



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **111778** (13) **C2**
(51) МПК (2016.01)**A61K 31/4985** (2006.01)**A61K 31/517** (2006.01)**A61K 31/706** (2006.01)**A61P 35/00**ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

(21) Номер заявки:	а 2014 10433	(72) Винахідник(и):	Сюй Шуйчань (US), Хедж Крістен Мей (US), Тран Там Мінх (US)
(22) Дата подання заявки:	22.02.2013	(73) Власник(и):	СІГНАЛ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ЕлЕлСі, 10300 Campus Point Drive, Suite 100, San Diego, CA 92121, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	10.06.2016	(74) Представник:	Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	61/603,012, 61/716,424, 61/725,805	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	Buck Elizabeth et al: «Rapamycin synergizes with the epidermal growth factor receptor inhibitor erlotinib in non-small-cell lung, pancreatic, colon, and breast tumors», Molecular cancer therapeutics, vol. 5, no. 11, 11-2006, p. 2676-2684. WO 2007/280928 A1, 06.12.2007 WO 2007/143312 A1, 13.12.2007
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	24.02.2012, 19.10.2012, 13.11.2012		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US, US, US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	25.12.2014, Бюл.№ 24		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.06.2016, Бюл.№ 11		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2013/027235, 22.02.2013		

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ НЕДРІБНОКЛІТИННОГО РАКУ ЛЕГЕНЬ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ КОМБІНАЦІЇ ІНГІБІТОРА КІНАЗИ TOR ТА ЕРЛОТИНІБУ АБО АЗАЦИТИДИНУ**(57) Реферат:**

Винахід стосується способу лікування недрібноклітинного раку легень на пізніх стадіях, що включають введення пацієнту з недрібноклітинним раком легень на пізніх стадіях ефективної кількості інгібітора кінрази TOR 7-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-1-((1r,4r)-4-метоксициклогексил)-3,4-дигідропіразино-[2,3-b]піразин-2(1H)-ону або його фармацевтично прийнятної солі, стереоізомеру або таутомеру в комбінації з ефективною кількістю ерлотинібу або азацитидину.

UA 111778 C2

За даною заявкою вимагається пріоритет попередньої заявки США № 61/603012, зареєстрованої 24 лютого 2012 року, вимагається пріоритет попередньої заявки США № 61/716424, зареєстрованої 19 жовтня 2012 року, і вимагається пріоритет попередньої заявки США № 61/725805, зареєстрованої 13 листопада 2012 року, повний зміст кожної з яких включений в цей документ як посилання.

1. ГАЛУЗЬ

За даним документом надані способи лікування або запобігання недрібноклітинного раку легень на пізніх стадіях, що включають введення ефективної кількості інгібітор кінрази TOR і ефективної кількості ерлотинібу або аналога цитидину пацієнту з недрібноклітинним раком легень на пізніх стадіях.

2. ПОПЕРЕДНІЙ РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Взаємозв'язок між аномальним фосфорилюванням білка і причиною або наслідками захворювань відома протягом 20 років. Таким чином, протеїнкінази стали дуже важливою групою мішеней лікарських засобів. ДИВ. Cohen, *Nature*, 1: 309-315 (2002). Різні інгібітори протеїнкіназ клінічно використовували при лікуванні широкого спектру захворювань, таких як злоякісні і хронічні запальні захворювання, включаючи діабет і інсульт. ДИВ. Cohen, *Eur. J. Biochem.*, 268: 5001-5010 (2001), *Protein Kinase Inhibitors for the Treatment of Disease: The Promise and the Problems*, Handbook of Experimental Pharmacology, Springer Berlin Heidelberg, 167 (2005).

Протеїнкінази являють собою велике і різноманітне сімейство ферментів, які каталізують фосфорилювання білка і відіграють критичну роль в клітинній сигналізації. Протеїнкінази можуть чинити позитивну або негативну регуляторну дію в залежності від їх білка-мішені. Протеїнкінази залучені до особливих шляхів передачі сигналу, які регулюють функції клітин, як необмежувальні приклади, такі як, метаболізм, проходження клітинного циклу, клітинна адгезія, судинна функція, апоптоз і ангіогенез. Порушення функціонування клітинної сигналізації асоційовані з безліччю захворювань, найбільш охарактеризовані з яких включають злоякісну пухлину і діабет. Добре описана регуляція передачі сигналу цитокінами і асоціація сигнальних молекул з протоонкогенами і генами пухлинних супресорів. Подібним чином, показаний взаємозв'язок між діабетом і пов'язаними станами і нерегульованими рівнями протеїнкіназ. Див. наприклад, Sridhar et al. *Pharmaceutical Research*, 17(11): 1345-1353 (2000). З регуляцією протеїнкіназ також асоційовані вірусні інфекції і пов'язані з ними стани. Park et al. *Cell* 101 (7): 777-787 (2000).

Оскільки протеїнкінази регулюють майже кожний клітинний процес, включаючи метаболізм, проліферацію клітин, диференціювання клітин і термін життя клітин, вони є привабливими мішенями для терапевтичного втручання при різних хворобливих станах. Наприклад, контроль клітинного циклу і ангіогенез, в яких протеїнкінази відіграють основну роль, є клітинними процесами, асоційованими з безліччю хворобливих станів, як необмежувальні приклади, такі, як злоякісна пухлина, запальні захворювання, аномальний ангіогенез і пов'язані з ним захворювання, атеросклероз, дегенерація жовтої плями, діабет, ожиріння і біль.

Протеїнкінази стали привабливими мішенями для лікування злоякісних пухлин. Fabbro et al., *Pharmacology & Therapeutics* 93:79-98 (2002). Передбачено, що залучення протеїнкіназ до розвитку злоякісних новоутворень людини може відбуватися внаслідок: (1) геномних перестановок (наприклад, BCR-ABL при хронічному мієлогенному лейкозі), (2) мутацій, що приводять до конститутивно активної кіназної активності, наприклад, при гострому мієлогенному лейкозі і пухлинах шлунково-кишкового тракту, (3) порушення регуляції кіназної активності внаслідок активації онкогенів або втрати функцій пухлинних супресорів, наприклад, при злоякісних пухлинах з онкогенним RAS, (4) порушення регуляції кіназної активності за допомогою надекспресії, як у випадку EGFR, і (5) ектопічної експресії факторів росту, які можуть сприяти розвитку і підтримці неопластичного фенотипу. Fabbro et al., *Pharmacology & Therapeutics* 93: 79-98 (2002).

Розкриття складності протеїнкіназних каскадів і комплексність взаємовідносин і взаємодій у різних протеїнкіназ і кіназних каскадів і між ними вказує на важливість розробки фармацевтичних засобів, здатних діяти як модулятори, регулятори або інгібітори протеїнкіназ, що мають благотворну дію на декілька кіназ або декілька кіназних каскадів. Таким чином, залишається необхідність в нових модуляторах кіназ.

Білок з найменуванням mTOR (мішень рапаміцину у ссавців), який також називають FRAP, RAFT1 або RAPT1), являє собою Ser/Thr протеїнкіназу довжиною 2549 амінокислот, яка, як показано, є одним з найбільш важливих білків в шляху mTOR/PI3K/Akt, яка регулює клітинний ріст і проліферацію. Georgakis and Younes *Expert Rev. Anticancer Ther.* 6(1): 131-140 (2006). mTOR існує в двох комплексах, mTORC1 і mTORC2. У той час як mTORC1 чутливий до аналогів

рапаміцину (таких як темсиролімус або еверолімус), mTORC2 в основному є нечутливим до рапаміцину. Примітно, що рапаміцин не є інгібітором кінази TOR. У клінічних випробуваннях для лікування злоякісної пухлини оцінено або оцінюється декілька інгібіторів mTOR. У 2007 для застосування при нирковоклітинній карциномі схвалений темсиролімус, а в 1999 для профілактики відторгнення трансплантату нирки схвалений сиролімус. Еверолімус схвалений в 2009 для пацієнтів з нирковоклітинною карциномою з прогресом при застосуванні інгібіторів рецепторів фактору росту ендотелію судин, в 2010 для субependимальної гігантоклітинної астроцити (SEGA), асоційованої з туберозним склерозом (TS), у пацієнтів, яким необхідна терапія, але які не є кандидатом на хірургічне видалення, і в 2011 для прогресуючих нейроендокринних пухлин панкреатичного походження (PNET) у пацієнтів з неоперабельним, місцеворозповсюдженим або метастатичним захворюванням. Залишається необхідність в інгібіторах кінази TOR, які інгібують обидва комплекси mTORC1 і mTORC2.

Цитування або визначення будь-якого посилання в розділі 2 даної заявки не треба розглядати, як визнання того, що посилання являє собою відомий рівень техніки відносно даної заявки.

3. СУТЬ

У цьому документі надані способи лікування або профілактики недрібноклітинного раку легень на пізніх стадіях, що включають введення ефективної кількості інгібітора кінази TOR і ефективної кількості ерлотинібу або аналога цитидину пацієнту з недрібноклітинним раком легень на пізніх стадіях.

У певних варіантах здійснення в цьому документі надані способи досягнення критеріїв оцінки відповіді при солідних пухлинах (наприклад, RECIST 1.1) повної відповіді, часткової відповіді або стабільного захворювання у пацієнта з недрібноклітинним раком легень на пізніх стадіях, що включають введення вказаному пацієнту ефективної кількості інгібітора кінази TOR в комбінації з ефективною кількістю ерлотинібу або аналога цитидину.

У певних варіантах здійснення в цьому документі надані способи збільшення тривалості життя без прогресії пухлини у пацієнта з недрібноклітинним раком легень на пізніх стадіях, що включають введення вказаному пацієнту ефективної кількості інгібітора кінази TOR в комбінації з ефективною кількістю ерлотинібу або аналога цитидину.

У певних варіантах здійснення інгібітор кінази TOR являє собою сполуку, як описано в цьому документі.

Варіанти здійснення даного винаходу можна більш повно зрозуміти на основі докладного опису і прикладів, які призначені для ілюстрації необмежувальних варіантів здійснення.

4. КОРОТКИЙ ОПИС МАЛЮНКІВ

На фігурі 1 наведена крива залежність "доза-ефект" і ізоболограми для життєздатності для сполуки 1 і 5-азацитидину для клітин H1755 і синергія, що спостерігається для комбінованого лікування для двох 2 відношень в комбінації.

На фігурі 2 наведена крива залежність "доза-ефект" і ізоболограми для життєздатності для сполуки 1 і ерлотинібу для клітин H1755 і синергія, що спостерігається для комбінованого лікування для двох 2 відношень в комбінації.

На фігурі 3 наведені: А. Вплив послідовності додавання і відношення на значення CI. Значення CI всіх комбінацій з кожної з трьох послідовностей додавання порівнювали за допомогою t-критерію. Одн.: Одночасне додавання обох сполук; Посл.М1: Спочатку сполуку 1 з подальшим додаванням азацитидину; Посл.М2: спочатку азацитидин з подальшим додаванням сполуки 1. В. Різні співвідношення азацитидину і сполуки 1 значуще не впливають на значення CI при додаванні в Посл.М2.

На фігурі 4 наведені: А. Послідовність додавання не впливає на значення CI для комбінації сполуки 1 і ерлотинібу. Значення CI всіх комбінацій з кожної з трьох послідовностей додавання порівнювали за допомогою t-критерію. Одн.: Одночасне додавання обох сполук; Посл.М1: спочатку сполуку 1 з подальшим додаванням азацитидину; Посл.М2: спочатку азацитидин з подальшим додаванням сполуки 1. В. Різні співвідношення азацитидину і сполуки 1 значуще впливають на значення CI.

На фігурах 5A-D наведені комбінаційні індекси лікування ерлотинібом в комбінації із сполукою 1 в різних лініях клітин при різних концентраціях. На фігурі 1A представлені комбінаційні індекси в лінії клітин A549. На фігурі 1B представлені комбінаційні індекси в лінії клітин H1975. На фігурі 1C представлені комбінаційні індекси в лінії клітин HCC95. На фігурі 1D представлені комбінаційні індекси в лінії клітин H1650.

На фігурі 6 представлений аналіз клітинного циклу в лінії клітин A549, оброблених ерлотинібом, сполукою 1 або їх комбінацією.

На фігурах 7A і 7B представлений аналіз біомаркерів з використанням вестерн-блоттингу. Лінії клітин обробляли ерлотинібом, сполукою 1, або їх комбінацією протягом 1 або 3 діб. Отримували клітинні лізати і 30 мкг білку піддавали SDS-PAGE і вестерн-блоттингу. Дані для ліній клітин A549 і H1975 представлені на фігурі 7A. Дані для ліній клітин H1650 і HCC95 представлені на фігурі 7B.

На фігурі 8 представлена протипухлинна активність сполуки 1 або ерлотинібу при введенні перорально як єдиних засобів і в комбінації для ксенотрансплантатів A549.

На фігурі 9 представлена протипухлинна активність сполуки 1 і ерлотинібу при пероральному введенні як єдиних засобів і в комбінації для ксенотрансплантатів H1975.

5. ДОКЛАДНИЙ ОПИС

5.1 ВИЗНАЧЕННЯ

"Алкільна" група являє собою нециклічний вуглеводень з насиченим, частково насиченим або ненасиченим нерозгалуженим або розгалуженим ланцюгом, що містить від 1 до 10 атомів вуглецю, як правило, від 1 до 8 атомів вуглецю або, в деяких варіантах здійснення, від 1 до 6, від 1 до 4 або від 2 до 6 атомів вуглецю. Типові алкільні групи включають -метил, -етил, -н-пропіл, -н-бутил, -н-пентил і -н-гексил; при цьому насичені розгалужені алкіли включають -ізопропіл, -втор-бутил, -ізобутил, -трет-бутил, -ізопентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 2,3-диметилбутил і т. п. Приклади ненасичених алкільних груп як необмежувальні приклади, нарівні з іншими, включають вініл, аліл, $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$ і $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$. Алкільна група може бути заміщеною або незаміщеною. У певних варіантах здійснення, коли указано, що алкільні групи, що описуються в цьому документі, є "заміщеними", вони можуть бути заміщені одним замісником або такими замісниками, як присутні в ілюстративних сполуках і варіантах здійснення, що описуються в цьому документі, а також галогеном (хлором, йодом, бромом або фтором); гідроксил; алкокси; алкоксіалкілом; аміно; алкіламіно; карбокси; нітро; ціано; тіолом; тіоефіром; іміном; імідом; амідом; гуанідом; енаміном; амінокарбонілом; ациламіном; фосфонатом; фосфіном; тіокарбонілом; сульфонілом; сульфоном; сульфонамідом; кетон; альдегідом; складним ефіром; сечовиною; уретаном; оксимом; гідроксиламіном; алкоксіаміном; аралкоксіаміном; N-оксидом; гідразином; гідразидом; гідразоном; азидом; ізоціанатом; ізотіоціанатом; ціанатом; тіоціанатом; $\text{B}(\text{OH})_2$ або $\text{O}(\text{алкіл})\text{амінокарбонілом}$.

"Алкенільна" група являє собою нециклічний вуглеводень з нерозгалуженим або розгалуженим ланцюгом, що містить від 2 до 10 атомів вуглецю, як правило, від 2 до 8 атомів вуглецю, і що містить щонайменше один подвійний зв'язок вуглець-вуглець. Типові (C_2 - C_8) алкеніли з нерозгалуженим і розгалуженим ланцюгом включають -оніл, -аліл, -1-бутеніл, -2-бутеніл, -ізобутиленіл, -1-пентеніл, -2-пентеніл, -3-метил-1-бутеніл, -2-метил-2-бутеніл, -2,3-диметил-2-бутеніл, -1-гексеніл, -2-гексеніл, -3-гексеніл, -1-гептеніл, -2-гептеніл, -3-гептеніл, -1-октеніл, -2-октеніл, -3-октеніл і т. п. Подвійний зв'язок алкенільної групи може бути незв'язаним або зв'язаним з іншою ненасиченою групою. Алкенільна група може бути незаміщеною або заміщеною.

"Циклоалкільна" група являє собою насичену, частково насичену або ненасичену циклічну алкільну групу, що містить від 3 до 10 атомів вуглецю з одним циклічним кільцем або декількома конденсованими кільцями або кільцями з внутрішнім містком, яка необов'язково може бути заміщеною алкільними групами в кількості від 1 до 3. В деяких варіантах здійснення циклоалкільна група містить від 3 до 8 кільцевих членів, тоді як в інших варіантах здійснення кількість кільцевих атомів вуглецю знаходиться в діапазоні від 3 до 5, від 3 до 6 або від 3 до 7. Такі циклоалкільні групи як приклад включають структури з одним кільцем, такі як циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, 1-метилциклопропіл, 2-метилциклопентил, 2-метилциклооктил і т. п., або структури з декількома кільцями або кільцями з внутрішнім містком, такий як адамантил і т. п. Приклади ненасичених циклоалкільних груп, нарівні з іншими, включають циклогексеніл, циклопентеніл, циклогексадієніл, бутадієніл, пентадієніл, гексадієніл. Циклоалкільна група може бути заміщеною або незаміщеною. Такі заміщені циклоалкільні групи як приклад включають циклогексанон і т. п.

"Арильна" група являє собою ароматичну карбоциклічну групу, що містить від 6 до 14 атомів вуглецю з одним кільцем (наприклад, феніл) або декількома конденсованими кільцями (наприклад, нафтил або антріл). У деяких варіантах здійснення арильні групи містять 6-14 атомів вуглецю, а в інших - від 6 до 12 або навіть від 6 до 10 атомів вуглецю в кільцевих частинах груп. Конкретні арили включають феніл, біфеніл, нафтил і т. п. Арильна група може бути заміщеною або незаміщеною. Фраза "арильні групи" також включає групи, що містять

конденсовані кільця, такі як конденсовані ароматично-аліфатичні циклічні системи (наприклад, інданіл, тетрагідронафтил і т. п.).

"Гетероарильна" група являє собою арильну циклічну систему, що містить від одного до чотирьох гетероатомів як кільцевих атомів гетероароматичної циклічної системи, в якій атоми, що залишилися, являють собою атоми вуглецю. У деяких варіантах здійснення гетероарильні групи містять від 5 до 6 кільцевих атомів, а в інших - від 6 до 9 або навіть від 6 до 10 атомів в кільцевих частинах груп. Прийнятні гетероатоми включають кисень, сірку і азот. У певних варіантах здійснення гетероарильна циклічна система є моноциклічною або біциклічною. Необмежувальні приклади як необмежувальні приклади включають такі групи, як піролільна, піразолільна, імідазолільна, тριαзолільна, тетразолільна, оксазолільна, ізоксазолільна, тіазолільна, піролільна, піридилільна, піридазинільна, піримідинільна, піразинільна, тіофенільна, бензотіофенільна, фуранільна, бензофураніл (наприклад, ізобензофуран-1,3-діімін), індолільна, азаіндолільна (наприклад, піролопиридильна або 1H-піроло[2,3-b]пиридильна), індазолільна, бензімідазолільна (наприклад, 1H-бензо[d]імідазолільна), імідазопіридилільна (наприклад, азабензімідазолільна, 3H-імідазо[4,5-b]пиридильна або 1H-імідазо[4,5-b]пиридильна), піразолопиридильна, тριαзолопиридильна, бензотριαзолільна, бензоксазолільна, бензотіазолільна, бензотіадіазолільна, ізоксазолопиридильна, тіанафталенільна, пуринільна, ксантинільна, аденінільна, гуанінільна, хінолінільна, ізохінолінільна, тетрагідрохінолінільна, хіноксалінільна і хіназолінільна групи.

"Гетероцикліл" являє собою ароматичний (що також позначається як гетероарил) або неароматичний циклоалкіл, в якому від одного до чотирьох з кільцевих атомів вуглецю незалежно заміщені гетероатомом з групи, що складається з O, S і N. В деяких варіантах здійснення гетероциклільні групи містять від 3 до 10 кільцевих членів, тоді як інші такі групи містять від 3 до 5, від 3 до 6 або від 3 до 8 кільцевих членів. Також гетероцикліли можуть бути зв'язані з іншими групами по будь-якому кільцевому атому (наприклад, по будь-якому атому вуглецю або гетероатому гетероциклічного кільця). Гетероциклілалкільна група може бути заміщеною або незаміщеною. Гетероциклільні групи включають ненасичені, частково насичені і насичені циклічні системи, такі як, наприклад, імідазолільна, імідазолінільна і імідазолідинільна групи. Фраза гетероцикліл включає конденсовані циклічні сполуки, включаючи циклічні сполуки, що містять конденсовані ароматичні і неароматичні групи, такі як, наприклад, бензотριαзоліл, 2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл, і бензо[1,3]діоксиліл. Фраза також включає поліциклічні циклічні системи, що містять місточкові зв'язки, що містять гетероатом, як необмежувальні приклади, такі як, хінуклідил. Типові приклади гетероциклільної групи як необмежувальні приклади включають азиридинільну, азетидинільну, піролідильну, імідазолідинільну, піразолідинільну, тіазолідинільну, тетрагідротіофенільну, тетрагідрофуранільну, діоксилільну, фуранільну, тіофенільну, піролільну, піролінільну, імідазолільну, імідазолінільну, піразолільну, піразолінільну, тριαзолільну, тетразолільну, оксазолільну, ізоксазолільну, тіазолільну, тіазолінільну, ізотіазолільну, тіадіазолільну, оксадіазолільну, піперидильну, піперазинільну, морфолінільну, тіоморфолінільну, тетрагідропіранільну (наприклад, тетрагідро-2H-піранільну), тетрагідротіопіранільну, оксатіанову, діоксилільну, дитіанільну, піранільну, піридилільну, піримідинільну, піридазинільну, піразинільну, тριαзинільну, дигідропіридилільну, дигідродитінільну, дигідродитіонільну, гомопіперазинільну, хінуклідильну, індолільну, індолінільну, ізоіндолільну, азаіндолільну (піролопиридильну), індазолільну, індолізинільну, бензотριαзолільну, бензімідазолільну, бензофуранільну, бензотіофенільну, бензтіазолільну, бензоксадіазолільну, бензоксазинільну, бензодитінільну, бензоксатінільну, бензотіазинільну, бензоксазолільну, бензотіазолільну, бензотіадіазолільну, бензо[1,3]діоксилільну, піразолопиридильну, імідазопіридилільну (азабензімідазолільну; наприклад, 1H-імідазо[4,5-b]пиридильну або 1H-імідазо[4,5-b]пиридин-2(3H)-онільну), тριαзолопиридильну, ізоксазолопиридильну, пуринільну, ксантинільну, аденінільну, гуанінільну, хінолінільну, ізохінолінільну, хінолізинільну, хіноксалінільну, хіназолінільну, ціоннолінільну, фталазинільну, нафтиридинільну, птеридинільну, тіанафталенільну, дигідробензотіазинільну, дигідробензофуранільну, дигідроіндолільну, дигідробензодіоксинільну, тетрагідроіндолільну, тетрагідроіндазолільну, тетрагідробензімідазолільну, тетрагідробензотριαзолільну, тетрагідропіролопиридильну, тетрагідропіразолопиридильну, тетрагідроімідазопиридильну, тетрагідротριαзолопиридильну і тетрагідрохінолінільну групи. Типові заміщені гетероциклільні групи можуть бути монозаміщеними або заміщеними більш ніж один раз, як необмежувальні приклади, такі як, піридилільна або морфолінільна групи, які є 2-, 3-, 4-, 5- або 6-заміщеними або дво-заміщеними різними замісниками, такими як замісники, перераховані нижче.

"Циклоалкілалкільна" група являє собою радикал формули: - алкілциклоалкіл, де алкіл і циклоалкіл визначені вище. Заміщені циклоалкілалкільні групи можуть бути заміщеними за

алкільною, циклоалкільною або і за алкільною, і за циклоалкільною частинами групи. Типові циклоалкілалкільні групи як необмежувальні приклади включають циклопентилметил, циклопентилетил, циклогексилметил, циклогексилетил і циклогексилпропіл. Типові заміщені циклоалкілалкільні групи можуть бути монозаміщеними або заміщеними більш ніж один раз.

5 "Аралкільна" група являє собою радикал формули: -алкіларил, де алкіл і арил визначені вище. Заміщені аралкільні групи можуть бути заміщені за алкільною, арильною або і за алкільною, і за арильною частинами групи. Типові аралкільні групи як необмежувальні приклади включають бензильну і фенетильну групи і конденсовані (циклоалкіларил)алкільні групи, такі як 4-етилінданіл.

10 "Гетероцикліалкільна" група являє собою радикал формули: -алкілгетероцикліл, де алкіл і гетероцикліл визначені вище. Заміщені гетероцикліалкільні групи можуть бути заміщені за алкільною, гетероциклільною або і за алкільною, і за гетероциклільною частинами групи. Типові гетероцикліалкільні групи як необмежувальні приклади включають 4-етилморфолініл, 4-пропілморфолініл, фуран-2-ілметил, фуран-3-ілметил, піридин-3-ілметил, (тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил, (тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил, тетрагідрофуран-2-ілметил, тетрагідрофуран-2-ілметил і індол-2-ілпропіл.

"Галоген" являє собою фтор, хлор, бром або йод.

"Гідроксіалкільна" група являє собою алкільну групу, як описана вище, заміщену однією або декількома гідроксигрупами.

20 "Алкоксигрупа" являє собою -O-(алкіл), де алкіл визначений вище.

"Алкокіалкільна" група являє собою -(алкіл)-O-(алкіл), де алкіл визначений вище.

"Аміногрупа" являє собою радикал формули: -NH₂.

"Алкіламіногрупа" являє собою радикал формули: -NH-алкіл або -N(алкіл)₂, де кожний алкіл незалежно є таким, як визначено вище.

25 "Карбоксигрупа" являє собою радикал формули: -C(O)OH.

"Амінокарбонільна" група являє собою радикал формули: -C(O)N(R[#])₂, -C(O)NH(R[#]) або -C(O)NH₂, де кожний R[#] незалежно є заміщеною або незаміщеною алкільною, циклоалкільною, арильною, аралкільною, гетероциклільною або гетероциклільною групою, як визначено в цьому документі.

30 "Ациламіногрупа" являє собою радикал формули: -NHC(O)(R[#]) або -N(алкіл)C(O)(R[#]), де кожний алкіл і R[#] незалежно є такими, як визначено вище.

"Алкілсульфоніламіногрупа" являє собою радикал формули: -NHSO₂(R[#]) или -N(алкіл)SO₂(R[#]), де кожний алкіл і R[#] визначені вище.

35 "Карбамідна" група являє собою радикал формули: N(алкіл)C(O)N(R[#])₂, -N(алкіл)C(O)NH(R[#]), -N(алкіл)C(O)NH₂, -NHC(O)N(R[#])₂, -NHC(O)NH(R[#]) або --NH(CO)NHR[#], де кожний алкіл і R[#] є незалежними, як визначено вище.

Коли указано, що групи, що описуються в цьому документі, за винятком алкільної групи, є "заміщеними", вони можуть бути заміщеними будь-яким прийнятним замісником або замісниками. Ілюстративні приклади замісників являють собою замісники, що знаходяться в ілюстративних сполуках і варіантах здійснення, що описуються в цьому документі, а також галоген (хлор, йод, бром або фтор); алкіл; гідроксил; алкокси; алкокіалкіл; аміно; алкіламіно; карбокси; нітро; ціано; тіол; простий тіоефір; імін; імід; амідин; гуанідин; енамін; амінокарбоніл; ациламіно; фосфонато; фосфін; тіокарбоніл; сульфоніл; сульфон; сульфонамід; кетон; альдегід; складний ефір; карбамід; уретан; оксим; гідроксиламін; алкокісамін; аралкокісамін; N-оксид; гідразин; гідразид; гідразон; азид; ізоціанат; ізотіоціанат; ціанат; тіоціанат; кисень (=O); B(OH)₂, O(алкіл)амінокарбоніл; циклоалкіл, який може бути моноциклічним або конденсованим або неконденсованим поліциклічним (наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил або циклогексил), або гетероцикліл, який може бути моноциклічним або конденсованим або неконденсованим поліциклічним (наприклад, піролідил, піперидил, піперазиніл, морфолініл або тіазиніл); моноциклічний або конденсований або неконденсований поліциклічний арил або гетероарил (наприклад, феніл, нафтил, піроліл, індоліл, фураніл, тіофеніл, імідазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, триазоліл, тетразоліл, піразоліл, піридиніл, хінолініл, ізохінолініл, акридиніл, піразиніл, піридазиніл, піримідиніл, бензімідазоліл, бензотіофеніл або бензофураніл) арилокси; аралкілокси; гетероциклілокси і гетероцикліалкокси.

55 Як використовують в цьому документі, термін "фармацевтично прийнятна сіль(і)" стосується солі, що отримується з фармацевтично прийнятною нетоксичною кислоти або основи, включаючи неорганічну кислоту і основу і органічну кислоту і основу. Прийнятні фармацевтично прийнятні солі приєднання основ інгібіторів кінази TOR як необмежувальні приклади включають солі металів, що отримуються з алюмінію, кальцію, літію, магнію, калію, натрію і цинку, або органічні солі, що отримуються з лізину, N, N'-дибензилетилендіаміну, хлорпрокаїну, холіну,

діетаноламіну, етилендіаміну, меглуміну (N-метилглюкаміну) і прокаїну. Прийнятні нетоксичні кислоти як необмежувальні приклади включають неорганічні і органічні кислоти, такі як оцтова, альгінова, антранілова, бензолсульфонова, бензойна, камфорсульфонова, лимонна, етенсульфонова, мурашина, фумарова, фуранкарбонова, галактуринона, глюконова, глюкуронова, глутамінова, гліколева, бромистоводнева, соляна, ізетіонова, молочна, малеїнова, яблучна, мигдалева, метансульфонова, муцинова, азотна, памова, пантотенова, фенілоцтова, фосфорна, пропіонова, саліцилова, стеаринова, янтарна, сульфанілова, сірчана, винна кислоти і п-толуолсульфонова кислота. Конкретні нетоксичні кислоти включають соляну, бромистоводневу, фосфорну, сірчану і метансульфову кислоти. Таким чином, приклади конкретних солей включають гідрохлоридні і мезилатні солі. У даній галузі добре відомі інші, див. наприклад, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1990) або Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th eds., Mack Publishing, Easton PA (1995).

Як використовують в цьому документі і якщо не указано інакше, термін "клатрат" означає інгібітор кінази TOR або його сіль в формі кристалічної решітки, що містить простори (наприклад, канали), які містять захоплену в них молекулу домішки (наприклад, розчинник або воду), або кристалічної решітки, де примісною молекулою є інгібітор кінази TOR.

Як використовують в цьому документі і якщо не указано інакше, термін "сольват" означає інгібітор кінази TOR або його сіль, який додатково містить стехіометричну або нестехіометричну кількість розчинника, зв'язаного нековалентними силами міжмолекулярної взаємодії. В одному з варіантів здійснення сольват являє собою гідрат.

