含む：
7-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-((トランス-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；

10

20

30

40

50

7-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-(シス-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；

7-(1H-ピロ口[2,3-b]ピリジン-3-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；

7-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-((シス-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；

1-エチル-7-(1H-ピロ口[3,2-b]ピリジン-5-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；

7-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-((シス-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；

7-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-4-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；

7-(1H-ピロ口[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；

7-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-((トランス-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；

7-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-((トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；

7-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-(シス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；

7-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-(シス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；

7-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；

7-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-メトキシエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；

7-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-エチル-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；

7-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-((シス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；

7-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；

7-(1H-インドール-4-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；

7-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-((トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；

7-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-((シス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；

7-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；

7-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-(トランス-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；

7-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；

7-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-(トランス-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；

7-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；

7-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-(2-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；

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

ジノ[2,3-b]ピラジン-2-イル)-4-メチルピコリンアミド；
 7-(1H-ピラゾール-4-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
 1-(トランス-4-メトキシシクロヘキシル)-7-(4-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
 3-((7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-2-オキソ-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-1(2H)-イル)メチル)ベンゾニトリル；
 1-((トランス-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-7-(4-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
 3-(7-オキソ-8-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ベンズアミド；
 5-(8-((トランス-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2-イル)-4-メチルピコリンアミド；
 3-((7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-2-オキソ-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-1(2H)-イル)メチル)ベンゾニトリル；
 7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-((1R,3R)-3-メトキシシクロベンチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
 7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-((1S,3R)-3-メトキシシクロベンチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
 7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-((1S,3S)-3-メトキシシクロベンチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
 7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-((1R,3S)-3-メトキシシクロベンチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
 7-(1H-インダゾール-6-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
 7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-モルホリノエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
 1-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
 1-(シス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
 7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-モルホリノエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
 1-イソプロピル-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
 7-(1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
 1-((シス-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-7-(2-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
 1-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
 1-(シス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
 4-(7-オキソ-8-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ベンズアミド；
 7-(1H-インダゾール-5-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
 7-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
 7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-(テトラヒドロ-2-

10

20

30

40

50

H-ピラン-4-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
 1-((1S,3R)-3-メトキシシクロペンチル)-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
 1-((1R,3R)-3-メトキシシクロペンチル)-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
 1-((1R,3S)-3-メトキシシクロペンチル)-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
 1-((1S,3S)-3-メトキシシクロペンチル)-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
 7-(1H-インドール-5-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
 1-エチル-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
 7-(1H-インドール-6-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
 7-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-1-(トランス-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
 7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
 1-((トランス-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-7-(2-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
 7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-((シス-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
 1-(2-メトキシエチル)-7-(4-メチル-2-(メチルアミノ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
 7-(7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
 7-(2-メチル-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
 1-(2-メトキシエチル)-7-(4-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
 1-ベンジル-7-(2-メチル-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
 7-(3-フルオロ-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-(2-メトキシエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
 7-(3-フルオロ-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
 7-(3-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-(2-メトキシエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
 1-(トランス-4-メトキシシクロヘキシル)-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
 7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(トランス-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
 7-(5-フルオロ-2-メチル-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
 7-(3-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
 1-(2-メトキシエチル)-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
 7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-((トランス-4-メトキシシク) 50

ロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
 1-(シクロペンチルメチル)-7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
 7-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-1-(2-メトキシエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
 (S)-7-(6-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-3-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
 (R)-7-(6-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-3-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
 7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
 7-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
 7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
 7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
 7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(3-メトキシプロピル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
 7-(4-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
 7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-メトキシエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
 7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
 7-(4-メチル-2-(メチルアミノ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
 7-(2-アミノ-4-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
 7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
 (R)-7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-3-メチル-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
 (S)-7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-3-メチル-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
 7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-3,3-ジメチル-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
 7-(2-アミノ-4-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
 7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
 7-(2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
 7-(4-(1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)フェニル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
 1-(1-ヒドロキシプロパン-2-イル)-7-(2-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；及び
 1-(2-ヒドロキシエチル)-7-(2-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
 並びに、それらの医薬として許容し得る塩、包接体、溶媒和物、立体異性体、互変異性体

10

20

30

40

50

、プロドラッグ、代謝物及びアイソトポログ。

【0128】

(4.4 ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の製造方法)

ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物は、標準の周知の合成方法により、入手することができ、例えばMarch, J.の文献、「最新有機化学：反応機構及び構造(Advanced Organic Chemistry ; Reactions Mechanisms, and Structure)」、第4版、1992年を参照されたい。従って式(I)の化合物及び中間体の調製に有用な出発材料は、市販されているか、又は公知の合成方法及び試薬を使用し、市販の材料から調製することができる。

【0129】

式(I)の化合物を調製する特定の方法は、2012年2月7日に発行された米国特許第8,110,578号、及び2013年10月29日に発行された米国特許第8,569,494号に開示されており、各特許はそれらの全体が引用により本明細書中に組み込まれている。

10

【0130】

(4.5 使用方法)

特定の実施態様において、CLLの治療又は管理の方法を、本明細書に提供する。他の実施態様において、T-PLLの治療又は管理の方法を、本明細書に提供する。

【0131】

一実施態様において、CLLは、化学療法-抵抗性である。別の実施態様において、CLLは、エトボシド-抵抗性である。他の実施態様において、CLLは、CLLの小リンパ球性リンパ腫(SLL)変種として特徴づけられる。

20

【0132】

一実施態様において、T-PLLは、化学療法-抵抗性である。別の実施態様において、T-PLLは、エトボシド-抵抗性である。

【0133】

一実施態様において、CLLは、IgVH-変異型CLLである。一実施態様において、CLLは、IgVH-非変異型CLLである。一実施態様において、CLLは、p53/ATM野生型CLLである。一実施態様において、CLLは、p53変異型CLLである。一実施態様において、CLLは、機能障害性p53のCLLである。

【0134】

一実施態様において、T-PLLは、IgVH-変異型T-PLLである。一実施態様において、T-PLLは、IgVH-非変異型T-PLLである。一実施態様において、T-PLLは、p53/ATM野生型T-PLLである。一実施態様において、T-PLLは、p53変異型T-PLLである。一実施態様において、T-PLLは、機能障害性p53のT-PLLである。

30

【0135】

特定の実施態様において、CLLは、染色体11qの全て若しくは一部の欠失、ATMをコードしている遺伝子の喪失若しくは変異、ATM発現又は機能の喪失、IgVHの変異、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53の変異、機能障害性p53又はZap-70陽性により特徴づけられる。一実施態様において、CLLは、Zap-70陽性により特徴づけられる。

【0136】

特定の実施態様において、T-PLLは、染色体11qの全て若しくは一部の欠失、ATMをコードしている遺伝子の喪失若しくは変異、ATM発現又は機能の喪失、IgVHの変異、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53の変異、機能障害性p53又はZap-70陽性により特徴づけられる。一実施態様において、T-PLLは、Zap-70陽性により特徴づけられる。

40

【0137】

一実施態様において、CLLは、染色体11qの全て若しくは一部の欠失により特徴づけられる。他の実施態様において、CLLは、染色体11q22の欠失により特徴づけられる。別に、CLLは、ATMをコードしている遺伝子の喪失若しくは変異により特徴づけられる。一部のそのような実施態様において、変異は、二対立遺伝子である。更に別に、CLLは、ATM発現又は機能の喪失により特徴づけられる。一実施態様において、CLLは、蛍光インサイチュハイブリダイゼーション(FISH)又は遺伝子配列決定により測定された、染色体11qの全て若し

50

くは一部の欠失により特徴づけられる。別の実施態様において、CLLは、FISHにより測定されたATMをコードしている遺伝子の喪失により特徴づけられる。別の実施態様において、CLLは、遺伝子配列決定により測定された、ATMをコードしている遺伝子の変異により特徴づけられる。別の実施態様において、CLLは、免疫組織化学(IHC)又はウェスタンプロットにより測定された、ATM発現の喪失により特徴づけられる。別の実施態様において、CLLは、遺伝子配列決定により測定された、変異に起因したATM機能の喪失により特徴づけられる。

【0138】

一実施態様において、T-PLLは、染色体11qの全て若しくは一部の欠失により特徴づけられる。他の実施態様において、T-PLLは、染色体11q22の欠失により特徴づけられる。別に、T-PLLは、ATMをコードしている遺伝子の喪失若しくは変異により特徴づけられる。一部のそのような実施態様において、変異は、二対立遺伝子である。更に別に、T-PLLは、ATM発現又は機能の喪失により特徴づけられる。一実施態様において、T-PLLは、蛍光インサイチュハイブリダイゼーション(FISH)又は遺伝子配列決定により測定された、染色体11qの全て若しくは一部の欠失により特徴づけられる。別の実施態様において、T-PLLは、FISHにより測定されたATMをコードしている遺伝子の喪失により特徴づけられる。別の実施態様において、T-PLLは、遺伝子配列決定により測定された、ATMをコードしている遺伝子の変異により特徴づけられる。別の実施態様において、T-PLLは、免疫組織化学(IHC)又はウェスタンプロットにより測定された、ATM発現の喪失により特徴づけられる。別の実施態様において、T-PLLは、遺伝子配列決定により測定された、変異に起因したATM機能の喪失により特徴づけられる。

【0139】

特定の実施態様において、ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物は、局所的に進行した、再発性又は転移性、再燃した又は難治性のCLL又はT-PLLを有する患者に投与される。別の実施態様において、ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物は、先に一連の治療を少なくとも1回受けたことがある、CLL又はT-PLLを有する患者に投与される。

【0140】

特定の実施態様において、ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物は、染色体11qの全て若しくは一部の欠失、ATMをコードしている遺伝子の喪失若しくは変異、ATM発現又は機能の喪失、IgVHの変異、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53の変異、機能障害性p53又はZap-70陽性により特徴づけられる、局所的に進行した、再発性又は転移性のCLLを有し、且つ治癒的外科的切除を受け容れ難い患者に投与される。一部の実施態様において、ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物は、染色体11qの全て若しくは一部の欠失、ATMをコードしている遺伝子の喪失若しくは変異、ATM発現又は機能の喪失、IgVHの変異、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53の変異、機能障害性p53又はZap-70陽性により特徴づけられるCLLを有し、且つDNA-PKの過剰発現を示している患者に投与される。一部の実施態様において、ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物は、染色体11qの全て若しくは一部の欠失、ATMをコードしている遺伝子の喪失若しくは変異、ATM発現又は機能の喪失、IgVHの変異、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53の変異、機能障害性p53又はZap-70陽性により特徴づけられるCLLを有し、且つDNA-PKの過剰発現を示している患者に投与される。

【0141】

特定の実施態様において、ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物は、染色体11qの全て若しくは一部の欠失、ATMをコードしている遺伝子の喪失若しくは変異、ATM発現又は機能の喪失、IgVHの変異、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53の変異、機能障害性p53又はZap-70陽性により特徴づけられる、局所的に進行した、再発性又は転移性のT-PLLを有し、且つ治癒的外科的切除を受け容れ難い患者に投与される。一部の実施態様において、ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物は、染色体11qの全て若しくは一部の欠失、ATMをコードしている遺伝子の喪失若しくは変異、ATM発現又は機能の喪失、IgVHの変異、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53の変異、機能障害性p53又はZap-70陽性により特徴づけられるT-PLLを有し、

且つ先に一連の白金ベースの化学療法を少なくとも1回を受けたことがある患者に投与される。一部の実施態様において、ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物は、染色体11qの全て若しくは一部の欠失、ATMをコードしている遺伝子の喪失若しくは変異、ATM発現又は機能の喪失、IgVHの変異、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53の変異、機能障害性p53又はZap-70陽性により特徴づけられるT-PLLを有し、且つDNA-PKの過剰発現を示している患者に投与される。

【 0 1 4 2 】

特定の実施態様において、CLLを有する患者へジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の有効量を投与することを含む、該患者において、完全奏効、部分奏効又は病状安定の慢性リンパ球性白血病に関する国際研究班(IWCLL)の奏効定義を達成する方法を、本明細書に提供する。特定の実施態様において、T-PLLを有する患者へジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の有効量を投与することを含む、該患者において、完全奏効、部分奏効又は病状安定の慢性リンパ球性白血病に関する国際研究班(IWCLL)の奏効定義を達成する方法を、本明細書に提供する。

10

【 0 1 4 3 】

一部の実施態様において、染色体11qの全て若しくは一部の欠失、ATMをコードしている遺伝子の喪失若しくは変異、ATM発現又は機能の喪失、IgVHの変異、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53の変異、機能障害性p53又はZap-70陽性により特徴づけられるCLLを有する患者へジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の有効量を投与することを含む、該患者において、完全奏効、部分奏効又は病状安定の慢性リンパ球性白血病に関する国際研究班(IWCLL)の奏効定義を達成する方法を、本明細書に提供する。一部の実施態様において、染色体11qの全て若しくは一部の欠失、ATMをコードしている遺伝子の喪失若しくは変異、ATM発現又は機能の喪失、IgVHの変異、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53の変異、機能障害性p53又はZap-70陽性により特徴づけられるT-PLLを有する患者へジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の有効量を投与することを含む、該患者において、完全奏効、部分奏効又は病状安定の慢性リンパ球性白血病に関する国際研究班(IWCLL)の奏効定義を達成する方法を、本明細書に提供する。

20

【 0 1 4 4 】

特定の実施態様において、CLLを有する患者へジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の有効量を投与することを含む、該患者において、完全奏効、部分奏効又は病状安定の国立癌研が委託した慢性リンパ性白血病に関する作業グループ(NCI-WG CLL)の奏効定義を達成する方法を、本明細書に提供する。特定の実施態様において、T-PLLを有する患者へジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の有効量を投与することを含む、該患者において、完全奏効、部分奏効又は病状安定の国立癌研が委託した慢性リンパ性白血病に関する作業グループ(NCI-WG CLL)の奏効定義を達成する方法を、本明細書に提供する。

30

【 0 1 4 5 】

一部の実施態様において、染色体11qの全て若しくは一部の欠失、ATMをコードしている遺伝子の喪失若しくは変異、ATM発現又は機能の喪失、IgVHの変異、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53の変異、機能障害性p53又はZap-70陽性により特徴づけられるCLLを有する患者へジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の有効量を投与することを含む、該患者において、完全奏効、部分奏効又は病状安定の国立癌研が委託した慢性リンパ性白血病に関する作業グループ(NCI-WG CLL)の奏効定義を達成する方法を、本明細書に提供する。

40

【 0 1 4 6 】

一部の実施態様において、染色体11qの全て若しくは一部の欠失、ATMをコードしている遺伝子の喪失若しくは変異、ATM発現又は機能の喪失、IgVHの変異、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53の変異、機能障害性p53又はZap-70陽性により特徴づけられるT-PLLを有する患者へジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の有効量を投与することを含む、該患者において、完全奏効、部分奏効又は病状安定の国立癌研が委託した慢性リンパ性白血病に関する作業グループ(NCI-WG CLL)の奏効定義を達成する方法を、本明細書に提供する。

【 0 1 4 7 】

50

特定の実施態様において、治療が、疾患進行の阻害、延長された無増悪期間(TTP)、延長された全生存期間(OS)、延長された無増悪生存期間(PFS)、延長された無事象生存期間、延長された無病生存期間、延長された奏効期間、延長されたリンパ腫-特異的生存期間、及び／又は延長された次治療までの期間の1以上を生じる、CLLを有する患者ヘジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の有効量を投与することを含む、CLLを治療する方法を、本明細書に提供する。