Як використовують в цьому документі і якщо не указано інакше, термін "гідрат" означає інгібітор кінази TOR або його сіль, який додатково містить стехіометричну або нестехіометричну кількість води, зв'язану нековалентними силами міжмолекулярної взаємодії.

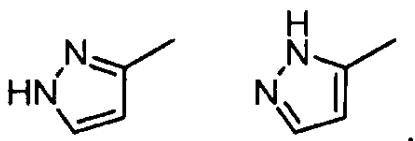
Як використовують в цьому документі і якщо не указано інакше, термін "пролікарський засіб" означає похідне інгібітора кінази TOR, яке може гідролізуватися, окислюватися або іншим чином реагувати в біологічних умовах (*in vitro* або *in vivo*) з отриманням активної сполуки, зокрема інгібітора кінази TOR. Приклади пролікарських засобів як необмежувальні приклади включають похідні і метаболіти інгібітора кінази TOR, які містять групи, що біогідролізуються, такі як аналоги амідів, що біогідролізуються, складних ефірів, що біогідролізуються, карбаматів, що біогідролізуються, карбонатів, що біогідролізуються, уреїдів, що біогідролізуються, і фосфатів, що біогідролізуються. У певних варіантах здійснення пролікарські засоби сполук з карбоксильними функціональними групами являють собою складні ефіри нижчих алкілів і карбонових кислот. Карбоксилатні складні ефіри прийнятним способом отримують за допомогою етерифікації будь-якої карбоксильної групи, представленої в молекулі. Як правило, пролікарські засоби можна отримувати добре відомими способами, такими як способи, описані в Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery 6th ed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley) і Design and Application of Prodrugs (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers Gmhf).

Як використовують в цьому документі і якщо не указано інакше, термін "стереоізомер" або "стереометрично чистий" означає один стереоізомер інгібітора кінази TOR, який по суті не містить інших стереоізомерів цієї сполуки. Наприклад, стереометрично чиста сполука з одним хіральним центром по суті не містить протилежного енантіомеру сполуки. Стереометрично чиста сполука з двома хіральними центрами по суті не містить інших діастереомерів сполуки. Типова стереометрично чиста сполука містить більш ніж приблизно 80 % по масі одного стереоізомеру сполуки і менш ніж приблизно 20 % по масі інших стереоізомерів сполуки, більш ніж приблизно 90 % по масі одного стереоізомеру сполуки і менш ніж приблизно 10 % по масі інших стереоізомерів сполуки, більш ніж приблизно 95 % по масі одного стереоізомеру сполуки і менш ніж приблизно 5 % по масі інших стереоізомерів сполуки або більш ніж приблизно 97 % по масі одного стереоізомеру сполуки і менш ніж приблизно 3 % по масі інших стереоізомерів сполуки. Інгібітори кінази TOR можуть містити хіральні центри і можуть знаходитися у вигляді рацематів, окремих енантіомерів або діастереомерів і їх сумішей. Всі такі ізомерні форми включені у варіанти здійснення, що описуються в цьому документі, включаючи їх суміші. Використання стереометрично чистих форм таких інгібіторів кінази TOR, а також використання сумішей цих форм включене у варіанти здійснення, що описуються в цьому документі. Наприклад, в способах і композиціях, що описуються в цьому документі можна використати суміші, що містять рівні або нерівні кількості енантіомерів конкретного інгібітора кінази TOR. Ці ізомери можна асиметрично синтезувати або розділяти стандартними способами, такими як хіральні колонки або засоби, що розділяють хіральні сполуки. Див., наприклад, Jacques, J., et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley-Interscience, New York, 1981); Wilen, S. H., et al., Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, E. L., Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY,

1962) i Wilen, S. H., Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972).

Також потрібно зазначити, що інгібітори кінази TOR можуть включати E- і Z-ізомери або їх суміш, і цис- і транс-ізомери або їх суміш. У певних варіантах здійснення інгібітори кінази TOR виділяють у вигляді цис- або транс-ізомеру. В інших варіантах здійснення інгібітори кінази TOR являють собою цис- і транс-ізомери.

"Таутомери" стосується ізомерних форм сполуки, які знаходяться в рівновазі один з одним. Концентрації ізомерних форм залежать від оточення, в якому знаходиться сполука, і можуть відрізнятися, наприклад, в залежності від того, чи представлена сполука в твердій формі або знаходиться в органічному або водному розчині. Наприклад, у водному розчині, піразоли можуть демонструвати наступні ізомерні форми, які розглядають як таутомери один одного:



Як легко зрозуміє фахівець в даній галузі, таутомерію може демонструвати широкий спектр функціональних груп і інших структур і всі таутомери інгібіторів кінази TOR входять в об'єм даного винаходу.

Також потрібно зазначити, що інгібітори кінази TOR можуть містити неприродні пропорції атомних ізоотопів по одному або декільком атомам. Наприклад, сполуки можна радіоактивно мітити радіоактивними ізоотопами, наприклад, такими як тритій (^3H), йод-125 (^{125}I), сірка-35 (^{35}S) або вуглець-14 (^{14}C), або вони можуть бути ізоотопно-збагаченими, наприклад, дейтерієм (^2H), вуглецем-13 (^{13}C) або азотом-15 (^{15}N). Як використовують в цьому документі, "ізоотополог" являє собою ізоотопно-збагачену сполуку. Термін "ізоотопно-збагачений" стосується атома з ізоотопним складом, що відрізняється від природного ізоотопного складу цього атома. "Ізоотопно-збагачена" також може означати сполуку, що містить щонайменше один атом з ізоотопним складом, що відрізняється від природного ізоотопного складу цього атома. Термін "ізоотопний склад" стосується кількості кожного ізоотопу, присутнього у даного атома. Радіоактивно мічені і ізоотопно-збагачені сполуки придатні як терапевтичні засоби, наприклад, як терапевтичні засоби при злоякісних пухлинах і запаленні, дослідницькі реагенти, наприклад, реагенти для аналізу зв'язування, і діагностичні засоби, наприклад, засоби, що візуалізують *in vivo*. Всі ізоотопні варіанти інгібіторів кінази TOR як описано в цьому документі, радіоактивні чи ні, призначені для включення в об'єм варіантів здійснення, наданих в цьому документі. У деяких варіантах здійснення надані ізоотопологи інгібіторів кінази TOR, наприклад, ізоотопологи являють собою збагачені дейтерієм, вуглецем-13 або азотом-15 інгібітори кінази TOR.

Як використовують в цьому документі, "лікування" означає усунення, частково або повністю, недрібноклітинного раку легень на пізніх стадіях або симптомів, асоційованих з недрібноклітинним раком легень на пізніх стадіях, або сповільнення або зупинку подальшого прогресу або погіршення цих симптомів.

Як використовують в цьому документі, "профілактика" означає часткову або повну профілактику початку, рецидиву або метастазування недрібноклітинного раку легень на пізніх стадіях або його симптомом.

Термін "ефективна кількість" у відношенні інгібітора кінази TOR, ерлотинібу або аналога цитидину означає кількість, окремо або в комбінації, здатну до часткового або повного усунення симптомів, асоційованих з недрібноклітинним раком легень на пізніх стадіях, або сповільнення або зупинки подальшого прогресування або погіршення цих симптомів, або до лікування або профілактики недрібноклітинного раку легень на пізніх стадіях у суб'єкта з наявністю або ризиком недрібноклітинного раку легень на пізніх стадіях. Наприклад, ефективна кількість інгібітора кінази TOR, ерлотинібу або аналога цитидину в фармацевтичній композиції може знаходитися на рівні, який здійснює бажану дію; наприклад, приблизно від 0,005 мг/кг маси тіла суб'єкта до приблизно 100 мг/кг маси тіла пацієнта в одиницях дозування для перорального і парентерального введення.

В одному з варіантів здійснення ерлотиніб являє собою тарцева®.

У певних варіантах здійснення аналог цитидину являє собою 5-азацитидин (також відомий як 4-аміно-1- β -D-рибофуранозил-1,3,5-триазин-2(1H)-он; позначення National Service Center NSC-102816; реєстраційний номер CAS 320-67-2; азацитидин; Аза і А3А; і що продається в цей

час як відаза®). У певних варіантах здійснення аналог цитидину являє собою 2'-дезоксі-5-азацитидин (також відомий як 5-аза-2'-дезоксцитидин, децитабін, 5-аза-CdR, Dac і DAC, і що продається в цей час як дакоген®). У певних варіантах здійснення аналог цитидину являє собою, наприклад: 1-β-D-арабінофуранозилцитозин (цитарабін або ara-C); псевдоізоцитидин (псевдо ICR); 5-фтор-2'-дезоксцитидин (FCdR); 2'-дезоксі-2',2'-дифторцитидин (гемцитабін); 5-аза-2'-дезоксі-2',2'-дифторцитидин; 5-аза-2'-дезоксі-2'-фторцитидин; 1-β-D-рибофуранозил-2(1H)-піримідинон (зебуларин); 2',3'-дидезокси-5-фтор-3'-тіацитидин (емтрива); 2'-циклоцитидин (анцитабін); 1-β-D-арабінофуранозил-5-азацитозин (фазарабін або ara-AC); 6-азацитидин (6-аза-CR); 5,6-дигідро-5-азацитидин (dH-аза-CR); N4-пентилокси-карбоніл-5'-дезоксі-5-фторцитидин (капецитабін); N4-октадецилцитарабін; цитарабін елаїдинової кислоти або зв'язана сполука, що містить аналог цитидину і жирної кислоти (наприклад, кон'югат азацитидин-жирна кислота, включаючи як необмежувальні приклади, CP-4200 (Clavis Pharma ASA) або сполука, описана в WO 2009/042767, така як складний ефір аза-C-5'-петроселінової кислоти або складний ефір аза-C-5'-петроселадової кислоти).

У певних варіантах здійснення аналог цитидину, що надаються за цим документом, включають етерифіковані похідні аналогів цитидину, наприклад, такі як етерифіковані похідні 5-азацитидину. У конкретних варіантах здійснення етерифіковані похідні являють собою аналог цитидину, які в одному або декількох положеннях молекули аналога цитидину містять складноефірну групу (наприклад, ацетильну групу). Етерифіковані похідні можна отримувати будь-яким відомим в даній галузі способом. У певних варіантах здійснення етерифіковані похідні аналога цитидину служать як пролікарські засоби аналога цитидину так, що, наприклад, після введення етерифікованого похідного, відбувається деацетилювання похідного *in vivo* з отриманням аналога цитидину. У конкретному варіанті здійснення за цим документом наданий 2',3',5'-триацетил-5-азацитидин (ТАС), який має сприятливі фізико-хімічні і терапевтичні властивості. Див., наприклад, міжнародна публікація № WO 2008/092127 (міжнародна заявка № PCT/US2008/052124); Ziemba, A.J., et al., "Development of Oral Demethylating Agents for the Treatment of Myelodysplastic Syndrome" (Abstract No. 3369), In: Proceedings of the 100th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research; 2009 Apr. 18-22; Denver, Co. Philadelphia (PA): AACR; 2009 (які обидві повністю включені в цей документ як посилання).

У певних варіантах здійснення аналог цитидину, що надаються за цим документом, включають будь-яку сполуку, яка структурно споріднена цитидину або дезоксцитидину і функціонально імітує і/або протидіє дії цитидину або дезоксцитидину. У певних варіантах здійснення в цьому документі надані солі, співкристали, сольвати (наприклад, гідрати), комплекси, пролікарські засоби, попередники, метаболіти і/або інші похідні аналогів цитидину, що надаються за цим документом. Наприклад, в конкретних варіантах здійснення надані солі, співкристали, сольвати (наприклад, гідрати), комплекси, попередники, метаболіти і/або інші похідні 5-азацитидину. У певних варіантах здійснення надані аналог цитидину, які не є солями, співкристалами, сольватами (наприклад, гідратами) або комплексами аналогів цитидину, що надаються за цим документом. Наприклад, в конкретних варіантах здійснення наданий 5-азацитидин в неіонізованій, несольватованій (наприклад, безводній), некомплексній формі. У певних варіантах здійснення за цим документом надані суміші двох або більше аналогів цитидину, що надаються за цим документом.

Аналоги цитидину, вказані в цьому документі, можна отримувати способами і процедурами синтезу, як посилання наведені в цьому документі або інакше доступні в літературі. Наприклад, конкретні способи синтезу 5-азацитидину вказані, наприклад, в патенті США № 7038038 і вказаних в ньому посиланнях, кожні з яких включені в цей документ як посилання. 5-азацитидин також доступний в Celgene Corporation, Warren, NJ. Інші аналог цитидину, що надаються за цим документом, можна отримувати описаними раніше способами синтезу, доступними фахівцями в даній галузі.

Як використовують в цьому документі, і якщо не указано інакше, термін "в комбінації з" включає введення двох або більше терапевтичних засобів одномоментно, одночасно або послідовно без конкретних часових меж, якщо не вказане інакше. В одному з варіантів здійснення інгібітор кінази TOR вводять в комбінації з ерлотинібом або аналогом цитидину. В одному з варіантів здійснення засоби знаходяться в клітині або в організмі суб'єкта одночасно або проявляють їх біологічну або терапевтичну дію одночасно. В одному з варіантів здійснення терапевтичні засоби знаходяться в одній і тій же композиції або стандартній лікарській формі. В інших варіантах здійснення терапевтичні засоби знаходяться в різних композиціях або стандартних лікарських формах. У певних варіантах здійснення перший засіб можна вводити до (наприклад, за 5 хвилин, 15 хвилин, 30 хвилин, 45 хвилин, 1 година, 2 години, 4 години, 6 годин, 12 годин, 24 годин, 48 годин, 72 години, 96 годин, 1 тиждень, 2 тижні, 3 тижні, 4 тижні, 5 тижні, 6

тижнів, 8 тижнів або 12 тижнів), по суті одночасно або після (наприклад, через 5 хвилин, 15 хвилин, 30 хвилин, 45 хвилин, 1 година, 2 години, 4 години, 6 годин, 12 годин, 24 години, 48 годин, 72 години, 96 годин, 1 тиждень, 2 тижні, 3 тижні, 4 тижні, 5 тижнів, 6 тижнів, 8 тижнів або 12 тижнів після) введення другого терапевтичного засобу або будь-якого їх поєднання.

5 Наприклад, в одному з варіантів здійснення перший засіб можна вводити до другого терапевтичного засобу, наприклад, за 1 тиждень. В іншому варіанті здійснення перший засіб можна вводити до (наприклад, за 1 добу до), а потім одночасно з другим терапевтичним засобом.

10 Як використовують в цьому документі, терміни "пацієнт" і "суб'єкт" включають тварин, включаючи як необмежувальні приклади, таких тварин, як корова, мавпа, кінь, вівця, свиня, курка, індичка, перепел, кішка, собака, миша, щур, кролик або морська свинка, в одному з варіантів здійснення ссавець, в іншому варіанті здійснення людина. В одному з варіантів здійснення "пацієнт" або "суб'єкт" являє собою людину з недрібноклітинним раком легень на пізніх стадіях. В одному з варіантів здійснення "пацієнт" або "суб'єкт" являє собою людину з

15 недрібноклітинним раком легень стадії IIIB/IV. В одному з варіантів здійснення "пацієнт" або "суб'єкт" являє собою людину з недрібноклітинним раком легень на пізніх стадіях. В одному з варіантів здійснення "пацієнт" або "суб'єкт" являє собою людину з недрібноклітинним раком легень стадії IIIB/IV, у якого закінчилося невдачею стандартне лікування щонайменше першої лінії. В одному з варіантів здійснення пацієнт являє собою людину з гістологічно або

20 цитологічно підтвердженим недрібноклітинним раком легень на пізніх стадіях, включаючи суб'єктів з прогресуванням (або з неможливістю перенесення) при стандартній протираковій терапії або для яких стандартної протиракової терапії не існує. В одному з варіантів здійснення стандартна протиракова терапія являє собою хіміотерапію або терапію інгібітором EGFR.

Відносно недрібноклітинного раку легень на пізніх стадіях інгібування, нарівні з іншими,

25 можна оцінювати по інгібуванню прогресування захворювання, інгібування росту пухлини, зменшенню первинної пухлини, зниженню пов'язаних з пухлиною симптомів, інгібування секретованих пухлиною факторів (включаючи секретовані пухлиною гормони, такі як гормони, які сприяють карциноїдному синдрому), затримці виникнення первинної або вторинних пухлин, уповільненому розвитку первинної або вторинних пухлин, зменшеному виникненню первинної

30 або вторинних пухлин, уповільненому розвитку або зменшеній тяжкості вторинних ефектів захворювання, зупиненому росту пухлин і регресу пухлин, збільшеному часу до прогресування (TTP), збільшеній тривалості життя без прогресування (PFS), збільшеній загальній тривалості життя (OS). Як використовують в цьому документі, OS означає час від рандомізації до загибелі по будь-якій причині, і її вимірюють в популяції з призначеним лікуванням. Як використовують в

35 цьому документі, TTP означає час від рандомізації до об'єктивних ознак прогресування пухлини; TTP не включає загибель. Як використовують в цьому документі, PFS означає час від рандомізації до об'єктивного прогресування пухлини або загибелі. В одному з варіантів здійснення процент PFS розраховують з використанням розрахунків Каплана-Мейєра. У вищому ступені повне інгібування в цьому документі позначають як профілактику або хіміопрофілактику.

40 У цьому контексті термін "профілактика" включає повну профілактику виникнення клінічно вираженого недрібноклітинного раку легень на пізніх стадіях або профілактику виникнення преклінічно вираженої стадії недрібноклітинного раку легень на пізніх стадіях. Також в дане визначення необхідно включати профілактику трансформації в злоякісні клітини або зупинку або звертання прогресування передракових клітин в злоякісні клітини. Це включає профілактичне

45 лікування суб'єктів з ризиком розвитку недрібноклітинного раку легень на пізніх стадіях. У певних варіантах здійснення недрібноклітинний рак легень на пізніх стадіях може являти собою недрібноклітинний рак легень стадії IIIB або стадії IV.

У певних варіантах здійснення лікування недрібноклітинного раку легень можна оцінювати по критеріях оцінки відповіді при солідних пухлинах (RECIST 1.1) (див. Thereasse P., et al. New

50 Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors. J. of the National Cancer Institute; 2000; (92) 205-216 і Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J., et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). European J. Cancer; 2009; (45) 228-247). Загальна відповідь для всіх можливих комбінацій відповіді пухлин у вогнищах-мішенях і вогнищах, що не є мішенями, з виникненням нових вогнищ або без нього, являє собою наступне:

55

Вогнища-мішені	Вогнища, що не є мішенями	Нові вогнища	Загальна відповідь
CR	CR	Немає	CR
CR	Неповна відповідь/SD	Немає	PR
PR	не-PD	Немає	PR
SD	не-PD	Немає	SD
PD	Будь-який	Так або ні	PD
Будь-який	PD	Так або ні	PD
Будь-який	Будь-який	Так	PD

CR=повна відповідь; PR=часткова відповідь; SD=стабільне захворювання і PD=прогресуюче захворювання

Відносно оцінки вогнищ-мішеней повна відповідь (CR) являє собою зникнення всіх вогнищ-мішеней, часткова відповідь (PR) являє собою щонайменше 30 % зниження суми найбільших діаметрів вогнищ-мішеней, приймаючи як показник вихідний сумарний найбільший діаметр, прогресуюче захворювання (PD) являє собою щонайменше 20 % збільшення суми найбільших діаметрів вогнищ-мішеней, приймаючи як показник найменший сумарний найбільший діаметр, зафіксований при початку лікування, або виникнення одного або декількох нових вогнищ, і стабільне захворювання (SD) являє собою або недостатнє зменшення до оцінки часткової відповіді або недостатнє збільшення до оцінки для прогресуючого захворювання, враховуючи найменший сумарний найбільший діаметр при початку лікування.

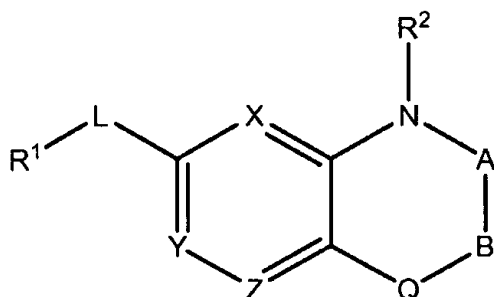
Відносно оцінки вогнищ, що не є мішенню, повна відповідь (CR) являє собою зникнення всіх вогнищ, що не є мішенню, і нормалізацію рівня пухлинних маркерів; неповна відповідь/стабільне захворювання (SD) являє собою збереження одного або декількох вогнищ, що не є мішенню, і/або підтримка рівня пухлинних маркерів вище нормальних меж, і прогресуюче захворювання (PD) являє собою виникнення одного або декількох нових вогнищ і/або явне прогресування існуючих вогнищ, що не є мішенню.

У певних варіантах здійснення лікування недрібноклітинного раку легень можна оцінювати по інгібуванню фосфорилювання S6RP, 4E-BP1 і/або AKT в циркулюючій крові і/або пухлинних клітинах або біопсії/аспіратах пухлини перед, протягом і/або після лікування інгібітором кінази TOR. Наприклад, інгібування фосфорилювання S6RP, 4E-BP1 і/або AKT оцінюють в В-клітинах, Т-клітинах і/або моноцитах.

5.2 ІНГІБІТОРИ КІНАЗИ TOR

Сполуки, представлені за цим документом, як правило, позначають як "інгібітори кінази TOR". У конкретному варіанті здійснення інгібітори кінази TOR не включають рапаміцин або аналоги рапаміцину (рапалоги).

В одному з варіантів здійснення інгібітори кінази TOR включають сполуки з наступною формулою (I):



(I)

і їх фармацевтично прийнятні солі, клатрати, сольвати, стереоізомери, таутомери і пролікарські засоби, де:

X, Y і Z в кожному випадку незалежно являють собою N або CR³, де щонайменше один з X, Y і Z являє собою N, і щонайменше один з X, Y і Z являє собою CR³;

- A-B-Q-, взяті разом, формують -CHR⁴C(O)NH-, -C(O)CHR⁴NH-, -C(O)NH-, -CH₂C(O)O-, -C(O)CH₂O-, -C(O)O- або C(O)NR³;

L являє собою прямий зв'язок, NH або O:

5 R¹ являє собою Н, заміщений або незаміщений С₁-галкіл, заміщений або незаміщений С₂-галкеніл, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений гетероарил, заміщений або незаміщений циклоалкіл або заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл;

R² являє собою Н, заміщений або незаміщений С₁₋₈-алкіл, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений гетероарил, заміщений або незаміщений циклоалкіл або заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл;

10 R³ являє собою Н, заміщений або незаміщений С₁₋₈-алкіл, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений гетероарил, заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл, -NHR⁴ або -N(R⁴)₂; і

R⁴ в кожному випадку незалежно являє собою заміщений або незаміщений C₁₋₆-алкіл, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений гетероарил, заміщений або незаміщений циклоалкіл або заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл.

В одному з варіантів здійснення інгібітори кінрази TOR формули (I) являють собою інгібітори кінрази TOR, де -A-B-Q-, взяті разом, формують $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}-$.

В іншому варіанті здійснення інгібіторів кінازی TOR формули (I) являють собою інгібітори кінازی TOR, де -A-B-Q-, взяті разом, формують -C(O)CH₂NH-.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінازی TOR формули (I) являють собою інгібітори кінازی TOR, де -A-B-Q-, взяті разом, формують -C(O)NH-.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінازی TOR формули (I) являють собою інгібітори кінازی TOR, де -A-B-Q-, взяті разом, формують -CH₂C(O)O-.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінрази TOR формули (I) являють собою інгібітори кінрази TOR, де -A-B-Q-, взяті разом, формують -C(O)CH₂O-.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінازی TOR формули (I) являють собою інгібітори кінازی TOR, де -A-B-Q-, взяті разом, формують -C(O)O-.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінازی TOR формули (I) являють собою інгібітори кінازی TOR, де -A-B-Q-, взяті разом, формують -C(O)NR³-.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінрази TOR формули (I) являють собою інгібітори кінрази TOR, де Y являє собою CR³.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінрази TOR формули (I) являють собою інгібітори кінрази TOR, де X і Z являють собою N, і Y являє собою CR^3 .

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінрази TOR формули (I) являють собою інгібітори кінрази TOR, де X і Z являють собою N, і Y являє собою CH.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінрази TOR формули (I) являють собою інгібітори кінрази TOR, де X і Z являють собою CH₃, і Y являє собою N.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінрази TOR формули (I) являють собою інгібітори кінрази TOR, де Y і Z являють собою CH, і X являє собою N.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінازی TOR формули (I) являють собою інгібітори кінازی TOR, де X і Y являють собою CH, і Z являє собою N.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінрази TOR формули (I) являють собою інгібітори кінрази TOR, де R¹ являє собою заміщений арил, такий як заміщений феніл.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінрази TOR формули (I) являють собою інгібітори кінрази TOR, де R¹ являє собою заміщений або незаміщений арил, такий як заміщений або незаміщений феніл або заміщений або незаміщений нафтил.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінрази TOR формули (I) являють собою інгібітори кінрази TOR, де R¹ являє собою заміщений або незаміщений гетероарил, такий як заміщений або незаміщений хінолін, заміщений або незаміщений піридин, заміщений або незаміщений піримідин, заміщений або незаміщений індол або заміщений або незаміщений тіофен.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінрази TOR формули (I) являють собою інгібітори кінрази TOR, де R^1 являє собою H.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінрази TOR формули (I) являють собою інгібітори кінрази TOR, де R² являє собою заміщений C₁₋₆алкіл.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінзи TOR формули (I) являють собою інгібітори кінзи TOR, де R² являє собою метил або етил, заміщений заміщенням або незаміщенням арилом, заміщенням або незаміщенням гетероарилом, заміщенням або незаміщенням циклоалкілом або заміщенням або незаміщенням гетероцикліалкілом.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (I) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^2 являє собою заміщений або незаміщений циклоалкіл або заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (I) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^2 являє собою заміщений або незаміщений арил, такий як заміщений або незаміщений феніл.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (I) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^2 являє собою H.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (I) являють собою інгібітори кінази TOR, де L являє собою прямий зв'язок.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (I) являють собою інгібітори кінази TOR, де -A-B-Q-, взяті разом, формують -C(O)NH-, X і Z являють собою N, і Y являє собою CH, R^1 являє собою заміщений або незаміщений арил або заміщений або незаміщений гетероарил, L являє собою прямий зв'язок, і R^2 являє собою заміщений або незаміщений C_{1-8} алкіл.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (I) являють собою інгібітори кінази TOR, де -A-B-Q-, взяті разом, формують -C(O)NH-, X і Z являють собою N, і Y являє собою CH, R^1 являє собою заміщений або незаміщений арил, L являє собою прямий зв'язок, і R^2 являє собою заміщений або незаміщений C_{1-8} алкіл.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (I) являють собою інгібітори кінази TOR, де -A-B-Q-, взяті разом, формують -C(O)NH-, X і Z являють собою N, і Y являє собою CH, R^1 являє собою заміщений або незаміщений арил, і R^2 являє собою C_{1-8} алкіл, заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з алкокси, аміно, гідрокси, циклоалкілу або гетероцикліалкілу.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (I) являють собою інгібітори кінази TOR, де -A-B-Q-, взяті разом, формують -C(O)NH-, X і Z являють собою N, і Y являє собою CH, R^1 являє собою заміщений або незаміщений арил, і R^2 являє собою заміщений або незаміщений циклоалкіл або заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (I) являють собою інгібітори кінази TOR, де -A-B-Q-, взяті разом, формують -C(O)NH-, X і Z являють собою N, і Y являє собою CH, R^1 являє собою заміщений феніл, L являє собою прямий зв'язок, і R^2 являє собою заміщений C_{1-8} алкіл.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (I) не включають сполуки, де обидва X і Z являють собою N, і Y являє собою CH, -A-B-Q- являє собою -C(O)NH-, L являє собою прямий зв'язок, R^1 являє собою заміщений або незаміщений арил або заміщений або незаміщений гетероарил, і R^2 являє собою C_{1-8} алкіл, заміщений заміщенням або незаміщенням арилом або заміщенням або незаміщенням гетероарилом.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (I) не включають сполуки, де обидва X і Z являють собою N, і Y являє собою CH, -A-B-Q- являє собою -C(O)NH-, L являє собою прямий зв'язок, R^1 являє собою феніл, нафтил, інданіл або біфеніл, кожний з яких необов'язково може бути заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається із заміщеного або незаміщеного C_{1-8} алкілу, заміщеного або незаміщеного C_{2-8} алкенілу, заміщеного або незаміщеного арилу, заміщеного або незаміщеного циклоалкілу або заміщеного або незаміщеного гетероцикліалкілу.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (I) не включають сполуки, де обидва X і Z являють собою N, і Y являє собою CH, -A-B-Q- являє собою -C(O)NH-, L являє собою прямий зв'язок, R^1 являє собою феніл, нафтил або біфеніл, кожний з яких необов'язково може бути заміщений одним або декількома замісниками, де кожний незалежно вибраний з групи, що складається з C_{1-4} алкілу, аміно, аміно C_{1-12} алкілу, галогену, гідрокси, гідроксі C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкілокси C_{1-4} алкілу, -CF₃, C_{1-12} алкокси, арилокси, арил C_{1-12} алкокси, -CN, -OCF₃, -COR_g, -COOR_g, -CONR_gR_h, -NR_gCOR_h, -SO₂R_g, -SO₃R_g або -SO₂NR_gR_h, де кожний R_g і R_h незалежно вибраний з групи, що складається з водню, C_{1-4} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу, арилу, арил C_{1-6} алкілу, гетероарилу або гетероарил C_{1-6} алкілу; або A являє собою 5-6-членний моноциклічний гетероароматичний цикл з одним, двома, трьома або чотирма гетероатомами, незалежно вибраними з групи, що складається з N, O і S, де цей моноциклічний гетероароматичний цикл необов'язково може бути заміщений одним або декількома замісниками, де кожний незалежно вибраний з групи, що складається з C_{1-6} алкілу, аміно, аміно C_{1-12} алкілу, галогену, гідрокси, гідроксі C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкілокси C_{1-4} алкілу, C_{1-12} алкокси, арилокси, арил C_{1-12} алкокси, -CN, -CF₃, -OCF₃, -COR_i, -COOR_i, -CONR_iR_j, -NR_iCOR_j, -NR_iSO₂R_j, -SO₂R_i, -SO₃R_i або -SO₂NR_iR_j, де кожний R_i і R_j незалежно вибраний з групи, що складається з водню, C_{1-4} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу, арилу,

арил C_{1-6} алкілу, гетероарилу або гетероарил C_{1-6} алкілу; або А являє собою 8-10-членний біциклічний гетероароматичний цикл з одним, двома, трьома або чотирма гетероатомами, вибраними з групи, що складається з N, O і S, і необов'язково може бути заміщений одним, двома або трьома замісниками, де кожний незалежно вибраний з групи, що складається з C_{1-6} алкілу, аміно, аміно C_{1-12} алкілу, галогену, гідрокси, гідроксі C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкілокси C_{1-4} алкілу, C_{1-12} алкокси, арилокси, арил C_{1-12} алкокси, -CN, -CF₃, -OCF₃, -COR_k, -COOR_k, -CONR_kR_l, -NR_kCOR_l, -NR_kSO₂R_l, -SO₂R_k, -SO₃R_k або -SO₂NR_kR_l, де кожний R_k і R_l незалежно вибраний з групи, що складається з водню, C_{1-4} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу, арилу, арил C_{1-6} алкілу, гетероарилу або гетероарил C_{1-6} алкілу, і R² являє собою C_{1-8} алкіл, заміщений заміщеним або незаміщеним арилом або заміщеним або незаміщеним гетероарилом.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (I) не включають сполуки, де обидва X і Y являють собою N, і Z являє собою CH, -A-B-Q- являє собою -C(O)NH-, L являє собою прямий зв'язок, R¹ являє собою заміщений або незаміщений феніл або заміщений або незаміщений гетероарил, і R² являє собою заміщений або незаміщений метил, незаміщений етил, незаміщений пропіл або ацетамід.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (I) не включають сполуки, де обидва X і Y являють собою N, і Z являє собою CH, -A-B-Q- являє собою -C(O)NH-, L являє собою прямий зв'язок, R¹ являє собою заміщений або незаміщений феніл або заміщений або незаміщений гетероарил, і R² являє собою ацетамід.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (I) не включають сполуки, де X являє собою N, і обидва Y і Z являють собою CH, -A-B-Q- являє собою -C(O)NH-, L являє собою прямий зв'язок, R¹ являє собою (2,5'-бі-1H-бензімідазол)-5-карбоксамід, і R² являє собою H.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (I) не включають сполуки, де один з X і Z являє собою CH, а інший являє собою N, Y являє собою CH, -A-B-Q- являє собою -C(O)NH-, L являє собою прямий зв'язок, R¹ являє собою незаміщений піридин, і R² являє собою H, метил або заміщений етил.

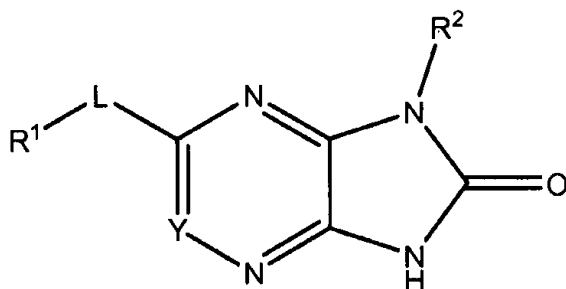
В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (I) не включають сполуки, де обидва X і Z являють собою N, і Y являє собою CH, -A-B-Q- являє собою -C(O)NH-, R¹ являє собою H, C_{1-8} алкіл, C_{2-8} алкеніл, арил або циклоалкіл, і L являє собою NH.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (I) не включають сполуки, де обидва X і Z являють собою N, і Y являє собою CH, -A-B-Q- являє собою -C(O)NR³-, R² являє собою H, заміщений або незаміщений C_{1-8} алкіл, заміщений або незаміщений феніл, заміщений або незаміщений циклоалкіл або заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл, і L являє собою NH.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (I) не включають сполуки, де R¹ являє собою заміщений або незаміщений оксазолідинон.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (I) не включають одну або декілька з наступних сполук: 1,7-дигідро-2-феніл-8H-пурин-8-он, 1,2-дигідро-3-феніл-6H-імідазо[4,5-e]-1,2,4-триазин-6-он, 1,3-дигідро-6-(4-піридиніл)-2H-імідазо[4,5-b]піридин-2-он, 6-(1,3-бензодіоксол-5-іл)-1,3-дигідро-1-[(1S)-1-фенілетил]-2H-імідазо[4,5-b]піразин-2-он, 3-[2,3-дигідро-2-оксо-3-(4-піридинілметил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-5-іл]-бензамід, 1-[2-(диметиламіно)етил]-1,3-дигідро-6-(3,4,5-триметоксифеніл)-2H-імідазо[4,5-b]піразин-2-он, N-[5-(1,1-диметилетил)-2-метоксифеніл]-N'-[4-(1,2,3,4-тетрагідро-2-оксопіридо[2,3-b]піразин-7-іл)-1-нафталеніл]карбоксамід, N-[4-(2,3-дигідро-2-оксо-1H-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл)-1-нафталеніл]-N'-[5-(1,1-диметилетил)-2-метоксифеніл]карбоксамід, 1,3-дигідро-5-феніл-2H-імідазо[4,5-b]піразин-2-он, 1,3-дигідро-5-фенокси-2H-імідазо[4,5-b]піридин-2-он, 1,3-дигідро-1-метил-6-феніл-2H-імідазо[4,5-b]піридин-2-он, 1,3-дигідро-5-(1H-імідазол-1-іл)-2H-імідазо[4,5-b]піридин-2-он, 6-(2,3-дигідро-2-оксо-1H-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл)-8-метил-2(1H)-хінолінон і 7,8-дигідро-8-оксо-2-феніл-9H-пурин-9-оцтова кислота.

В одному з варіантів здійснення інгібітори кінази TOR включають сполуки наступної формули (Ia):



(Ia)

і їх фармацевтично прийнятні солі, клатрати, сольвати, стереоізомери, таутомери і пролікарські засоби, де:

L являє собою прямий зв'язок, NH або O;

5 Y являє собою N або CR³;

R¹ являє собою H, заміщений або незаміщений C₁₋₈алкіл, заміщений або незаміщений C₂₋₈алкеніл, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений гетероарил, заміщений або незаміщений циклоалкіл або заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл;

10 R² являє собою H, заміщений або незаміщений C₁₋₈алкіл, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений гетероарил, заміщений або незаміщений циклоалкіл або заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл;

R³ являє собою H, заміщений або незаміщений C₁₋₈алкіл, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений гетероарил, заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл, -NHR⁴ або -N(R⁴)₂; і

15 R⁴ в кожному випадку незалежно являє собою заміщений або незаміщений C₁₋₈алкіл, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений гетероарил, заміщений або незаміщений циклоалкіл або заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл.

В одному з варіантів здійснення інгібітори кінази TOR формули (Ia) являють собою інгібітори кінази TOR, де R¹ являє собою заміщений арил, такий як заміщений феніл.

20 В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (Ia) являють собою інгібітори кінази TOR, де R¹ являє собою заміщений або незаміщений арил, такий як заміщений або незаміщений феніл або заміщений або незаміщений нафтил.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (Ia) являють собою інгібітори кінази TOR, де R¹ являє собою заміщений або незаміщений гетероарил, такий як заміщений або 25 незаміщений хінолін, заміщений або незаміщений піридин, заміщений або незаміщений піримідин, заміщений або незаміщений індол або заміщений або незаміщений тіофен.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (Ia) являють собою інгібітори кінази TOR, де R¹ являє собою H.

30 В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (Ia) являють собою інгібітори кінази TOR, де R² являє собою заміщений C₁₋₈алкіл.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (Ia) являють собою інгібітори кінази TOR, де R² являє собою метил або етил, заміщений заміщенням або незаміщенням арилом, заміщенням або незаміщенням гетероарилом, заміщенням або незаміщенням циклоалкілом або заміщенням або незаміщенням гетероцикліалкілом.

35 В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (Ia) являють собою інгібітори кінази TOR, де R² являє собою заміщений або незаміщений циклоалкіл або заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл.

40 В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (Ia) являють собою інгібітори кінази TOR, де R² являє собою заміщений або незаміщений арил, такий як заміщений або незаміщений феніл.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (Ia) являють собою інгібітори кінази TOR, де R² являє собою H.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (Ia) являють собою інгібітори кінази TOR, де Y являє собою CH.

45 В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (Ia) являють собою інгібітори кінази TOR, де L являє собою прямий зв'язок.

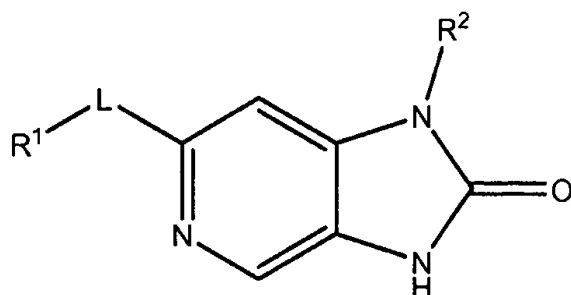
В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (Ia) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^1 являє собою заміщений або незаміщений арил, і R^2 являє собою незаміщений C_{1-8} алкіл.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (Ia) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^1 являє собою заміщений або незаміщений арил, і R^2 являє собою C_{1-8} алкіл, заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з алкокси, аміно, гідрокси, циклоалкілу або гетероцикліалкілу.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (Ia) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^1 являє собою заміщений або незаміщений арил, і R^2 являє собою заміщений або незаміщений циклоалкіл або заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (Ia) не включають сполуки, де Y являє собою CH, L являє собою прямий зв'язок, R^1 являє собою заміщений або незаміщений арил або заміщений або незаміщений гетероарил, і R^2 являє собою C_{1-8} алкіл, заміщений заміщенням або незаміщенням арилом або заміщенням або незаміщенням гетероарилом.

В одному з варіантів здійснення інгібітори кінази TOR включають сполуки наступної формули (Ib):



(Ib)

і їх фармацевтично прийнятні солі, клатрати, сольвати, стереоізомери, таутомери і пролікарські засоби, де:

L являє собою прямий зв'язок, NH або O;

R^1 являє собою H, заміщений або незаміщений C_{1-8} алкіл, заміщений або незаміщений C_{2-8} алкеніл, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений гетероарил, заміщений або незаміщений циклоалкіл або заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл; і

R^2 являє собою H, заміщений або незаміщений C_{1-8} алкіл, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений гетероарил, заміщений або незаміщений циклоалкіл або заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл.

В одному з варіантів здійснення інгібітори кінази TOR формули (Ib) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^1 являє собою заміщений арил, такий як заміщений феніл.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (Ib) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^1 являє собою заміщений або незаміщений арил, такий як заміщений або незаміщений феніл або заміщений або незаміщений нафтил.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (Ib) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^1 являє собою заміщений або незаміщений гетероарил, такий як заміщений або незаміщений піримідин, заміщений або незаміщений піридин, заміщений або незаміщений піримідин, заміщений або незаміщений індол або заміщений або незаміщений тіофен.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (Ib) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^1 являє собою H.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (Ib) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^2 являє собою заміщений C_{1-8} алкіл.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (Ib) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^2 являє собою метил або етил, заміщений заміщенням або незаміщенням арилом, заміщенням або незаміщенням гетероарилом, заміщенням або незаміщенням циклоалкілом або заміщенням або незаміщенням гетероцикліалкілом.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (Ib) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^2 являє собою заміщений або незаміщений циклоалкіл або заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (Ib) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^2 являє собою заміщений або незаміщений арил, такий як заміщений або незаміщений феніл.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (Ib) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^2 являє собою H.

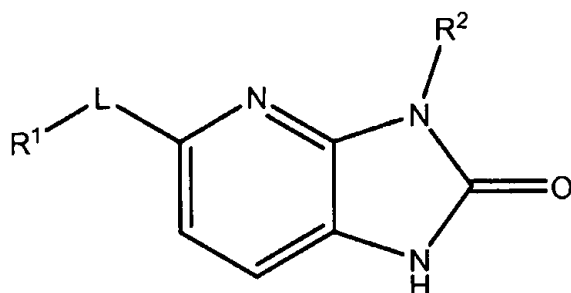
В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (Ib) являють собою інгібітори кінази TOR, де L являє собою прямий зв'язок.

5 В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (Ib) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^1 являє собою заміщений або незаміщений арил, і R^2 являє собою незаміщений C_{1-8} алкіл.

10 В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (Ib) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^1 являє собою заміщений або незаміщений арил, і R^2 являє собою C_{1-8} алкіл, заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з алкокси, аміно, гідрокси, циклоалкілу або гетероцикліалкілу.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (Ib) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^1 являє собою заміщений або незаміщений арил, і R^2 являє собою заміщений або незаміщений циклоалкіл або заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл.

15 В одному з варіантів здійснення інгібітори кінази TOR включають сполуки наступної формули (Ic):



(Ic)

і їх фармацевтично прийнятні солі, клатрати, сольвати, стереоізомери, таутомери і пролікарські засоби, де:

20 L являє собою прямий зв'язок, NH або O;

R^1 являє собою H, заміщений або незаміщений C_{1-8} алкіл, заміщений або незаміщений C_{2-8} алкеніл, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений гетероарил, заміщений або незаміщений циклоалкіл або заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл; і

25 R^2 являє собою H, заміщений або незаміщений C_{1-8} алкіл, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений гетероарил, заміщений або незаміщений циклоалкіл або заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл.

В одному з варіантів здійснення інгібітори кінази TOR формули (Ic) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^1 являє собою заміщений арил, такий як заміщений феніл.

30 В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (Ic) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^1 являє собою заміщений або незаміщений арил, такий як заміщений або незаміщений феніл або заміщений або незаміщений нафтил.

35 В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (Ic) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^1 являє собою заміщений або незаміщений гетероарил, такий як заміщений або незаміщений хінолін, заміщений або незаміщений піридин, заміщений або незаміщений піримідин, заміщений або незаміщений індол або заміщений або незаміщений тіофен.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (Ic) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^1 являє собою H.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (Ic) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^2 являє собою заміщений C_{1-8} алкіл.

40 В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (Ic) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^2 являє собою метил або етил, заміщений заміщенням або незаміщенням арилом, заміщенням або незаміщенням гетероарилом, заміщенням або незаміщенням циклоалкілом або заміщенням або незаміщенням гетероцикліалкілом.

45 В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (Ic) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^2 являє собою заміщений або незаміщений циклоалкіл або заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (Ic) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^2 являє собою заміщений або незаміщений арил, такий як заміщений або незаміщений феніл.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (Ic) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^2 являє собою H.

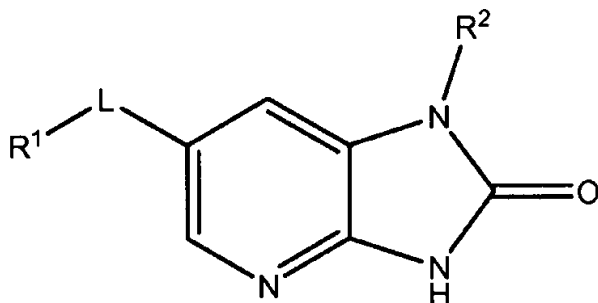
В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (Ic) являють собою інгібітори кінази TOR, де L являє собою прямий зв'язок.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (Ic) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^1 являє собою заміщений або незаміщений арил, і R^2 являє собою незаміщений C_{1-8} алкіл.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (Ic) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^1 являє собою заміщений або незаміщений арил, і R^2 являє собою C_{1-8} алкіл, заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з алкокси, аміно, гідрокси, циклоалкілу або гетероцикліалкілу.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (Ic) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^1 являє собою заміщений або незаміщений арил, і R^2 являє собою заміщений або незаміщений циклоалкіл або заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл.

В одному з варіантів здійснення інгібітори кінази TOR включають сполуки наступної формули (Id):



(Id)

і їх фармацевтично прийнятні солі, клатрати, сольвати, стереоізомери, таутомери і пролікарські засоби, де:

L являє собою прямий зв'язок, NH або O;

R^1 являє собою H, заміщений або незаміщений C_{1-8} алкіл, заміщений або незаміщений C_{2-8} алкеніл, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений гетероарил, заміщений або незаміщений циклоалкіл або заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл; і

R^2 являє собою H, заміщений або незаміщений C_{1-8} алкіл, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений гетероарил, заміщений або незаміщений циклоалкіл або заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл.

В одному з варіантів здійснення інгібітори кінази TOR формули (Id) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^1 являє собою заміщений арил, такий як заміщений феніл.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (Id) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^1 являє собою заміщений або незаміщений арил, такий як заміщений або незаміщений феніл або заміщений або незаміщений нафтил.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (Id) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^1 являє собою заміщений або незаміщений гетероарил, такий як заміщений або незаміщений хінолін, заміщений або незаміщений піридин, заміщений або незаміщений піримідин, заміщений або незаміщений індол або заміщений або незаміщений тіофен.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (Id) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^1 являє собою H.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (Id) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^2 являє собою заміщений C_{1-8} алкіл.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (Id) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^2 являє собою метил або етил, заміщений заміщеним або незаміщеним арилом, заміщеним або незаміщеним гетероарилом, заміщеним або незаміщеним циклоалкілом або заміщеним або незаміщеним гетероцикліалкілом.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (Id) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^2 являє собою заміщений або незаміщений циклоалкіл або заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (Id) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^2 являє собою заміщений або незаміщений арил, такий як заміщений або незаміщений феніл.

В іншому варіанті здійснення гетероарильні сполуки формули (Id) являють собою гетероарильні сполуки, де R^2 являє собою H.

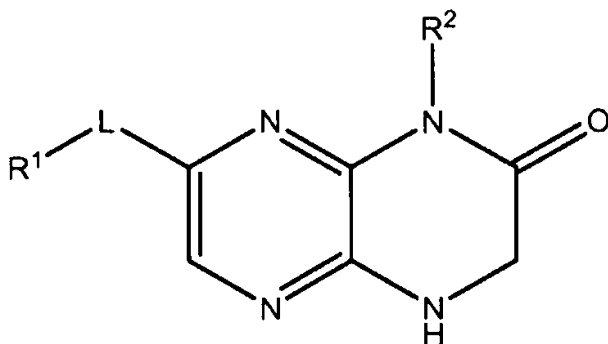
В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (Id) являють собою інгібітори кінази TOR, де L являє собою прямий зв'язок.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (Id) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^1 являє собою заміщений або незаміщений арил, і R^2 являє собою незаміщений C_{1-8} алкіл.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (Id) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^1 являє собою заміщений або незаміщений арил, і R^2 являє собою C_{1-8} алкіл, заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з алкокси, аміно, гідрокси, циклоалкілу або гетероцикліалкілу.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (Id) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^1 являє собою заміщений або незаміщений арил, і R^2 являє собою заміщений або незаміщений циклоалкіл або заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл.

В одному з варіантів здійснення інгібітори кінази TOR включають сполуки наступної формули (Ie):



(Ie)

і їх фармацевтично прийнятні солі, клатрати, сольвати, стереоізомери, таутомери і пролікарські засоби, де:

L являє собою прямий зв'язок, NH або O;

R^1 являє собою H, заміщений або незаміщений C_{1-8} алкіл, заміщений або незаміщений C_{2-8} алкеніл, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений гетероарил, заміщений або незаміщений циклоалкіл або заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл; і

R^2 являє собою H, заміщений або незаміщений C_{1-8} алкіл, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений гетероарил, заміщений або незаміщений циклоалкіл або заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл.

В одному з варіантів здійснення інгібітори кінази TOR формули (Ie) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^1 являє собою заміщений арил, такий як заміщений феніл.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (Ie) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^1 являє собою заміщений або незаміщений арил, такий як заміщений або незаміщений феніл або заміщений або незаміщений нафтил.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (Ie) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^1 являє собою заміщений або незаміщений гетероарил, такий як заміщений або незаміщений хінолін, заміщений або незаміщений піридин, заміщений або незаміщений піримідин, заміщений або незаміщений індол або заміщений або незаміщений тіофен.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (Ie) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^1 являє собою H.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (Ie) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^2 являє собою заміщений C_{1-8} алкіл.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (Ie) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^2 являє собою метил або етил, заміщений заміщенням або незаміщенням

арилом, заміщеним або незаміщеним гетероарилом, заміщеним або незаміщеним циклоалкілом або заміщеним або незаміщеним гетероцикліалкілом.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (Ie) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^2 являє собою заміщений або незаміщений циклоалкіл або заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (Ie) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^2 являє собою заміщений або незаміщений арил, такий як заміщений або незаміщений феніл.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (Ie) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^2 являє собою H.

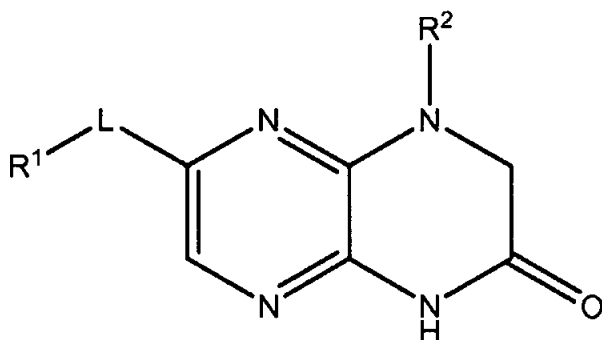
В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (Ie) являють собою інгібітори кінази TOR, де L являє собою прямий зв'язок.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (Ie) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^1 являє собою заміщений або незаміщений арил, і R^2 являє собою незаміщений C_{1-8} алкіл.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (Ie) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^1 являє собою заміщений або незаміщений арил, і R^2 являє собою C_{1-8} алкіл, заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з алкокси, аміно, гідрокси, циклоалкілу або гетероцикліалкілу.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (Ie) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^1 являє собою заміщений або незаміщений арил, і R^2 являє собою заміщений або незаміщений циклоалкіл або заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл.

В одному з варіантів здійснення інгібітори кінази TOR включають сполуки наступної формули (If):



(If)

і їх фармацевтично прийнятні солі, клатрати, сольвати, стереоізомери, таутомери і пролікарські засоби, де:

L являє собою прямий зв'язок, NH або O;

R^1 являє собою H, заміщений або незаміщений C_{1-8} алкіл, заміщений або незаміщений C_{2-8} алкеніл, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений гетероарил, заміщений або незаміщений циклоалкіл або заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл; і

R^2 являє собою H, заміщений або незаміщений C_{1-8} алкіл, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений гетероарил, заміщений або незаміщений циклоалкіл або заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл.

В одному з варіантів здійснення інгібітори кінази TOR формули (If) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^1 являє собою заміщений арил, такий як заміщений феніл.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (If) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^1 являє собою заміщений або незаміщений арил, такий як заміщений або незаміщений феніл або заміщений або незаміщений нафтил.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (If) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^1 являє собою заміщений або незаміщений гетероарил, такий як заміщений або незаміщений хінолін, заміщений або незаміщений піридин, заміщений або незаміщений піримідин, заміщений або незаміщений індол або заміщений або незаміщений тіофен.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (If) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^1 являє собою H.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (If) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^2 являє собою заміщений C_{1-8} алкіл.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (If) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^2 являє собою метил або етил, заміщений заміщеним або незаміщеним арилом, заміщеним або незаміщеним гетероарилом, заміщеним або незаміщеним циклоалкілом або заміщеним або незаміщеним гетероцикліалкілом.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (If) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^2 являє собою заміщений або незаміщений циклоалкіл або заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (If) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^2 являє собою заміщений або незаміщений арил, такий як заміщений або незаміщений феніл.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (If) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^2 являє собою H.

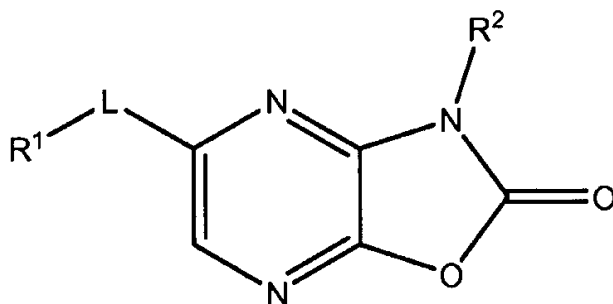
В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (If) являють собою інгібітори кінази TOR, де L являє собою прямий зв'язок.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (If) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^1 являє собою заміщений або незаміщений арил, і R^2 являє собою незаміщений C_{1-8} алкіл.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (If) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^1 являє собою заміщений або незаміщений арил, і R^2 являє собою C_{1-8} алкіл, заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з алкокси, аміно, гідрокси, циклоалкілу або гетероцикліалкілу.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (If) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^1 являє собою заміщений або незаміщений арил, і R^2 являє собою заміщений або незаміщений циклоалкіл або заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл.

В одному з варіантів здійснення інгібітори кінази TOR включають сполуки наступної формули (Ig):



(Ig)

і їх фармацевтично прийнятні солі, клатрати, сольвати, стереоізомери, таутомери і пролікарські засоби, де:

L являє собою прямий зв'язок, NH або O;

R^1 являє собою H, заміщений або незаміщений C_{1-8} алкіл, заміщений або незаміщений C_{2-8} алкеніл, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений гетероарил, заміщений або незаміщений циклоалкіл або заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл; і

R^2 являє собою H, заміщений або незаміщений C_{1-8} алкіл, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений гетероарил, заміщений або незаміщений циклоалкіл або заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл.

В одному з варіантів здійснення інгібітори кінази TOR формули (Ig) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^1 являє собою заміщений арил, такий як заміщений феніл.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (Ig) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^1 являє собою заміщений або незаміщений арил, такий як заміщений або незаміщений феніл або заміщений або незаміщений нафтил.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (Ig) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^1 являє собою заміщений або незаміщений гетероарил, такий як заміщений або незаміщений хінолін, заміщений або незаміщений піридин, заміщений або незаміщений піримідин, заміщений або незаміщений індол або заміщений або незаміщений тіофен.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (Ig) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^1 являє собою H.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (Ig) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^2 являє собою заміщений C_{1-8} алкіл.

5 В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (Ig) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^2 являє собою метил або етил, заміщений заміщеним або незаміщеним арилом, заміщеним або незаміщеним гетероарилом, заміщеним або незаміщеним циклоалкілом або заміщеним або незаміщеним гетероцикліалкілом.

10 В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (Ig) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^2 являє собою заміщений або незаміщений циклоалкіл або заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (Ig) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^2 являє собою заміщений або незаміщений арил, такий як заміщений або незаміщений феніл.

15 В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (Ig) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^2 являє собою H.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (Ig) являють собою інгібітори кінази TOR, де L являє собою прямий зв'язок.

20 В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (Ig) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^1 являє собою заміщений або незаміщений арил, і R^2 являє собою незаміщений C_{1-8} алкіл.

25 В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (Ig) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^1 являє собою заміщений або незаміщений арил, і R^2 являє собою C_{1-8} алкіл, заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з алкокси, аміно, гідрокси, циклоалкілу або гетероцикліалкілу.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (Ig) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^1 являє собою заміщений або незаміщений арил, і R^2 являє собою заміщений або незаміщений циклоалкіл або заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл.

Типові інгібітори кінази TOR формули (I) включають сполуки з таблиці А.

30 Таблиця А.