【 0 1 4 8 】

特定の実施態様において、治療が、疾患進行の阻害、延長された無増悪期間(TTP)、延長された全生存期間(OS)、延長された無増悪生存期間(PFS)、延長された無事象生存期間、延長された無病生存期間、延長された奏効期間、延長されたリンパ腫-特異的生存期間、及び／又は延長された次治療までの期間の1以上を生じる、T-PLLを有する患者ヘジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の有効量を投与することを含む、T-PLLを治療する方法を、本明細書に提供する。

10

【 0 1 4 9 】

一部の実施態様において、治療が、疾患進行の阻害、延長された無増悪期間(TTP)、延長された全生存期間(OS)、延長された無増悪生存期間(PFS)、延長された無事象生存期間、延長された無病生存期間、延長された奏効期間、延長されたリンパ腫-特異的生存期間、及び／又は延長された次治療までの期間の1以上を生じる、染色体11qの全て若しくは一部の欠失、ATMをコードしている遺伝子の喪失若しくは変異、ATM発現又は機能の喪失、Ig VHの変異、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53の変異、機能障害性p53又はZap-70陽性により特徴づけられるCLLを有する患者ヘジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の有効量を投与することを含む、該CLLを治療する方法を、本明細書に提供する。

20

【 0 1 5 0 】

一部の実施態様において、治療が、疾患進行の阻害、延長された無増悪期間(TTP)、延長された全生存期間(OS)、延長された無増悪生存期間(PFS)、延長された無事象生存期間、延長された無病生存期間、延長された奏効期間、延長されたリンパ腫-特異的生存期間、及び／又は延長された次治療までの期間の1以上を生じる、染色体11qの全て若しくは一部の欠失、ATMをコードしている遺伝子の喪失若しくは変異、ATM発現又は機能の喪失、Ig VHの変異、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53の変異、機能障害性p53又はZap-70陽性により特徴づけられるT-PLLを有する患者ヘジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の有効量を投与することを含む、該T-PLLを治療する方法を、本明細書に提供する。

30

【 0 1 5 1 】

特定の実施態様において、CLLを有する患者ヘジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の有効量を投与することを含む、該患者において、完全奏効、部分奏効又は病状安定の進行したリンパ腫に関する国際研究班判定基準(IWC)の奏効定義を達成する方法を、本明細書に提供する。

【 0 1 5 2 】

特定の実施態様において、T-PLLを有する患者ヘジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の有効量を投与することを含む、該患者において、完全奏効、部分奏効又は病状安定の進行したリンパ腫に関する国際研究班判定基準(IWC)の奏効定義を達成する方法を、本明細書に提供する。

40

【 0 1 5 3 】

一部の実施態様において、染色体11qの全て若しくは一部の欠失、ATMをコードしている遺伝子の喪失若しくは変異、ATM発現又は機能の喪失、IgVHの変異、野生型IgVH、野生型p 53/ATM、p53の変異、機能障害性p53又はZap-70陽性により特徴づけられるCLLを有する患者ヘジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の有効量を投与することを含む、該患者において、完全奏効、部分奏効又は病状安定の進行したリンパ腫に関する国際研究班判定基準(IWC)の奏効定義を達成する方法を、本明細書に提供する。

【 0 1 5 4 】

一部の実施態様において、染色体11qの全て若しくは一部の欠失、ATMをコードしている

50

遺伝子の喪失若しくは変異、ATM発現又は機能の喪失、IgVHの変異、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53の変異、機能障害性p53又はZap-70陽性により特徴づけられるT-PLLを有する患者ヘジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の有効量を投与することを含む、該患者において、完全奏効、部分奏効又は病状安定の進行したリンパ腫に関する国際研究班判定基準(IWC)の奏効定義を達成する方法を、本明細書に提供する。

【0155】

特定の実施態様において、CLLを有する患者に、ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の有効量を投与することを含む、該患者においてS6RP、4E-BP1及び/又はAKTのリン酸化を阻害する方法を、本明細書に提供する。

【0156】

特定の実施態様において、T-PLLを有する患者に、ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の有効量を投与することを含む、該患者においてS6RP、4E-BP1及び/又はAKTのリン酸化を阻害する方法を、本明細書に提供する。

【0157】

一部の実施態様において、染色体11qの全て若しくは一部の欠失、ATMをコードしている遺伝子の喪失若しくは変異、ATM発現又は機能の喪失、IgVHの変異、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53の変異、機能障害性p53又はZap-70陽性により特徴づけられるCLLを有する患者ヘジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の有効量を投与することを含む、該患者において、S6RP、4E-BP1及び/又はAKTのリン酸化を阻害する方法を、本明細書に提供する。

【0158】

一部の実施態様において、染色体11qの全て若しくは一部の欠失、ATMをコードしている遺伝子の喪失若しくは変異、ATM発現又は機能の喪失、IgVHの変異、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53の変異、機能障害性p53又はZap-70陽性により特徴づけられるT-PLLを有する患者ヘジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の有効量を投与することを含む、該患者において、S6RP、4E-BP1及び/又はAKTのリン酸化を阻害する方法を、本明細書に提供する。

【0159】

一部のそのような実施態様において、リン酸化の阻害は、循環血細胞、皮膚生検標本などの、患者の生体試料において評価される。そのような実施態様において、リン酸化の阻害の量は、ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の投与前と投与後の、ホスホ-S6RP、4E-BP1及び/又はAKTの量の比較により評価される。

【0160】

特定の実施態様において、CLLを有する患者ヘジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の有効量を投与すること、該患者においてリン酸化されたS6RP、4E-BP1及び/又はAKTの量を測定すること、並びに該リン酸化されたS6RP、4E-BP1及び/又はAKTの量を、ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の有効量の投与前の該患者の量と比較することを含む、該患者におけるS6RP、4E-BP1又はAKTのリン酸化の阻害を測定する方法を、本明細書に提供する。

【0161】

特定の実施態様において、T-PLLを有する患者ヘジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の有効量を投与すること、該患者においてリン酸化されたS6RP、4E-BP1及び/又はAKTの量を測定すること、並びに該リン酸化されたS6RP、4E-BP1及び/又はAKTの量を、ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の有効量の投与前の該患者の量と比較することを含む、該患者におけるS6RP、4E-BP1又はAKTのリン酸化の阻害を測定する方法を、本明細書に提供する。

【0162】

一部の実施態様において、染色体11qの全て若しくは一部の欠失、ATMをコードしている遺伝子の喪失若しくは変異、ATM発現又は機能の喪失、IgVHの変異、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53の変異、機能障害性p53又はZap-70陽性により特徴づけられるCLLを有する患者ヘジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の有効量を投与すること、該患者においてリン酸化されたS6RP、4E-BP1及び/又はAKTの量を測定すること、並びに該リン酸化されたS6RP、4E-BP1及び/又はAKTの量を、ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の有効量の投与前の該患者の量と比較することを含む、該患者におけるS6RP、4E-BP1又はAKTのリン酸化の阻害

10

20

30

40

50

を測定する方法を、本明細書に提供する。

【0163】

一部の実施態様において、染色体11qの全て若しくは一部の欠失、ATMをコードしている遺伝子の喪失若しくは変異、ATM発現又は機能の喪失、IgVHの変異、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53の変異、機能障害性p53又はZap-70陽性により特徴づけられるT-PLLを有する患者ヘジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の有効量を投与すること、該患者においてリン酸化されたS6RP、4E-BP1及び/又はAKTの量を測定すること、並びに該リン酸化されたS6RP、4E-BP1及び/又はAKTの量を、ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の有効量の投与前の該患者の量と比較することを含む、該患者におけるS6RP、4E-BP1又はAKTのリン酸化の阻害を測定する方法を、本明細書に提供する。

10

【0164】

特定の実施態様において、ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の有効量をCLLを有する患者に投与すること、該ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の投与前及び投与後に得られた患者の生体試料中のリン酸化されたS6RP、4E-BP1及び/又はAKTの量を比較することを含む、該患者の生体試料中のS6RP、4E-BP1及び/又はAKTのリン酸化を阻害する方法を、本明細書に提供し、ここで該ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の投与前に得られた該生体試料中のリン酸化されたS6RP、4E-BP1及び/又はAKTの量と比べ、該ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の投与後に得られた該生体試料中のより少ないリン酸化されたS6RP、4E-BP1及び/又はAKTは、阻害を示す。

20

【0165】

特定の実施態様において、ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の有効量をT-PLLを有する患者に投与すること、該ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の投与前及び投与後に得られた患者の生体試料中のリン酸化されたS6RP、4E-BP1及び/又はAKTの量を比較することを含む、該患者の生体試料中のS6RP、4E-BP1又はAKTのリン酸化を阻害する方法を、本明細書に提供し、ここで該ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の投与前に得られた該生体試料中のリン酸化されたS6RP、4E-BP1及び/又はAKTの量と比べ、該ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の投与後に得られた該生体試料中のより少ないリン酸化されたS6RP、4E-BP1及び/又はAKTは、阻害を示す。

20

【0166】

一部の実施態様において、染色体11qの全て若しくは一部の欠失、ATMをコードしている遺伝子の喪失若しくは変異、ATM発現又は機能の喪失、IgVHの変異、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53の変異、機能障害性p53又はZap-70陽性により特徴づけられるCLLを有する患者ヘジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の有効量を投与すること、並びに該ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の投与前及び投与後に得られた患者の生体試料中のリン酸化されたS6RP、4E-BP1及び/又はAKTの量を比較することを含む、該患者の生体試料中のS6RP、4E-BP1及び/又はAKTのリン酸化を阻害する方法を、本明細書に提供し、ここで該ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の投与前に得られた該生体試料中のリン酸化されたS6RP、4E-BP1及び/又はAKTの量と比べ、該ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の投与後に得られた該生体試料中のより少ないリン酸化されたS6RP、4E-BP1及び/又はAKTは、阻害を示す。

30

【0167】

一部の実施態様において、染色体11qの全て若しくは一部の欠失、ATMをコードしている遺伝子の喪失若しくは変異、ATM発現又は機能の喪失、IgVHの変異、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53の変異、機能障害性p53又はZap-70陽性により特徴づけられるT-PLLを有する患者ヘジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の有効量を投与すること、並びに該ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の投与前及び投与後に得られた患者の生体試料中のリン酸化されたS6RP、4E-BP1及び/又はAKTの量を比較することを含む、該患者の生体試料中のS6RP、4E-BP1及び/又はAKTのリン酸化を阻害する方法を、本明細書に提供し、ここで該ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の投与前に得られた該生体試料中のリン酸化されたS6RP、4E-BP1及び/又はAKTの量と比べ、該ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の投与後に得られた該生体試料中のより少ないリン酸化されたS6RP、4E-BP1及び/又はAKTは、阻害を示す。

40

50

【0168】

特定の実施態様において、CLLを有する患者にジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の有効量を投与することを含む、該患者におけるDNA-PK活性を阻害する方法を、本明細書に提供する。

【0169】

特定の実施態様において、T-PLLを有する患者にジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の有効量を投与することを含む、該患者におけるDNA-PK活性を阻害する方法を、本明細書に提供する。

【0170】

一部の実施態様において、染色体11qの全て若しくは一部の欠失、ATMをコードしている遺伝子の喪失若しくは変異、ATM発現又は機能の喪失、IgVHの変異、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53の変異、機能障害性p53又はZap-70陽性により特徴づけられるCLLを有する患者にジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の有効量を投与することを含む、該患者におけるDNA-PK活性を阻害する方法を、本明細書に提供する。 10

【0171】

一部の実施態様において、染色体11qの全て若しくは一部の欠失、ATMをコードしている遺伝子の喪失若しくは変異、ATM発現又は機能の喪失、IgVHの変異、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53の変異、機能障害性p53又はZap-70陽性により特徴づけられるT-PLLを有する患者にジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の有効量を投与することを含む、該患者におけるDNA-PK活性を阻害する方法を、本明細書に提供する。 20

【0172】

特定の実施態様において、DNA-PK阻害は、患者の皮膚において、一例において該患者のUV光-照射された皮膚試料において、評価される。一実施態様において、阻害は、ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の投与前及び投与後のリン酸化されたDNA-PK S2056(pDNA-PK S2056としても公知)の量を測定することにより、評価される。特定の実施態様において、ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の有効量を患者へ投与すること、皮膚試料中に存在するリン酸化されたDNA-PK S2056の量を測定すること、並びに該リン酸化されたDNA-PK S2056の量を、ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の有効量の投与前の該患者由来の皮膚試料中の量と比較することを含む、該患者の皮膚試料中のDNA-PK S2056のリン酸化の阻害を測定する方法を、本明細書に提供する。一実施態様において、皮膚試料は、UV光により照射されている。 30

【0173】

特定の実施態様において、CLLを有する患者へジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の有効量を投与すること、並びに該ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の投与前及び投与後に得られた患者の生体試料中のリン酸化されたDNA-PKの量を比較することを含む、該患者の皮膚試料中のDNA-PK活性を阻害する方法を、本明細書に提供し、ここで該ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の投与前に得られた該生体試料中のリン酸化されたDNA-PKの量と比べ、該ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の投与後に得られた該生体試料中のより少ないリン酸化されたDNA-PKは、阻害を示す。

【0174】

特定の実施態様において、T-PLLを有する患者へジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の有効量を投与すること、並びに該ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の投与前及び投与後に得られた患者の生体試料中のリン酸化されたDNA-PKの量を比較することを含む、該患者の皮膚試料中のDNA-PK活性を阻害する方法を、本明細書に提供し、ここで該ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の投与前に得られた該生体試料中のリン酸化されたDNA-PKの量と比べ、該ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の投与後に得られた該生体試料中のより少ないリン酸化されたDNA-PKは、阻害を示す。 40

【0175】

一部の実施態様において、染色体11qの全て若しくは一部の欠失、ATMをコードしている遺伝子の喪失若しくは変異、ATM発現又は機能の喪失、IgVHの変異、野生型IgVH、野生型p53 50

53/ATM、p53の変異、機能障害性p53又はZap-70陽性により特徴づけられるCLLを有する患者ヘジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の有効量を投与すること、並びに該ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の投与前及び投与後に得られた患者の生体試料中のリン酸化されたDNA-PKの量を比較することを含む、該患者の皮膚試料中のDNA-PK活性を阻害する方法を、本明細書に提供し、ここで該ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の投与前に得られた該生体試料中のリン酸化されたDNA-PKの量と比べ、該ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の投与後に得られた該生体試料中のより少ないリン酸化されたDNA-PKは、阻害を示す。

【 0 1 7 6 】

一部の実施態様において、染色体11qの全て若しくは一部の欠失、ATMをコードしている遺伝子の喪失若しくは変異、ATM発現又は機能の喪失、IgVHの変異、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53の変異、機能障害性p53又はZap-70陽性により特徴づけられるT-PLLを有する患者ヘジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の有効量を投与すること、並びに該ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の投与前及び投与後に得られた患者の生体試料中のリン酸化されたDNA-PKの量を比較することを含む、該患者の皮膚試料中のDNA-PK活性を阻害する方法を、本明細書に提供し、ここで該ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の投与前に得られた該生体試料中のリン酸化されたDNA-PKの量と比べ、該ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の投与後に得られた該生体試料中のより少ないリン酸化されたDNA-PKは、阻害を示す。

【 0 1 7 7 】

一部の実施態様において、ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物は、本明細書記載の化合物である。一実施態様において、ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物は、化合物1(分子式C₁₆H₁₆N₈O)を有する本明細書記載のジヒドロピラジノ-ピラジン化合物)である。一実施態様において、ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物は、化合物2(分子式C₂₁H₂₇N₅O₃)を有する本明細書記載のジヒドロピラジノ-ピラジン化合物)である。一実施態様において、ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物は、化合物3(分子式C₂₀H₂₅N₅O₃)を有する本明細書記載のジヒドロピラジノ-ピラジン化合物)である。一実施態様において、化合物1は、1-エチル-7-(2-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン、又はそれらの互変異性体、例えば、1-エチル-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン、若しくは1-エチル-7-(2-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンである。一実施態様において、化合物2は、7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-((1r,4r)-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ-[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン、或いは7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-((トランス)-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン、若しくは7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-((1R*,4R*)-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンと称されるものである。別の実施態様において、化合物3は、1-((トランス)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン、或いは1-((1r,4r)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンと称されるものである。一実施態様において、化合物3は、化合物2の代謝物である。