(S)-1-(1-гідрокси-3-метилбутан-2-іл)-6-феніл-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
1-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-6-(3,4,5-триметоксифеніл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;

35 (R)-6-(нафталін-1-іл)-1-(1-фенілетил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
1-(3-метоксибензил)-6-(4-(метилсульфоніл)феніл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;

(S)-1-(1-фенілетил)-6-(хінолін-5-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;

6-(4-гідроксифеніл)-1-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;

(S)-6-(нафталін-1-іл)-1-(1-фенілетил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;

40 (S)-1-(1-гідрокси-3-метилбутан-2-іл)-6-(5-ізопропіл-2-метоксифеніл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;

(R)-1-(1-гідрокси-3-метилбутан-2-іл)-6-феніл-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;

(R)-1-(1-фенілетил)-6-(хінолін-5-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;

(S)-1-(1-гідрокси-3-метилбутан-2-іл)-6-(хінолін-5-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;

45 (R)-1-(1-гідрокси-3-метилбутан-2-іл)-6-(хінолін-5-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;

2(3H)-он;

1-бензил-6-(хінолін-5-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;

1-(4-метоксибензил)-6-(хінолін-5-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;

(R)-1-(1-фенілетил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;

50 (S)-1-(1-фенілетил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;

1-ізопропіл-6-(5-ізопропіл-2-метоксифеніл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;

1-циклогексил-6-(5-ізопропіл-2-метоксифеніл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;

5-(хінолін-5-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;

1-ізобутил-6-(5-ізопропіл-2-метоксифеніл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;

55 1-(2-гідроксietил)-6-(5-ізопропіл-2-метоксифеніл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;

6-(5-ізопропіл-2-метоксифеніл)-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;

(R)-1-(1-фенілетил)-6-(хінолін-5-іл)-1H-імідазо[4,5-c]піридин-2(3H)-он;

(S)-1-(1-фенілетил)-6-(хінолін-5-іл)-1H-імідазо[4,5-c]піридин-2(3H)-он;

60 3-(1-фенілетил)-5-(хінолін-5-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піридин-2(3H)-он;

- (R)-3-(1-фенілетил)-5-(хінолін-5-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піридин-2(3H)-он;
 (R)-6-(5-ізопропіл-2-метоксифеніл)-1-(3-метилбутан-2-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 (S)-6-(5-ізопропіл-2-метоксифеніл)-1-(тетрагідрофуран-3-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 он;
- 5 (S)-6-(5-ізопропіл-2-метоксифеніл)-1-(3-метилбутан-2-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 1-циклопентил-6-(5-ізопропіл-2-метоксифеніл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 (R)-6-(5-ізопропіл-2-метоксифеніл)-1-(тетрагідрофуран-3-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 он;
- 10 1-(циклопропілметил)-6-(5-ізопропіл-2-метоксифеніл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 1-(циклопентилметил)-6-(5-ізопропіл-2-метоксифеніл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 1-(циклогексилметил)-6-(5-ізопропіл-2-метоксифеніл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 6-(5-ізопропіл-2-метоксифеніл)-1-неопентил-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 1-ізопропіл-6-(3-ізопропілфеніл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 1-ізопропіл-6-(2-метоксифеніл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
- 15 (S)-3-(1-гідрокси-3-метилбутан-2-іл)-5-(5-ізопропіл-2-метоксифеніл)-1H-імідазо[4,5-b]піридин-2(3H)-он;
 (R)-1-(2-гідрокси-1-фенілетил)-6-(хінолін-5-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 (S)-1-(2-гідрокси-1-фенілетил)-6-(хінолін-5-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 1-(1-фенілетил)-6-(хінолін-5-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
- 20 1-бензгідріл-6-(хінолін-5-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 (S)-1-(1-фенілпропіл)-6-(хінолін-5-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 (R)-1-(1-фенілпропіл)-6-(хінолін-5-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 6-(5-ізопропіл-2-метоксифеніл)-1-(тетрагідро-2H-піран-3-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 он;
- 25 1-(3-метоксибензил)-6-(хінолін-5-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 (R)-1-метил-3-(1-фенілетил)-5-(хінолін-5-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 (S)-1-метил-3-(1-фенілетил)-5-(хінолін-5-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 1-(циклопентилметил)-6-(хінолін-5-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 1-(1-(2-фторфеніл)етил)-6-(хінолін-5-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
- 30 1-(1-(4-фторфеніл)етил)-6-(хінолін-5-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 1-циклопентил-6-(хінолін-5-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 1-(1-(3-фторфеніл)етил)-6-(хінолін-5-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 1-(1-(3-метоксифеніл)етил)-6-(хінолін-5-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 1-(1-(4-метоксифеніл)етил)-6-(хінолін-5-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
- 35 6-(хінолін-5-іл)-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 6-(хінолін-5-іл)-1-(тетрагідро-2H-піран-3-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 1-(((1s, 4s))-4-гідроксициклогексил)-6-(хінолін-5-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 1-(((1r, 4r))-4-гідроксициклогексил)-6-(хінолін-5-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 6-(ізохінолін-5-іл)-1-(1-фенілетил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
- 40 (R)-1-(1-фенілетил)-6-(хінолін-5-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піридин-2(3H)-он;
 1-(1-фенілетил)-6-(хінолін-5-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піридин-2(3H)-он;
 1-ізопропіл-6-(хінолін-5-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 1-(1-(4-хлорфеніл)етил)-6-(хінолін-5-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 1-(1-(4-(метилсульфоніл)феніл)етил)-6-(хінолін-5-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
- 45 1-(1-(піридин-4-іл)етил)-6-(хінолін-5-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 5-метил-1-((S)-1-фенілетил)-6-(хінолін-5-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 5-метил-1-((R)-1-фенілетил)-6-(хінолін-5-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 1-(1-фенілетил)-6-(хінолін-4-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 6-(3-фторфеніл)-1-(1-фенілетил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
- 50 6-(2-фторфеніл)-1-(1-фенілетил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 1-(1-фенілетил)-6-(хінолін-6-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 1-(піперидин-4-ілметил)-6-(хінолін-5-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 1-(1-(піридин-2-іл)етил)-6-(хінолін-5-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 1-(1-(піридин-3-іл)етил)-6-(хінолін-5-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
- 55 1-(((1s, 4s))-4-(гідроксиметил)циклогексил)-6-(хінолін-5-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 N-(4-(2-оксо-3-(1-фенілетил)-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-b]піразин-5-іл)феніл)метансульфонамід;
 6-(3-(метилсульфоніл)феніл)-1-(1-фенілетил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 6-(3-амінофеніл)-1-(1-фенілетил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
- 60 6-(3-(диметиламіно)феніл)-1-(1-фенілетил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;

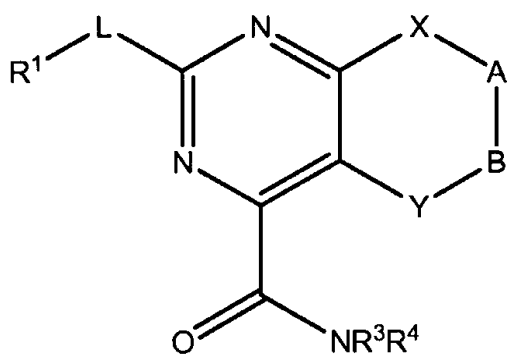
- 1-феніл-6-(хінолін-5-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 1-(1-фенілетил)-6-(4-(трифторметил)феніл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 N-(3-(2-оксо-3-(1-фенілетил)-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-b]піразин-5-іл)феніл)метансульфонамід;
- 5 6-(4-(метилсульфоніл)феніл)-1-(1-фенілетил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 3-(1-фенілетил)-5-(хінолін-5-іл)оксазоло[5,4-b]піразин-2(3H)-он;
 1-(циклопентилметил)-6-(4-гідроксифеніл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 6-(4-гідроксифеніл)-1-ізопропіл-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 6-(4-гідроксифеніл)-1-ізобутил-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
- 10 6-(4-гідроксифеніл)-1-((тетрагідро-2H-піран-3-іл)метил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 1-(циклогексилметил)-6-(4-гідроксифеніл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 5-(3-гідроксифеніл)-3-(2-метоксифеніл)-1H-імідазо[4,5-b]піридин-2(3H)-он;
 4-(3-(3-метоксибензил)-2-оксо-2,3-дигідрооксазоло[5,4-b]піразин-5-іл)-N-метилбензамід;
 1-циклопентил-6-(4-гідроксифеніл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
- 15 1-циклогексил-6-(4-гідроксифеніл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 4-(3-(циклогексилметил)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-b]піразин-5-іл)бензамід;
 метил-4-(3-(циклогексилметил)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-b]піразин-5-іл)бензоат;
 1-(циклогексилметил)-6-(піридин-4-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 4-(3-(циклогексилметил)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-b]піразин-5-іл)-N-метилбензамід;
- 20 1-(циклогексилметил)-6-(4-(гідроксиметил)феніл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 1-(циклогексилметил)-6-(піридин-3-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 3-(циклогексилметил)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-b]піразин-5-іл)бензонітрил;
 1-(циклогексилметил)-6-(1H-індол-5-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 4-(3-(циклогексилметил)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-b]піразин-5-іл)-N-
- 25 ізопропілбензамід;
 1-(2-гідроксіетил)-6-(4-гідроксифеніл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 1-(циклогексилметил)-6-(1H-індол-6-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 3-(3-(циклогексилметил)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-b]піразин-5-іл)бензамід;
 6-(4-(амінометил)феніл)-1-(циклогексилметил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
- 30 6-(4-гідроксифеніл)-1-((1-метилпіридин-4-іл)метил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 4-(3-(циклогексилметил)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-b]піразин-5-іл)бензонітрил;
 1-(((1s, 4s))-4-гідроксициклогексил)-6-(4-гідроксифеніл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 1-(циклогексилметил)-6-(піридин-2-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 4-(3-(циклогексилметил)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-b]піразин-5-іл)-N-етилбензамід;
- 35 1-(циклогексилметил)-6-(4-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 1-(циклогексилметил)-6-(4-гідрокси-2-метилфеніл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 4-(3-(циклогексилметил)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-b]піразин-5-іл)бензойна кислота;
 6-(4-гідроксифеніл)-1-(2-метоксіетил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 6-(4-гідроксифеніл)-1-(3-метоксипропіл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
- 40 6-(4-гідроксифеніл)-4-(3-метоксибензил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 6-(4-гідроксифеніл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 6-(4-гідроксифеніл)-1-фенетил-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 1-((1r, 4r)-4-гідроксициклогексил)-6-(4-гідроксифеніл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 6-(4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-(циклогексилметил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
- 45 1-(циклогексилметил)-6-феніл-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 1-(циклогексилметил)-6-(1H-піразол-5-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 1-(циклогексилметил)-6-(1H-піразол-4-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 1-(циклогексилметил)-6-(1-оксоізоіндолін-5-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 6-(3-(1H-тетразол-5-іл)феніл)-1-(циклогексилметил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
- 50 1-(циклогексилметил)-6-(2-оксоіндолін-5-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 1-(циклогексилметил)-6-(1H-індазол-5-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 1-(циклогексилметил)-6-(6-метоксипіридин-3-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 6-(4-гідроксифеніл)-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 6-(4-гідроксифеніл)-1-(піперидин-4-ілметил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
- 55 1-(((1r, 4r)-4-аміноциклогексил)метил)-6-(4-гідроксифеніл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 1-(циклогексилметил)-6-(6-гідроксипіридин-3-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 1-(циклогексилметил)-6-(2-метоксипіридин-4-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 4-(3-((1r, 4r)-4-гідроксициклогексил)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-b]піразин-5-іл)бензамід;

- 2-(4-(3-(циклогексилметил)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-b]піразин-5-іл)феніл)оцтова кислота;
- 2-(4-(3-(циклогексилметил)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-b]піразин-5-іл)феніл)ацетамід;
- 1-(циклогексилметил)-6-(2-оксоіндолін-6-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
- 5 4-(3-(циклогексилметил)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-b]піразин-5-іл)-3-метилбензойна кислота;
- N-метил-4-(2-оксо-3-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-b]піразин-5-іл)бензамід;
- 10 4-(2-оксо-3-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-b]піразин-5-іл)бензамід;
- 7-(4-гідроксифеніл)-1-(3-метоксибензил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 6-(4-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл)-1-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
- 6-(1H-індол-5-іл)-1-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
- 15 6-(4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
- 6-(1H-бензо[d]імідазол-5-іл)-1-(циклогексилметил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
- 4-(2-оксо-3-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-b]піразин-5-іл)бензамід;
- 20 6-(3-(2H-1,2,3-триазол-4-іл)феніл)-1-(циклогексилметил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
- 6-(4-(1H-імідазол-1-іл)феніл)-1-(циклогексилметил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
- 6-(4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-((1r, 4r)-4-гідроксициклогексил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
- 6-(4-(2H-тетразол-5-іл)феніл)-1-(циклогексилметил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
- 25 1-(циклогексилметил)-6-(2-гідроксипіридин-4-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
- 6-(4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
- 6-(4-(1H-імідазол-2-іл)феніл)-1-(циклогексилметил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
- 6-(4-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)феніл)-1-(циклогексилметил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
- 30 6-(4-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
- 1-(циклогексилметил)-6-(4-(5-метил-1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
- 6-(4-(1H-піразол-3-іл)феніл)-1-(циклогексилметил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
- 35 6-(4-(1H-піразол-4-іл)феніл)-1-(циклогексилметил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
- гідрохлорид 6-(4-(5-(амінометил)-1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-(циклогексилметил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
- 1-(циклогексилметил)-6-(4-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
- 40 6-(4-гідроксифеніл)-1-((1r, 4r)-4-метоксициклогексил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
- 6-(4-гідроксифеніл)-1-((тетрагідрофуран-2-іл)метил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
- 6-(3-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-(циклогексилметил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
- 1-((1r, 4r)-4-(гідроксиметил)циклогексил)-6-(4-гідроксифеніл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
- 45 6-(4-гідроксифеніл)-1-(((1s, 4s))-4-метоксициклогексил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
- 6-(4-гідроксифеніл)-1-((1r, 4r)-4-(метоксиметил)циклогексил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
- 6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-1-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
- 50 1-(((1r, 4r)-4-гідроксициклогексил)метил)-6-(4-гідроксифеніл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
- 6-(4-гідроксифеніл)-1-((тетрагідрофуран-3-іл)метил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
- 1-(((1s, 4s))-4-гідроксициклогексил)метил)-6-(4-гідроксифеніл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
- 55 гідрохлорид 6-(1H-бензо[d]імідазол-5-іл)-1-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
- 6-(4-(5-(морфолінометил)-1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
- 6-(4-гідроксифеніл)-1-(3-(2-оксопіролідін-1-іл)пропіл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
- 60 гідрохлорид 6-(4-гідроксифеніл)-1-(2-морфоліноетил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;

- 1-(циклогексилметил)-6-(4-(оксазол-5-іл)феніл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
гідрохлорид 6-(2-метил-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)-1-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-ону;
- 5 6-(4-(5-(метоксиметил)-1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
1-(((1s, 4s))-4-(гідроксиметил)циклогексил)-6-(4-гідроксифеніл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
6-(3-метил-1H-піразол-4-іл)-1-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
- 10 6-(1H-піразол-4-іл)-1-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
дигідрохлорид 6-(2-аміно-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)-1-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-ону;
6-(4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
- 15 6-(4-(5-ізопропіл-1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
гідрохлорид 4-(2-метокси-1-(2-морфоліноетил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-6-іл)бензаміду;
4-(1-(((1s, 4s))-4-гідроксициклогексил)-2-метокси-1H-імідазо[4,5-b]піразин-6-іл)бензамід;
6-(4-гідроксифеніл)-1-(((1s, 4s))-4-(метоксиметил)циклогексил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
- 20 6-(3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл)-1-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
1-(2-(2,2-диметилтетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-6-(4-гідроксифеніл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
- 25 6-(4-(1H-піразол-1-іл)феніл)-1-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
6-(4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-(2-морфоліноетил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
6-(4-(1H-бензо[d]імідазол-2-іл)феніл)-1-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
- 30 гідрохлорид 6-(4-(1H-імідазол-2-іл)феніл)-1-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-ону;
6-(4-(5-(гідроксиметил)-1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
гідрохлорид 6-(4-(1H-імідазол-5-іл)феніл)-1-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-ону;
- 35 6-(4-гідроксифеніл)-1-((5-оксопіролідін-2-іл)метил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
6-(4-(4,5-диметил-1H-імідазол-2-іл)феніл)-1-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
6-(4-(1H-1,2,4-триазол-5-іл)феніл)-1-(((1s, 4s))-4-метоксициклогексил)метил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
- 40 6-(4-(1H-1,2,4-триазол-5-іл)феніл)-1-(((1r, 4r)-4-метоксициклогексил)метил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
6-(6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-1-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
- 45 6-(4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-(2-(2-оксопіролідін-1-іл)етил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
6-(4-(5-((диметиламіно)метил)-1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
гідрохлорид 6-(4-гідроксифеніл)-1-(піролідін-2-ілметил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-ону;
- 50 дигідрохлорид 6-(2-амінобензімідазол-5-іл)-1-(циклогексилметил)-4-імідазолино[4,5-b]піразин-2-ону;
6-(2-(диметиламіно)-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)-1-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
6-(4-гідроксифеніл)-1-(піперидин-3-ілметил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
- 55 гідрохлорид 6-(4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-(2-(піперидин-1-іл)етил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-ону;
1-(циклогексилметил)-6-(2-(метиламіно)піримідин-5-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
6-(3-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;

- 1-(циклогексилметил)-6-(2-(2-метоксietiламіно)піримідин-5-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 6-(4-(5-((метиламіно)метил)-1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 5 6-(4-(5-окспіролідін-2-іл)феніл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 6-(4-(5-метил-1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 10 6-(4-(1H-імідазол-2-іл)феніл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 6-(4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-(2-метил-2-морфолінопропіл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 6-(4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-(1-морфолінопропан-2-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 15 6-(4-(піролідін-2-іл)феніл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 6-(4-(5-(амінометил)-1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 6-(5-(гідроксиметил)тіофен-2-іл)-1-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 20 (1r, 4r)-4-(6-(4-гідроксифеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-b]піразин-1-іл)циклогексанкарбоксамід;
 ((1s, 4s))-4-(6-(4-гідроксифеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-b]піразин-1-іл)циклогексанкарбоксамід;
 25 6-(4-(5-метил-1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-(2-морфоліноетил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 6-(4-(5-окспіролідін-3-іл)феніл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 30 6-(4-(піролідін-3-іл)феніл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 6-(1H-бензо[d]імідазол-5-іл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 6-(3-(гідроксиметил)тіофен-2-іл)-1-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 35 6-(5-(2-гідроксietiл)тіофен-2-іл)-1-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 1-(циклогексилметил)-6-(піримідин-5-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 6-(6-фторпіридин-3-іл)-1-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 6-(6-амінопіридин-3-іл)-1-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 40 6-(4-(5-метил-1H-імідазол-2-іл)феніл)-1-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 6-(4-(5-метил-1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-(2-(2-окспіролідін-1-іл)етил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 6-(6-(метиламіно)піридин-3-іл)-1-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 45 6-(2-амінопіримідин-5-іл)-1-(циклогексилметил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 6-(4-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл)-1-(((1r, 4r)-4-метоксициклогексил)метил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 6-(4-гідроксифеніл)-1-((1-метилпіперидин-3-іл)метил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 50 6-(2-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 1-(циклогексилметил)-6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 6-(4-(гідроксиметил)тіофен-2-іл)-1-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 55 6-(1H-бензо[d]імідазол-6-іл)-1-(((1r, 4r)-4-метоксициклогексил)метил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 6-(4-(4,5-диметил-1H-імідазол-2-іл)феніл)-1-(2-морфоліноетил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;

- 6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-1-((тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метил)-1Н-імідазо[4,5-
b]піразин-2(3Н)-он;
6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)етил)-1Н-імідазо[4,5-
b]піразин-2(3Н)-он;
5 6-(4-(4Н-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-(2-морфоліно-2-оксоетил)-1Н-імідазо[4,5-b]піразин-
2(3Н)-он;
6-(4-(4Н-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-3-(циклогексилметил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-
2(1Н)-он;
6-(4-(1Н-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-(2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)етил)-1Н-імідазо[4,5-
10 b]піридин-2(3Н)-он;
(R)-6-(4-(1Н-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-(1-фенілетил)-1Н-імідазо[4,5-b]піразин-2(3Н)-он;
(S)-6-(4-(1Н-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-(1-фенілетил)-1Н-імідазо[4,5-b]піразин-2(3Н)-он;
(1r, 4r)-4-(6-(4-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-b]піразин-1-
іл)циклогексанкарбоксамід;
15 6-(3-метил-4-(1Н-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-((тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метил)-1Н-
імідазо[4,5-b]піразин-2(3Н)-он;
6-(4-(1Н-імідазол-2-іл)феніл)-1-(2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)етил)-1Н-імідазо[4,5-b]піразин-
2(3Н)-он;
6-(4-(5-(амінометил)-1Н-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-(2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)етил)-1Н-
20 імідазо[4,5-b]піразин-2(3Н)-он;
6-(1Н-бензо[d]імідазол-5-іл)-1-(2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)етил)-1Н-імідазо[4,5-b]піразин-
2(3Н)-он;
6-(2-амінопіримідин-5-іл)-1-(циклогексилметил)-1Н-імідазо[4,5-b]піразин-2(3Н)-он;
гідрохлорид 6-(4-гідроксифеніл)-1-((1-метилпіперидин-2-іл)метил)-1Н-імідазо[4,5-b]піразин-
25 2(3Н)-ону;
6-(3-метил-4-(1Н-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-((тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метил)-1Н-
імідазо[4,5-b]піразин-2(3Н)-он;
1-(циклогексилметил)-6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-1Н-імідазо[4,5-b]піразин-
2(3Н)-он;
30 6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-1-((тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метил)-1Н-імідазо[4,5-
b]піразин-2(3Н)-он;
6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)етил)-1Н-імідазо[4,5-
b]піразин-2(3Н)-он;
6-(4-(4Н-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-(2-морфоліно-2-оксоетил)-1Н-імідазо[4,5-b]піразин-
35 2(3Н)-он;
(R)-6-(4-(4Н-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-3-(циклогексилметил)-3,4-дигідропіразино[2,3-
b]піразин-2(1Н)-он;
(R)-6-(4-(1Н-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-(1-фенілетил)-1Н-імідазо[4,5-b]піразин-2(3Н)-он;
(S)-6-(4-(4Н-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-(1-фенілетил)-1Н-імідазо[4,5-b]піразин-2(3Н)-он;
40 (1r, 4r)-4-(6-(4-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл)-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-b]піразин-1-
іл)циклогексанкарбоксамід; і
6-(4-(5-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-(2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)етил)-1Н-
імідазо[4,5-b]піразин-2(3Н)-он,
і їх фармацевтично прийнятні солі, клатрати, сольвати, стереоізомери, таутомери і
45 пролікарські засоби.
В одному з варіантів здійснення інгібітори кінази TOR включають сполуки наступної
формули (II):



(II)

і їх фармацевтично прийнятні солі, клатрати, сольвати, стереоізомери, таутомери і пролікарські засоби, де:

R^1 являє собою заміщений або незаміщений C_{1-8} алкіл, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений гетероарил, заміщений або незаміщений циклоалкіл або заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл;

-X-A-B-Y-, взяті разом, формують $-N(R^2)CH_2C(O)NH-$, $-N(R^2)C(O)CH_2NH-$, $-N(R^2)C(O)NH-$, $-N(R^2)C=N-$ або $-C(R^2)=CHNH-$;

L являє собою прямий зв'язок, NH або O;

R^2 являє собою заміщений або незаміщений C_{1-8} алкіл, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений гетероарил, заміщений або незаміщений циклоалкіл або заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл; і

R^3 і R^4 незалежно являють собою H або C_{1-8} алкіл.

В одному з варіантів здійснення інгібітори кінази TOR формули (II) являють собою інгібітори кінази TOR, де -X-A-B-Y-, взяті разом, формують $-N(R^2)CH_2C(O)NH-$.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (II) являють собою інгібітори кінази TOR, де -X-A-B-Y-, взяті разом, формують $-N(R^2)C(O)CH_2NH-$.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (II) являють собою інгібітори кінази TOR, де -X-A-B-Y-, взяті разом, формують $-N(R^2)C(O)NH-$.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (II) являють собою інгібітори кінази TOR, де -X-A-B-Y-, взяті разом, формують $-N(R^2)C=N-$.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (II) являють собою інгібітори кінази TOR, де -X-A-B-Y-, взяті разом, формують $-C(R^2)=CHNH-$.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (II) являють собою інгібітори кінази TOR, де L являє собою прямий зв'язок.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (II) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^1 являє собою заміщений арил, такий як заміщений феніл.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (II) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^1 являє собою заміщений або незаміщений гетероарил, такий як заміщений або незаміщений піридин, заміщений або незаміщений індол або заміщений або незаміщений хінолін.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (II) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^1 являє собою заміщений або незаміщений циклоалкіл, такий як заміщений або незаміщений циклопентил.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (II) являють собою інгібітори кінази TOR, де -X-A-B-Y-, взяті разом, формують $-N(R^2)C(O)NH-$, і R^1 являє собою заміщений арил, такий як феніл.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (II) являють собою інгібітори кінази TOR, де -X-A-B-Y-, взяті разом, формують $-N(R^2)C(O)NH-$, і R^1 являє собою заміщений або незаміщений гетероарил, такий як заміщений або незаміщений піридин, заміщений або незаміщений індол або заміщений або незаміщений хінолін.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (II) являють собою інгібітори кінази TOR, де -X-A-B-Y-, взяті разом, формують $-N(R^2)C(O)NH-$, і R^1 являє собою заміщений або незаміщений циклоалкіл, такий як заміщений або незаміщений циклопентил.

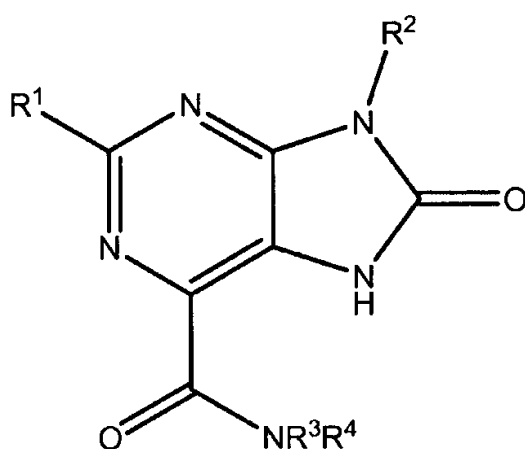
пурин-6-карбоксамід, 2-метил-8-оксо-9-феніл-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід, 9-бензил-9Н-пурин-2,6-дикарбоксамід, 9-[2,3-біс(бензоїлокси)[метил]циклобутил]-2-метил-9Н-пурин-6-карбоксамід, 9-бензил-2-метил-9Н-пурин-6-карбоксамід, 9-(2-гідроксіетил)-2-метил-9Н-пурин-6-карбоксамід, 9-(2-гідроксіетил)-2-(трифторметил)-9Н-пурин-6-карбоксамід, 9-(2-гідроксіетил)-2-(проп-1-еніл)-9Н-пурин-6-карбоксамід, 9-(2-гідроксіетил)-2-феніл-9Н-пурин-6-карбоксамід, 9-(3-гідроксипропіл)-2-метил-9Н-пурин-6-карбоксамід, 9-(3-гідроксипропіл)-2-(трифторметил)-9Н-пурин-6-карбоксамід, 2-метил-9-фенілметил-9Н-пурин-6-карбоксамід або 2-метил-9-β-D-рибофуранозил-9Н-пурин-6-карбоксамід.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (II) не включають сполуки, де R² являє собою заміщений фуранозид.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (II) не включають сполуки, де R² являє собою заміщений або незаміщений фуранозид.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (II) не включають (2'R)-2'-дезоксид-2'-фтор-2'-С-метилнуклеозиди.

В одному з варіантів здійснення інгібітори кінази TOR включають сполуки наступної формули (IIa):



(IIa)

і їх фармацевтично прийнятні солі, клатрати, сольвати, стереоізомери, таутомери і пролікарські засоби, де:

R¹ являє собою заміщений або незаміщений C₁₋₈алкіл, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений гетероарил, заміщений або незаміщений циклоалкіл або заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл;

R² являє собою заміщений або незаміщений C₁₋₈алкіл, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений гетероарил, заміщений або незаміщений циклоалкіл або заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл; і

R³ і R⁴ незалежно являють собою H або C₁₋₈алкіл.

В одному з варіантів здійснення інгібітори кінази TOR формули (IIa) являють собою інгібітори кінази TOR, де R¹ являє собою заміщений арил, заміщений або незаміщений гетероарил, такий як заміщений феніл.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (IIa) являють собою інгібітори кінази TOR, де R¹ являє собою заміщений або незаміщений гетероарил, такий як заміщений або незаміщений піридин, заміщений або незаміщений індол або заміщений або незаміщений хінолін.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (IIa) являють собою інгібітори кінази TOR, де R¹ являє собою заміщений або незаміщений циклоалкіл, такий як заміщений або незаміщений циклопентил.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (IIa) являють собою інгібітори кінази TOR, де R² являє собою заміщений C₁₋₈алкіл, такий як -CH₂C₆H₅.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (IIa) являють собою інгібітори кінази TOR, де R² являє собою незаміщений C₁₋₈алкіл, такий як незаміщений метил.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (IIa) являють собою інгібітори кінази TOR, де R² являє собою заміщений або незаміщений арил, такий як заміщений або незаміщений феніл.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (IIa) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^2 являє собою заміщений арил, такий як галоген, галогеналкіл або алкокси заміщений феніл.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (IIa) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^2 являє собою заміщений або незаміщений циклоалкіл, такий як заміщений або незаміщений циклогексил або заміщений або незаміщений циклогептил.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (IIa) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^2 являє собою заміщений гетероцикліалкіл, такий як заміщений піперидин.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (IIa) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^3 і R^4 являють собою H.

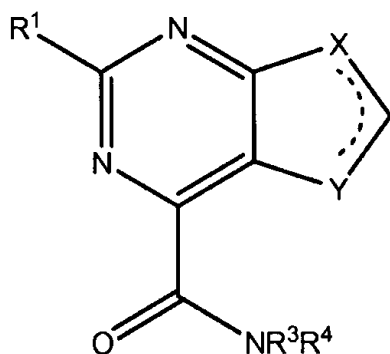
В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (IIa) не включають 8,9-дигідро-8-оксо-9-феніл-2-(3-піридиніл)-7Н-пурин-6-карбоксамід, 8,9-дигідро-8-оксо-9-феніл-2-(3-піридиніл)-7Н-пурин-6-карбоксамід, 8,9-дигідро-8-оксо-9-феніл-2-(3-піридиніл)-7Н-пурин-6-карбоксамід, 2-(4-ціанофеніл)-8-оксо-9-феніл-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід, 2-(4-нітрофеніл)-8-оксо-9-феніл-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід, 9-бензил-2-(4-метоксифеніл)-8-оксо-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід, 9-фенілметил-9Н-пурин-2,6-дикарбоксамід, або 2-метил-8-оксо-9-феніл-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (IIa) не включають сполуки, де R^2 являє собою заміщений фуранозид.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (IIa) не включають сполуки, де R^2 являє собою заміщений або незаміщений фуранозид.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (IIa) не включають (2'R)-2'-дезоксидефтор-2'-С-метилнуклеозиди.

В одному з варіантів здійснення інгібітори кінази TOR включають сполуки наступної формули (IIb):



(IIb)

і їх фармацевтично прийнятні солі, клатрати, сольвати, стереоізомери, таутомери і



пролікарські засоби, де: являє собою $-C(R^2)=CH-NH-$ або $-N(R^2)-CH=N-$;

R^1 являє собою заміщений або незаміщений C_{1-8} алкіл, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений гетероарил, заміщений або незаміщений циклоалкіл або заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл;

R^2 являє собою заміщений або незаміщений C_{1-8} алкіл, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений гетероарил, заміщений або незаміщений циклоалкіл або заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл; і

R^3 і R^4 незалежно являють собою H або C_{1-8} алкіл.

В одному з варіантів здійснення інгібітори кінази TOR формули (IIb) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^1 являє собою заміщений арил, такий як заміщений феніл.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (IIb) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^1 являє собою заміщений або незаміщений гетероарил, такий як заміщений або незаміщений піридин, заміщений або незаміщений індол або заміщений або незаміщений хінолін.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (IIb) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^1 являє собою заміщений або незаміщений циклоалкіл, такий як заміщений або незаміщений циклопентил.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (IIb) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^2 являє собою заміщений C_{1-8} алкіл, такий як $-CH_2C_6H_5$.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (IIb) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^2 являє собою незаміщений C_{1-8} алкіл, такий як незаміщений метил.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (IIb) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^2 являє собою заміщений або незаміщений арил, такий як заміщений або незаміщений феніл.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (IIb) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^2 являє собою заміщений арил, такий як галоген, галогеналкіл або алкокси заміщений феніл.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (IIb) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^2 являє собою заміщений або незаміщений циклоалкіл, такий як заміщений або незаміщений циклогексил або заміщений або незаміщений циклогептил.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (IIb) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^2 являє собою заміщений гетероцикліалкіл, такий як заміщений піперидин.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (IIb) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^3 і R^4 являють собою H.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (IIb) являють собою інгібітори кінази TOR, де являє собою $-C(R^2)=CH-NH-$, і R^2 являє собою заміщений арил, такий як заміщений феніл.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (IIb) являють собою інгібітори кінази TOR, де являє собою $-N(R^2)-CH=N-$, і R^2 являє собою заміщений арил, такий як заміщений феніл.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (IIb) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^1 являє собою заміщений арил, такий як феніл, і R^2 являє собою заміщений арил, такий як заміщений феніл.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (IIb) не включають 9-бензил-9Н-пурин-2,6-дикарбоксамід, 9-[2,3-біс[(бензоїлокси)метил]циклобутил]-2-метил-9Н-пурин-6-карбоксамід, 9-бензил-2-метил-9Н-пурин-6-карбоксамід, 9-(2-гідроксіетил)-2-метил-9Н-пурин-6-карбоксамід, 9-(2-гідроксіетил)-2-(трифторметил)-9Н-пурин-6-карбоксамід, 9-(2-гідроксіетил)-2-(проп-1-енил)-9Н-пурин-6-карбоксамід, 9-(2-гідроксіетил)-2-феніл-9Н-пурин-6-карбоксамід, 9-(3-гідроксипропіл)-2-метил-9Н-пурин-6-карбоксамід, 9-(3-гідроксипропіл)-2-(трифторметил)-9Н-пурин-6-карбоксамід, 9-фенілметил-9Н-пурин-2,6-дикарбоксамід, 2-метил-9-фенілметил-9Н-пурин-6-карбоксамід або 2-метил-9- β -D-рибофуранозил-9Н-пурин-6-карбоксамід.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (IIb) не включають сполуки, де



R^2 являє собою заміщений циклобутил коли

являє собою $-N(R^2)-CH=N-$

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (IIb) не включають сполуки, де



R^2 являє собою заміщений фуранозид коли
CH=N-.