【 0 1 7 8 】

更に、CLLについて先に治療されたが、標準療法に反応しない患者、並びに先に治療されていない患者を治療する方法を、本明細書に提供する。更に、T-PLLについて先に治療されたが、標準療法に反応しなかった患者、並びに先に治療されていない患者を治療する方法を、本明細書に提供する。

【 0 1 7 9 】

更に、染色体11qの全て若しくは一部の欠失、ATMをコードしている遺伝子の喪失若しくは変異、ATM発現又は機能の喪失、IgVHの変異、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53の変異、機能障害性p53又はZap-70陽性により特徴づけられるCLLについて先に治療されたが、標

10

20

30

40

50

準療法に反応しない患者、並びに先に治療されていない患者を治療する方法を、本明細書に提供する。更に、染色体11qの全て若しくは一部の欠失、ATMをコードしている遺伝子の喪失若しくは変異、ATM発現又は機能の喪失、IgVHの変異、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53の変異、機能障害性p53又はZap-70陽性により特徴づけられるT-PLLについて先に治療されたが、標準療法に反応しない患者、並びに先に治療されていない患者を治療する方法を、本明細書に提供する。

【 0 1 8 0 】

更に、問題の状態を治療する試みで手術を受けた患者、並びに受けていない患者を治療する方法を、本明細書に提供する。CLL又はT-PLLの患者は、均一でない臨床徴候及び一様でない臨床転帰を有し得るので、患者にもたらされる治療は、その患者の予後に応じて変動し得る。熟練した臨床医は、個々のCLL又はT-PLL患者を治療するために効果的に使用することができる具体的な二次薬物、手術の種類、及び薬物ベースでない標準療法の種類を、過度な実験を行わずに容易に決定することができるであろう。

【 0 1 8 1 】

一実施態様において、CLLは、PI3K/mTOR経路が活性化されているものである。特定の実施態様において、T-PLLは、PI3K/mTOR経路が活性化されているものである。

【 0 1 8 2 】

一実施態様において、染色体11qの全て若しくは一部の欠失、ATMをコードしている遺伝子の喪失若しくは変異、ATM発現又は機能の喪失、IgVHの変異、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53の変異、機能障害性p53又はZap-70陽性により特徴づけられるCLLは、PI3K/mTOR経路が活性化されているものである。特定の実施態様において、染色体11qの全て若しくは一部の欠失、ATMをコードしている遺伝子の喪失若しくは変異、ATM発現又は機能の喪失、IgVHの変異、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53の変異、機能障害性p53又はZap-70陽性により特徴づけられるT-PLLは、PI3K/mTOR経路が活性化されているものである。

【 0 1 8 3 】

一実施態様において、本明細書に提供する方法は、フルダラビンの有効量の投与を更に含む。

〔 0 1 8 4 〕

(4.6 医薬組成物及び投与経路)

有効量のジヒドロピラジノ-ピラジン化合物を含む組成物、並びに有効量のジヒドロピラジノ-ピラジン化合物及び医薬として許容し得る担体又はビヒクルを含む組成物を本明細書中に提供する。一部の実施態様において、本明細書中に記載の医薬組成物は、経口投与、非経口投与、粘膜投与、経皮投与又は局所投与に適している。

(0 1 8 5)

ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物は、製剤の従来形態、例えば、カプセル剤、マイクロカプセル剤、錠剤、顆粒剤、散剤、トローチ剤、丸剤、坐剤、注射剤、懸濁剤及びシロップ剤で、経口又は非経口的に患者へ投与することができる。適当な製剤は、従来の有機又は無機添加物、例えば、賦形剤（例えば、スクロース、デンプン、マンニトール、ソルビトール、ラクトース、グルコース、セルロース、タルク、リン酸カルシウム、又は炭酸カルシウム）、結合剤（例えば、セルロース、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ポリプロピルピロリドン、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、アラビアゴム、ポリエチレングリコール、スクロース、又はデンプン）、崩壊剤（例えば、デンプン、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルデンプン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、炭酸水素ナトリウム、リン酸カルシウム、又はクエン酸カルシウム）、滑潤剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、タルク、又はラウリル硫酸ナトリウム）、香味剤（例えば、クエン酸、メントール、グリシン、又はオレンジパウダー）、保存剤（例えば、安息香酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、メチルパラベン、又はプロピルパラベン）、安定剤（例えば、クエン酸、クエン酸ナトリウム、又は酢酸）、懸濁化剤（例えば、メチルセルロース、ポリビニルピロリクリロン（polyvinyl pyrrolidone）、又はステアリン酸アルミニウム）、分散剤（例えば、ヒドロキシプロピルメチルセル

ロース)、希釈剤(例えば、水)、及び基剤ワックス(例えば、カカオバター、白色ワセリン、又はポリエチレングリコール)を使用して、通常用いられる方法によって製造することができる。医薬組成物中のジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の有効量は、所望の作用を発揮するであろうレベル;例えば、経口及び非経口投与の両方の単位用量において、患者の体重1kg当たり約0.005mg~患者の体重1kg当たり約10mgとすることができます。

【0186】

患者に投与されるジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の用量は、幾分広範に変化しやすく、且つ医療関係者の判断に従い得る。概して、ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物は、患者の体重1kg当たり約0.005mg~患者の体重1kg当たり約10mgの用量で、1日に1~4回、投与することができるが、上記用量は、患者の年齢、体重、及び医学的状態、並びに投与の形式に応じて適正に変化し得る。一実施態様において、該用量は、患者の体重1kg当たり約0.01mg~患者の体重1kg当たり約5mg、患者の体重1kg当たり約0.05mg~患者の体重1kg当たり約1mg、患者の体重1kg当たり約0.1mg~患者の体重1kg当たり約0.75mg、患者の体重1kg当たり約0.25mg~患者の体重1kg当たり約0.5mg、又は患者の体重1kg当たり約0.007mg~患者の体重1kg当たり約1.7mgである。一実施態様において、1日あたり1用量が投与される。別の実施態様において、1日あたり2用量が投与される。いずれの所与の場合においても、投与されるジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の量は、活性成分の溶解度、使用される製剤、及び投与経路などの因子によって決まるであろう。

【0187】

一実施態様において、ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の約0.375mg/日~約750mg/日、約0.75mg/日~約375mg/日、約3.75mg/日~約75mg/日、約7.5mg/日~約55mg/日、約18mg/日~約37mg/日、約0.5mg/日~約60mg/日、又は約0.5mg/日~約128mg/日を、それを必要とする患者へ投与することを含む、CLL又はT-PLLの治療又は予防方法を、本明細書に提供する。別の実施態様において、ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の約0.5mg/日~約1200mg/日、約10mg/日~約1200mg/日、約100mg/日~約1200mg/日、約400mg/日~約1200mg/日、約600mg/日~約1200mg/日、約400mg/日~約800mg/日、又は約600mg/日~約800mg/日を、それを必要とする患者へ投与することを含む、CLL又はT-PLLの治療又は予防方法を、本明細書に提供する。特別な実施態様において、本明細書中に開示される方法は、ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の0.5mg/日、1mg/日、2mg/日、2.5mg/日、4mg/日、8mg/日、10mg/日、15mg/日、16mg/日、20mg/日、25mg/日、30mg/日、45mg/日、60mg/日、90mg/日、120mg/日又は128mg/日を、それを必要とする患者に投与することを含む。特別な実施態様において、本明細書に開示される方法は、ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の20mg/日を、それを必要とする患者へと投与することを含み、ここでジヒドロピラジノ-ピラジン化合物は、単位用量10mgを1日2回(BID)で投与される。

【0188】

別の実施態様において、ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物約0.1mg~約2000mg、約1mg~200mg、約35mg~約1400mg、約125mg~約1000mg、約250mg~約1000mg、又は約500mg~約1000mgを含有する単位用量製剤を、本明細書に提供する。

【0189】

特定の実施態様において、ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物約0.1mg、0.25mg、0.5mg、1mg、2.5mg、5mg、7.5mg、10mg、15mg、20mg、30mg、35mg、45mg、50mg、60mg、70mg、75mg、100mg、125mg、140mg、150mg、175mg、200mg、250mg、280mg、300mg、350mg、400mg、500mg、560mg、600mg、700mg、750mg、800mg、1000mg又は1400mgを含有する単位用量製剤を、本明細書に提供する。特別な実施態様において、ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物2.5mg、5mg、7.5mg、8mg、10mg、15mg、20mg、30mg、45mg、50mg、60mg又は100mgを含有する単位用量製剤を、本明細書に提供する。特別な実施態様において、ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物5mg、7.5mg又は10mgを含有する単位用量製剤を、本明細書に提供する。

【0190】

別の実施態様において、ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の約0.375mg/日~約750mg/

10

20

30

40

50

日、約0.75mg/日～約375mg/日、約3.75mg/日～約75mg/日、約7.5mg/日～約55mg/日、約18mg/日～約37mg/日、約0.5mg/日～約60mg/日、又は約0.5mg/日～約128mg/日を、それを必要とする患者へ投与することを含む、染色体11qの全て若しくは一部の欠失、ATMをコードしている遺伝子の喪失若しくは変異、ATM発現又は機能の喪失、IgVHの変異、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53の変異、機能障害性p53又はZap-70陽性により特徴づけられるCLL又はT-PLLの治療又は予防方法を、本明細書に提供する。別の実施態様において、ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の約0.5mg/日～約1200mg/日、約10mg/日～約1200mg/日、約100mg/日～約1200mg/日、約400mg/日～約1200mg/日、約600mg/日～約1200mg/日、約400mg/日～約800mg/日、又は約600mg/日～約800mg/日を、それを必要とする患者へ投与することを含む、染色体11qの全て若しくは一部の欠失、ATMをコードしている遺伝子の喪失若しくは変異、ATM発現又は機能の喪失、IgVHの変異、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53の変異、機能障害性p53又はZap-70陽性により特徴づけられるCLL又はT-PLLの治療又は予防方法を、本明細書に提供する。特別な実施態様において、本明細書に開示される方法は、ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の0.5mg/日、1mg/日、2mg/日、4mg/日、8mg/日、10mg/日、15mg/日、16mg/日、20mg/日、25mg/日、30mg/日、45mg/日、60mg/日、90mg/日、120mg/日、又は128mg/日を、それを必要とする患者へ投与することを含む。
10

【0191】

一実施態様において、ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物約2.5mg～約50mg/日(1日に約2.5mg、約10mg、約15mg、約20mg、約30mg又は約45mgなど)を、それを必要とする患者へ投与することを含む、染色体11qの全て若しくは一部の欠失、ATMをコードしている遺伝子の喪失若しくは変異、ATM発現又は機能の喪失、IgVHの変異、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53の変異、機能障害性p53又はZap-70陽性により特徴づけられるCLL又はT-PLLの治療又は予防方法を、本明細書に提供する。
20

【0192】

ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物は、1日に1、2、3、4回又はそれ以上、投与することができる。

【0193】

特定の実施態様において、ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物は、サイクルで患者へ投与される。サイクル療法は、ある期間の活性物質の投与、それに続くある期間の休薬、及びこの順次投与の繰り返しに関与している。サイクル療法は、耐性の発生を低下し、副作用を回避若しくは減少し、及び/又は治療の有効性を向上することができる。
30

【0194】

一実施態様において、ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物は、約3日間、約5日間、約1週間、約2週間、約3週間、約4週間(例えば28日間)、約5週間、約6週間、約7週間、約8週間、約10週間、約15週間、又は約20週間単回又は分割用量で、毎日投与され、それに約1日～約10週間の休薬期間が続く。一実施態様において、本明細書に提供する方法は、約1週間、約2週間、約3週間、約4週間、約5週間、約6週間、約8週間、約10週間、約15週間、又は約20週間のサイクル治療を意図している。一部の実施態様において、ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物は、約3日間、約5日間、約1週間、約2週間、約3週間、約4週間(例えば28日間)、約5週間、約6週間単回又は分割用量で投与され、それに約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、29、又は30日の休薬期間を伴う。一部の実施態様において、休薬期間は、1日である。一部の実施態様において、休薬期間は、3日である。一部の実施態様において、休薬期間は、7日である。一部の実施態様において、休薬期間は、14日である。一部の実施態様において、休薬期間は、28日である。投薬サイクルの頻度、回数及び長さは、増加又は減少することができる。
40

【0195】

ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物は、便宜のために経口投与することができる。一実施態様において、経口投与される場合、ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物は、食事及び水とともに投与される。別の実施態様において、ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物は、水又はジュース(例えば、リンゴジュース又はオレンジジュース)中に分散され、懸濁液

として経口投与される。別の実施態様において、経口投与される場合、ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物は、絶食状態で投与される。

【0196】

またジヒドロピラジノ-ピラジン化合物は、皮内に、筋肉内に、腹腔内に、経皮的に、静脈内に、皮下に、鼻腔内に、硬膜外に、舌下に、脳内に、腔内に、経真皮的に、直腸に、粘膜に、吸入により、又は耳、鼻、眼若しくは皮膚に局所的に投与することができる。投与様式は、医療関係者の裁量に任せられ、一部、疾患の部位によって決まる。

【0197】

一実施態様において、追加的な担体、賦形剤又はビヒクリを含まない、ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物を含むカプセル剤を本明細書中に提供する。

10

【0198】

別の実施態様において、有効量のジヒドロピラジノ-ピラジン化合物、及び医薬として許容し得る担体又はビヒクリを含む、組成物を本明細書中に提供し、ここで、医薬として許容し得る担体又はビヒクリは、賦形剤、希釈剤、又はそれらの混合物を含むことができる。一実施態様において、該組成物は医薬組成物である。

【0199】

該組成物は、錠剤、咀嚼錠、カプセル剤、液剤、非経口液剤、トローチ剤、坐剤、及び懸濁剤などの形態とすることができます。組成物は投与単位において、日用量又は日用量の適宜の画分を含むように製剤することができ、該投与単位は、単一の錠剤若しくはカプセル剤、又は適宜量の液剤であってよい。一実施態様において、液剤は、塩酸塩などの水溶性塩から製造される。一般に、組成物の全てが、製薬化学で公知の方法に従って製造される。カプセル剤は、ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物を適当な担体又は希釈剤と混合すること、及び適切な量の混合物をカプセルに充填することによって製造することができる。通常の担体及び希釈剤を挙げると、不活性粉末状物質、例えば、多くの異なる種類のデンプン、粉末状セルロース、特に結晶性及び微結晶性セルロース、糖類、例えば、フルクトース、マンニトール及びスクロース、穀粉、及び同様の食用粉末があるが、これらに限定されない。

20

【0200】

錠剤は、直接圧縮、湿式造粒、又は乾式造粒によって製造することができる。それらの製剤は、通常、希釈剤、結合剤、滑沢剤及び崩壊剤、並びに化合物を混和している。典型的な希釈剤を挙げると、例えば、様々な種類のデンプン、ラクトース、マンニトール、カオリン、リン酸カルシウム又は硫酸カルシウム、塩化ナトリウムなどの無機塩、及び粉砂糖がある。粉末セルロース誘導体も有用である。一実施態様において、医薬組成物はラクトースを含まない。典型的な錠剤結合剤は、例えば、デンプン、ゼラチン、及びラクトース、フルクトース、グルコースなどの糖類などの物質である。天然及び合成ゴムも都合がよく、アラビアゴム、アルギナート、メチルセルロース、ポリビニルピロリジンなどを含む。ポリエチレングリコール、エチルセルロース及びワックスも結合剤として作用することができる。