являє собою $-N(R^2)-$

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (IIb) не включають сполуки, де



R^2 являє собою заміщений піримідин коли
NH-.

являє собою $-C(R^2)=CH-$

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (IIb) не включають сполуки, де



R^2 являє собою заміщений окситан коли

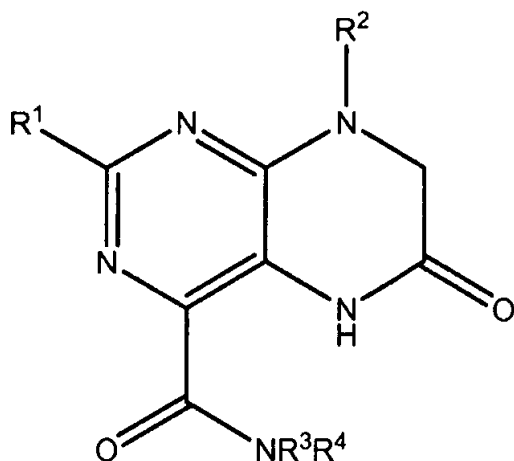
являє собою $-N(R^2)-CH=N-$.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (IIb) не включають сполуки, де R^2 являє собою заміщений цикlopентил або гетероциклопентил коли



5 являє собою $-N(R^2)-CH=N-$.

В одному з варіантів здійснення інгібітори кінази TOR включають сполуки наступної формули (IIc):



(IIc)

і їх фармацевтично прийнятні солі, клатрати, сольвати, стереоізомери, таутомери і пролікарські засоби, де:

R^1 являє собою заміщений або незаміщений C_{1-8} алкіл, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений гетероарил, заміщений або незаміщений циклоалкіл або заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл;

R^2 являє собою заміщений або незаміщений C_{1-8} алкіл, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений гетероарил, заміщений або незаміщений циклоалкіл або заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл; і

R^3 і R^4 незалежно являють собою H або C_{1-8} алкіл.

В одному з варіантів здійснення інгібітори кінази TOR формули (IIc) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^1 являє собою заміщений арил, такий як заміщений феніл.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (IIc) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^1 являє собою заміщений або незаміщений гетероарил, такий як заміщений або незаміщений піридин, заміщений або незаміщений індол або заміщений або незаміщений хінолін.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (IIc) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^1 являє собою заміщений або незаміщений циклоалкіл, такий як заміщений або незаміщений цикlopентил.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (IIc) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^2 являє собою заміщений C_{1-8} алкіл, такий як $-CH_2C_6H_5$.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (IIc) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^2 являє собою незаміщений C_{1-8} алкіл, такий як незаміщений метил.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (IIc) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^2 являє собою заміщений або незаміщений арил, такий як заміщений або незаміщений феніл.

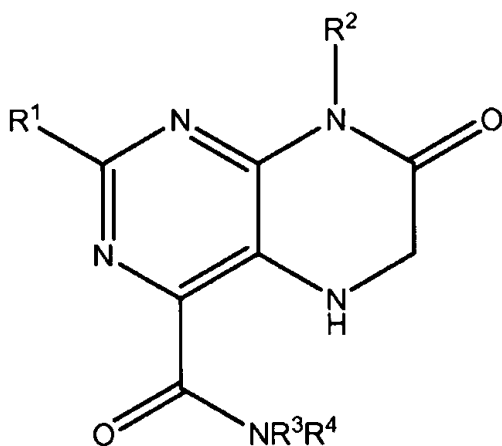
В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (IIc) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^2 являє собою заміщений арил, такий як галоген, галогеналкіл або алкокси заміщений феніл.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (IIc) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^2 являє собою заміщений або незаміщений циклоалкіл, такий як заміщений або незаміщений циклогексил або заміщений або незаміщений циклогептил.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (IIc) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^2 являє собою заміщений гетероцикліалкіл, такий як заміщений піперидин.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (IIc) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^3 і R^4 являють собою H.

В одному з варіантів здійснення інгібітори кінази TOR включають сполуки наступної формули (IIId):



(IIId)

і їх фармацевтично прийнятні солі, клатрати, сольвати, стереоізомери, таутомери і пролікарські засоби, де:

R^1 являє собою заміщений або незаміщений C_{1-8} алкіл, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений гетероарил, заміщений або незаміщений циклоалкіл або заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл;

R^2 являє собою заміщений або незаміщений C_{1-8} алкіл, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений гетероарил, заміщений або незаміщений циклоалкіл або заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл; і

R^3 і R^4 незалежно являють собою H або C_{1-8} алкіл.

В одному з варіантів здійснення інгібітори кінази TOR формули (IIId) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^1 являє собою заміщений арил, такий як заміщений феніл.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (IIId) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^1 являє собою заміщений або незаміщений гетероарил, такий як заміщений або незаміщений піридин, заміщений або незаміщений індол або заміщений або незаміщений хінолін.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (IIId) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^1 являє собою заміщений або незаміщений циклоалкіл, такий як заміщений або незаміщений циклопентил.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (IIId) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^2 являє собою заміщений C_{1-8} алкіл, такий як $-CH_2C_6H_5$.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (IIId) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^2 являє собою незаміщений C_{1-8} алкіл, такий як незаміщений метил.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (IIId) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^2 являє собою заміщений або незаміщений арил, такий як заміщений або незаміщений феніл.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (IIId) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^2 являє собою заміщений арил, такий як галоген, галогеналкіл або алкокси заміщений феніл.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (IIId) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^2 являє собою заміщений або незаміщений циклоалкіл, такий як заміщений або незаміщений циклогексил або заміщений або незаміщений циклогептил.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (IIId) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^2 являє собою заміщений гетероцикліалкіл, такий як заміщений піперидин.

В іншому варіанті здійснення інгібітори кінази TOR формули (IId) являють собою інгібітори кінази TOR, де R^3 і R^4 являють собою H.

Типові інгібітори кінази TOR формули (II) включають сполуки з таблиці В.

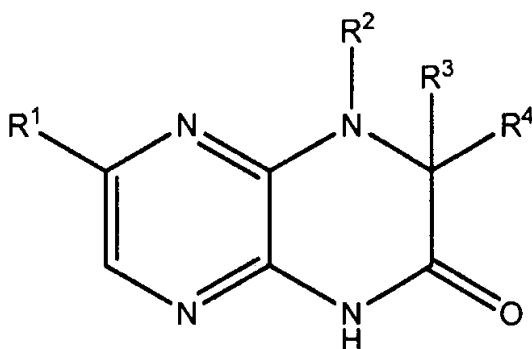
Таблиця В.

- 5 9-бензил-8-оксо-2-(піридин-3-іл)-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
N-метил-8-оксо-9-феніл-2-(піридин-3-іл)-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
8-оксо-9-феніл-2-(піридин-2-іл)-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
2-(2-хлорпіридин-3-іл)-8-оксо-9-феніл-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
2-(2-метоксипіридин-3-іл)-8-оксо-9-феніл-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
- 10 N, N-диметил-8-оксо-9-феніл-2-(піридин-3-іл)-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
9-метил-8-оксо-2-(піридин-3-іл)-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
2-(4-гідроксифеніл)-9-(2-метоксифеніл)-8-оксо-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
2-(3-гідроксифеніл)-8-оксо-9-о-толіл-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
- 15 2-(1Н-індол-4-іл)-9-(2-метоксифеніл)-8-оксо-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
2-(1Н-індол-6-іл)-9-(2-метоксифеніл)-8-оксо-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
2-(3-гідроксифеніл)-9-(4-метоксифеніл)-8-оксо-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
2-(2-гідроксипіридин-4-іл)-9-(2-метоксифеніл)-8-оксо-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
9-(2-хлорфеніл)-2-(3-гідроксифеніл)-8-оксо-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
9-(2-фторфеніл)-2-(3-гідроксифеніл)-8-оксо-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
- 20 9-(2,6-дифторфеніл)-2-(3-гідроксифеніл)-8-оксо-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
9-циклогептил-8-оксо-2-(піридин-3-іл)-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
9-(2-метоксифеніл)-8-оксо-2-(хінолін-5-іл)-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
2-циклопентил-9-(2-метоксифеніл)-8-оксо-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
9-(2-метоксифеніл)-8-оксо-2-(3-(трифторметил)феніл)-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
- 25 9-(2-метоксифеніл)-2-(6-метоксипіридин-3-іл)-8-оксо-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
2-(3-гідроксифеніл)-8-оксо-9-(4-(трифторметил)феніл)-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
9-бензил-2-(3-гідроксифеніл)-8-оксо-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
2-(3-гідроксифеніл)-8-оксо-9-(2-(трифторметокси)феніл)-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
9-(2,4-дихлорфеніл)-2-(3-гідроксифеніл)-8-оксо-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
- 30 9-(2-метоксифеніл)-2-(3-нітрофеніл)-8-оксо-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
2-(3-ціанофеніл)-8-оксо-9-феніл-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
9-(3-фторфеніл)-2-(3-гідроксифеніл)-8-оксо-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
9-(2-метоксифеніл)-8-оксо-2-(2-(трифторметил)феніл)-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
2-(5-фторпіридин-3-іл)-9-(2-метоксифеніл)-8-оксо-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
- 35 2-(1-бензилпіперидин-4-іл)-9-(2-метоксифеніл)-8-оксо-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
бензил-4-(6-карбамоіл-8-оксо-2-(піридин-3-іл)-7Н-пурин-9(8Н)-іл)піперидин-1-карбоксилат;
9-циклогексил-2-(3-гідроксифеніл)-8-оксо-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
9-(2-метоксифеніл)-8-оксо-2-(3-(трифторметокси)феніл)-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
9-феніл-2-(піридин-3-іл)-9Н-пурин-6-карбоксамід;
- 40 6-оксо-8-феніл-2-(піридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідрооптеридин-4-карбоксамід;
6-оксо-8-феніл-2-(піридин-4-іл)-5,6,7,8-тетрагідрооптеридин-4-карбоксамід;
2-(3-амінофеніл)-9-(2-метоксифеніл)-8-оксо-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
2-(3-гідроксифеніл)-9-(2-метоксифеніл)-9Н-пурин-6-карбоксамід;
9-циклопентил-2-(3-гідроксифеніл)-8-оксо-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
- 45 9-трет-бутил-2-(3-гідроксифеніл)-8-оксо-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
[2-(3-гідроксифеніл)-9-(2-метоксифеніл)-8-оксо(7-гідропурин-6-іл)]-N-метилкарбоксамід;
2-феніл-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-4-карбоксамід;
[2-(3-гідроксифеніл)-9-(2-метоксифеніл)-8-оксо(7-гідропурин-6-іл)]-N, N-диметилкарбоксамід;
2-(3-гідроксифеніламіно)-9-(2-метоксифеніл)-8-оксо-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
- 50 2-(4-гідроксифеніламіно)-9-(2-метоксифеніл)-8-оксо-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
9-(транс-4-гідроксициклогексил)-2-(3-гідроксифеніл)-8-оксо-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
9-(транс-4-гідроксициклогексил)-8-оксо-2-(піридин-3-іл)-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
9-(транс-4-гідроксициклогексил)-2-(3-гідроксифеніл)-8-оксо-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
- 55 9-(транс-4-гідроксициклогексил)-8-оксо-2-(піридин-3-іл)-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
2-(3-гідроксифеніламіно)-9-(2-метоксифеніл)-9Н-пурин-6-карбоксамід;
9-ізопропіл-2-(3-гідроксифеніл)-8-оксо-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
метил-4-(6-карбамоіл-9-(2-метоксифеніл)-8-оксо-8,9-дигідро-7Н-пурин-2-іл)бензоат;
- 60 2-(2-хлор-3-гідроксифеніл)-9-(2-метоксифеніл)-8-оксо-7-гідропурин-6-карбоксамід;

- 2-(3-ціанофеніл)-9-(2-метоксифеніл)-8-оксо-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
 2-(2-гідроксифеніламіно)-9-(2-метоксифеніл)-8-оксо-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
 2-(3-гідроксифеніл)-9-(4-метокси-2-метилфеніл)-8-оксо-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
 2-(3-гідроксифеніл)-8-оксо-9-(2-(трифторметил)феніл)-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
 5 2-(4-ціанофеніл)-9-(2-метоксифеніл)-8-оксо-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
 4-[6-карбамоїл-9-(2-метоксифеніл)-8-оксо-8,9-дигідро-7Н-пурин-2-іл]бензойна кислота;
 метил-3-(6-карбамоїл-9-(2-метоксифеніл)-8-оксо-8,9-дигідро-7Н-пурин-2-іл)бензоат;
 3-(6-карбамоїл-9-(2-метоксифеніл)-8-оксо-8,9-дигідро-7Н-пурин-2-іл)бензойна кислота;
 2-(3-гідроксифеніл)-9-(2-ізопропілфеніл)-8-оксо-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
 10 2-(1Н-індазол-6-іл)-9-(2-метоксифеніл)-8-оксо-7-гідропурин-6-карбоксамід;
 2-(4-карбамоїлфеніл)-9-(2-метоксифеніл)-8-оксо-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
 9-(2-етилфеніл)-2-(3-гідроксифеніл)-8-оксо-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
 9-(2,5-дихлорфеніл)-2-(3-гідроксифеніл)-8-оксо-7-гідропурин-6-карбоксамід;
 2-(3-карбамоїлфеніл)-9-(2-метоксифеніл)-8-оксо-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
 15 9-(2,6-дихлорфеніл)-2-(3-гідроксифеніл)-8-оксо-7-гідропурин-6-карбоксамід;
 2-(2-гідроксифеніл)-9-(2-метоксифеніл)пурин-6-карбоксамід;
 2-(1Н-індазол-5-іл)-9-(2-метоксифеніл)-8-оксо-7-гідропурин-6-карбоксамід;
 9-(2,3-дихлорфеніл)-2-(3-гідроксифеніл)-8-оксо-7-гідропурин-6-карбоксамід;
 2-[4-(гідроксиметил)феніл]-9-(2-метоксифеніл)-8-оксо-7-гідропурин-6-карбоксамід;
 20 2-[3-(гідроксиметил)феніл]-9-(2-метоксифеніл)-8-оксо-7-гідропурин-6-карбоксамід;
 9-(2-метоксифеніл)-8-оксо-2-(піридин-4-іл)-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
 2-(4-фтор-3-гідроксифеніл)-9-(2-метоксифеніл)-8-оксо-7-гідропурин-6-карбоксамід;
 2-(2-фтор-3-гідроксифеніл)-9-(2-метоксифеніл)-8-оксо-7-гідропурин-6-карбоксамід;
 2-[4-(1-гідроксі-ізопропіл)феніл]-9-(2-метоксифеніл)-8-оксо-7-гідропурин-6-карбоксамід;
 25 2-[3-(1-гідроксі-ізопропіл)феніл]-9-(2-метоксифеніл)-8-оксо-7-гідропурин-6-карбоксамід;
 9-(2-метоксифеніл)-2-(2-нітрофеніл)-8-оксо-7-гідропурин-6-карбоксамід;
 9-(2-метоксифеніл)-2-(4-нітрофеніл)-8-оксо-7-гідропурин-6-карбоксамід;
 9-(2-метоксифеніл)-2-(2-нітрофеніл)-8-оксо-7-гідропурин-6-карбоксамід;
 9-(2,4-дифторфеніл)-2-(3-гідроксифеніл)-8-оксо-7-гідропурин-6-карбоксамід;
 30 9-(2-метоксифеніл)-2-{3-[(метилсульфоніл)аміно]феніл}-8-оксо-7-гідропурин-6-карбоксамід;
 9-(4-хлор-2-фторфеніл)-2-(3-гідроксифеніл)-8-оксо-7-гідропурин-6-карбоксамід;
 9-(2-хлорфеніл)-8-оксо-2-(3-піридил)-7-гідропурин-6-карбоксамід;
 8-оксо-2-(3-піридил)-9-[2-(трифторметил)феніл]-7-гідропурин-6-карбоксамід;
 9-(3-хлор-2-фторфеніл)-2-(3-гідроксифеніл)-8-оксо-7-гідропурин-6-карбоксамід;
 35 9-(2-фтор-3-трифторметилфеніл)-2-(3-гідроксифеніл)-8-оксо-7-гідропурин-6-карбоксамід;
 9-(2,3,4-трифторфеніл)-2-(3-гідроксифеніл)-8-оксо-7-гідропурин-6-карбоксамід;
 2-(1Н-бензо[d]імідазол-6-іл)-9-(2-метоксифеніл)-8-оксо-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
 2-[3-(ацетиламіно)феніл]-9-(2-метоксифеніл)-8-оксо-7-гідропурин-6-карбоксамід;
 2-(3-гідроксифеніл)-8-(2-метоксифеніл)-6-оксо-5,6,7,8-тетрагідроптеридин-4-карбоксамід;
 40 9-(2-метоксифеніл)-8-оксо-2-піразол-4-іл-7-гідропурин-6-карбоксамід;
 9-(2-метоксифеніл)-8-оксо-2-піразол-3-іл-7-гідропурин-6-карбоксамід;
 9-(4-аміноциклогексил)-2-(3-гідроксифеніл)-8-оксо-7-гідропурин-6-карбоксамід;
 2-[3-(дифторметил)феніл]-9-(2-метоксифеніл)-8-оксо-7-гідропурин-6-карбоксамід;
 2-[5-(дифторметил)-2-фторфеніл]-9-(2-метоксифеніл)-8-оксо-7-гідропурин-6-карбоксамід;
 45 2-(1Н-бензо[d]імідазол-4-іл)-9-(2-метоксифеніл)-8-оксо-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
 2-(6-гідроксіпіридин-3-іл)-8-оксо-9-(2-(трифторметил)феніл)-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
 2-(1Н-бензо[d]імідазол-6-іл)-9-(2-фторфеніл)-8-оксо-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
 2-бензімідазол-6-іл-8-оксо-9-[2-(трифторметил)феніл]-7-гідропурин-6-карбоксамід;
 50 2-(5-хлорпіридин-3-іл)-8-оксо-9-(2-(трифторметил)феніл)-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
 транс-4-(6-карбамоїл-9-(2-метоксифеніл)-8-оксо-8,9-дигідро-7Н-пурин-2-іламіно)циклогексилкарбамат;
 (R)-9-(2-метоксифеніл)-8-оксо-2-(піролідин-3-іламіно)-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
 55 (S)-9-(2-метоксифеніл)-8-оксо-2-(піролідин-3-іламіно)-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
 (цис)-4-(6-карбамоїл-9-(2-метоксифеніл)-8-оксо-8,9-дигідро-7Н-пурин-2-іламіно)циклогексилкарбамат;
 2-(транс-4-гідроксициклогексиламіно)-9-(2-метоксифеніл)-8-оксо-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;

- 2-(4-хлорпіридин-3-іл)-8-оксо-9-(2-(трифторметил)феніл)-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
 2-(цис-4-гідроксициклогексиламіно)-9-(2-метоксифеніл)-8-оксо-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
 5 2-(4-((1Н-імідазол-1-іл)метил)феніламіно)-9-(2-метоксифеніл)-8-оксо-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
 2-(4-гідроксипіридин-3-іл)-8-оксо-9-(2-(трифторметил)феніл)-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
 (R)-9-(2-метоксифеніл)-8-оксо-2-(піролідін-2-ілметиламіно)-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
 10 (S)-9-(2-метоксифеніл)-8-оксо-2-(піролідін-2-ілметиламіно)-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
 2-(4-(1Н-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-9-(2-метоксифеніл)-8-оксо-7-гідропурин-6-карбоксамід;
 2-(2-гідроксіетиламіно)-9-(2-метоксифеніл)-8-оксо-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
 15 9-(2-метоксифеніл)-8-оксо-2-(2-(трифторметил)-1Н-бензо[d]імідазол-6-іл)-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
 2-(3-(1Н-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-9-(2-метоксифеніл)-8-оксо-7-гідропурин-6-карбоксамід;
 9-(біфеніл-2-іл)-2-(3-гідроксифеніл)-8-оксо-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
 2-(4-(1Н-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-9-(2-фторфеніл)-8-оксо-7-гідропурин-6-карбоксамід;
 20 2-(4-(1Н-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-9-(2-ізопропілфеніл)-8-оксо-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
 9-(2-метоксифеніл)-2-(2-метил-1Н-бензо[d]імідазол-6-іл)-8-оксо-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
 2-(3-(гідроксиметил)феніламіно)-9-(2-метоксифеніл)-8-оксо-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
 25 2-(2-(гідроксиметил)феніламіно)-9-(2-метоксифеніл)-8-оксо-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
 9-(2-трет-бутилфеніл)-2-(3-гідроксифеніл)-8-оксо-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
 2-(3-гідроксифеніл)-8-оксо-9-(2-феноксифеніл)-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
 30 2-(1Н-бензо[d]імідазол-6-іл)-9-(2-ізопропілфеніл)-8-оксо-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
 2-(1Н-індазол-4-іл)-9-(2-метоксифеніл)-8-оксо-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
 2-(2-гідроксипіридин-3-іл)-8-оксо-9-(2-(трифторметил)феніл)-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
 2-(1Н-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл)-9-(2-метоксифеніл)-8-оксо-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
 35 2-(4-(1Н-імідазол-1-іл)феніл)-9-(2-ізопропілфеніл)-8-оксо-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
 9-(2-циклогексилфеніл)-2-(3-гідроксифеніл)-8-оксо-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
 2-(4-(1Н-імідазол-2-іл)феніл)-9-(2-ізопропілфеніл)-8-оксо-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
 40 2-(1Н-бензо[d]імідазол-1-іл)-9-(2-метоксифеніл)-8-оксо-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
 2-(1Н-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл)-9-(2-ізопропілфеніл)-8-оксо-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
 9-(2-ізопропілфеніл)-8-оксо-2-(1Н-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
 45 2-(1Н-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл)-8-оксо-9-(2-(трифторметил)феніл)-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
 9-(2-метоксифеніл)-2-(2-(метилтіо)-1Н-бензо[d]імідазол-5-іл)-8-оксо-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
 50 2-(1Н-індол-5-іл)-9-(2-ізопропілфеніл)-8-оксо-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
 9-(циклогексилметил)-2-(3-гідроксифеніл)-8-оксо-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
 9-(2,3-дигідро-1Н-інден-1-іл)-2-(3-гідроксифеніл)-8-оксо-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
 2-(3-гідроксифеніл)-9-ізобутил-8-оксо-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
 9-(транс-4-метоксициклогексил)-2-(3-гідроксифеніл)-8-оксо-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
 55 9-(цис-4-метоксициклогексил)-2-(3-гідроксифеніл)-8-оксо-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
 2-(3-гідроксифеніл)-8-оксо-9-(5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іл)-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
 60 2-(4-(1Н-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-9-циклогексил-8-оксо-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;

- 2-(3-гідроксифеніл)-9-(1H-індол-4-іл)-8-оксо-8,9-дигідро-7H-пурин-6-карбоксамід;
 9-(2-фтор-3-метоксифеніл)-2-(3-гідроксифеніл)-8-оксо-8,9-дигідро-7H-пурин-6-карбоксамід;
 9-(2-фтор-5-метоксифеніл)-2-(3-гідроксифеніл)-8-оксо-8,9-дигідро-7H-пурин-6-карбоксамід;
 9-циклогексил-2-(1H-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл)-8-оксо-8,9-дигідро-7H-пурин-6-карбоксамід;
 5 2-(3-гідроксифеніл)-8-оксо-9-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-8,9-дигідро-7H-пурин-6-карбоксамід;
 2-(3-гідроксифеніл)-8-оксо-9-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-8,9-дигідро-7H-пурин-6-
 карбоксамід;
 9-(2-циклопентилфеніл)-2-(3-гідроксифеніл)-8-оксо-8,9-дигідро-7H-пурин-6-карбоксамід;
 2-(3-гідроксифеніл)-8-оксо-9-(піперидин-4-іл)-8,9-дигідро-7H-пурин-6-карбоксамід;
 10 9-(2-фтор-4-метоксифеніл)-2-(3-гідроксифеніл)-8-оксо-8,9-дигідро-7H-пурин-6-карбоксамід;
 2-(1H-бензо[d]імідазол-6-іл)-9-циклогексил-8-оксо-8,9-дигідро-7H-пурин-6-карбоксамід;
 2-бензімідазол-6-іл-9- (транс-4-метоксициклогексил)-8-оксо-7-гідропурин-6-карбоксамід;
 2-(4-(амінометил)феніл)-9-(2-метоксифеніл)-8-оксо-8,9-дигідро-7H-пурин-6-карбоксамід;
 2-(3-гідроксифеніл)-9-(цис-4-(метоксиметил)циклогексил)-8-оксо-8,9-дигідро-7H-пурин-6-
 15 карбоксамід;
 9-(транс-4-аміноциклогексил)-2-(3-гідроксифеніл)-8-оксо-8,9-дигідро-7H-пурин-6-
 карбоксамід;
 2-(3-гідроксифеніл)-9-(2-ізобутилфеніл)-8-оксо-8,9-дигідро-7H-пурин-6-карбоксамід;
 (R)-2-(3-гідроксифеніл)-8-оксо-9-(тетрагідрофуран-3-іл)-8,9-дигідро-7H-пурин-6-карбоксамід;
 20 (S)-2-(3-гідроксифеніл)-8-оксо-9-(тетрагідрофуран-3-іл)-8,9-дигідро-7H-пурин-6-карбоксамід;
 2-(3-(амінометил)феніл)-9-(2-метоксифеніл)-8-оксо-8,9-дигідро-7H-пурин-6-карбоксамід;
 2-(4-(1H-1,2,3-триазол-5-іл)феніл)-9-(2-ізопропілфеніл)-8-оксо-8,9-дигідро-7H-пурин-6-
 карбоксамід;
 2-(4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-9-(цис-4-метоксициклогексил)-8-оксо-8,9-дигідро-7H-
 25 пурин-6-карбоксамід;
 2-(1H-бензо[d]імідазол-6-іл)-9-(цис-4-метоксициклогексил)-8-оксо-8,9-дигідро-7H-пурин-6-
 карбоксамід;
 2-(1H-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл)-9-(цис-4-метоксициклогексил)-8-оксо-8,9-дигідро-7H-пурин-
 6-карбоксамід;
 30 2-(3-гідроксифеніл)-9-((1r, 4r)-4-(метоксиметил)циклогексил)-8-оксо-8,9-дигідро-7H-пурин-6-
 карбоксамід; і
 9-(2-ізопропілфеніл)-2-(4-(5-метил-4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-8-оксо-8,9-дигідро-7H-пурин-
 6-карбоксамід,
 і їх фармацевтично прийнятні солі, клатрати, сольвати, стереоізомери, таутомери і
 35 пролікарські засоби.
 В одному з варіантів здійснення інгібітори кінази TOR включають сполуки наступної
 формули (III):



(III)

- і їх фармацевтично прийнятні солі, клатрати, сольвати, стереоізомери, таутомери і
 40 пролікарські засоби, де:
 R^1 являє собою заміщений або незаміщений C_{1-8} алкіл, заміщений або незаміщений арил,
 заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщений або незаміщений гетероцикліал або
 заміщений або незаміщений гетероцикліалалкіл;
 R^2 являє собою H, заміщений або незаміщений C_{1-8} алкіл, заміщений або незаміщений
 45 циклоалкіл, заміщений або незаміщений гетероцикліал, заміщений або незаміщений

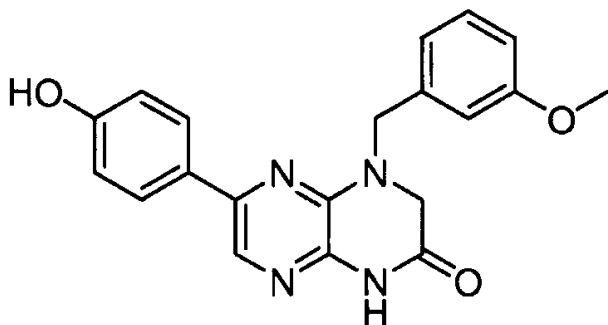
гетероциклалкіл, заміщений або незаміщений аралкіл або заміщений або незаміщений циклоалкілалкіл;

кожний з R^3 і R^4 незалежно являє собою H, заміщений або незаміщений C_{1-8} алкіл, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщений або незаміщений

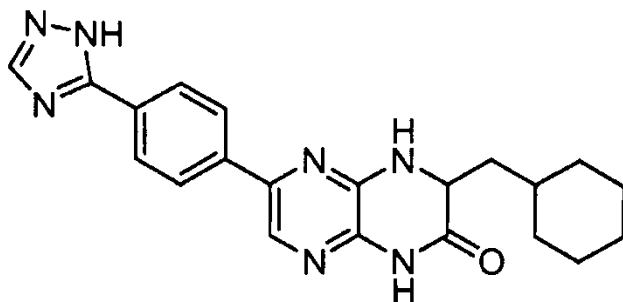
гетероцикл, заміщений або незаміщений гетероциклалкіл, заміщений або незаміщений аралкіл, заміщений або незаміщений циклоалкілалкіл, або R^3 і R^4 , разом з атомами з якими вони зв'язані, формують заміщений або незаміщений циклоалкіл або заміщений або незаміщений гетероцикл;

або R^2 і один з R^3 і R^4 , разом з атомами, з якими вони зв'язані, формують заміщений або незаміщений гетероцикл,

де в певних варіантах здійснення інгібітори кінази TOR не включають сполуки вказані нижче, а саме:

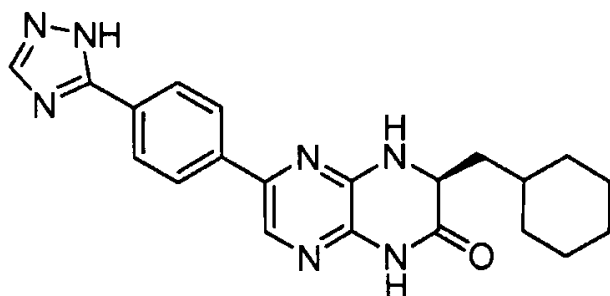


6-(4-гідроксифеніл)-4-(3-метоксибензил)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1H)-он;



15

6-(4-(1H-1,2,4-триазол-5-іл)феніл)-3-(циклогексилметил)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1H)-он;
або



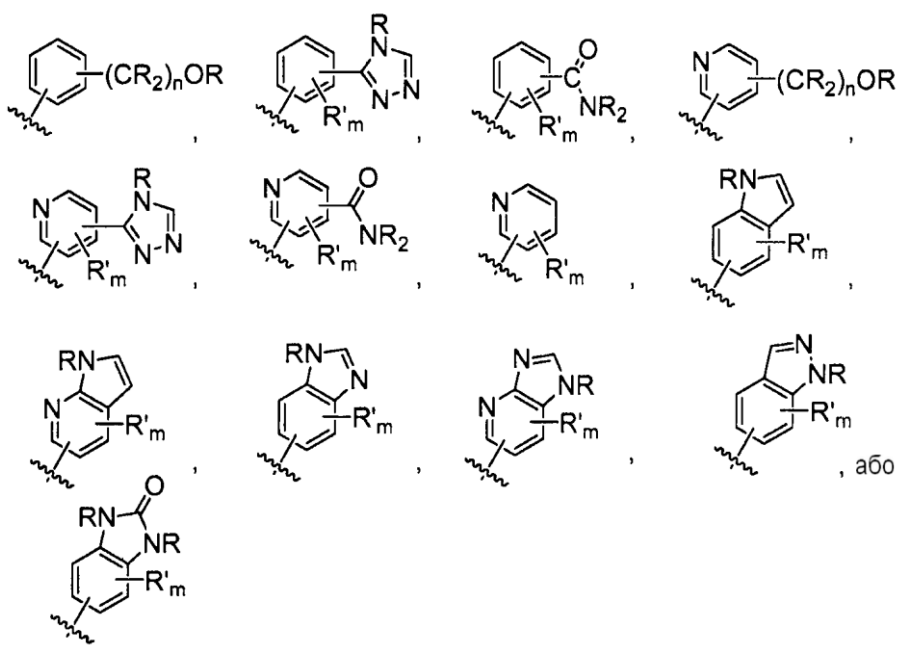
20

(*R*)-6-(4-(1H-1,2,4-триазол-5-іл)феніл)-3-(циклогексилметил)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1H)-он.