30

【0201】

滑沢剤は、錠剤及びパンチが型に付着するのを防止するために、錠剤製剤に必要となり得る。滑沢剤は、タルク、ステアリン酸マグネシウム及びステアリン酸カルシウム、ステアリン酸などの滑りやすい固体物、並びに硬化植物油から選択することができる。錠剤崩壊剤は、湿潤した場合に膨潤して錠剤を崩壊させ、化合物を放出する物質である。それらを挙げると、デンプン、クレイ、セルロース、アルギン、及びガムがある。より具体的には、例えば、トウモロコシ及びジャガイモデンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、木材セルロース、粉末状天然スponジ (powdered natural sponge)、陽イオン交換樹脂、アルギン酸、グーガム、シトラスパルプ及びカルボキシメチルセルロースを、ラウリル硫酸ナトリウム同様使用することができる。錠剤は、香料及びシーラントである糖でコーティングするか、又はフィルム形成保護剤でコーティングして、錠剤の溶解特性を変更することができる。また該組成物は、例えば、製剤にマンニトールなどの物質を使

40

50

用することによって、咀嚼錠として製剤することができる

【0202】

ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物を坐剤として投与することが望ましい場合、典型的な基剤が使用され得る。カカオバターは、従来の坐剤の基剤であり、ワックスの追加により改良され、その融点をわずかに上昇させることができる。特に様々な分子量のポリエチレングリコールを含む水混和性の坐剤の基剤が、広く使用されている。

【0203】

ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の効果は、適切な製剤によって遅延させるか、又は延長させることができる。例えば、ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の緩徐溶解性ペレットを製造し、錠剤若しくはカプセル剤に組み込むか、又は徐放性埋め込み型デバイスとして組み込むことができる。また該技術は、いくつかの異なった溶解速度のペレットを製造すること、及び該ペレットの混合物をカプセルに充填することを含む。錠剤又はカプセル剤は、予測可能な期間、溶解に耐えるフィルムでコーティングすることができる。非経口製剤でも、ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物を、血清に徐々に分散させることができる油性又は乳化されたビヒクルに溶解又は懸濁することによって、長時間作用させることができる。

10

【0204】

特定の実施態様において、ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物は、その全体が本明細書中に組み込まれている、2013年6月6日に公開された米国特許出願公開第2013-0142873号に記された製剤において、投与される(特に段落[0323]から段落[0424]、及び段落[0636]から段落[0655]を参照されたい)。他の実施態様において、ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物は、その全体が本明細書中に組み込まれている、2013年5月29日に出願された米国特許仮出願第61/828,506号に記された製剤において、投与される(特に段落[0246]から段落[0403]、及び段落[0571]から段落[0586]を参照されたい)。

20

【0205】

特定の実施態様において、ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物は、その全体が引用により本明細書中に組み込まれている、2013年4月17日に出願された米国仮出願第61/813,064号に記された製剤において、投与される(特に段落[0168]から段落[0189]、及び段落[0262]から段落[0294]を参照されたい)。他の実施態様において、ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物は、その全体が引用により本明細書中に組み込まれている、2013年12月3日に出願された米国特許仮出願第61/911,201号に記された製剤において、投与される(特に段落[0170]から段落[0190]、及び段落[0264]から段落[0296]を参照されたい)。

30

【0206】

(4.7 キット)

特定の実施態様において、ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物を含むキットを、本明細書に提供する。

【0207】

他の実施態様において、ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物、及び該ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の投与に対する患者奏効をモニタリングする手段を含むキットを、本明細書において提供する。特定の実施態様において、患者は、CLL又はT-PLLを有する。特定の実施態様において、患者は、染色体11qの全て若しくは一部の欠失、ATMをコードしている遺伝子の喪失若しくは変異、ATM発現又は機能の喪失、IgVHの変異、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53の変異、機能障害性p53又はZap-70陽性により特徴づけられるCLLを有する。特定の実施態様において、患者は、染色体11qの全て若しくは一部の欠失、ATMをコードしている遺伝子の喪失若しくは変異、ATM発現又は機能の喪失、IgVHの変異、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53の変異、機能障害性p53又はZap-70陽性により特徴づけられるT-PLLを有する。特別な実施態様において、測定される患者奏効は、疾患進行の阻害、腫瘍成長の阻害、原発性及び/若しくは続発性腫瘍(複数可)の減少、腫瘍-関連症状の緩和、生活の質の向上、原発性及び/若しくは続発性腫瘍の出現の遅延、原発性及び/若しくは続発性腫瘍の発達の緩徐化、原発性及び/若しくは続発性腫瘍の発生の減少、疾患の副次的作用

40

50

の緩徐化又は重症度の低下、腫瘍成長の停止又は腫瘍退縮である。

【0208】

他の実施態様において、ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物、及び患者におけるS6RP、4E-BP1及び/又はAKTのリン酸化の阻害の量を測定する手段を含むキットを、本明細書に提供する。特定の実施態様において、キットは、患者の循環血若しくは腫瘍の細胞及び/又は皮膚生検標本若しくは腫瘍生検標本/吸引液中のS6RP、4E-BP1及び/又はAKTのリン酸化の阻害を測定する手段を含む。特定の実施態様において、ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物、並びにジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の投与前、投与時及び/又は投与後のホスホ-S6RP、4E-BP1及び/又はAKTの量の比較により評価する、リン酸化の阻害の量を測定する手段を含むキットを、本明細書に提供する。特定の実施態様において、患者は、CLL又はT-PLLを有する。一部の実施態様において、CLLはSLLである。特定の実施態様において、患者は、染色体11qの全て若しくは一部の欠失、ATMをコードしている遺伝子の喪失若しくは変異、ATM発現又は機能の喪失、IgVHの変異、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53の変異、機能障害性p53又はZap-70陽性により特徴づけられるCLLを有する。特定の実施態様において、患者は、染色体11qの全て若しくは一部の欠失、ATMをコードしている遺伝子の喪失若しくは変異、ATM発現又は機能の喪失、IgVHの変異、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53の変異、機能障害性p53又はZap-70陽性により特徴づけられるT-PLLを有する。

【0209】

他の実施態様において、ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物、及び患者におけるDNA-PK活性の阻害の量を測定する手段を含むキットを、本明細書に提供する。特定の実施態様において、キットは、患者の皮膚試料及び/又は腫瘍生検標本/吸引液中のDNA-PK活性の阻害の量を測定する手段を含む。一実施態様において、キットは、患者の皮膚試料及び/又は腫瘍生検標本/吸引液中のpDNA-PK S2056の量を測定する手段を含む。一実施態様において、皮膚試料は、UV光により照射されている。特定の実施態様において、ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物、及びジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の投与前、投与時及び/又は投与後のDNA-PK活性の阻害の量を測定する手段を含むキットを、本明細書に提供する。特定の実施態様において、ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物、及びジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の投与前、投与時及び/又は投与後のリン酸化されたDNA-PK S2056の量を測定する手段を含むキットを、本明細書に提供する。特定の実施態様において、患者は、CLL又はT-PLLを有する。特定の実施態様において、患者は、染色体11qの全て若しくは一部の欠失、ATMをコードしている遺伝子の喪失若しくは変異、ATM発現又は機能の喪失、IgVHの変異、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53の変異、機能障害性p53又はZap-70陽性により特徴づけられるCLLを有する。特定の実施態様において、患者は、染色体11qの全て若しくは一部の欠失、ATMをコードしている遺伝子の喪失若しくは変異、ATM発現又は機能の喪失、IgVHの変異、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53の変異、機能障害性p53又はZap-70陽性により特徴づけられるT-PLLを有する。

【0210】

一実施態様において、本明細書に提供するキットは、CLL又はT-PLLを治療又は予防するのに有効な量のジヒドロピラジノ-ピラジン化合物を含む。特定の実施態様において、本明細書に提供するキットは、染色体11qの全て若しくは一部の欠失、ATMをコードしている遺伝子の喪失若しくは変異、ATM発現又は機能の喪失、IgVHの変異、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53の変異、機能障害性p53又はZap-70陽性により特徴づけられるCLLを治療又は予防するのに有効な量のジヒドロピラジノ-ピラジン化合物を含む。特定の実施態様において、本明細書に提供するキットは、染色体11qの全て若しくは一部の欠失、ATMをコードしている遺伝子の喪失若しくは変異、ATM発現又は機能の喪失、IgVHの変異、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53の変異、機能障害性p53又はZap-70陽性により特徴づけられるT-PLLを治療又は予防するのに有効な量のジヒドロピラジノ-ピラジン化合物を含む。特定の実施態様において、本明細書に提供するキットは、有効量の化合物1、化合物2又は化合物3を含む。

【0211】

10

20

30

40

50

特定の実施態様において、本明細書に提供するキットは、ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の投与及び／又はジヒドロピラジノ-ピラジン化合物の投与に対する患者奏効のモニタリングなどに関する、使用説明書を更に含む。

【実施例】

【0212】

(5. 実施例)

(5.1 化合物製剤)

本明細書に提供する方法において有用な化合物1の例証的製剤を、下記表1に示す。

【0213】

表1：例証的錠剤製剤

【表4】

バッチ番号	% w/w (mg)			
	1	2	3	4
成分				
化合物1(活性成分)	10	10	10	10
マンニトール(Mannogem EZ)	適量	適量	適量	適量
微結晶性セルロース (PH 112)	25	25	25	25
デンプングリコール酸ナトリウム	3	3	3	3
二酸化ケイ素	1	1	1	1
ステアリン酸	0.5	0.5	0.5	0.5
EDTA二ナトリウム			0.5	0.5
BHT		0.4		0.4
ステアリン酸マグネシウム	0.65	0.65	0.65	0.65
合計	100	100	100	100
色	黄色	黄色	黄色	黄色

【0214】

本明細書に提供する方法において有用な化合物2の例証的製剤を、下記表2～表5に示す。

【0215】

表2：

【表5】

成分	量	
	mg	% w/w
化合物2	20.0	15.38
ラクトース一水和物, NF (Fast Flo 316)	63.98	49.22
微結晶性セルロース, NF (Avicel pH 102)	40.30	31.00
クロスカルメロースナトリウム, NF (Ac-Di-Sol)	3.90	3.00
ステアリン酸, NF	0.52	0.40
ステアリン酸マグネシウム, NF	1.30	1.00
合計	130.0	100
オパドリーイエロー 03K12429	5.2	4.0

【0216】

表3

10

20

30

40

50

【表 6】

成分	量	
	mg	% w/w
化合物2	5.0	3.80
ラクトース一水和物, NF (Fast Flo 316)	78.98	60.70
微結晶性セルロース, NF (Avicel pH 102)	40.30	31.00
クロスカルメロースナトリウム, NF (Ac-Di-Sol)	3.90	3.00
ステアリン酸, NF	0.52	0.40
ステアリン酸マグネシウム, NF	1.30	1.00
合計	130.0	100
オパドリーIIピンク 85F94211	5.2	4% 重量増

【0217】

表 4

【表 7】

成分	量			
	mg			% w/w
化合物2	15.0	20.0	30.0	15.38
ラクトース一水和物, NF (Fast Flo 316)	48.37	64.50	96.75	49.62
微結晶性セルロース, NF (Avicel pH 112)	30.23	40.30	60.45	31.00
クロスカルメロースナトリウム, NF (Ac-Di-Sol)	2.925	3.90	5.85	3.00
ステアリン酸マグネシウム, NF	0.975	1.30	1.95	1.00
合計	97.50	130.0	195.00	100
オパドリーイエロー 03K12429	3.9			4.0
オパドリーIIピンク 85F94211		5.2		4.0
オパドリーピンク 03K140004			7.8	4.0

【0218】

表 5

10

20

30

40

【表8】

成分	量	
	mg	% w/w
化合物2	45.00	15.38
ラクトース一水和物, NF (Fast Flo 316)	143.955	49.22
微結晶性セルロース, NF (Avicel pH 102)	90.675	31.00
クロスカルメロースナトリウム, NF (Ac-Di-Sol)	8.775	3.00
ステアリン酸, NF	1.170	0.40
ステアリン酸マグネシウム, NF	2.925	1.00
合計	292.50	100
オパドリーピンク 03K140004	11.70	4.0

10

【0219】

(5.2 生物学的実施例)

(5.2.1 生化学アッセイ)

(mTOR HTR-FRETアッセイ) 以下は、試験化合物のTORキナーゼ阻害活性を測定するのに使用することができる、アッセイの実施例である。TORキナーゼ阻害剤は、DMSO中に溶解し、10mMのストック液として調製し、実験用に適宜希釈した。試薬は、以下のように調製した：

20

【0220】

「簡易TOR緩衝液」(高グリセロールTOR画分を希釈するのに使用)：10mMトリス(pH7.4)、100mM NaCl、0.1% Tween-20、1mM DTT。Invitrogen社mTOR(カタログ番号PV4753)を、アッセイ濃度0.200 μg/mLとなるよう、この緩衝液に希釈した。

【0221】

ATP/基質溶液：0.075mM ATP、12.5mM MnCl₂、50mM Hepes(pH7.4)、50mM -GOP、250nM Microcystin LR、0.25mM EDTA、5mM DTT、及び3.5 μg/mL GST-p70S6。

30

【0222】

検出試薬溶液：50mM HEPES(pH7.4)、0.01% Triton X-100、0.01% BSA、0.1mM EDTA、12.7 μg/mL Cy5-GST Amersham社(カタログ番号PA92002V)、9ng/mL -ホスホp70S6 (Thr389)(Cell Signaling Mouse Monoclonal#9206L)、627ng/mL -マウスLance Eu (Perkin Elmer社カタログ番号AD0077)。

【0223】

簡易TOR緩衝液20 μLへ、DMSO中の試験化合物0.5 μLを添加した。反応を開始するために、ATP/基質溶液5 μLを、簡易TOR緩衝液(対照)及び先に調製した化合物溶液の20 μLに添加した。60分後、60mM EDTA溶液5 μLの添加により、アッセイを停止し；その後検出試薬溶液10 μLを添加し、この混合物を、少なくとも2時間静置させた後、Perkin-Elmer社Envisionマイクロプレートリーダーセットで読み取り、LANCE Eu TR-FRET(励起320nm、及び発光495/520nm)を検出した。

40

【0224】

ジヒドロピラジノ-ピラジン化合物を、mTOR HTR-FRETアッセイにおいて試験し、そこで活性を有することがわかり、特定の化合物はこのアッセイにおいてIC₅₀ 10 μM以下を有し、一部の化合物はIC₅₀ 0.005nM ~ 250nMを有し、他のものはIC₅₀ 250nM ~ 500nMを有し、他のものはIC₅₀ 500nM ~ 1 μMを有し、及び他のものはIC₅₀ 1 μM ~ 10 μMを有した。

【0225】

(DNA-PKアッセイ) DNA-PKアッセイは、Promega社DNA-PKアッセイキット(カタログ番号V7870)において供給される手順を用い行われる。DNA-PK酵素は、Promega社から購入でき

50

る(Promega社カタログ番号V5811)。

【0226】

選択された本明細書記載のジヒドロピラジノ-ピラジン化合物は、このアッセイにおいて10 μ M以下のIC₅₀を有するか、又は有すると予想され、一部の本明細書記載のジヒドロピラジノ-ピラジン化合物は、IC₅₀ 1 μ M以下を有し、及び他のものはIC₅₀ 0.10 μ M以下を有した。

【0227】

(5.2.2 細胞ベースのアッセイ)

(CLL患者細胞の成長阻害アッセイ) 化合物を、以下のように試験することができる：試験化合物(本明細書記載のDHPP)を、ジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解し、10mMストック溶液を調製する。連続滴定を行い、作業濃度範囲1.5 μ M～10mMを作製する。最終濃度1.5nM～10 μ Mを生じるためのアリコートを、空の384-ウェルプレートへ、音響液体分注器(EDC ATS-100)によりスポットする。試験化合物を、このプレート内に、2つ組で、10-点連続希釈様式(3-倍希釈)でスポットする。DMSO濃度は、最終アッセイ濃度0.1%DMSOで一定に保つ。プレートを、異なる細胞株及び試験期間で使用するために再現する。化合物プレートを再現した後、全てのプレートを密封し(Agilent ThermoLoc)、-20 で最大1ヶ月貯蔵する。試験準備ができたら、プレートをフリーザーから取り出し、解凍し、試験細胞の添加直前に封を剥がす。その後細胞を、適当な密度に希釈し、試験化合物-スポットした384-ウェルプレートへ直接添加する。細胞を、37 / 5%CO₂で72時間成長させる。試験化合物が添加される時点(t₀)、生存細胞において存在するATPにより生成されたルミネセンスのレベルを定量することにより、最初の細胞数を、生存度アッセイ(Cell Titer-Glo)により評価する。72時間後、試験化合物-処理した細胞の細胞生存度を、Cell Titer-Glo及びルミネセンス測定により評価する。細胞は、少なくとも3つの独立した試験において、試験化合物により、増大した細胞死についてアッセイする。対照細胞株を、各アッセイに含む。この対照細胞株に対する試験化合物反応は、アッセイ期間を通じて生じたデータの比較が可能であるように、密にモニタリングする。全てのデータは正規化し、DMSO-処理した細胞の割合として表す。その後結果を、IC₅₀値として表す。0IC₅₀値は、ゼロ時点での細胞数について補正する。

【0228】

(CLL細胞のアポトーシスアッセイ) 細胞を、それらの所望の密度に希釈し、試験化合物をスポットした384-ウェルプレートに直接添加する。細胞を、5%CO₂中で37 で24時間インキュベーションする。アポトーシス反応を、24-時間の時点で、処理した細胞及び対照細胞において、カスパーゼ3及びカスパーゼ7の活性(カスパーゼ3/7-Glo)を定量することにより評価する。全てのデータを正規化し、DMSO-処理した細胞に対する値として表す。その後結果を、それらの処理期間中にカスパーゼ3/7のレベルをDMSO-処理した細胞のレベルに対し2倍にするのに必要な最小試験化合物濃度であるCaIXとして表す。

【0229】

(CLL-共培養アッセイ) (材料及び方法) 細胞及び培養培地：共-培養システム内には以下の2つの細胞型が存在する：CD40リガンド(CD40L)により安定してトランスフェクションされたL929マウス線維芽細胞である、支持細胞(Laura Corral- Celgene-San Diego社により供給)；及び、商業的供給業者(AllCells社；Conversant Bio社)から入手されるCLL患者由来の初代PBMC(CLL-PBMC)。支持細胞は、20%ウシ胎仔血清を含有するDMEMにおいて、5%CO₂、37 で、慣習的に維持する。共-培養前に、支持細胞を、それらの増殖を防止するために、マイトイシンにより処理し、24-ウェルプレート中に一晩ブレーティングする。初代CLL-PBMC細胞は、液体窒素蒸気相中に、必要となるまで凍結貯蔵し；解凍し、且つ支持細胞との共-培養直前に均一な蛍光を発するCFSE色素(Invitrogen社)により標識する。共-培養培地は、10%ウシ胎仔血清並びにサイトカインIL-4(5ng/ml)及びIL-10(15ng/ml)を補充したRPMI 1640からなる。

【0230】

(初代CLL-PBMCに対する化合物の抗-増殖効果の測定) CLL-PBMC共-培養アッセイを行

10

20

30

40

50

い、CLL-PBMCの増殖に対する化合物の効果を決定する。このアッセイは、先にプレーティングしたマイトイマイシン-処理した支持細胞の表面上での、CFSE-標識したCLL-PBMCの培養からなる。化合物(DMSOストック液中)を、この培養物へ、異なる濃度で最終DMSO濃度0.01%となるよう、2つ組で添加する。プレートを、5%CO₂、37℃で、最大12日間インキュベーションする。3~6日の間隔で、CLL-PBMCを繰り返しピベッティングすることにより穏やかに収集し、96ウェルプレートへ移す。細胞を、フローサイトメーターにより獲得し、このデータを、FlowJoソフトウェア(Tree Star社)へインポートする。CFSE蛍光強度は、インキュベーション期間中に培養物中で細胞が受ける細胞分裂の回数に相当するので、これを分析する。この方法において、分裂した細胞の割合を、算出することができる。化合物処理により影響を受けた細胞の数を、DMSO対照に対し正規化し、このデータを、Excel又はGraphPrismにインポートする。IC₅₀は、DMSO対照に対し正規化された増殖の50%阻害が達成される化合物量である。

【0231】

(CLL患者細胞に関する化合物毒性アッセイ) 臨床-等級のFISH分析により野生型又はdel(11q)であるとして分類された初代CLL患者細胞を、CD40リガンドを発現しているNIH 3T3細胞の支持層上に播種し、その後化合物1、エトポシド又は両方の化合物の組合せで処理した。野生型CLL細胞は、エトポシドに対し高度に感受性があつたが、化合物1に対しては抵抗性であった。化合物1のエトポシドレジメンへの追加は、ATM-能のあるCLL細胞の反応を有意に増強しなかつた(図1A)。対照的に、del(11q)CLL細胞は、専ら化合物1に対し感受性があるが、エトポシドに対し大きい抵抗性があつた(図1B)。これらのデータは、DNA-PK阻害は、化学療法-抵抗性ATM-欠損CLLを治療する有用な戦略であり得ることを示唆している。

【0232】

(CLL患者細胞アポトーシスアッセイ) 患者材料(末梢血)を、CLL患者(NCI-WG指針に従い診断された)から、慣習的経過観察又は診断手順後に、Academic Medical Center Amsterdam血液学部門で、入手した。末梢血単核細胞(PBMC)を、フィコール密度勾配遠心分離により単離し、10%DMSOを含有する熱失活したウシ胎仔血清中の細胞浮遊液として、液体窒素中に貯蔵した。全てのインビトロ実験期間中、細胞を、下記の培養培地において維持した: 10%熱失活したFCS、100U/mLペニシリン、100μg/mLゲンタマイシン及び0.00036% - メルカプトエタノールを補充したイスコープ改変ダルベッコ培地。全ての試料は、フローサイトメトリーにより評価される際に、少なくとも90%CD5+/CD19+細胞を含んだ。B-CLL細胞を解凍し、上記IMDM+補充物中に、濃度1.10⁶個細胞/mLとなるように希釈した。CLL細胞100μLを、96-ウェルプレートに配置し、漸増レベルの化合物1により48時間処理した。アポトーシスを、DioC6(Molecular Probes社)によるミトコンドリア膜電位の評価により、分析した。細胞を、10nM DioC6と共に、37℃で30分間インキュベーションし、且つヨウ化プロピジウム20μg/mLを添加し、細胞死を測定した。DioC6の発現は、FACSCaliburフローサイトメーターを用いて決定し、CellQuestソフトウェアを、データ収集に使用した。データは、FlowJoソフトウェア(TreeStar社、San Carlos、CA、USA)により解析した。比アポトーシスは、Graphpad Prism社ソフトウェア(Graphpad Prism 5.0、La Jolla、USA)を用い、[化合物1で処理した細胞における細胞死の割合(%) - 培地対照における細胞死の割合(%)]、として定義した。結果は、図2A-2Hに示している。

【0233】

(CLL細胞における化合物1によるアポトーシスの誘導) 逆転写酵素マルチプレクスライゲーション-依存型プローブ増幅アッセイ(RT-MLPA)を行い、化合物1のプロ-及び抗-アポトーシス調節因子のmRNA発現レベルに対する影響を決定した。

【0234】

(細胞培養及びアポトーシスの検出) CLL患者由来のPBMCを解凍し、異なる濃度の化合物1と共に、48時間インキュベーションした。指示された場合には、CLL細胞は、20μM汎用カスパーゼ阻害剤QvD又は5mM N-アセチル-L-システイン(NAC)の存在/非存在下で共培養した。CLL細胞生存度は、3,3-ジヘキシルオキソカルボシアニヨウ化物(DiOC6; Inv

10

20

30

40

50

itrogen/Molecular Probes社)によるミトコンドリアの膜電位差、及びFACS Caliburフローサイトメーターを使用する、ヨウ化プロピジウム(PI; Sigma Aldrich社)に対する細胞膜透過性の分析により、測定した。比アポトーシスは、Graphpad Prism社ソフトウェア(Graphpad Prism 5.0、La Jolla、USA)を用い、([薬物処理した細胞中の細胞死の割合(%)] - [培地対照における細胞死の割合(%)]) / [培地対照の生存細胞の割合(%)] × 100)として定義した。

【0235】

(逆転写酵素マルチプレクスライゲーション-依存型プローブ増幅アッセイ) CLL細胞を、刺激毎に収集し、PBSで洗浄し、RNA溶解緩衝液(Qiagen社、Venlo、オランダ)中に再浮遊させ、-80°Cで貯蔵した。RNAを、GenElute哺乳類全RNAミニプレップキット(Sigma-aldrich社)を用いて単離した。RNAの濃度及び純度を、NanoDrop分光光度計ND-1000(NanoDrop Technologies社、Willington、USA)により決定した。逆転写酵素マルチプレクスライゲーション-依存型プローブ増幅アッセイ(RT-MLPA)手順を、先にElderingらの文献(Nucleic Acids Res., 2003;31:e153)に記載されたように行った。簡単に述べると、試料の全RNA 40~60ngを最初に、遺伝子-特異的プローブ混合物(R016-X2)を用い逆転写した。得られたcDNAを、MLPAプローブへ60°Cで一晩アニーリングした。アニーリングされたオリゴヌクレオチドを、リガーゼ-65(MRC社、アムステルダム、オランダ)により、54°Cで、共有結合的に連結させた。このライゲーション産物を、1種の非標識プライマー及び1種の6-カルボキシ-フルオレシン-標識プライマー(10pM)を用い、ポリメラーゼ連鎖反応(PCR; 33サイクル、95°Cで30秒、60°Cで30秒、及び72°Cで1分間)により増幅した。PCR産物を、1pM ROX 500サイズ標準と混合し、ABI 3100キャピラリーシークエンサー(Applied Biosystems社、Warrington、英国)上でGenescanモードで分離した。結果を、プログラムGenescan analysis and Genotypes(Applied Biosystems社)を用いて解析した。データは更に、Microsoft Excel Spreadsheetソフトウェアにより解析した。正規化は、試料毎の全データの合計を100%と設定することにより行い、個々のピークは、この100%値に対して計算した。

【0236】

(結果) 野生型CLL細胞は、エトポシドに対し高度に感受性があったが、化合物1に対し抵抗性であった。化合物1のエトポシドレジメンへの追加は、ATM-能のあるCLL細胞の反応を有意に増強しなかった(図1A)。対照的に、del(11q)CLL細胞は、専ら化合物1に対し感受性があるが、エトポシドに対し大きい抵抗性があった(図1B)。これらのデータは、DNA-PK阻害は、化学療法-抵抗性ATM-欠損CLLを治療する有用な戦略であることを示唆している。

【0237】

化合物1は、4種の個別の診断群に属する患者由来の細胞においてアポトーシスを誘導した。化合物1は、IGHV変異型CLL細胞(図2A、E)、IGHV非変異型CLL細胞(図2B、F)、ATM変異型CLL細胞(図2D、G)及びP53変異型CLL細胞(図2C、H)においてアポトーシスを誘導した。

【0238】

化合物1が誘導したアポトーシスは、p53非依存性であった(図3)。前述のp53-標的遺伝子を含む、RNAレベルに対するプロ-及びアポトーシス調節因子のレベルは、化合物1による処理時に変更されなかった。化合物1による細胞死の誘導はカスパーーゼ依存型であるかどうかを研究するために、細胞を汎用カスパーーゼ阻害剤QvDと共にプレインキュベーションした。図3に示したように、QvDは、該キナーゼ阻害剤の細胞毒性を完全にブロックすることができる。様々な化学療法薬が、活性酸素種(ROS)の発生によるCLL細胞におけるアポトーシスを誘導する。観察された細胞毒性はROS形成に左右されるかどうかを調べるために、CLL細胞を、キナーゼ-誘導した細胞死の阻害を生じないNACにより同時-処理した(図3)。

【0239】

(CLL細胞のフィブロネクチンへの接着は化合物1により阻害される) 初代CLL細胞のBCR-媒介型接着を試験した(図4)。ほとんどの変異型試料は、インビトロにおけるBCR-活性化について反応不顕性であるので、IGHV非変異型試料のみを使用した。1μMの化合物1で

予め処理したCLL細胞を、IgM又はPMAにより刺激し、フィブロネクチンでコートされた表面に接着させた(n=5)。化合物1は、フィブロネクチンへの抗-IgM-刺激したインテグリン-媒介性接着を強力に阻害した。

【0240】

(化合物1はCLL細胞のCD40-媒介性活性化をブロックする) ウエスタンプロット分析を、標準技術を用いて行った[Hallaeertらの文献、Blood, 2008;(112):5141-5149]。試料(タンパク質50 μg)を、13% SDS-PAGEゲル電気泳動により分離した。メンブレンを、抗-p-S 6、p-4EBP1、p-Akt(Thr308)、p-Akt(Ser473)(Cell Signaling社)、Bim(Stressgen Bioreagents社、カナダ)、及び装加対照として-アクチンに対する抗血清(Santa Cruz Biotechnology社)によりプローピングした。引き続きプロットを、IRDye 680又は800標識した二次抗体と共に、1時間インキュベーションした。検出方法としてOdyssey Imager(Li-Cor Biosciences社)を、製造業者のプロトコールに従い使用した。p-DNA-PKウエスタンプロットに関して、細胞を、RIPA試料緩衝液中に溶解し、超音波処理した。試料(タンパク質50 μg)を、ミニプロテアンTGXゲル(Biorad社)により分離した。Immobilion-FL転写メンブレン(Millipore社)上に、1×転写緩衝液、20% MeOH中で、30ボルト、4 で一晩転写した。下記抗体を使用した:p-DNA-PK(Ser2056)(Abcam社)、KAP(TIF1)、リン酸化された-KAP(ホスホ-TIF1 -ser824; Cell Signalling社)、及び-アクチン(Santa Cruz社)。

【0241】

(細胞表面マーカーの発現) 細胞を洗浄し、且つ染色媒体(0.5% (wt/vol)ウシ血清アルブミン(BSA)を含有するリン酸-緩衝食塩水(PBS))中に再浮遊させた。細胞表面マーカーの発現の分析のために、様々な抗体の組合せを使用した。CD54-PE及びCD95-FITCは、Pharmingen社から購入した。CD44-Alexa Fluor 700はeBiosciences社から、及びCD58はImmuno tech社から入手した。遮光し4 で30分間インキュベーションした後、細胞を、PBS/0.5% BSA中で2回洗浄し、細胞表面マーカーの発現を、FACSCaliburフローサイトメトリーを用いて分析した。比アップレギュレーションは、Graphpad Prismソフトウェアを使用し、([MFI 3T40対照 - MFI 薬物処理した細胞] / [MFI 3T40対照 - MFI 3T3対照] × 100)として定義した。