У деяких варіантах здійснення сполук формули (III) R^1 являє собою заміщений або незаміщений арил або заміщений або незаміщений гетероарил. В одному з варіантів здійснення R^1 являє собою феніл, піридил, піримідил, бензімідазоліл, індоліл, індазоліл, 1H-

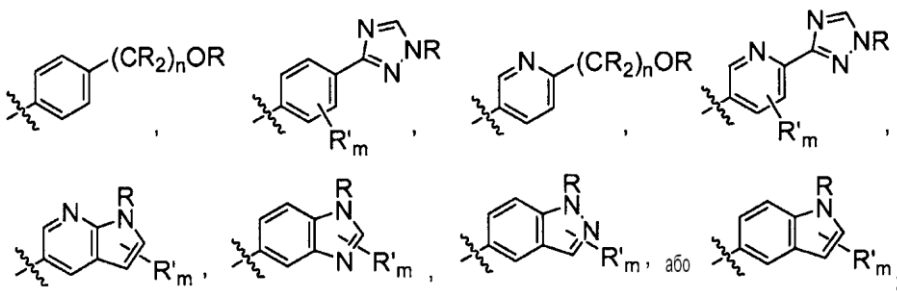
піроло[2,3-*b*]піридил, 1*H*-імідазо[4,5-*b*]піридил, 1*H*-імідазо[4,5-*b*]піридин-2(3*H*)-оніл, 3*H*-імідазо[4,5-*b*]піридил або піразоліл, кожний необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно від здійснення R¹ являє собою феніл, заміщений одним або декількома замісниками, незалежно від вибраними з групи, що складається із заміщеного або незаміщеного C₁₋₈алкілу (наприклад, метил), заміщеного або незаміщеного гетероциклілу (наприклад, заміщеного або незаміщеного триазолілу або піразолілу), галогену (наприклад, фтору), амінокарбонілу, ціано, гідроксіалкілу (наприклад, гідроксипропілу) і гідрокси. В інших варіантах здійснення R¹ являє собою піридил, заміщений одним або декількома замісниками, незалежно від вибраними з групи, що складається із заміщеного або незаміщеного C₁₋₈алкілу, заміщеного або незаміщеного гетероциклілу (наприклад, заміщеного або незаміщеного триазолілу), галогену, амінокарбонілу, ціано, гідроксіалкілу, -OR і -NR², де кожний R незалежно являє собою H або заміщений або незаміщений C₁₋₄алкіл. В інших варіантах здійснення R¹ являє собою 1*H*-піроло[2,3-*b*]піридил або бензімідазоліл, кожний необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно від вибраними з групи, що складається із заміщеного або незаміщеного C₁₋₈алкілу і -NR², де кожний R незалежно являє собою H або заміщений або незаміщений C₁₋₄алкіл.

У деяких варіантах здійснення сполук формули (III), R¹ являє собою



де R в кожному випадку незалежно являє собою H або заміщений або незаміщений C₁₋₄алкіл (наприклад, метил); R' в кожному випадку незалежно являє собою заміщений або незаміщений C₁₋₄алкіл, галоген (наприклад, фтор), ціано, -OR, або -NR²; m являє собою 0-3; i n являє собою 0-3. Фахівцям в даній галузі потрібно розуміти, що будь-який із замісників R' може бути зв'язаний з будь-яким прийнятним атомом будь-якого з кілець конденсованих циклічних систем. Також фахівцям в даній галузі потрібно розуміти, що з'єднувальний зв'язок R¹ (позначений розділеною хвилястою лінією) може бути зв'язаний з будь-яким з атомів в будь-якому з кілець конденсованих циклічних систем.

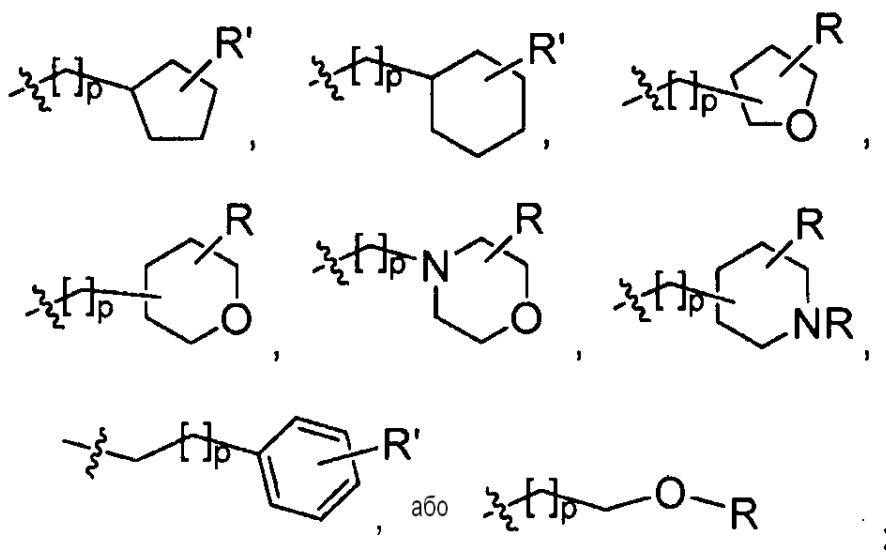
У деяких варіантах здійснення сполук формули (III), R^1 являє собою



де R в кожному випадку незалежно являє собою H або заміщений або незаміщений C_{1-4} алкіл; R' в кожному випадку незалежно являє собою заміщений або незаміщений C_{1-4} алкіл, галоген, ціано, -OR, або -NR²; m являє собою 0-3; i n являє собою 0-3.

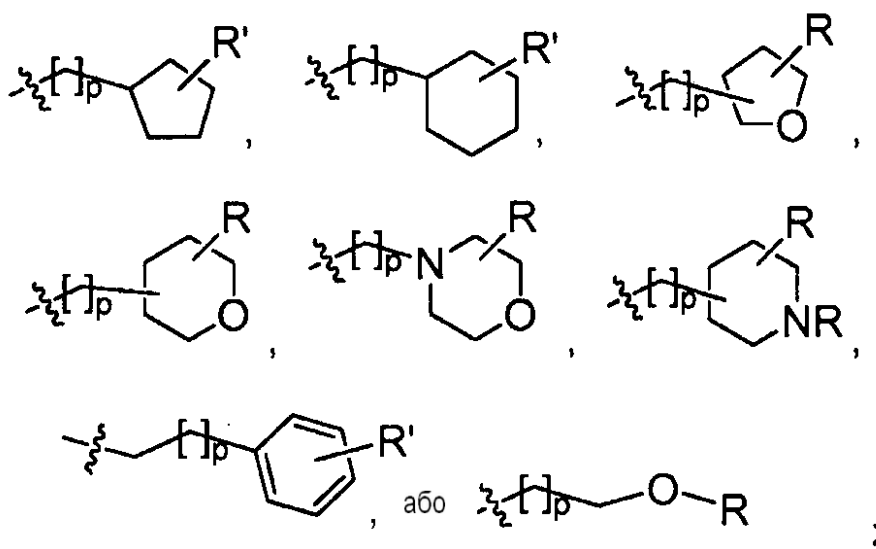
У деяких варіантах здійснення сполук формули (III), R² являє собою H, заміщений або незаміщений C_{1-8} алкіл, заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщений або незаміщений гетероцикліл, заміщений або незаміщений C_{1-4} алкілгетероцикліл, заміщений або незаміщений C_{1-4} алкіларил або заміщений або незаміщений C_{1-4} алкілциклоалкіл. Наприклад, R² являє собою H, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, втор-бутил, ізобутил, трет-бутил, н-пентил, ізопентил, циклопентил, циклогексил, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, (C_{1-4} алкіл)феніл, (C_{1-4} алкіл)циклопропіл, (C_{1-4} алкіл)циклобутил, (C_{1-4} алкіл)циклопентил, (C_{1-4} алкіл)циклогексил, (C_{1-4} алкіл)піролідил, (C_{1-4} алкіл)піперидил, (C_{1-4} алкіл)піперазиніл, (C_{1-4} алкіл)морфолініл, (C_{1-4} алкіл)тетрагідрофураніл, або (C_{1-4} алкіл)тетрагідропіраніл, кожний необов'язково заміщений.

В інших варіантах здійснення R² являє собою H, C_{1-4} алкіл, (C_{1-4} алкіл)(OR),



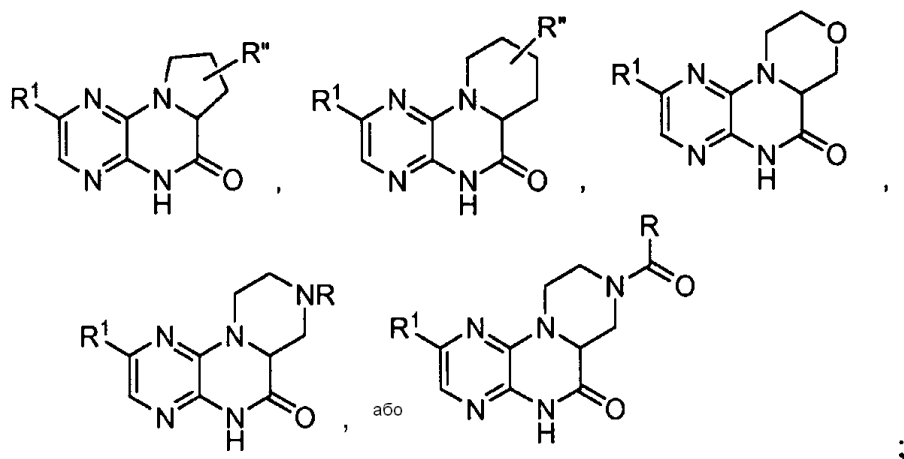
де R в кожному випадку незалежно являє собою H або заміщений або незаміщений C_{1-4} алкіл (наприклад, метил); R' в кожному випадку незалежно являє собою H, -OR, ціано або заміщений або незаміщений C_{1-4} алкіл (наприклад, метил); i p являє собою 0-3.

У деяких таких варіантах здійснення, R² являє собою H, C_{1-4} алкіл, (C_{1-4} алкіл)(OR),



де R в кожному випадку незалежно являє собою H або заміщений або незаміщений C₁₋₂алкіл; R' в кожному випадку незалежно являє собою H, -OR, ціано або заміщений або незаміщений C₁₋₂алкіл; і r являє собою 0-1.

У деяких інших варіантах здійснення сполук формули (III), R² і один з R³ і R⁴ разом з атомами, з якими вони зв'язані, формують заміщений або незаміщений гетероциклі. Наприклад, в деяких варіантах здійснення сполука формули (III) являє собою



де R в кожному випадку незалежно являє собою H або заміщений або незаміщений C₁₋₄алкіл; R'' являє собою H, OR або заміщений або незаміщений C₁₋₄алкіл; і R¹ є таким, як визначено в цьому документі.

У деяких варіантах здійснення сполук формули (III), R³ і R⁴ обидва являють собою H. В інших один з R³ і R⁴ являє собою H, а інший відрізняється від H. В інших один з R³ і R⁴ являє собою C₁₋₄алкіл (наприклад, метил), а інший являє собою H. В інших обидва R³ і R⁴ являють собою C₁₋₄алкіл (наприклад, метил).

У деяких таких варіантах здійснення, описаних вище, R¹ являє собою заміщений або незаміщений арил або заміщений або незаміщений гетероарил. Наприклад, R¹ являє собою феніл, піридил, піримідил, бензімідазоліл, індоліл, індазоліл, 1H-піроло[2,3-b]піридил, 1H-імідазо[4,5-b]піридил, 1H-імідазо[4,5-b]піридин-2(3H)-оніл, 3H-імідазо[4,5-b]піридил або піразоліл, кожний необов'язково заміщений. У деяких варіантах здійснення R¹ являє собою феніл, заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається із заміщеного або незаміщеного C₁₋₈алкілу, заміщеного або незаміщеного гетероциклілу, галогену, амінокарбонілу, ціано, гідроксіалкілу і гідрокси. В інших R¹ являє собою піридил, заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з ціано, заміщеного або незаміщеного C₁₋₈алкілу, заміщеного або незаміщеного гетероциклілу, гідроксіалкілу, галогену, амінокарбонілу, -OR і -NR², де кожний R незалежно являє собою H або заміщений або незаміщений C₁₋₄алкіл. У інших R¹ являє собою 1H-піроло[2,3-b]піридил або бензімідазоліл, необов'язково, заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається із заміщеного або незаміщеного C₁₋₈алкілу і -NR², де R незалежно являє собою H або заміщений або незаміщений C₁₋₄алкіл.

У певних варіантах здійснення сполуки формули (III) містять групу R¹, вказану в цьому документі, і групу R², вказану в цьому документі.

У деяких варіантах здійснення сполук формули (III), сполука в концентрації 10 мкМ інгібує mTOR, DNA-PK або PI3K або їх поєднання щонайменше приблизно на 50 %. Показати, що сполуки формули (III) є інгібіторами кіназ, вказаних вище, можна в будь-якій прийнятній системі аналізу.

Типові інгібітори кінази TOR формули (III) включають сполуки з таблиці С.

Таблиця С.

6-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-4-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;

6-(4-метил-6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-4-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;

6-(5-фтор-2-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-4-((транс-4-метоксициклогексил)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;

- [illegible]

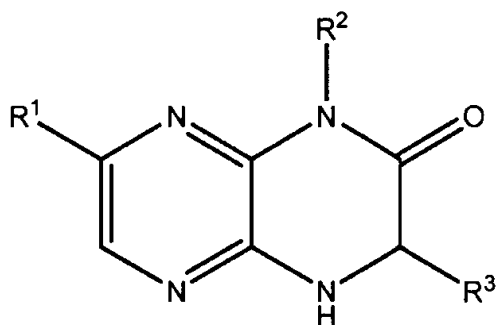
- 5-(8-(транс-4-метоксициклогексил)-6-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіразино[2,3-b]піразин-2-іл)-4-метилпіколінамід;
- 6-(1H-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл)-4-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 5 6-(1H-індазол-6-іл)-4-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 4-((1R, 3S)-3-метоксициклопентил)-6-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 4-((1S, 3R)-3-метоксициклопентил)-6-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 10 4-((1R, 3R)-3-метоксициклопентил)-6-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 4-((1S, 3S)-3-метоксициклопентил)-6-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 15 4-етил-6-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 6-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)-4-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 6-(1H-індол-6-іл)-4-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 20 он;
- 6-(1H-індол-5-іл)-4-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- он;
- 4-(((1R, 3S)-3-метоксициклопентил)метил)-6-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 25 4-(((1S, 3R)-3-метоксициклопентил)метил)-6-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 6-(3-фтор-2-метил-4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-4-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 6-(3-фтор-2-метил-4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-4-(2-метоксіетил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 30 3,3-диметил-6-(4-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-4-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-((1R, 3S)-3-метоксициклопентил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 35 6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-((1S, 3R)-3-метоксициклопентил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-(((1S, 3S)-3-метоксициклопентил)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-(((1R, 3R)-3-метоксициклопентил)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 40 6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-((1S, 3S)-3-метоксициклопентил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-((1R, 3R)-3-метоксициклопентил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 45 6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-(((1R, 3S)-3-метоксициклопентил)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-(((1S, 3R)-3-метоксициклопентил)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 6-(3-фтор-4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-4-(2-метоксіетил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 50 6-(3-фтор-4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-4-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 7'-(2-метил-4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1'-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-1'H-спіро[циклопентан-1,2'-піразино[2,3-b]піразин]-3'(4'H)-он;
- 55 7'-(2-метил-4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1'-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-1'H-спіро[циклобутан-1,2'-піразино[2,3-b]піразин]-3'(4'H)-он;
- 4-(циклопропілметил)-6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 7'-(2-метил-4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1'H-спіро[циклопентан-1,2'-піразино[2,3-b]піразин]-3'(4'H)-он;
- 60 б]піразин]-3'(4'H)-он;

- 7'-(2-метил-4-(4Н-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1'Н-спіро[циклобутан-1,2'-піразино[2,3-б]піразин]-3'(4'Н)-он;
- 7'-(2-метил-4-(4Н-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1'Н-спіро[циклопропан-1,2'-піразино[2,3-б]піразин]-3'(4'Н)-он;
- 5 (R)-6-(4-(4Н-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-4-((тетрагідрофуран-2-іл)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-б]піразин-2(1Н)-он;
- (S)-6-(4-(4Н-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-4-((тетрагідрофуран-2-іл)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-б]піразин-2(1Н)-он;
- 6-(1Н-індазол-5-іл)-4-(2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-б]піразин-2(1Н)-он;
- 10 4-(6-оксо-8-(2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)етил)-5,6,7,8-тетрагідропіразино[2,3-б]піразин-2-іл)бензамід;
- 4-(2-метоксіетил)-3,3-диметил-6-(2-метил-4-(4Н-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-3,4-дигідропіразино[2,3-б]піразин-2(1Н)-он;
- 15 4-етил-3,3-диметил-6-(2-метил-4-(4Н-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-3,4-дигідропіразино[2,3-б]піразин-2(1Н)-он;
- 6-(2-метил-4-(4Н-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-3,4-дигідропіразино[2,3-б]піразин-2(1Н)-он;
- 3,3-диметил-6-(2-метил-6-(4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-4-((тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-б]піразин-2(1Н)-он;
- 20 (R)-6-(6-(1-гідроксіетил)піридин-3-іл)-4-(2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-б]піразин-2(1Н)-он;
- 3,3-диметил-6-(2-метил-4-(4Н-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-4-((тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-б]піразин-2(1Н)-он;
- 6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)-4-метилпіридин-3-іл)-4-(транс-4-метоксициклогексил)-3,4-дигідропіразино[2,3-б]піразин-2(1Н)-он;
- 25 6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)-4-метилпіридин-3-іл)-4-((тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-б]піразин-2(1Н)-он;
- 3,3-диметил-6-(2-метил-4-(4Н-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-3,4-дигідропіразино[2,3-б]піразин-2(1Н)-он;
- 30 3,3-диметил-6-(2-метил-6-(4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-4-(2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-б]піразин-2(1Н)-он;
- 6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)-2-метилпіридин-3-іл)-4-((тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-б]піразин-2(1Н)-он;
- 6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)-2-метилпіридин-3-іл)-4-(транс-4-метоксициклогексил)-3,4-дигідропіразино[2,3-б]піразин-2(1Н)-он;
- 35 (S)-6-(6-(1-гідроксіетил)піридин-3-іл)-4-(2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-б]піразин-2(1Н)-он;
- 3,3-диметил-6-(2-метил-4-(4Н-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-4-(2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-б]піразин-2(1Н)-он;
- 40 6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-3,3-диметил-4-(2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-б]піразин-2(1Н)-он;
- 6-(4-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл)-4-(транс-4-метоксициклогексил)-3,4-дигідропіразино[2,3-б]піразин-2(1Н)-он;
- 6-(4-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл)-4-((транс-4-метоксициклогексил)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-б]піразин-2(1Н)-он;
- 45 4-(цис-4-метоксициклогексил)-6-(2-метил-6-(4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-б]піразин-2(1Н)-он;
- 4-(транс-4-метоксициклогексил)-6-(2-метил-6-(4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-б]піразин-2(1Н)-он;
- 50 6-(4-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл)-4-((тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-б]піразин-2(1Н)-он;
- 4-(2-метоксіетил)-6-(2-метил-6-(4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-б]піразин-2(1Н)-он;
- 9-(6-(4Н-1,2,4-триазол-3-іл)-3-піридил)-6,11,4а-тригідроморфоліно[4,3-е]піразино[2,3-б]піразин-5-он;
- 55 6-(2-метил-6-(4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-4-((тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-б]піразин-2(1Н)-он;
- 5-(8-(цис-4-метоксициклогексил)-6-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіразино[2,3-б]піразин-2-іл)-6-метилпіколінонітрил;

- 6-(6-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-4-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 9-(4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метилфеніл)-3-(2-метоксіацетил)-6,11,4a-тригідропіперазино[1,2-e]піразино[2,3-b]піразин-5-он;
- 5 9-(4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метилфеніл)-6,11,4a-тригідропіперазино[1,2-e]піразино[2,3-b]піразин-5-он;
- 9-(4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метилфеніл)-3-(2-метоксіетил)-6,11,4a-тригідропіперазино[1,2-e]піразино[2,3-b]піразин-5-он;
- 4-(циклопентилметил)-6-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 10 9-(6-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метил-3-піридил)-6,11,4a-тригідроморфоліно[4,3-e]піразино[2,3-b]піразин-5-он;
- 4-(транс-4-гідроксициклогексил)-6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 15 4-(цис-4-гідроксициклогексил)-6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-((тетрагідрофуран-3-іл)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 4-(циклопентилметил)-6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 20 6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-неопентил-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-ізобутил-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 25 3-метил-6-(2-метил-4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-4-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-(піперидин-4-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-(2-(тетрагідро-2H-піран-3-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 30 8-(4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метилфеніл)(3aS, 2R)-2-метокси-5,10,3a-тригідропіразино[2,3-b]піролідино[1,2-e]піразин-4-он;
- 8-(4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метилфеніл)(2R, 3aR)-2-метокси-5,10,3a-тригідропіразино[2,3-b]піролідино[1,2-e]піразин-4-он;
- 35 8-(4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метилфеніл)(2S, 3aR)-2-метокси-5,10,3a-тригідропіразино[2,3-b]піролідино[1,2-e]піразин-4-он;
- 8-(4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метилфеніл)(2S, 3aS)-2-метокси-5,10,3a-тригідропіразино[2,3-b]піролідино[1,2-e]піразин-4-он;
- 6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-(3-метоксипропіл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 40 (S)-6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-((тетрагідрофуран-2-іл)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- (R)-6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-((тетрагідрофуран-2-іл)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 45 6-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-4-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 9-(4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метилфеніл)-3-метил-6,11,4a-тригідропіперазино[1,2-e]піразино[2,3-b]піразин-5-он;
- 9-(4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-6,11,4a-тригідроморфоліно[4,3-e]піразино[2,3-b]піразин-5-он;
- 50 он;
- 9-(4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метилфеніл)-6,11,4a-тригідропіперидино[1,2-e]піразино[2,3-b]піразин-5-он;
- 6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-(транс-4-метоксициклогексил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 55 6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-(цис-4-метоксициклогексил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-(2-морфоліноетил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-фенетил-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 60 он;

- 6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-
b]піразин-2(1Н)-он;
4-(циклогексилметил)-6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-
b]піразин-2(1Н)-он;
5 6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-((транс-4-метоксициклогексил)метил)-3,4-
дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1Н)-он;
6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-((цис-4-метоксициклогексил)метил)-3,4-
дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1Н)-он;
10 (R)-6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-(тетрагідрофуран-3-іл)-3,4-
дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1Н)-он;
(S)-6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-(тетрагідрофуран-3-іл)-3,4-
дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1Н)-он;
6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-феніл-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1Н)-он;
(S)-6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-3-метил-4-(2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)етил)-3,4-
15 дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1Н)-он;
9-[6-(1-гідроксі-ізопропіл)-3-піридил]-6,11,4а-тригідроморфоліно[4,3-е]піразино[2,3-b]піразин-
5-он;
6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-((тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метил)-3,4-
дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1Н)-он;
20 6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-(2-метоксіетил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-
2(1Н)-он;
6-(2-аміно-7-метил-1Н-бензо[d]імідазол-5-іл)-4-(3-(трифторметил)бензил)-3,4-
дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1Н)-он;
6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-(3-(трифторметил)бензил)-3,4-
25 дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1Н)-он;
9-(4-(4Н-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метилфеніл)-6,11,4а-тригідроморфоліно[4,3-е]піразино[2,3-
b]піразин-5-он;
6-(4-метил-2-(метиламіно)-1Н-бензо[d]імідазол-6-іл)-4-(2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)етил)-3,4-
дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1Н)-он;
30 8-(4-(4Н-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метилфеніл)-5,10,3а-тригідропіразино[2,3-b]піролідино[1,2-
е]піразин-4-он;
6-(4-(4Н-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-4-етил-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1Н)-он;
6-(4-(4Н-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-4-((тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метил)-3,4-
дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1Н)-он;
35 6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-(2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)етил)-3,4-
дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1Н)-он;
6-(4-(4Н-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-4-(2-метоксіетил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1Н)-
он;
6-(4-(4Н-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-4-(3-(трифторметил)бензил)-3,4-дигідропіразино[2,3-
40 b]піразин-2(1Н)-он;
6-(2-метил-4-(4Н-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-4-(2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)етил)-3,4-
дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1Н)-он;
6-(4-метил-1Н-бензо[d]імідазол-6-іл)-4-(2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)етил)-3,4-
дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1Н)-он;
45 6-(4-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл)-4-(2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)етил)-3,4-
дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1Н)-он; і
6-(4-(1Н-1,2,4-триазол-5-іл)феніл)-4-(2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)етил)-3,4-
дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1Н)-он,
і їх фармацевтично прийнятні солі, клатрати, сольвати, стереоізомери, таутомери і
50 пролікарські засоби.

В одному з варіантів здійснення інгібітори кінази TOR включають сполуки наступної формули (IV):



(IV)

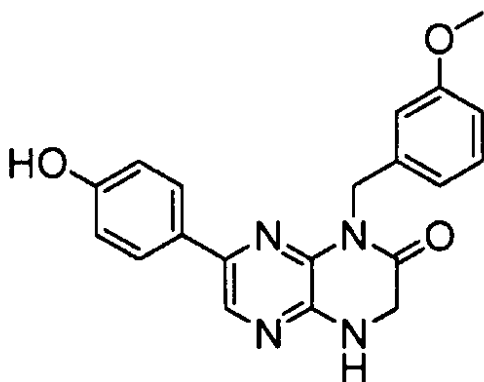
і їх фармацевтично прийнятні солі, клатрати, сольвати, стереоізомери, таутомери і пролікарські засоби, де:

5 R^1 являє собою заміщений або незаміщений C_{1-8} алкіл, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщений або незаміщений гетероцикліл або заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл;

R^2 являє собою H, заміщений або незаміщений C_{1-8} алкіл, заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщений або незаміщений гетероцикліл, заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл, заміщений або незаміщений аралкіл або заміщений або незаміщений циклоалкілалкіл;

10 R^3 являє собою H або заміщений або незаміщений C_{1-8} алкіл,

де в певних варіантах здійснення інгібітори кінази TOR не включають 7-(4-гідроксифеніл)-1-(3-метоксибензил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он, наведений нижче:



15 У деяких варіантах здійснення сполук формули (IV), R^1 являє собою заміщений або незаміщений арил або заміщений або незаміщений гетероарил. Наприклад, R^1 являє собою феніл, піридил, піримідил, бензімідазоліл, 1H-піроло[2,3-b]піридил, індазоліл, індоліл, 1H-імідазо[4,5-b]піридил, 1H-імідазо[4,5-b]піридин-2(3H)-оніл, 3H-імідазо[4,5-b]піридил або піразоліл, кожний необов'язково заміщений. У деяких варіантах здійснення R^1 являє собою

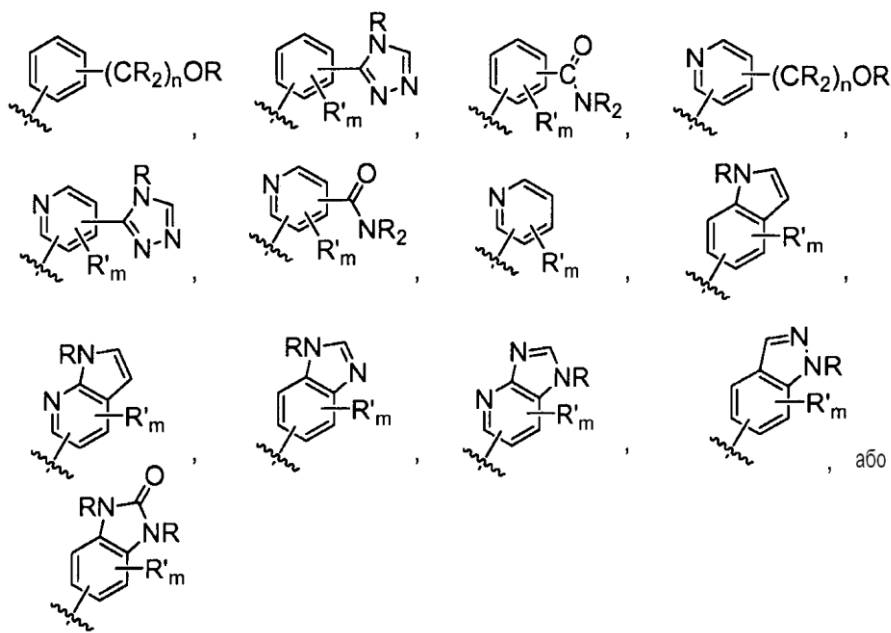
20 феніл, заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається із заміщеного або незаміщеного C_{1-8} алкілу (наприклад, метил), заміщеного або незаміщеного гетероциклілу (наприклад, заміщеного або незаміщеного триазолілу або піразолілу), амінокарбонілу, галоген (наприклад, фтору), ціано, гідроксіалкілу і гідрокси. В інших варіантах здійснення R^1 являє собою піридил, заміщений одним або декількома замісниками,

25 незалежно вибраними з групи, що складається із заміщеного або незаміщеного C_{1-8} алкілу (наприклад, метилу), заміщеного або незаміщеного гетероциклілу (наприклад, заміщеного або незаміщеного триазолілу), галогену, амінокарбонілу, ціано, гідроксіалкілу (наприклад, гідроксипропілу), -OR і -NR², де кожний R незалежно являє собою H або заміщений або незаміщений C_{1-4} алкіл. У деяких варіантах здійснення R^1 являє собою 1H-піроло[2,3-b]піридил

30 або бензімідазоліл, необов'язково, заміщений одним або декількома замісниками, незалежно

вибраними з групи, що складається із заміщеного або незаміщеного C_{1-8} алкілу і $-NR^2$, де R незалежно являє собою H або заміщений або незаміщений C_{1-4} алкіл.

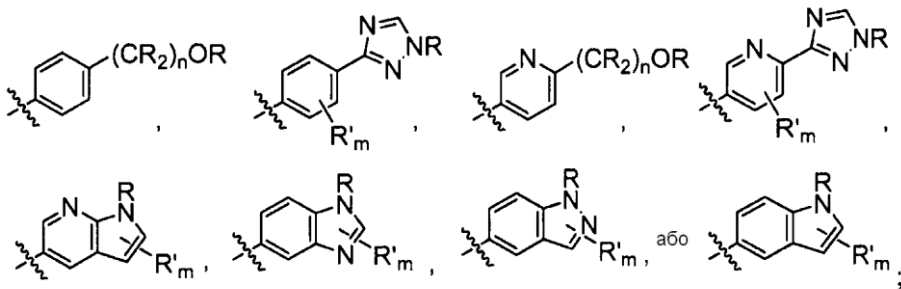
У деяких варіантах здійснення R^1 являє собою



5

де R в кожному випадку незалежно являє собою H або заміщений або незаміщений C₁₋₄алкіл (наприклад, метил); R' в кожному випадку незалежно являє собою заміщений або незаміщений C₁₋₄алкіл (наприклад, метил), галоген (наприклад, фтор), ціано, -OR, або -NR²; m являє собою 0-3; і n являє собою 0-3. Фахівцям в даній галузі потрібно розуміти, що будь-який із замісників R' може бути зв'язаний з будь-яким прийнятним атомом будь-якого з кілець конденсованих циклічних систем.

У деяких варіантах здійснення сполук формули (IV), R^1 являє собою

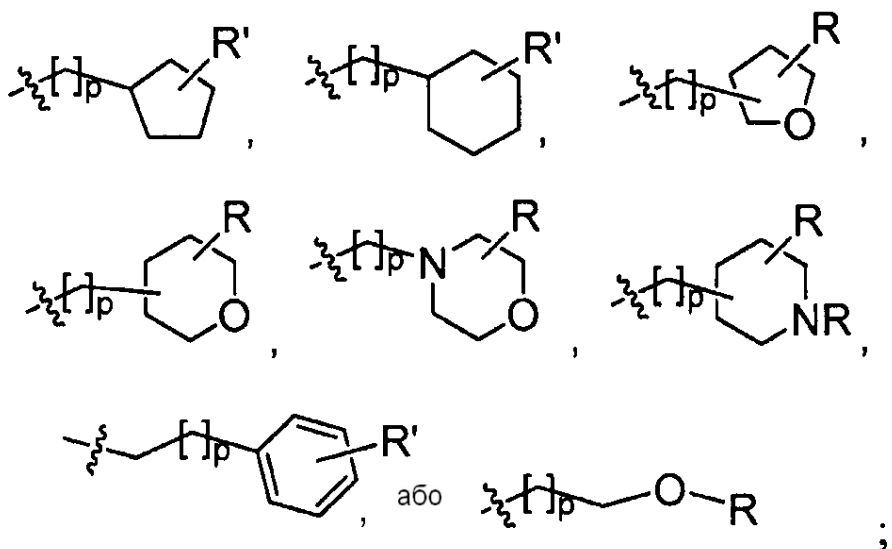


15

де R в кожному випадку незалежно являє собою H або заміщений або незаміщений C₁₋₄алкіл; R' в кожному випадку незалежно являє собою заміщений або незаміщений C₁₋₄алкіл, галоген, ціано, -OR або -NR²; m являє собою 0-3; i n являє собою 0-3.

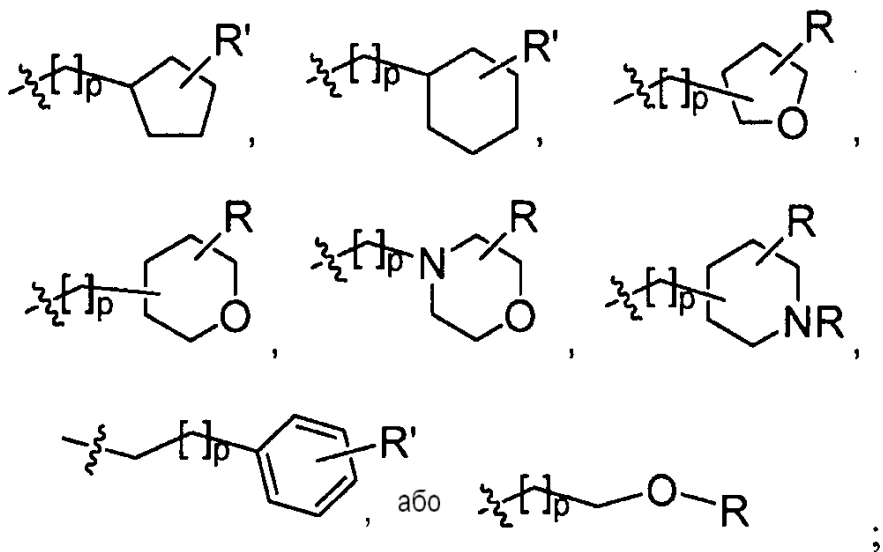
У деяких варіантах здійснення сполук формули (IV), R^2 являє собою Н, заміщений або незаміщений C_{1-8} алкіл, заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщений або незаміщений гетероцикліл, заміщений або незаміщений C_{1-4} алкілгетероцикліл, заміщений або незаміщений C_{1-4} алкіларил або заміщений або незаміщений C_{1-4} алкілциклоалкіл. Наприклад, R^2 являє собою Н, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, втор-бутил, ізобутил, трет-бутил, н-пентил, ізопентил, циклопентил, циклогексил, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, $(C_{1-4}$ алкіл)феніл, $(C_{1-4}$ алкіл)циклопропіл, $(C_{1-4}$ алкіл)циклобутил, $(C_{1-4}$ алкіл)циклопентил, $(C_{1-4}$ алкіл)циклогексил, $(C_{1-4}$ алкіл)піролідил, $(C_{1-4}$ алкіл)піперидил, $(C_{1-4}$ алкіл)піперазиніл, $(C_{1-4}$ алкіл)морфолініл, $(C_{1-4}$ алкіл)тетрагідрофураніл або $(C_{1-4}$ алкіл)тетрагідропіраніл, кожний необов'язково заміщений.

В інших варіантах здійснення R^2 являє собою H, C_{1-4} алкіл, $(C_{1-4}$ алкіл)(OR),



де R в кожному випадку незалежно являє собою H або заміщений або незаміщений C_{1-4} алкіл (наприклад, метил); R' в кожному випадку незалежно являє собою H, -OR, ціано або заміщений або незаміщений C_{1-4} алкіл (наприклад, метил); i p являє собою 0-3.

5 В інших варіантах здійснення сполук формули (IV), R^2 являє собою H, C_{1-4} алкіл, $(C_{1-4}$ алкіл)(OR),



10 де R в кожному випадку незалежно являє собою H або заміщений або незаміщений C_{1-2} алкіл; R' в кожному випадку незалежно являє собою H, -OR, ціано або заміщений або незаміщений C_{1-2} алкіл; i p являє собою 0-1.

В інших варіантах здійснення сполук формули (IV), R^3 являє собою H.

У деяких таких варіантах здійснення, що описуються в цьому документі, R^1 являє собою заміщений або незаміщений арил або заміщений або незаміщений гетероарил. Наприклад, R^1 являє собою феніл, піридил, піримідил, бензімідазоліл, 1H-піроло[2,3-b]піридил, індазоліл, індоліл, 1H-імідазо[4,5-b]піридин, піридил, 1H-імідазо[4,5-b]піридин-2(3H)-оніл, 3H-імідазо[4,5-b]піридил або піразоліл, кожний необов'язково заміщений. У деяких варіантах здійснення R^1 являє собою феніл, заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається із заміщеного або незаміщеного C_{1-8} алкілу, заміщеного або незаміщеного гетероциклілу, амінокарбонілу, галогену, ціано, гідроксіалкілу і гідрокси. У інших R^1 являє собою піридил, заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що

складається з C_{1-8} алкілу, заміщеного або незаміщеного гетероциклілу, галогену, амінокарбонілу, ціано, гідроксіалкілу, $-OR$ і $-NR^2$, де кожний R незалежно являє собою H або заміщений або незаміщений C_{1-4} алкіл. У інших, R^1 являє собою 1H-піроло[2,3-b]піридин або бензімідазоліл, необов'язково, заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається із заміщеного або незаміщеного C_{1-8} алкілу і $-NR^2$, де R незалежно являє собою H або заміщений або незаміщений C_{1-4} алкіл.

У певних варіантах здійснення сполуки формули (IV) містять групу R^1 , вказану в цьому документі, і групу R^2 , вказану в цьому документі.

У деяких варіантах здійснення сполук формули (IV), сполука в концентрації 10 мкМ інгібує mTOR, DNA-PK, PI3K або їх поєднання щонайменше приблизно на 50 %. Показати, що сполуки формули (IV) є інгібіторами кіназ, вказаних вище, можна в будь-якій прийнятній системі аналізу.

Типові інгібітори кінази TOR формули (IV) включають сполуки з таблиці D.

Таблиця D.

7-(5-фтор-2-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-((транс-4-метоксициклогексил)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;

7-(6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-1-(цис-4-метоксициклогексил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;

7-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;

7-(5-фтор-2-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-((цис-4-метоксициклогексил)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;

1-етил-7-(1H-піроло[3,2-b]піридин-5-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;

7-(6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-1-((цис-4-метоксициклогексил)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;

7-(1H-бензо[d]імідазол-4-іл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;

7-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;

7-(6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-1-((транс-4-метоксициклогексил)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;

7-(6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-1-((транс-4-гідроксициклогексил)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;

7-(6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-1-(цис-4-гідроксициклогексил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;

7-(5-фтор-2-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-(цис-4-гідроксициклогексил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;

7-(6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;

7-(6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-1-(2-метоксіетил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;

7-(6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-1-етил-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;

7-(5-фтор-2-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-((цис-4-гідроксициклогексил)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;

7-(5-фтор-2-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;

7-(1H-індол-4-іл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;

7-(5-фтор-2-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-((транс-4-гідроксициклогексил)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;

7-(6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-1-((цис-4-гідроксициклогексил)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;

7-(6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-1-(транс-4-гідроксициклогексил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;

7-(6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-1-(транс-4-метоксициклогексил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;

7-(6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-1-ізопропіл-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;

7-(5-фтор-2-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-(транс-4-метоксициклогексил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;

- 7-(5-фтор-2-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-(транс-4-гідроксициклогексил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 7-(5-фтор-2-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-(2-метоксіетил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 5 7-(5-фтор-2-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-ізопропіл-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 1-етил-7-(5-фтор-2-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 7-(2-гідроксипіридин-4-іл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 10 1-ізопропіл-7-(4-метил-6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 5-(8-ізопропіл-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіразино[2,3-b]піразин-2-іл)-4-метилпіколінамід;
 7-(1H-індазол-4-іл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 15 7-(2-амінопіримідин-5-іл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 7-(2-амінопіридин-4-іл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 20 7-(6-(метиламіно)піридин-3-іл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 7-(6-гідроксипіридин-3-іл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 7-(4-(1H-піразол-3-іл)феніл)-1-(2-метоксіетил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 25 7-(піридин-3-іл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 7-(1H-індазол-4-іл)-1-(2-метоксіетил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 7-(1H-індазол-6-іл)-1-(2-метоксіетил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 7-(піримідин-5-іл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 30 7-(6-метоксипіридин-3-іл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 1-(2-метоксіетил)-7-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 1-етил-7-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 35 1-етил-7-(1H-індазол-4-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 7-(піридин-4-іл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 7-(6-амінопіридин-3-іл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 40 1-метил-7-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 2-(2-гідроксипропан-2-іл)-5-(8-(транс-4-метоксициклогексил)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіразино[2,3-b]піразин-2-іл)піридин-1-оксид;
 4-метил-5-(7-оксо-8-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-5,6,7,8-тетрагідропіразино[2,3-b]піразин-2-іл)піколінамід;
 45 5-(8-((цис-4-метоксициклогексил)метил)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіразино[2,3-b]піразин-2-іл)-4-метилпіколінамід;
 7-(1H-піразол-4-іл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 50 1-(транс-4-метоксициклогексил)-7-(4-метил-6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 3-((7-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-2-оксо-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-1(2H)-іл)метил)бензонітрил;
 1-((транс-4-метоксициклогексил)метил)-7-(4-метил-6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 55 3-(7-оксо-8-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-5,6,7,8-тетрагідропіразино[2,3-b]піразин-2-іл)бензамід;
 5-(8-((транс-4-метоксициклогексил)метил)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіразино[2,3-b]піразин-2-іл)-4-метилпіколінамід;

- 3-((7-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-2-оксо-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-1(2*H*)-іл)метил)бензонітрил;
 7-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-1-((1*R*, 3*R*)-3-метоксициклопентил)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1*H*)-он;
 5 7-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-1-((1*S*, 3*R*)-3-метоксициклопентил)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1*H*)-он;
 7-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-1-((1*S*, 3*S*)-3-метоксициклопентил)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1*H*)-он;
 7-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-1-((1*R*, 3*S*)-3-метоксициклопентил)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1*H*)-он;
 10 7-(1*H*-індазол-6-іл)-1-(2-(тетрагідро-2*H*-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1*H*)-он;
 7-(2-метил-6-(4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-1-(2-морфоліноетил)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1*H*)-он;
 15 1-(транс-4-гідроксициклогексил)-7-(2-метил-6-(4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1*H*)-он;
 1-(цис-4-гідроксициклогексил)-7-(2-метил-6-(4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1*H*)-он;
 7-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-морфоліноетил)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1*H*)-он;
 20 1-ізопропіл-7-(2-метил-6-(4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1*H*)-он;
 7-(1*H*-імідазо[4,5-*b*]піридин-6-іл)-1-(2-(тетрагідро-2*H*-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1*H*)-он;
 25 1-((цис-4-метоксициклогексил)метил)-7-(2-метил-6-(1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1*H*)-он;
 1-(транс-4-гідроксициклогексил)-7-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1*H*)-он;
 1-(цис-4-гідроксициклогексил)-7-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1*H*)-он;
 30 4-(7-оксо-8-(2-(тетрагідро-2*H*-піран-4-іл)етил)-5,6,7,8-тетрагідропіразино[2,3-*b*]піразин-2-іл)бензамід;
 7-(1*H*-індазол-5-іл)-1-(2-(тетрагідро-2*H*-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1*H*)-он;
 35 7-(1*H*-піроло[2,3-*b*]піридин-5-іл)-1-(2-(тетрагідро-2*H*-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1*H*)-он;
 7-(2-метил-6-(4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-1-(тетрагідро-2*H*-піран-4-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1*H*)-он;
 1-((1*S*, 3*R*)-3-метоксициклопентил)-7-(2-метил-6-(4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1*H*)-он;
 40 1-((1*R*, 3*R*)-3-метоксициклопентил)-7-(2-метил-6-(4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1*H*)-он;
 1-((1*R*, 3*S*)-3-метоксициклопентил)-7-(2-метил-6-(4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1*H*)-он;
 45 1-((1*S*, 3*S*)-3-метоксициклопентил)-7-(2-метил-6-(4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1*H*)-он;
 7-(1*H*-індол-5-іл)-1-(2-(тетрагідро-2*H*-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1*H*)-он;
 1-етил-7-(2-метил-6-(4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1*H*)-он;
 50 7-(1*H*-індол-6-іл)-1-(2-(тетрагідро-2*H*-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1*H*)-он;
 7-(4-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл)-1-(транс-4-метоксициклогексил)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1*H*)-он;
 55 7-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-1-(тетрагідро-2*H*-піран-4-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1*H*)-он;
 1-((транс-4-метоксициклогексил)метил)-7-(2-метил-6-(1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1*H*)-он;
 7-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-1-((цис-4-метоксициклогексил)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1*H*)-он;
 60

- 1-(2-метоксіетил)-7-(4-метил-2-(метиламіно)-1H-бензо[d]імідазол-6-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 7-(7-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)-1-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 5 7-(2-метил-4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 1-(2-метоксіетил)-7-(4-метил-6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 1-бензил-7-(2-метил-4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 10 7-(3-фтор-4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-(2-метоксіетил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 7-(3-фтор-4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 7-(3-фтор-2-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-(2-метоксіетил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 15 1-(транс-4-метоксициклогексил)-7-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 7-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-1-(транс-4-метоксициклогексил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 20 7-(5-фтор-2-метил-4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 7-(3-фтор-2-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 1-(2-метоксіетил)-7-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 25 7-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-1-((транс-4-метоксициклогексил)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 1-(циклопентилметил)-7-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 30 7-(4-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл)-1-(2-метоксіетил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 (S)-7-(6-(1-гідроксіетил)піридин-3-іл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 (R)-7-(6-(1-гідроксіетил)піридин-3-іл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 35 7-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-1-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 7-(4-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 40 7-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-1-(4-(трифторметил)бензил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 7-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-1-(3-(трифторметил)бензил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 7-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-1-(3-метоксипропіл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 45 7-(4-метил-6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 7-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-метоксіетил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 50 7-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-1-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 7-(4-метил-2-(метиламіно)-1H-бензо[d]імідазол-6-іл)-1-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 7-(2-аміно-4-метил-1H-бензо[d]імідазол-6-іл)-1-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 55 7-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 (R)-7-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-3-метил-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;

(S)-7-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-3-метил-1-(2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1Н)-он;

7-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-3,3-диметил-1-(2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1Н)-он;

5 7-(2-аміно-4-метил-1Н-бензо[*d*]імідазол-6-іл)-1-(2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1Н)-он;

7-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1Н)-он;

10 7-(2-метил-4-(1Н-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-(2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1Н)-он;

7-(4-(1Н-1,2,4-триазол-5-іл)феніл)-1-(2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1Н)-он;

1-((1-гідроксипропан-2-іл)-7-(2-метил-6-(1Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1Н)-он; і

15 1-(2-гідроксietил)-7-(2-метил-6-(1Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1Н)-он,

і їх фармацевтично прийнятні солі, клатрати, сольвати, стереоізомери, таутомери і пролікарські засоби.

5.3 СПОСОБИ ОТРИМАННЯ ІНГІБІТОРІВ КІНАЗИ TOR

20 Інгібітори кінaзи TOR можна отримувати стандартними, добре відомими способами синтезу, див. наприклад, March, J. *Advanced Organic Chemistry; Reactions Mechanisms, and Structure*, 4th ed., 1992. Таким чином, вихідні речовини, придатні для отримання сполук формули (III) і проміжних сполук, є комерційно доступними або їх можна отримувати з комерційно доступних речовин з використанням відомих способів синтезу і реагентів.

25 Конкретні способи отримання сполук формули (I) описані в патенті США № 7981893, виданому 19 липня 2011 року, повністю включеному в цей документ як посилання. Конкретні способи отримання сполуки формули (II) описані в патенті США № 7968556, виданому 28 червня 2011 року, повністю включеному в цей документ як посилання. Конкретні способи отримання сполуки формули (III) і (IV) описані в патенті США № 8110578, виданому 7 лютого 30 2012 року і в публікації США № 2011/0137028, зареєстрованій 25 жовтня 2010 року, повністю включений в цей документ як посилання.

5.4 СПОСОБИ ЗАСТОСУВАННЯ

У цьому документі надані способи лікування або профілактики недрібноклітинного раку легень на пізніх стадіях, що включають введення ефективної кількості інгібітора кінaзи TOR і ефективною кількості ерлотинібу або аналога цитидину пацієнту з недрібноклітинним раком легень на пізніх стадіях. У певних варіантах здійснення аналог цитидину являє собою пероральний азацитидин. У певних варіантах здійснення недрібноклітинний рак легень на пізніх стадіях являє собою недрібноклітинну карциному легень, недрібноклітинний рак легень на стадії IIIB або недрібноклітинний рак легень стадії IV. У певних варіантах здійснення у пацієнта 40 закінчилася невдачею щонайменше стандартна терапія першої лінії. В одному з варіантів здійснення стандартна терапія являє собою хіміотерапію або лікування інгібітором EGFR, наприклад, ерлотинібом. В одному з варіантів здійснення недрібноклітинний рак легень на пізніх стадіях є стійким до інгібітора EGFR, наприклад, стійким до ерлотинібу. В одному з таких варіантах здійснення недрібноклітинний рак легень на пізніх стадіях характеризується мутацією стійкості до інгібітора EGFR, наприклад, мутацією EGFR T790M. В іншому варіанті здійснення недрібноклітинний рак легень на пізніх стадіях містить активуючу EGFR мутацію, наприклад, мутацію EGFR L858R. У деяких варіантах здійснення способи додатково включають скринінг недрібноклітинного раку легень пацієнта на мутацію стійкості до інгібітора EGFR, наприклад, мутацію стійкості до ерлотинібу. Інші способи додатково включають скринінг недрібноклітинного 50 раку легень пацієнта на активуючу EGFR мутацію.

Також надані способи прогнозу терапевтичної ефективності лікування пацієнта з недрібноклітинним раком легень на пізніх стадіях інгібітором кінaзи TOR в комбінації з ерлотинібом або аналогом цитидину, що включають отримання біологічного зразка злоякісної пухлини пацієнта і скринінг вказаної злоякісної пухлини пацієнта на наявність мутації EGFR, де 55 присутність мутації є прогнозом терапевтичної ефективності лікування інгібітором кінaзи TOR в комбінації з ерлотинібом або аналогом цитидину. В одному з таких варіантів здійснення мутація являє собою активуючу мутацію. В іншому, мутація приводить до стійкості до інгібітора EGFR. Як добре відомо в даній галузі, скринінг на мутацію EGFR можна провести, наприклад, за допомогою секвенування гену EGFR.

У певних варіантах здійснення в цьому документі надані способи досягнення критеріїв оцінки відповіді при солідних пухлинах (наприклад, RECIST 1.1) повної відповіді, часткової відповіді або стабільного захворювання, що включають введення ефективної кількості інгібітора кінази TOR в комбінації з ефективною кількістю ерлотинібу або аналога цитидину пацієнту з

5 недрібноклітинним раком легень на пізніх стадіях. У певних варіантах здійснення аналог цитидину являє собою пероральний азацитидин.

У певних варіантах здійснення в цьому документі надані способи збільшення тривалості життя без прогресування пухлини пацієнта з недрібноклітинним раком легень на пізніх стадіях, що включають введення вказаному пацієнту ефективної кількості інгібітора кінази TOR в

10 комбінації з ефективною кількістю ерлотинібу або аналога цитидину. У певних варіантах здійснення аналог цитидину являє собою пероральний азацитидин.

В одному з варіантів здійснення в цьому документі надані способи профілактики або затримки критеріїв оцінки відповіді при солідних пухлинах (наприклад, RECIST 1.1) прогресуючого захворювання у пацієнта, що включають введення ефективної кількості інгібітора кінази TOR в комбінації з ефективною кількістю ерлотинібу або аналога цитидину пацієнту з

15 недрібноклітинним раком легень на пізніх стадіях. У певних варіантах здійснення аналог цитидину являє собою пероральний азацитидин. В одному з варіантів здійснення профілактика або затримка прогресуючого захворювання характеризується або досягається зміною загального розміру вогнищ-мішеней, наприклад, від -30 % до +20 % порівняно з попереднім

20 лікуванням. В іншому варіанті здійснення зміна розміру вогнищ-мішеней являє собою зменшення загального розміру більш ніж на 30 %, наприклад, зменшення розміру вогнищ-мішеней більш ніж на 50 % порівняно з попереднім лікуванням. В іншому профілактика характеризується або досягається зменшенням розміру або затримкою прогресування вогнищ, що не є мішенню порівняно з попереднім лікуванням. В одному з варіантів здійснення

25 профілактика досягається або характеризується зменшенням кількості вогнищ-мішеней порівняно з попереднім лікуванням. В іншому профілактика досягається або характеризується зменшенням кількості або властивостей вогнищ, що не є мішенню порівняно з попереднім лікуванням. В одному з варіантів здійснення профілактика досягається або характеризується відсутністю або зникненням вогнищ-мішеней порівняно з попереднім лікуванням. В іншому

30 профілактика досягається або характеризується відсутністю або зникненням вогнищ, що не є мішенню порівняно з попереднім лікуванням. В іншому варіанті здійснення профілактика досягається або характеризується профілактикою нових вогнищ порівняно з попереднім лікуванням. У ще одному варіанті здійснення профілактика досягається або характеризується профілактикою клінічних ознак або симптомів прогресування захворювання порівняно з

35 попереднім лікуванням, таких як пов'язана зі злоякісною пухлиною кахексія або посилення болю.

У певних варіантах здійснення в цьому документі надані способи зменшення розміру вогнищ-мішеней у пацієнта порівняно з попереднім лікуванням, що включають введення ефективної кількості інгібітора кінази TOR в комбінації з ефективною кількістю ерлотинібу або

40 аналога цитидину пацієнту з недрібноклітинним раком легень на пізніх стадіях. У певних варіантах здійснення аналог цитидину являє собою пероральний азацитидин.

У певних варіантах здійснення в цьому документі надані способи зменшення розміру вогнищ, що не є мішенню у пацієнта порівняно з попереднім лікуванням, що включають введення ефективної кількості інгібітора кінази TOR в комбінації з ефективною кількістю

45 ерлотинібу або аналога цитидину пацієнту з недрібноклітинним раком легень на пізніх стадіях. У певних варіантах здійснення аналог цитидину являє собою пероральний азацитидин.

У певних варіантах здійснення в цьому документі надані способи досягнення зменшення кількості вогнищ-мішеней у пацієнта порівняно з попереднім лікуванням, що включають введення ефективної кількості інгібітора кінази TOR в комбінації з ефективною кількістю

50 ерлотинібу або аналога цитидину пацієнту з недрібноклітинним раком легень на пізніх стадіях. У певних варіантах здійснення аналог цитидину являє собою пероральний азацитидин.

У певних варіантах здійснення в цьому документі надані способи досягнення зменшення кількості вогнищ, що не є мішенню, у пацієнта порівняно з попереднім лікуванням, що включають введення ефективної кількості інгібітора кінази TOR в комбінації з ефективною

55 кількістю ерлотинібу або аналога цитидину пацієнту з недрібноклітинним раком легень на пізніх стадіях. У певних варіантах здійснення аналог цитидину являє собою пероральний азацитидин.

У певних варіантах здійснення в цьому документі надані способи досягнення відсутності всіх вогнищ-мішеней у пацієнта, що включають введення ефективної кількості інгібітора кінази TOR в комбінації з ефективною кількістю ерлотинібу або аналога цитидину пацієнту з

недрібноклітинним раком легень на пізніх стадіях. У певних варіантах здійснення аналог цитидину являє собою пероральний азацитидин.

У певних варіантах здійснення в цьому документі надані способи досягнення відсутності всіх вогнищ, що не є мішенню, у пацієнта, що включають введення ефективної кількості інгібітора кінрази TOR в комбінації з ефективною кількістю ерлотинібу або аналога цитидину пацієнту з недрібноклітинним раком легень на пізніх стадіях. У певних варіантах здійснення аналог цитидину являє собою пероральний азацитидин.

У певних варіантах здійснення в цьому документі надані способи лікування недрібноклітинного раку легень, де способи включають введення ефективної кількості інгібітора кінрази TOR в комбінації з ефективною кількістю ерлотинібу або аналога цитидину пацієнту з недрібноклітинним раком легень на пізніх стадіях, де лікування приводить до повної відповіді, часткової відповіді або стабільного захворювання, як визначають за допомогою критеріїв оцінки відповіді при солідних пухлинах (наприклад, RECIST 1.1).

У певних варіантах здійснення в цьому документі надані способи лікування недрібноклітинного раку легень, де способи включають введення ефективної кількості інгібітора кінрази TOR в комбінації з ефективною кількістю ерлотинібу або аналога цитидину пацієнту з недрібноклітинним раком легень на пізніх стадіях, де лікування приводить до зменшення розміру вогнищ-мішеней, зменшення розміру вогнищ, що не є мішенню, і/або відсутності нових вогнищ-мішеней і/або вогнищ, що не є мішенню, порівняно з попереднім лікуванням.

У певних варіантах здійснення в цьому документі надані способи лікування недрібноклітинного раку легень, де способи включають введення ефективної кількості інгібітора кінрази TOR в комбінації з ефективною кількістю ерлотинібу або аналога цитидину пацієнту з недрібноклітинним раком легень на пізніх стадіях, де лікування приводить до профілактики або сповільнення клінічного прогресування, такого як пов'язана зі злоякісною пухлиною кахексія або посилення болю.

У деяких варіантах здійснення в цьому документі надані способи лікування недрібноклітинного раку легень, де способи включають введення ефективної кількості інгібітора кінрази TOR в комбінації з ефективною кількістю ерлотинібу або аналога цитидину пацієнту з недрібноклітинним раком легень на пізніх стадіях, де лікування, нарівні з іншими, приводить до одного або декількох з інгібування прогресування захворювання, інгібування росту пухлини, зменшення первинної пухлини, зменшення пов'язаних з пухлиною симптомів, інгібування секретованих пухлиною факторів (включаючи секретовані пухлиною гормони, такі як гормони, що сприяють карциноїдному синдрому), затримки виникнення первинної або вторинних пухлин, уповільненого розвитку первинної або вторинних пухлин, зменшеного виникнення первинної або вторинних пухлин, уповільненого розвитку або зменшеної тяжкості вторинних ефектів захворювання, зупиненого росту пухлини і регресу пухлини, збільшеного часу до прогресування (TTP), збільшеної тривалості життя без прогресування (PFS) і/або збільшеної загальної тривалості життя (OS).