【0242】

(結果) 非刺激CLL細胞において、mTORC1の下流エフェクター(raptor)であるS6のリン酸化は、化合物1により完全にブロックすることができた(図5)。リンパ節微小環境において、CLL細胞は、周囲の細胞の生存促進性(pro-survival)シグナルを受け取り、且つ本発明者らは先に、CD40Lによる長期間のインビトロ刺激は、NF- B媒介した生存促進性シグナル伝達の誘導に関するリンパ節微小環境に類似していることを示した(Tromp JMらの文献、Ongone, 2010;29(36): 5071-82)。mTORC1の下流エフェクターであるp-S6及びp-4EBP1、並びにmTORC2の下流エフェクターであるp-Akt(Ser473)は、活性化されたCLL細胞においてアップレギュレーションされ、且つ化合物1により完全にブロックされ得る(図6)。化合物1のCLL細胞のCD40-媒介性活性化に対する影響を更に調べるために、芽球細胞形成のレベルを評価した。CD40Lと共に培養されたCLL細胞は、芽球様の外見の増加を示し、これは化合物1により完全にブロックされた(図6)。更に、CD40の誘発(triggering)は、細胞死受容体(CD95)及び接着受容体(CD54、CD58、CD44)などの様々な免疫アクセサリー分子の発現を増加する。化合物1は、免疫アクセサリー分子の3T40Lが誘導したアップレギュレーションの有意な阻害を示した(図6)。

【0243】

(化合物1はCD40-誘導した化学療法抵抗性を復帰させる) CD40刺激は、先に報告されたように、自然発生的細胞死を阻害する[Burgerらの文献、Blood, 2009;(114):2560-2561]。CLL患者のリンパ球を、先に説明されたように、ヒトCD40Lで安定してトランスフェクションされたNIH3T3線維芽細胞又は陰性対照プラスミド(3T3)との共培養により刺激した[Pascuttiらの文献、Blood, 2013 2013;122(17):3010-9]。CLL細胞は、指定された濃度の化合物1の存在 / 非存在下で、共培養した。72時間培養した後、CLL細胞を、剥離させ、フローサイトメトリー分析に使用したか、又は引き続きフルダラビン(Sigma社)を含む若し

くは含まずに更に48時間インキュベーションするかのいずれかに供した。CLL細胞生存度は、先に説明した様にDiOC6/PI染色により測定した。化合物1は、CD40L-誘導した生存を阻害した(図7)。CD40L刺激は、フルダラビンを含む細胞毒性物質に対する抵抗性を誘導する[Katerらの文献、Brit J. Haematology, 2004;127:404-415]。化合物1はフルダラビン感受性を部分的に復帰させた。化合物1による同時処理は、CD40-誘導したフルダラビン抵抗性を完全に無効にした(図7)。

【0244】

(結果) リンパ節が起源であるCLL細胞は、Bcl-XL、Bfl-1及びBidの増加した発現並びにBimの減少した発現を含む、アポトーシス遺伝子の変更された発現を示す。まとめると、これらの変更は、様々な薬物に対する抵抗を生じる。化合物1が、抗-及びプロ-アポトーシス遺伝子の発現レベルのCD40-媒介性変更を変化させたかどうかを分析するために、CD40Lが誘発したCLL細胞におけるRT-MLPAによるプロ-及び抗-アポトーシス分子の発現レベルを研究した。化合物1は、BIMのCD40-媒介性阻害をブロックし、且つBIDのアップリギュレーションを減少した(図7)。次に本発明者らは、BIMのRNA発現レベルの誘導された変化が、同じく変更されたBIMタンパク質レベルを生じるかどうかを測定した。BimのCD40-媒介性の減少された発現は、化合物1との共培養によりブロックされた(図7)。

【0245】

(化合物1はCLL細胞の増殖を完全にブロックする) LNに存在する活性化されたT細胞及び濾胞性ヘルパーT細胞は、膜結合型CD40Lを発現し、且つIL-21などのサイトカインを分泌することができ、このことは、BCR-非依存性増殖を誘導する。

【0246】

PBMC(1.0×10^7 個/mL)を、先に説明されたように、 $0.5 \mu M$ カルボキシフルオレセインジアセテートスクシンイミジルエステル(CFSE、Molecular Probes社)により標識した[Pascuttiらの文献、Blood, 2013 2013;122(17):3010-9]。細胞を、組換えヒトIL-21(25ng/ml、Gibco社、Invitrogen社)の存在又は非存在下、 $1 \mu M$ の化合物1を含む又は含まずに、3T40L細胞上で培養した。4日後、増殖を、FACS Canto(BD Biosciences社)において評価し、FlowJoソフトウェア(TreeStar社、Ashland、OR)により解析した。

【0247】

(結果) 図8A及び8Bに認められるように、増殖は、CD40活性化とIL-21刺激の組合せにより、実際に強力に誘導された。CLL細胞の増殖は、化合物1により完全にブロックされる。

【0248】

(5.2.3 臨床試験A)

(1B相、染色体11qの全て若しくは一部の欠失、或いはATMをコードしている遺伝子の喪失若しくは変異、或いはATM発現又は機能の喪失を特徴とするCLLを有する対象へ経口投与された化合物1の、安全性、忍容性、薬物動態及び予備的有効性を評価するための、多施設オープンラベル用量設定試験)

【0249】

(試験目的)

【0250】

本試験の主要目的は、以下を決定することである：化合物1が、染色体11qの全て若しくは一部の欠失、或いはATMをコードしている遺伝子の喪失若しくは変異、或いはATM発現又は機能の喪失を特徴とするCLLを有する患者へ経口投与された場合の、(1)化合物1の安全性及び忍容性；(2)化合物1の非耐量(NTD)；(3)化合物1の最大耐量(MTD)；並びに、(4)化合物1の薬物動態(PK)。

【0251】

本試験の副次的目的は、以下である：(1)化合物1による治療前及び治療時に得られた、血液、皮膚及び/又は腫瘍生検標本/吸引液中の、mTORC1活性に関するS6RP及び/又は4E-BP1並びにmTORC2活性に関するAKT及び/又は他の関連バイオマーカーのリン酸化の阻害の程度を評価すること；(2)化合物1治療前及び治療時に、pDNA-PK S2056及び/又はDNA損傷

10

20

30

40

50

経路に関する他の関連バイオマーカーを使用し、UV光照射した皮膚試料、循環CLL細胞、及び／又は腫瘍生検標本/吸引液中のDNA-依存性プロテインキナーゼ(DNA-PK)活性の阻害を評価すること；並びに、(3)化合物1の有効性を評価すること。

【0252】

(試験デザイン)

【0253】

この試験において、化合物1は、染色体11qの全て若しくは一部の欠失、ATMをコードしている遺伝子の喪失若しくは変異、ATM発現又は機能の喪失、IgVHの変異、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53の変異、機能障害性p53又はZap-70陽性により特徴づけられるCLLを有する患者へ経口投与される。

10

【0254】

成人対象は、化合物1の10mg BIDで開始する。対象は、安全性及び抗腫瘍活性について定期的に評価される。

【0255】

(試験集団)

【0256】

CLLを伴う18歳以上の男性及び女性であり、標準の癌治療時に進行した(又は治療に忍容性がない)対象、又は他の承認された治療が存在しない対象を含む。

【0257】

(参加基準)

20

【0258】

参加基準は、以下である：(1)何らかの試験に関連する査定／手順が行われる以前に、インフォームドコンセント文書を理解し、これに自主的に署名したもの；(2)標準の癌治療時に進行した(又は治療に忍容性がない)対象、又は他の承認された治療が存在しない対象を含む、組織学的又は細胞学的に確認されたCLLを伴う18歳以上の男性及び女性；(3)腫瘍生検標本をスクリーニングすることに同意；(4)ECOG PSが0又は1；(5)下記の臨床検査値：(i)絶対好中球数(ANC) $1.0 \times 10^9/L$ ；(ii)ヘモグロビン(Hgb) 9g/dL；(iii)血小板(plt) $30 \times 10^9/L$ ；(ii)ヘモグロビン(Hgb) 9g/dL；(iii)血小板(plt) $100 \times 10^9/L$ ；(iv)正常範囲内の、又は補充物により補正可能なカリウム；(v)AST/SGOT及びALT/SGPT 2.5 \times 正常値上限(ULN)又は、肝腫瘍が存在する場合は $5.0 \times ULN$ ；(vi)血清総ビリルビン $1.5 \times ULN$ ；(vii)血清クレアチニン $1.5 \times ULN$ 、又は24時間クリアランス 50mL/分；並びに、(viii)妊娠可能な女性の場合、試験治療開始前72時間以内の血清又は尿妊娠試験で陰性；(6)試験来院スケジュール及び他のプロトコール要件の順守が可能なもの；(7)血液試料の検索に同意する対象；(8)組織学的に確認されたCLL(少なくとも1回の先行する一連の全身治療の失敗に続く、小リンパ球性リンパ腫(SLL)変種を含む、再燃性又は難治性CLL)；(9)治験委託者により承認された臨床検査室でのCLL細胞における染色体11q22(ATM)の欠失の確認；(10)治療に関する症候性進行又は他の適応症；(11)造血幹細胞移植後少なくとも3ヶ月経過；(12)血液、リンパ節又は骨髄中のCLL細胞を含む、バイオマーカー分析のために対のあるCLL試料(スクリーニング時及び試験時)の収集を受けることに同意しているもの；(9)治験委託者により承認された臨床検査室でのCLL細胞における染色体11q22(ATM)の欠失の確認；(10)治療に関する症候性進行又は他の適応症；(11)造血幹細胞移植後少なくとも3ヶ月経過していること；(12)血液、リンパ節又は骨髄中のCLL細胞を含む、バイオマーカー分析のために対のあるCLL試料(スクリーニング時及び試験時)の収集を受けることに同意しているもの。

30

【0259】

コホートは、DNA-PK過剰発現した腫瘍を伴う最低5名の対象の登録に拡大されてよい。

【0260】

(試験の期間)

【0261】

対象は、化合物1の10mg BIDで開始し、28-日サイクルで毎日治療を受ける。化合物1は

40

50

、腫瘍進行の証拠が存在する場合には中断してよいが、治験責任医師が対象は恩恵を得ていると判断する限りは、対象は治験薬の受け取りを継続することができる。治療は、容認し難い毒性が存在する場合、又は対象が治験からの離脱を決断した場合には、中断される。

【0262】

登録は、完了するまで約30ヶ月間を要するとみこまれる。奏効する対象に関する治療の延長及び経過観察は、更に3~6ヶ月間続けることができる。

【0263】

(試験治療)

【0264】

化合物1は、経口投与のためのカプセル剤として提供される。ほとんどの対象は、化合物1を、10mg BIDで開始する。

10

【0265】

(有効性評価の概要)

【0266】

全ての治療した対象は、有効性分析に含まれる。主要な有効性変数は、慢性リンパ球性白血病に関する国際研究班(IWCLL)の判定基準である、CLLに関する国立癌研が委託した慢性リンパ球性白血病に関する作業グループ(NCI-WG CLL)の最新版判定基準を使用し、治験責任医師の評価を基にした、腫瘍奏効である。補助的有効性変数(例えば、CTC定量)も、試験される。

20

【0267】

(安全性評価の概要)

【0268】

本試験に関する主要及び探索的安全性変数は、AE、臨床検査変数の包括的パネル(血液学、化学、免疫学及び甲状腺機能、並びにグルコースホメオスタシスを評価する被検体を含む)、中央で分析した12-誘導3回連続心電図(ECG)、左室駆出量(LVEF)評価、理学的検査、ECOG全身状態(ECOG PS)並びにバイタルサインを含む。

【0269】

安全性検証委員会(SRC)は、適量、用量、又はスケジュールを決定する。SRCは、安全性データを定期的に検証し続け、且つ適宜、試験継続について助言を行う。

30

【0270】

(薬物動態評価の概要)

【0271】

化合物1、及び検出された任意の主要代謝物のPKプロファイルを、入手可能ならば腫瘍組織を含む、一連の血液及び尿の採取物から決定し、且つ可能であるならば、PD結果と相關させる。

【0272】

(薬力学評価の概要)

【0273】

探索的評価項目は、循環血細胞中、及び入手可能ならば他の腫瘍細胞及び/又は組織及び吸引液中の、mTOR及びDNA-PKバイオマーカー阻害、皮膚中のUV-刺激したDNA-PK活性、組織病理学的反応及び薬理遺伝学的知見との相関を含む。対のある(治療前及び治療時)腫瘍生検は、生検に適していると治験責任医師により決定された、腫瘍病変のあるほとんどの対象において行う。分析は、血液、皮膚、及び/又は入手可能ならば腫瘍試料中の、アポトーシス及び増殖のバイオマーカーも含む。mTOR及びDNA-PKの阻害は、可能である場合は、循環CLL細胞中で探索する。

40

【0274】

(評価の概要)

【0275】

特定の実施態様において、本明細書に提供される臨床プロトコールを受ける患者は、完

50

全奏効、部分奏効又は病状安定の、CLLに関する国際研究班(IWCLL)の奏効定義の達成を示す。

【0276】

特定の実施態様において、本明細書に提供される臨床プロトコールを受ける患者は、完全奏効、部分奏効又は病状安定の、国立癌研が委託したCLLに関する作業グループ(NCI-WG CLL)の奏効定義の達成を示す。

【0277】

特定の実施態様において、本明細書に提供される臨床プロトコールを受ける患者は、完全奏効、部分奏効又は病状安定の、悪性リンパ腫に関する国際研究班判定基準(IWC)の奏効定義の達成を示す。

10

【0278】

(5.2.4 臨床試験B)

(1a/1b相、染色体11qの全て若しくは一部の欠失、或いはATMをコードしている遺伝子の喪失若しくは変異、或いはATM発現又は機能の喪失を特徴とするCLL又はT-PLLを有する対象へ経口投与された化合物1の、安全性、忍容性、薬物動態及び予備的有効性を評価するための、多施設オープンラベル用量設定試験)

【0279】

(試験目的)

【0280】

本試験の主要目的は、以下である：化合物1が、染色体11qの全て若しくは一部の欠失、或いはATMをコードしている遺伝子の喪失若しくは変異、或いはATM発現又は機能の喪失を特徴とするCLLを有する患者へ経口投与された場合の、(1)経口投与された場合の、化合物1の安全性及び忍容性の決定；(2)化合物1の非耐量(NTD)の規定；(3)化合物1の最大耐量(MTD)の規定；並びに、(4)化合物1の薬物動態(PK)の決定。

20

【0281】

本試験の副次的目的は、以下である：(1)化合物1による治療前及び治療時に得られた、血液、皮膚及び／又は腫瘍生検標本／吸引液中の、mTORC1活性に関するS6RP及び／又は4E-BP1並びにmTORC2活性に関するAKT及び／又は他の関連バイオマーカーのリン酸化の阻害の程度を評価すること；(2)化合物1治療前及び治療時に、pDNA-PK S2056及び／又はDNA損傷経路に関する他の関連バイオマーカーを使用し、UV光照射した皮膚試料、循環白血病細胞若しくは他の腫瘍細胞、及び／又は腫瘍生検標本／吸引液中のDNA-依存性プロテインキナーゼ(DNA-PK)活性の阻害を評価すること；並びに、(3)化合物1の有効性を評価すること。

30

【0282】

(試験デザイン)

【0283】

この試験において、化合物1は、染色体11qの全て若しくは一部の欠失、ATMをコードしている遺伝子の喪失若しくは変異、ATM発現又は機能の喪失、IgVHの変異、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53の変異、機能障害性p53又はZap-70陽性により特徴づけられるCLL又はT-PLLを有する患者へ経口投与される。

【0284】

40

この1a/1b相試験は、2つの部分を有し、用量漸増(パートA)及び用量拡大(パートB)である。

【0285】

パートAにおいて、対象のコホートは、PKを測定し且つMTDを確定するために、最初に化合物1の漸増用量を1日1回(QD)受け取る。改変された漸増用量決定デザイン(accelerated titration design)(Simon, R. らの文献、J. Nat. Canc. Insititute, 1997; 89(15): 1138-1147)を使用し、初期毒性を確定する。漸増相(accelerated phase)の間には、1名の対象の初期コホートに、初回サイクル(first-Cycle) 等級2以上の毒性の最初の事例が薬物に関連していることが疑われるまで、100%の用量増分で化合物1が与えられ、疑われた時点で、漸増相は停止し、且つこの特別なコホートは、合計6名の対象へと拡大する。引き

50

続き、NTD及びMTDを確立するために、およそ50%用量増分の標準漸増スケジュール及び6名の対象コホートを開始する。必要ならば、用量コホート内でより小さい増分を評価することができる。コホートは、PK及び薬力学(PD)データの検証を基に、並びに腫瘍生検標本からの知見を基に毒性以外の理由で拡大されることもある。

【0286】

最初の用量コホートからの暫定的なPK及びPD結果を基に、1日2回(BID)投薬レジメンも、パートAにおいて評価する。これは、既に忍容性があることが示された総一日量レベル又はこれを下回るが、およそ12時間の間隔で投与される2つの等量に分割された、6名の対象のコホートで開始する。その後、QD及びBID投薬コホートのための用量漸増を、独立して行ってよい。連続毎日投薬と同等又はより少ない用量強度の間欠投薬スケジュールも、評価のために考慮してよい。

10

【0287】

コホート内の6名の評価可能な対象のうちの2名以上が、サイクル1の間に薬物に関連した用量制限毒性(DLT)を経験した場合に、その用量はNTDとみなされる。一旦NTDが確立されると、用量漸増は停止する。MTDは、6名の評価可能な対象の0又は1名が、サイクル1の間にDLTを経験しているNTDを下回る最終用量レベルとして規定される。中間用量(すなわち、NTDと、NTD前の最終用量レベルの間の用量)又は任意の用量コホート内の追加の対象は、出現するPK-PD結果がこれらは適切であり得ることを示唆する場合、代替のレジメンとして、MTDをより正確に決定するために必要である。

【0288】

20

パートBにおいて、成人対象は、化合物1の10mg BIDで開始する。合計およそ100名の対象が、安全性及び抗腫瘍活性について定期的に評価される。最大20名の対象 / コホートであるコホートが含まれる。

【0289】

臨床薬理学的予備試験は、米国において12名の評価可能な対象について行う。これは、化合物1投薬前後の絶食制限が撤廃(lift)されるかどうかを決定するために、現在のカプセル剤及び最近製剤された錠剤に関する対象間PK比較を提供し、且つ化合物1の生物学的利用能に対する食物の効果を評価するように、具体的にデザインされる。

【0290】

(試験集団)

30

【0291】

CLLを伴う18歳以上の男性及び女性であり、標準癌治療時に進行した(又は治療に忍容性がない)対象、又は他の承認された治療が存在しない対象を含む。

【0292】

(参加基準)

【0293】

参加基準は、以下である：(1)何らかの試験に関連する査定/手順が行われる以前に、インフォームドコンセント文書を理解し、これに自動的に署名したもの；(2)標準癌治療時に進行した(又は治療に忍容性がない)対象、又は他の承認された治療が存在しない対象を含む、組織学的又は細胞学的に確認されたCLLを伴う18歳以上の男性及び女性；(3)腫瘍生検標本をスクリーニングすることに同意；(4)ECOG PSが0又は1；(5)下記の臨床検査値：(i)絶対好中球数(ANC) $1.0 \times 10^9 / L$ ；(ii)ヘモグロビン(Hgb) $9 g / dL$ ；(iii)血小板(plt) $30 \times 10^9 / L$ ；(iv)ヘモグロビン(Hgb) $9 g / dL$ ；(v)血小板(plt) $100 \times 10^9 / L$ ；(vi)正常範囲内の、又は補充物により補正可能なカリウム；(v)AST/SGOT及びALT/SGPT $2.5 \times$ 正常値上限(ULN)又は、肝腫瘍が存在する場合は $5.0 \times$ ULN；(vii)血清総ビリルビン $1.5 \times$ ULN；(viii)血清クレアチニン $1.5 \times$ ULN、又は24時間クリアランス $50 mL / 分$ ；並びに、(ix)妊娠可能な女性の場合、試験治療開始前72時間以内の血清又は尿妊娠試験で陰性；(x)試験来院スケジュール及び他のプロトコール要件の順守が可能なもの；(xi)血液試料の検索に同意する対象；(xii)組織学的に確認されたCLL(少なくとも1回の先行する一連の全身治療の失敗に続く、小リンパ球性リンパ腫(SLL)変種を含む、再燃性又は難治性CLL、及び

40

正常範囲内の、又は補充物により補正可能なカリウム；(v)AST/SGOT及びALT/SGPT $2.5 \times$ 正常値上限(ULN)又は、肝腫瘍が存在する場合は $5.0 \times$ ULN；(vii)血清総ビリルビン $1.5 \times$ ULN；(viii)血清クレアチニン $1.5 \times$ ULN、又は24時間クリアランス $50 mL / 分$ ；並びに、(ix)妊娠可能な女性の場合、試験治療開始前72時間以内の血清又は尿妊娠試験で陰性；(x)試験来院スケジュール及び他のプロトコール要件の順守が可能なもの；(xi)血液試料の検索に同意する対象；(xii)組織学的に確認されたCLL(少なくとも1回の先行する一連の全身治療の失敗に続く、小リンパ球性リンパ腫(SLL)変種を含む、再燃性又は難治性CLL、及び

50

T-細胞前リンパ球性白血病(T-PLL)) ; (9)治験委託者により承認された臨床検査室でのCLL/SLL/T-PLL細胞における染色体11q22(ATM)の欠失、又は二対立遺伝子ATM変異の確認；(10)治療に関する症候性進行又は他の適応症；(11)造血幹細胞移植後少なくとも3ヶ月経過していること；(12)血液、リンパ節又は骨髄中のCLL細胞を含む、バイオマーカー分析のために対のあるCLL試料(スクリーニング時及び試験時)の収集を受けることに同意しているもの；(9)治験委託者により承認された臨床検査室でのCLL細胞における染色体11q22(ATM)の欠失の確認；(10)治療に関する症候性進行又は他の適応症；(11)造血幹細胞移植後少なくとも3ヶ月経過していること；(12)血液、リンパ節又は骨髄中のCLL細胞を含む、バイオマーカー分析のために対のあるCLL/SLL/T-PLL試料(スクリーニング時及び試験時)の収集を受けることに同意しているもの。

10

【0294】

コホートは、DNA-PK過剰発現した腫瘍を伴う最低5名の対象の登録に拡大されてよい。

【0295】

(除外基準)

【0296】

除外基準は、以下である：(1)症候性中枢神経系転移、(2)既知の急性又は慢性膵炎；(3)NCI CTCAE等級2以上の末梢神経障害；(3)医学的管理にもかかわらず、NCI CTCAE等級2以上の難治性下痢又は吸収不良。嚥下能障害；(4)以下のいずれかを含む、障害のある心機能又は臨床的に有意な心疾患：MUGA走査又はECHOにより決定されたLVEF < 45%；完全な左脚ブロック又は2束ブロック；先天性QT延長症候群；臨床的に意味のある心室不整脈又は心房細動の持続又は既応；スクリーニングECGでのQTcF > 460ミリ秒(3つ組記録の平均)；化合物1の開始前3ヶ月以内の不安定な狭心症又は心筋梗塞；又は、治療が必要なうっ血性心不全又は管理不良高血圧(血圧 160/95mmHg)などの、他の臨床的に有意な心疾患；(6)積極的に治療している糖尿病、又は以下のいずれかを伴う対象：絶食時血中グルコース(FBG) 126mg/dL(7.0mmol/L)、又はHbA1c 6.5%；(7)許容できない安全性リスクを引き起こすか又はプロトコールの順守を損なうような、他の同時に起こる重症及び／又は管理できない随伴性医学状態(例えば、活発な又は管理できない感染症)；(8)治験薬開始前半減期の5倍以下か又は4週間、これよりも短い間に、先行する全身の癌に対する治療若しくは治験モダリティを受けているか、又はそのような療法の副作用から回復していないもの；(9)治験薬開始前2週間以降に大きい手術を受けたか、又はそのような療法の副作用から回復していないもの。対象は治験薬の安全性評価を混乱させるような最近の放射線治療のあらゆる作用から回復していかなければならない。治験薬開始前3ヶ月以降に造血幹細胞移植を受けたもの；(10)妊娠又は授乳中；(11)2種の受胎調節を使用していない生殖能のある成人：妊娠の可能性のある女性は、インフォームドコンセントの提出時から、化合物1の最後の用量後28日間まで、同時に2種の適切な型の避妊法(1つは非ホルモン型でなければならない)を使用することに同意しなければならない。子宮摘出又は両側の卵巣摘出を受けていない、或いは連続する24ヶ月より長く、自然閉経(すなわち、全く月経がない)していない、性的に成熟した女性と規定される妊娠可能な女性；妊娠可能な女性であるパートナーのある男性は、インフォームドコンセント時から本治験を通じて生殖のための性的活動を行う場合、男性及び／又はそのパートナーが少なくとも2種の有効な避妊法(1つの障壁方法を含む)を使用し、化合物1の最終用量後28日間は妊娠を避けることに同意しなければならない；(12)既知のヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染症；(13)それがHCCの対象における併存疾患でない限りは、既知の慢性B型又はC型肝炎ウイルス(HBV/HCV)感染症；(14)胃／空腸補給チューブがないとカプセル剤を嚥下することができないことを含む、対象が本治験へ参加することを妨害するような、なんらかの有意な医学的状態、臨床検査値異常、又は精神疾患；(15)本治験に参加した場合に、対象に許容しがたいリスクをもたらすような、臨床検査値異常の存在を含む、なんらかの状態；(16)試験データを解釈する能力を混乱する何らかの状態；(17)頸部の原位置の非メラノーマ性皮膚癌若しくは癌腫を除く、対象が治療を受けている同時に発生した活性のある二次悪性腫瘍；(18)パートBのみ：両方のmTOR複合体を標的化する物質(デュアルTORC1 + TORC2阻害剤)による先行する治療。しか

20

30

40

50

し分離されたTORC1阻害剤(例えば、ラパログ)と他の関連経路の阻害剤(例えば、PI3K/AKT)による先行する治療は、本治験の両方のパートで可能である。

【0297】

(試験の期間)

【0298】

対象は、パートAのサイクル1の第1日目に、化合物1のQD又はBID投薬を開始し、成人対象は、パートBにおいて10mg BIDで開始し、全ての対象は28-日サイクルで治療を受ける。化合物1は、腫瘍進行の証拠が存在する場合には中断してよいが、治験責任医師が対象は恩恵を得ていると判断する限りは、対象は治験薬の受け取りを継続することができる。治療は、容認し難い毒性が存在する場合、又は対象が治験からの離脱を決断した場合には、中止される。

【0299】

治験の最後は、プロトコール及び/又は統計解析プランにおいて先に特定したように、いずれが遅い日であっても、本治験を完了するために最後の対象の最後の来院日、又は主要解析、副次的解析及び/又は探索的解析のために必要とされる最後の対象からの最後のデータポイントの受け取り日のいずれかとして規定される。

【0300】

登録は、完了するまで約30ヶ月間を要するとみこまれる。奏効する対象に関する治療の延長及び経過観察は、更に3~6ヶ月間続けることができる。

【0301】

(試験治療)

【0302】

パートAにおいて、用量レベルは、0.5mg QDで開始する。初回量が任意のコホートに投与された後、対象は、少なくとも28日間観察され、その後次のより高いプロトコールで特定した用量コホートを開始することができる。パートAの対象の合計数は、MTDを確立するために必要な用量コホートの数によって決まり、且つこれはおよそ30~50名の対象がパートAに登録されると推定される。

【0303】

QD及びBID投薬の両方が、パートAにおいて評価される。1日2回投薬は、既に忍容性があることが示されている総一日量レベルで又はそれ以下で、2回等量に分割して、6名の対象のコホートにおいて開始される。その後、QD及びBID投薬コホートに関する用量漸増が、独立して行われる。連続毎日投薬と同等の又はより低い用量強度の間欠投薬スケジュール、並びにパートAにおいて既に評価されている2つの用量レベルの間の中間量は、パートBにおいて調べることができる。パートBにおいて、成人対象は、化合物1の10mg BIDで開始する。およそ100名の対象が、安全性及び抗腫瘍効果について評価される。

【0304】

化合物1は、経口投与のためのカプセル剤として提供される。ほとんどの対象は、化合物1を、10mg BIDで開始する。

【0305】

(有効性評価の概要)

【0306】

全ての治療した対象は、有効性分析に含まれる。主要な有効性変数は、関する国立癌研が委託した慢性リンパ球性白血病に関する作業グループ(NCI-WG CLL、2008)の最新版判定基準を使用し、治験責任医師の評価を基にした、腫瘍奏効である。補助的有効性変数(例えば、CTC定量)も、試験される。

【0307】

(安全性評価の概要)

【0308】

本試験に関する主要及び探索的安全性変数は、AE、臨床検査変数の包括的パネル(血液学、化学、免疫学及び甲状腺機能、並びにグルコースホメオスタシスを評価する被検体を

10

20

30

40

50

含む)、中央で分析した12-誘導3回連続心電図(ECG)、左室駆出量(LVEF)評価、理学的検査、ECOG全身状態(ECOG PS)並びにバイタルサインを含む。

【0309】

パートAにおいて、より高い用量レベルを評価するか又はMTDを宣言するかのいずれかの決定は、安全性検証委員会(SRC)により決定され、各時点で、所定のコホートに関する臨床及び臨床検査の安全性データは、検証のために入手可能である。安全性検証委員会(SRC)はまた、パートBに関して、適量、用量、又は適切なスケジュールを決定する。パートB時に、SRCは、安全性データを定期的に検証し続け、且つ適宜、試験継続について助言を行う。

【0310】

(薬物動態評価の概要)

【0311】

化合物1、及び検出された任意の主要代謝物のPKプロファイルを、入手可能ならば腫瘍組織を含む、一連の血液及び尿の採取物から決定し、且つ可能であるならば、PD結果と相關させる。

【0312】

(薬力学評価の概要)

【0313】

探索的評価項目は、循環血細胞中、CTC中、及び入手可能ならば他の腫瘍細胞及び/又は組織及び吸引液中の、mTOR及びDNA-PKバイオマーカー阻害、皮膚中のUV-刺激したDNA-PK活性、組織病理学的反応及び薬理遺伝学的知見との相関を含む。対のある(治療前及び治療時)腫瘍生検は、生検に適していると治験責任医師により決定された、腫瘍病変のあるほとんどの対象において行う。分析は、血液、皮膚、及び/又は入手可能ならば腫瘍試料中の、アポトーシス及び増殖のバイオマーカーも含む。パートBにおいて、mTOR及びDNA-PKの阻害は、可能である場合は、循環白血病細胞中で探索する。

【0314】

(評価の概要)

【0315】

特定の実施態様において、本明細書に提供される臨床プロトコールを受ける患者は、完全奏効、部分奏効又は病状安定の、CLLに関する国際研究班(IWCLL)の奏効定義の達成を示す。

【0316】

特定の実施態様において、本明細書に提供される臨床プロトコールを受ける患者は、完全奏効、部分奏効又は病状安定の、国立癌研が委託したCLLに関する作業グループ(NCI-WG CLL)の奏効定義の達成を示す。特定の実施態様において、本明細書に提供される臨床プロトコールを受ける患者は、完全奏効、部分奏効又は病状安定の、悪性リンパ腫に関する国際研究班判定基準(IWC)の奏効定義の達成を示す。

【0317】

多数の参考文献が収載されており、これらの開示は、それらの全体が参考により本明細書中に組み込まれている。本明細書中に開示される実施態様は、開示の実施態様のいくつかの態様の実例として意図される実施例に開示された特定の実施態様によって、範囲を限定されるものでなく、機能的に等価であるいかなる実施態様も本開示に包含される。実際、本明細書中に開示される実施態様の様々な変更が、本明細書中に示され、且つ記載されたものに加え、当業者には明らかとなるであろうが、添付の請求項の範囲内にあることを意図する。

10

20

30

40

【図 1 A】

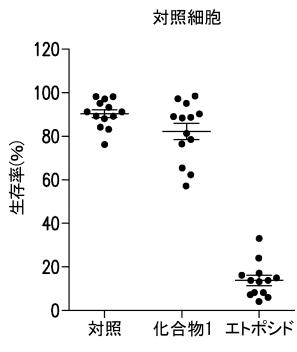


図 1A

【図 1 B】

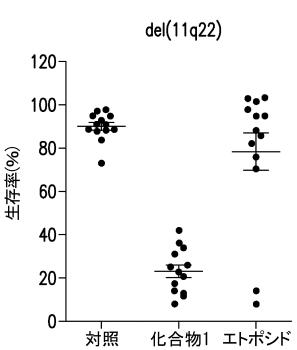


図 1B

【図 2 A】

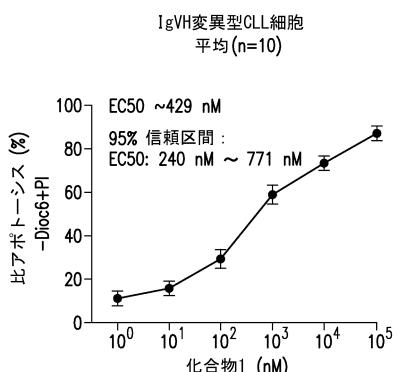


図 2A

【図 2 B】

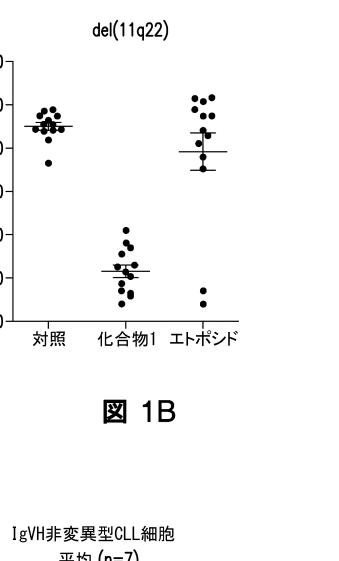


図 2B

【図 2 C】

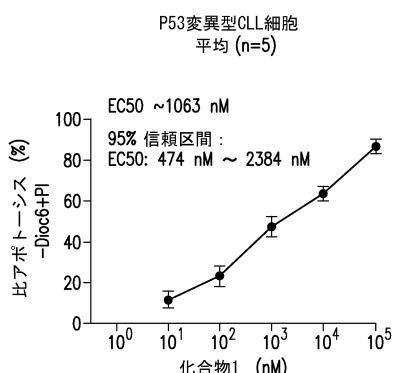


図 2C

【図2D】

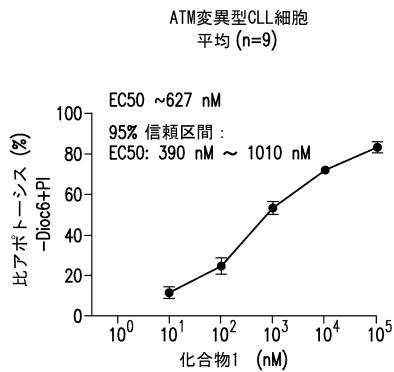


図2D

【図2F】

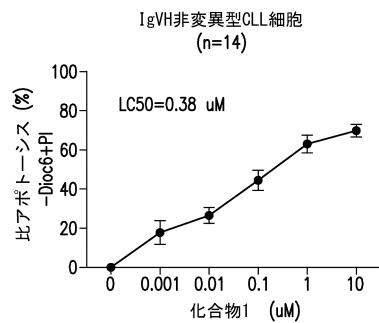


図2F

【図2E】

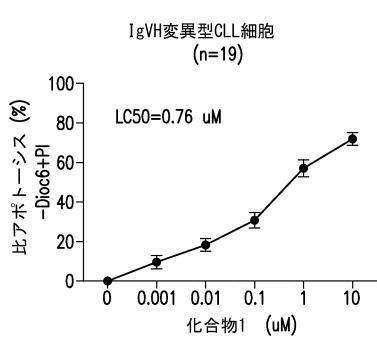


図2E

【図2G】

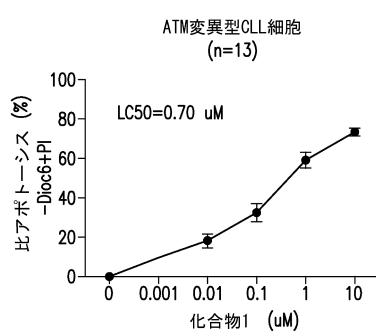


図2G

【図2H】

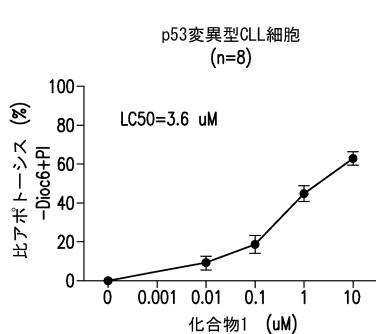


図2H

【図3】

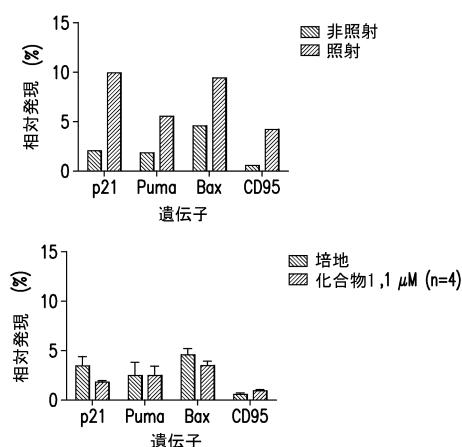


図3A

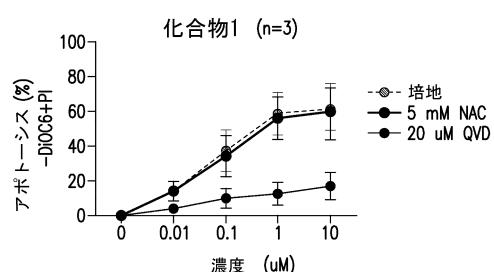


図3B

【図4】

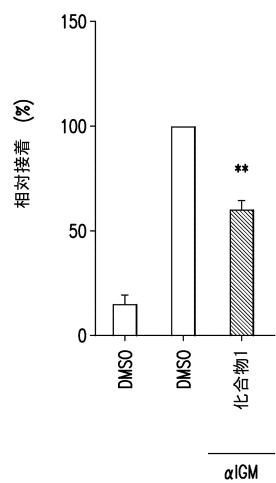


図4

【図5】

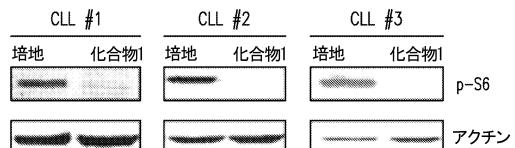


図5A

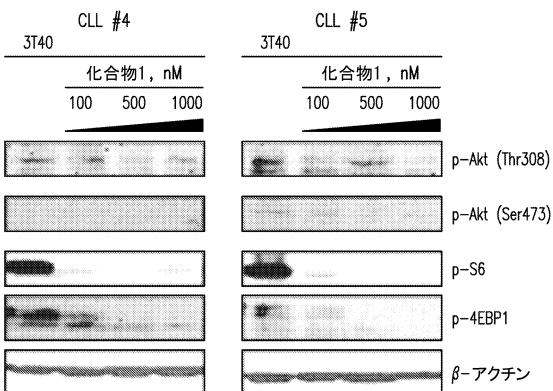


図5B

【図6A】

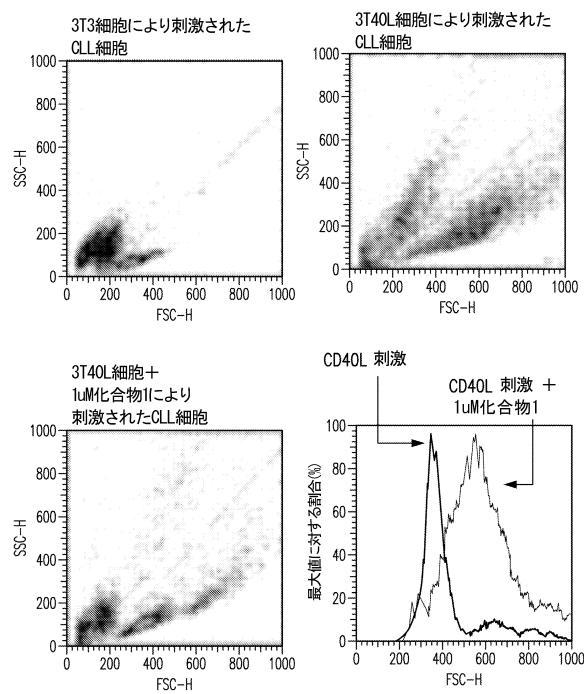


図6A

【図6B】

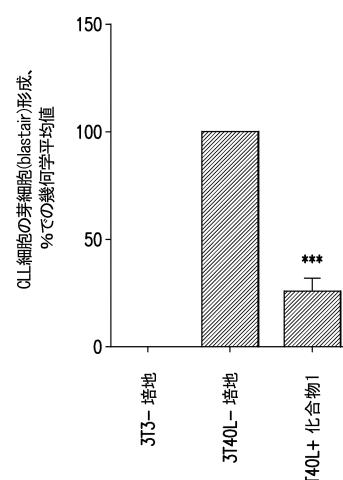


図6B

【図 6 C】

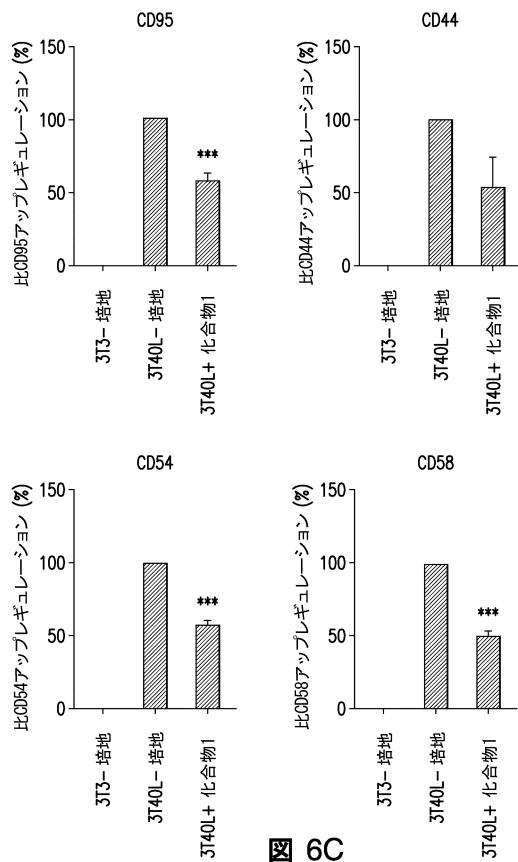


図 6C

【図 7 A - C】

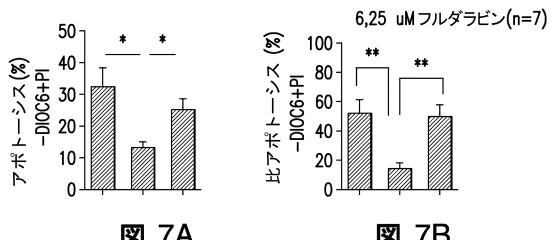


図 7A

図 7B

BH3-のみの遺伝子

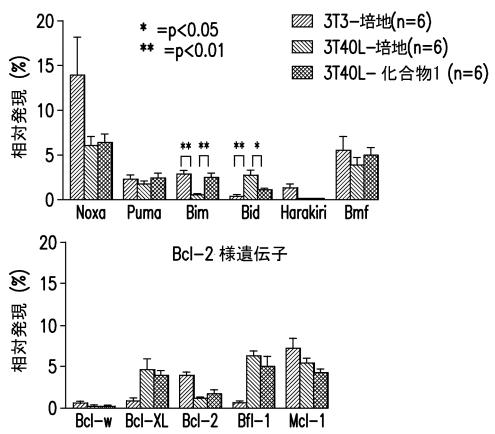


図 7C

【図 7 D】

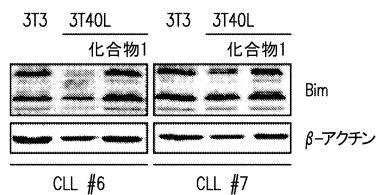


図 7D

【図 8 A】

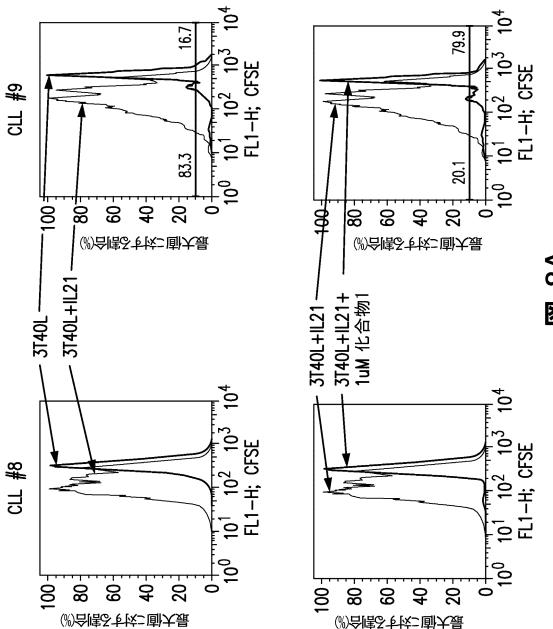


図 8A

【図 8 B】

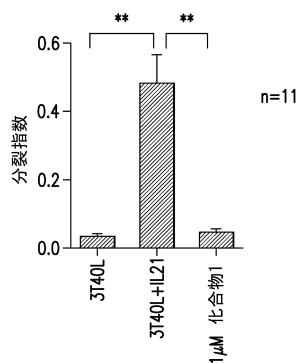


図 8B

フロントページの続き

(72)発明者 シュイチャン ク
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92127 サン デイエゴ ディア トレイル プレイス
9650

(72)発明者 アントニア ロペズ ギロナ
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92122 サン デイエゴ ジャヌアリ プル. 8959

(72)発明者 トシヤ ツジ
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92122 サン デイエゴ #34 カーギル アベ. 8
155

(72)発明者 クリストン マエ ヘゲ
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94010 バーリンゲーム ハワード アベ. 616

(72)発明者 エレン フィルバロフ
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94121 サン フランシスコ 18トフ アベニュー
538

審査官 今村 明子

(56)参考文献 特表2012-506875 (JP, A)
特表2013-508456 (JP, A)
特表2010-506934 (JP, A)
特表2007-526882 (JP, A)
国際公開第2012/016113 (WO, A1)
Blood, 2008年 1月, Vol.111, No.1, p.328-337
Semin. Cancer Biol., 2010年12月, Vol.20, No.6, p.370-376
Haematologica, 2012年, Vol.97, No.1, p.142-146
Ann. Hematol., 2009年, Vol.88, p.221-227
Current Opinion in hematology, 2003年 7月, Vol.10, No.4, p.297-305

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 61 K 9/00 - 9/72
A 61 K 31/00 - 31/80
A 61 K 33/00 - 33/44
A 61 K 47/00 - 47/69
A 61 P 1/00 - 43/00
Caplus / REGISTRY / MEDLINE / EMBASE / BIOSIS (STN)