У деяких варіантах здійснення інгібітор кінрази TOR являє собою сполуку, як описано в цьому документі. В одному з варіантів здійснення інгібітор кінрази TOR являє собою сполуку 1 (інгібітор кінрази TOR, вказаний в цьому документі з молекулярною формулою $C_{21}H_{27}N_5O_3$). В одному з варіантів здійснення сполука 1 являє собою 7-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-1-((1r, 4r)-4-метоксициклогексил)-3,4-дигідропіразино-[2,3-b]піразин-2(1H)-он.

Інгібітор кінрази TOR, що вводиться в комбінації з ерлотинібом або аналогом цитидину, додатково можна комбінувати з променевою терапією або хірургічним втручанням. У певних варіантах здійснення інгібітор кінрази TOR вводять в комбінації з ерлотинібом або аналогом цитидину пацієнту, що проходить променеву терапію, що раніше проходив променеву терапію або пацієнту, який буде проходити променеву терапію. У певних варіантах здійснення інгібітор кінрази TOR вводять в комбінації з ерлотинібом або аналогом цитидину пацієнту, якому проводили хірургічну операцію, таку як операцію видалення пухлини. У певних варіантах здійснення аналог цитидину являє собою пероральний азацитидин.

Крім того, в цьому документі надані способи лікування пацієнтів, яким раніше проводили лікування недрібноклітинного раку легень на пізніх стадіях, а також пацієнтів, яких раніше не лікували. Крім того, в цьому документі надані способи лікування пацієнтів, яким раніше проводили хірургічну операцію в спробі лікування недрібноклітинного раку легень на пізніх стадіях, а також пацієнтів, яким операції не проводили. У зв'язку з наявністю у пацієнтів з недрібноклітинним раком легень на пізніх стадіях гетерогенних клінічних проявів і різних клінічних виходів, лікування, що проводиться для пацієнта, може варіювати в залежності від прогнозу для нього/неї. Клінічний фахівець може легко без зайвого експериментування визначити конкретні вторинні засоби, типи хірургічного втручання і типи заснованої на

нелікарських засобах стандартної терапії, які можна ефективно використати для лікування конкретного пацієнта з недрібноклітинним раком легень на пізніх стадіях.

У певних варіантах здійснення пацієнту вводять інгібітор кінази TOR в комбінації з аналогом цитидину або ерлотинібом циклами. Циклічне лікування включає введення активного засобу протягом певного періоду часу з подальшим відпочинком протягом певного періоду часу і повтором цього подальшого введення. Циклічне лікування може зменшити розвиток стійкості, забезпечити уникнення або зниження побічних ефектів і/або збільшити ефективність лікування.

В одному з варіантів здійснення інгібітор кінази TOR вводять в комбінації з аналогом цитидину або ерлотинібом щодобово однією або дробовими дозами протягом приблизно 3 діб, приблизно 5 діб, приблизно одного тижня, приблизно двох тижнів, приблизно трьох тижнів, приблизно чотирьох тижнів (наприклад, 28 діб), приблизно п'яти тижнів, приблизно шести тижнів, приблизно семи тижнів, приблизно восьми тижнів, приблизно десяти тижнів, приблизно п'ятнадцяти тижнів або приблизно двадцяти тижнів з подальшим періодом відпочинку протягом приблизно від 1 доби до приблизно десяти тижнів. В одному з варіантів здійснення способи, що надаються за цим документом, передбачають циклічне лікування терміном приблизно один тиждень, приблизно два тижні, приблизно три тижні, приблизно чотири тижні, приблизно п'ять тижнів, приблизно шість тижнів, приблизно вісім тижнів, приблизно десять тижнів, приблизно п'ятнадцять тижнів або приблизно двадцять тижнів. У деяких варіантах здійснення інгібітор кінази TOR вводять в комбінації з аналогом цитидину або ерлотинібом однією або дробовими дозами протягом приблизно 3 діб, приблизно 5 діб, приблизно одного тижня, приблизно двох тижнів, приблизно трьох тижнів, приблизно чотирьох тижнів (наприклад, 28 діб), приблизно п'яти тижнів або приблизно шести тижнів з періодом відпочинку приблизно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 29 або 30 діб. У деяких варіантах здійснення період відпочинку становить 1 добу. У деяких варіантах здійснення період відпочинку становить 3 доби. У деяких варіантах здійснення період відпочинку становить 7 діб. У деяких варіантах здійснення період відпочинку становить 14 діб. У деяких варіантах здійснення період відпочинку становить 28 діб. Частоту, кількість і тривалість циклів дозування можна збільшувати або зменшувати.

В одному з варіантів здійснення способи, що надаються за цим документом, включають: i) введення суб'єкту першої добової дози інгібітора кінази TOR в комбінації з аналогом цитидину або ерлотинібом; ii) необов'язковий відпочинок протягом періоду щонайменше однієї доби, коли аналог цитидину або ерлотиніб суб'єкту не вводять; iii) введення суб'єкту другої дози інгібітора кінази TOR в комбінації з аналогом цитидину або ерлотинібом і iv) повторення етапів ii) і iii) декілька разів.

В одному з варіантів здійснення способи, що надаються за цим документом, включають введення суб'єкту дози аналога цитидину або ерлотинібу на добу 1 з подальшим введенням суб'єкту інгібітора кінази TOR в комбінації з аналогом цитидину або ерлотинібом на добу 2 і наступні доби.

У певних варіантах здійснення інгібітор кінази TOR в комбінації з аналогом цитидину або ерлотинібом вводять безперервно протягом періоду приблизно від 1 до приблизно 52 тижнів. У певних варіантах здійснення інгібітор кінази TOR в комбінації з аналогом цитидину або ерлотинібом вводять безперервно протягом приблизно 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 або 12 місяців. У певних варіантах здійснення інгібітор кінази TOR в комбінації з аналогом цитидину або ерлотинібом вводять безперервно протягом приблизно 7, приблизно 14, приблизно 21, приблизно 28, приблизно 35, приблизно 42, приблизно 84 або приблизно 112 діб.

У певних варіантах здійснення, коли інгібітор кінази TOR вводять в комбінації з аналогом цитидину, інгібітор кінази TOR вводять безперервно протягом 28 діб, тоді як аналог цитидину вводять безперервно протягом 21 доби з наступними 7 добами без введення аналога цитидину. В одному з варіантів здійснення в 28-добовому циклі на добу 1 вводять один аналог цитидину, на добу 2-21 вводять аналог цитидину і інгібітор кінази TOR в комбінації і на добу 22-28 вводять один інгібітор кінази TOR. У деяких таких варіантах здійснення, починаючи з циклу 2 аналог цитидину і інгібітор кінази TOR вводять на добу 1, аналог цитидину продовжують вводити до доби 21, тоді як інгібітор кінази TOR продовжують вводити до доби 28. 28-добові цикли, як описано вище, можна проводити так довго, як необхідно, наприклад, протягом 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 або 12 місяців або більше.

У певних варіантах здійснення, коли інгібітор кінази TOR вводять в комбінації з аналогом цитидину в 28-добовому циклі, на добу 1-7 вводять один аналог цитидину, а на добу 8-28 вводять один інгібітор кінази TOR. Такі 28-добові цикли можна проводити так довго, як необхідно, наприклад, протягом 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 або 12 місяців або більше.

У певних варіантах здійснення, коли інгібітор кінази TOR вводять в комбінації з аналогом цитидину, інгібітор кінази TOR вводять в кількості приблизно від 5 мг до приблизно 50 мг

(наприклад, приблизно 10 мг, приблизно 15 мг, приблизно 30 мг або приблизно 45 мг), а аналог цитидину вводять в кількості приблизно від 50 мг до приблизно 350 мг (наприклад, приблизно 100 мг, приблизно 200 мг або приблизно 300 мг). У певних варіантах здійснення приблизно 10 мг інгібітора кінази TOR вводять в комбінації приблизно зі 100 мг, приблизно 200 мг або приблизно 300 мг аналогу цитидину. У певних варіантах здійснення приблизно 15 мг інгібітора кінази TOR вводять в комбінації приблизно із 100 мг, приблизно 200 мг або приблизно 300 мг аналогу цитидину. У певних варіантах здійснення приблизно 30 мг інгібітора кінази TOR вводять в комбінації приблизно із 100 мг, приблизно 200 мг або приблизно 300 мг аналогу цитидину. У певних варіантах здійснення приблизно 45 мг інгібітора кінази TOR вводять в комбінації приблизно із 100 мг, приблизно 200 мг або приблизно 300 мг аналогу цитидину.

У певних варіантах здійснення, коли інгібітор кінази TOR вводять в комбінації з аналогом цитидину, відношення інгібітор кінази TOR:аналог цитидину складає приблизно від 1:1 до приблизно 1:10. У певних варіантах здійснення, коли інгібітор кінази TOR вводять в комбінації з аналогом цитидину, відношення інгібітор кінази TOR:аналог цитидину складає менш ніж приблизно 1:1, менш ніж приблизно 1:3 або менш ніж приблизно 1:10. У певних варіантах здійснення, коли інгібітор кінази TOR вводять в комбінації з аналогом цитидину, відношення інгібітор кінази TOR:аналог цитидину становить приблизно 1:1, приблизно 1:3 або приблизно 1:10.

У певних варіантах здійснення, коли інгібітор кінази TOR вводять в комбінації з ерлотинібом, інгібітор кінази TOR вводять в кількості приблизно від 5 мг до приблизно 50 мг (наприклад, приблизно 10 мг, приблизно 15 мг, приблизно 30 мг або приблизно 45 мг), а ерлотиніб вводять в кількості приблизно від 50 мг до приблизно 200 мг (наприклад, приблизно 75 мг, приблизно 100 мг або приблизно 150 мг). У певних варіантах здійснення приблизно 10 мг інгібітора кінази TOR вводять в комбінації приблизно з 75 мг, приблизно 100 мг або приблизно 150 мг ерлотинібу. У певних варіантах здійснення приблизно 15 мг інгібітора кінази TOR вводять в комбінації приблизно з 75 мг, приблизно 100 мг або приблизно 150 мг ерлотинібу. У певних варіантах здійснення приблизно 30 мг інгібітора кінази TOR вводять в комбінації приблизно з 75 мг, приблизно 100 мг або приблизно 150 мг ерлотинібу. У певних варіантах здійснення приблизно 45 мг інгібітора кінази TOR вводять в комбінації приблизно з 75 мг, приблизно 100 мг або приблизно 150 мг ерлотинібу.

У певних варіантах здійснення, коли інгібітор кінази TOR вводять в комбінації з ерлотинібом, відношення інгібітор кінази TOR:ерлотиніб складає приблизно від 1:1 до приблизно 1:30. У певних варіантах здійснення, коли інгібітор кінази TOR вводять в комбінації з ерлотинібом, відношення інгібітор кінази TOR:ерлотиніб складає менш ніж приблизно 1:1, менш ніж приблизно 1:10 або менш ніж приблизно 1:30. У певних варіантах здійснення, коли інгібітор кінази TOR вводять в комбінації з ерлотинібом, відношення інгібітор кінази TOR:ерлотиніб становить приблизно 1:1, приблизно 1:10 або приблизно 1:30.

У деяких варіантах здійснення, коли інгібітор кінази TOR вводять в комбінації з ерлотинібом, інгібітор кінази TOR і ерлотиніб приймають на пустий шлунок, наприклад, щонайменше за 1 годину до і через 2 години після їжі.

5.5 ФАРМАЦЕВТИЧНІ КОМПОЗИЦІЇ І МАРШРУТИ ВВЕДЕННЯ

У цьому документі надані композиції, що містять ефективну кількість інгібітора кінази TOR і ефективні кількості ерлотинібу або аналога цитидину і композиції, що містять ефективну кількість інгібітора кінази TOR і ерлотинібу або аналога цитидину і фармацевтично прийнятний носій або наповнювач. У певних варіантах здійснення аналог цитидину являє собою пероральний азацитидин.

У деяких варіантах здійснення фармацевтичні композиції, що описуються в цьому документі, підходять для перорального, парентерального, слизового, трансдермального або місцевого введення.

Композиції можна вводити пацієнту перорально або парентерально в загальноприйнятій формі препарату, такий як капсули, мікрокапсули, таблетки, гранули, порошок, пастилки, пілюлі, супозиторії, ін'єкції, суспензії і сиропи. Прийнятні складки можна отримувати способами, що звичайно використовуються, з використанням загальноприйнятих органічних або неорганічних добавок, таких як ексципієнти (наприклад, сахароза, крохмаль, маніт, сорбіт, лактоза, глюкоза, целюлоза, тальк, фосфат кальцію або карбонат кальцію), зв'язувальні засоби (наприклад, целюлоза, метилцелюлоза, гідроксиметилцелюлоза, поліпропілпіролідон, полівінілпіролідон, желатин, гуміарабік, поліетиленгліколь, сахароза або крохмаль), дезінтегруючі засоби (наприклад, крохмаль, карбоксиметилцелюлоза, гідроксипропілкрохмаль, низькозаміщена гідроксипропілцелюлоза, бікарбонат натрію, фосфат кальцію або цитрат кальцію), мастильні засоби (наприклад, стеарат магнію, легка безводна кремнієва кислота, тальк або

лаурилсульфат натрію), ароматизатори (наприклад, лимонна кислота, ментол, гліцин або апельсиновий порошок), консерванти (наприклад, бензоат натрію, бісульфіт натрію, метилпарабен або пропілпарабен), стабілізатори (наприклад, лимонна кислота, цитрат натрію або оцтова кислота), суспензуючі засоби (наприклад, метилцелюлоза, полівінілпіролідон або стеарат алюмінію), диспергуючі засоби (наприклад, гідроксипропілметилцелюлоза), розріджувачі (наприклад, вода) і парафінові основи (наприклад, масло какао, білий вазелін або поліетиленгліколь). Ефективна кількість інгібітора кінази TOR в фармацевтичній композиції може знаходитися на рівні, який чинить бажану дію; наприклад, приблизно від 0,005 мг/кг маси тіла пацієнта до приблизно 10 мг/кг маси тіла пацієнта в одиницях дозування для перорального і парентерального введення.

Доза інгібітора кінази TOR і доза ерлотинібу або аналога цитидину для введення пацієнту досить широко варіює і може бути предметом рішення працівника охорони здоров'я. Як правило, інгібітори кінази TOR, ерлотиніб і аналог цитидину можна вводити пацієнту один до чотирьох разів на добу в дозі приблизно від 0,005 мг/кг маси тіла пацієнта до приблизно 10 мг/кг маси тіла пацієнта, але вказані вище дози можна відповідним чином варіювати в залежності від віку, маси тіла і медичного стану пацієнта і типу введення. В одному з варіантів здійснення доза складає приблизно від 0,01 мг/кг маси тіла пацієнта до приблизно 5 мг/кг маси тіла пацієнта, приблизно від 0,05 мг/кг маси тіла пацієнта до приблизно 1 мг/кг маси тіла пацієнта, приблизно від 0,1 мг/кг маси тіла пацієнта до приблизно 0,75 мг/кг маси тіла пацієнта або приблизно від 0,25 мг/кг маси тіла пацієнта до приблизно 0,5 мг/кг маси тіла пацієнта. В одному з варіантів здійснення одну дозу вводять щодобово. У будь-якому конкретному випадку кількість інгібітора кінази TOR, що вводиться, залежить від таких чинників, як розчинність активного компонента, склад, що використовується, і маршрут введення.

В іншому варіанті здійснення в цьому документі надані способи для лікування або профілактики недрібноклітинного раку легень на пізніх стадіях, що включають введення приблизно від 0,375 мг/добу до приблизно 750 мг/добу, приблизно від 0,75 мг/добу до приблизно 375 мг/добу, приблизно від 3,75 мг/добу до приблизно 75 мг/добу, приблизно від 7,5 мг/добу до приблизно 55 мг/добу або приблизно від 18 мг/добу до приблизно 37 мг/добу інгібітора кінази TOR в комбінації з ерлотинібом або аналогом цитидину пацієнту, що потребує цього.

В іншому варіанті здійснення в цьому документі надані способи для лікування або профілактики недрібноклітинного раку легень на пізніх стадіях, що включають введення приблизно від 1 мг/добу до приблизно 1200 мг/добу, приблизно від 10 мг/добу до приблизно 1200 мг/добу, приблизно від 100 мг/добу до приблизно 1200 мг/добу, приблизно від 400 мг/добу до приблизно 1200 мг/добу, приблизно від 600 мг/добу до приблизно 1200 мг/добу, приблизно від 400 мг/добу до приблизно 800 мг/добу або приблизно від 600 мг/добу до приблизно 800 мг/добу інгібітора кінази TOR в комбінації з ерлотинібом або аналогом цитидину пацієнту, що цього потребує. У конкретному варіанті здійснення способи, що описуються в цьому документі, включають введення 10 мг/добу, 15 мг/добу, 30 мг/добу, 45 мг/добу, 100 мг/добу, 200 мг/добу, 300 мг/добу, 400 мг/добу, 600 мг/добу або 800 мг/добу інгібітора кінази TOR в комбінації з ерлотинібом або аналогом цитидину пацієнту, що цього потребує. В одному з варіантів здійснення способи, що описуються в цьому документі, включають введення 10 мг/добу, 15 мг/добу, 30 мг/добу, або 45 мг/добу, інгібітора кінази TOR в комбінації з ерлотинібом або аналогом цитидину пацієнту, що цього потребує.

У певних варіантах здійснення способи, що надаються за цим документом, включають введення приблизно від 100 мг і приблизно 400 мг, приблизно від 150 мг до приблизно 350 мг або приблизно від 175 мг до приблизно 325 мг аналогу цитидину окремо або в комбінації з інгібітором кінази TOR. В іншому варіанті здійснення способи, що надаються за цим документом, включають введення приблизно 100 мг, приблизно 200 мг або приблизно 300 мг аналогу цитидину окремо або в комбінації з інгібітором кінази TOR. У конкретному варіанті здійснення аналог цитидину являє собою пероральний азацитидин.

В іншому варіанті здійснення способи, що надаються за цим документом, включають введення приблизно від 1 мг до приблизно 200 мг, приблизно від 10 мг до приблизно 175 мг або приблизно від 25 мг до приблизно 150 мг ерлотинібу окремо або в комбінації з інгібітором кінази TOR. В іншому варіанті здійснення способи, що надаються за цим документом, включають введення приблизно 25 мг, приблизно 75 мг, приблизно 100 мг або приблизно 150 мг ерлотинібу окремо або в комбінації з інгібітором кінази TOR.

В іншому варіанті здійснення в цьому документі надані стандартні лікарські форми, що містять приблизно від 1 мг до приблизно 2000 мг, приблизно від 1 мг до приблизно 200 мг, приблизно від 35 мг до приблизно 1400 мг, приблизно від 125 мг до приблизно 1000 мг,

приблизно від 250 мг до приблизно 1000 мг, приблизно від 500 мг до приблизно 1000 мг, приблизно від 1 мг до приблизно 30 мг, приблизно від 1 мг до приблизно 25 мг або приблизно від 2,5 мг до приблизно 20 мг інгібітора кінази TOR окремо або в комбінації з ерлотинібом або аналогом цитидину. В іншому варіанті здійснення в цьому документі надані стандартні лікарські форми, що містять 1 мг, 2,5 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 30 мг, 35 мг, 45 мг, 50 мг, 70 мг, 100 мг, 125 мг, 140 мг, 175 мг, 200 мг, 250 мг, 280 мг, 350 мг, 500 мг, 560 мг, 700 мг, 750 мг, 1000 мг або 1400 мг інгібітора кінази TOR окремо або в комбінації з ерлотинібом або аналогом цитидину. В іншому варіанті здійснення в цьому документі надані стандартні лікарські форми, що містять приблизно 2,5 мг, приблизно 10 мг, приблизно 15 мг, приблизно 20 мг, приблизно 30 мг або приблизно 45 мг інгібітора кінази TOR окремо або в комбінації з ерлотинібом або аналогом цитидину.

В іншому варіанті здійснення в цьому документі надані стандартні лікарські форми, що містять приблизно від 25 мг до приблизно 200 мг, приблизно від 50 мг до приблизно 150 мг або приблизно від 75 мг до приблизно 150 мг аналога цитидину окремо або в комбінації з інгібітором кінази TOR. В іншому варіанті здійснення в цьому документі надані стандартні лікарські форми, що містять приблизно 100 мг аналогу цитидину окремо або в комбінації з інгібітором кінази TOR.

В іншому варіанті здійснення в цьому документі надані стандартні лікарські форми, що містять приблизно від 1 мг до приблизно 200 мг, приблизно від 10 мг до приблизно 175 мг або приблизно від 25 мг до приблизно 150 мг ерлотинібу окремо або в комбінації з інгібітором кінази TOR. В іншому варіанті здійснення в цьому документі надані стандартні лікарські форми, що містять приблизно 25 мг, приблизно 100 мг або приблизно 150 мг ерлотинібу окремо або в комбінації з інгібітором кінази TOR.

У конкретному варіанті здійснення в цьому документі надані стандартні лікарські форми, що містять приблизно 10 мг, приблизно 15 мг, приблизно 30 мг, приблизно 45 мг, приблизно 50 мг, приблизно 75 мг, приблизно 100 мг або приблизно 400 мг інгібітора кінази TOR в комбінації з ерлотинібом або аналогом цитидину.

У певних варіантах здійснення в цьому документі надані стандартні лікарські форми, де відношення інгібітор кінази TOR:аналог цитидину складає приблизно від 1:1 до приблизно 1:10. У певних варіантах здійснення в цьому документі надані стандартні лікарські форми, де відношення інгібітор кінази TOR:аналог цитидину складає менш ніж приблизно 1:1, менш ніж приблизно 1:3 або менш ніж приблизно 1:10. У певних варіантах здійснення в цьому документі надані стандартні лікарські форми, де відношення інгібітор кінази TOR:аналог цитидину становить приблизно 1:1, приблизно 1:3 або приблизно 1:10.

У певних варіантах здійснення в цьому документі надані стандартні лікарські форми, де відношення інгібітор кінази TOR:ерлотиніб складає приблизно від 1:1 до приблизно 1:30. У певних варіантах здійснення в цьому документі надані стандартні лікарські форми, де відношення інгібітор кінази TOR:ерлотиніб складає менш ніж приблизно 1:1, менш ніж приблизно 1:10 або менш ніж приблизно 1:30. У певних варіантах здійснення в цьому документі надані стандартні лікарські форми, де відношення інгібітор кінази TOR:ерлотиніб становить приблизно 1:1, приблизно 1:10 або приблизно 1:30.

Інгібітор кінази TOR можна вводити в комбінації з ерлотинібом або аналогом цитидину однократно, двічі, тричі, чотири рази по чотири або більше разів на добу.

У певних варіантах здійснення способи, що надаються за цим документом, включають введення приблизно від 5 мг до приблизно 100 мг, приблизно від 5 мг до приблизно 50 мг, приблизно від 10 мг до приблизно 50 мг або приблизно від 15 мг до приблизно 45 мг інгібітора кінази TOR в комбінації з ерлотинібом в кількості приблизно від 50 мг до приблизно 200 мг, приблизно від 75 мг до приблизно 175 мг або приблизно від 100 мг до приблизно 150 мг. У певних варіантах здійснення способи, що надаються за цим документом, включають введення приблизно 10 мг, приблизно 15 мг, приблизно 30 мг або приблизно 45 мг інгібітора кінази TOR в комбінації приблизно з 75 мг, приблизно 100 мг або приблизно 150 мг ерлотинібу.

У певних варіантах здійснення способи, що надаються за цим документом, включають введення приблизно від 5 мг до приблизно 100 мг, приблизно від 5 мг до приблизно 50 мг, приблизно від 10 мг до приблизно 50 мг або приблизно від 15 мг до приблизно 45 мг інгібітора кінази TOR в комбінації з аналогом цитидину в кількості приблизно від 50 до приблизно 350 мг, приблизно від 75 мг, до приблизно 350 мг, приблизно від 100 мг до приблизно 350 мг, приблизно від 150 мг до приблизно 350 мг, приблизно від 175 мг до приблизно 325 мг або приблизно від 200 мг до приблизно 300 мг. У певних варіантах здійснення способи, що надаються за цим документом, включають введення приблизно 10 мг, приблизно 15 мг, приблизно 30 мг або приблизно 45 мг інгібітора кінази TOR в комбінації приблизно зі 100 мг, приблизно 200 мг або приблизно 300 мг аналоги цитидину, такого як пероральний азацитидин.

У певних варіантах здійснення способи, що надаються за цим документом, включають введення приблизно 10 мг, приблизно 15 мг, приблизно 30 мг або приблизно 45 мг інгібітора кінази TOR в комбінації приблизно з 75 мг, приблизно 100 мг або приблизно 150 мг ерлотинібу.

У певних варіантах здійснення способи, що надаються за цим документом, включають введення приблизно 10 мг, приблизно 15 мг, приблизно 30 мг або приблизно 45 мг інгібітора кінази TOR в комбінації приблизно зі 100 мг, приблизно 200 мг або приблизно 300 мг аналогу цитидину.

Інгібітор кінази TOR можна вводити в комбінації з ерлотинібом або аналогом цитидину перорально в зв'язку із зручністю. В одному з варіантів здійснення при пероральному введенні інгібітор кінази TOR в комбінації з ерлотинібом або аналогом цитидину вводять з їжею і водою. В іншому варіанті здійснення інгібітор кінази TOR в комбінації з ерлотинібом або аналогом цитидину диспергують у воді або соці (наприклад, яблучному соці або апельсиновому соці) і вводять перорально у вигляді суспензії. В іншому варіанті здійснення при пероральному введенні інгібітор кінази TOR в комбінації з ерлотинібом або аналогом цитидину вводять в голодному стані.

Інгібітор кінази TOR також можна вводити в комбінації з аналогом цитидину внутрішньовенно, наприклад, за допомогою внутрішньовенної інфузії, або підшкірно, наприклад, за допомогою підшкірної ін'єкції. Спосіб введення визначає рішення працівника охорони здоров'я, і він частково може залежати від ділянки захворювання.

В одному з варіантів здійснення в цьому документі надані капсули, що містять інгібітор кінази TOR в комбінації з ерлотинібом або аналогом цитидину без додаткового носія, ексципієнта або наповнювача.

В іншому варіанті здійснення в цьому документі надані композиції, що містять ефективну кількість інгібітора кінази TOR, ефективну кількість ерлотинібу або аналога цитидину і фармацевтично прийнятні носій або наповнювач, де фармацевтично прийнятний носій або наповнювач може включати ексципієнт, розріджувач або їх суміш. В одному з варіантів здійснення композиція являє собою фармацевтичну композицію.

Композиції може знаходитися в формі таблеток, жувальних таблеток, капсул, розчинів, парентеральних розчинів, пастилок, супозиторіїв і суспензій і т. п. Композиції можна формулювати так, щоб вони в одиницях дозування, які можуть являти собою одну таблетку або капсулу або зручний об'єм рідини, містили добову дозу або зручну частину добової дози. В одному з варіантів здійснення розчини отримують з водорозчинних солей, таких як гідрохлоридна сіль. Як правило, всі композиції отримують відомими в фармацевтичній хімії способами. Капсули можна отримувати, змішуючи інгібітор кінази TOR з прийнятним носієм або розріджувачем і вміщуючи належну кількість суміші в капсули. Типові носії і розріджувачі як необмежувальні приклади включають інертні порошкові речовини, такі як крохмаль безлічі різновидів, порошкову целюлозу, особливо кристалічну і мікрокристалічну целюлозу, цукор, такий як фруктоза, маніт і сахароза, зернове борошно і схожі їстівні порошки.

Таблетки можна отримувати за допомогою прямого пресування, за допомогою вологого гранулювання або за допомогою сухого гранулювання. Їх склади, як правило, включають розріджувачі, зв'язувальні засоби, мастильні засоби і дезінтегруючі засоби, а також сполуку. Типові розріджувачі включають, наприклад, різні різновиди крохмалю, лактозу, маніт, каолін, фосфат кальцію або сульфат, неорганічні солі, такий як хлорид натрію і порошковий цукор. Також придатні порошкові похідні целюлози. В одному з варіантів здійснення фармацевтична композиція не містить лактози. Типові зв'язувальні засоби для таблеток являють собою такі речовини, як крохмаль, желатин і цукор, такі як лактоза, фруктоза, глюкоза і т. п. Також підходять природні і синтетичні камеді, включаючи гуміарабік, альгірати, метилцелюлозу, полівінілпіролідін і т. п. Також як зв'язувальні засоби можуть служити поліетиленгліколь, етилцелюлоза і віск. Ілюстративні склади таблеток, що містять сполуку 1 наведені в таблицях 2 і 3.

У складі таблетки необхідним може бути мастильний засіб для запобігання злипанню таблеток і пресу в прес-формі. Мастильний засіб можна вибирати з таких ковзальних твердих речовин як тальк, магній і стеарат кальцію, стеаринова кислота і гідрогенізовані рослинні олії. Дезінтегруючі засоби для таблеток являють собою речовини, які набухають при намоканні з руйнуванням таблетки і вивільненням сполуки. Вони включають крохмаль, глини, різновиди целюлози, альгіни і камеді. Більш конкретно можна використовувати, наприклад, кукурудзяний і картопляний крохмаль, метилцелюлозу, агар, бентоніт, деревну целюлозу, порошкову природну губку, катіонообмінні смоли, альгінову кислоту, гуарову камедь, цитрусову пульпу і карбоксиметилцелюлозу, а також лаурилсульфат натрію. Таблетки можна покривати цукром як смакоароматичною добавкою і закріплювачем, або захисними засобами, що формують плівку, з

модифікацією властивостей розчинення таблетки. Також композиції можна формувати у вигляді жувальних таблеток, наприклад, з використанням в складі таких речовин, як маніт.

Коли бажано вводити інгібітор кінази TOR в комбінації з ерлотинібом або аналогом цитидину у вигляді супозиторію, можна використовувати типові основи. Традиційною основою для супозиторіїв є масло какао, яке можна модифікувати за допомогою додавання воску для невеликого підвищення його температури плавлення. Широке застосування знаходять водорозчинні основи супозиторіїв, що зокрема містять поліетиленгліколі різної молекулярної маси.

За допомогою прийнятного складу дію інгібітора кінази TOR в комбінації з ерлотинібом або аналогом цитидину можна затримувати або продовжувати. Наприклад, повільно розчинну гранулу інгібітора кінази TOR в комбінації з ерлотинібом або аналогом цитидину можна отримувати і додавати в таблетку або капсулу, або у вигляді пристрою, що імплантується з уповільненим вивільненням. Спосіб також включає отримання гранул з декількома різними швидкостями розчинення і наповнення капсул сумішами гранул. Таблетки або капсули можна покривати плівкою, що протистоїть розчиненню протягом періоду часу, що прогнозується. Навіть парентеральні препарати можна робити довгодіючими, розчиняючи або суспендуючи інгібітор кінази TOR в комбінації з ерлотинібом або аналогом цитидину в масляних або носіях, що емульгуються, які забезпечують їх повільну дисперсію в сироватку.

У певних варіантах здійснення інгібітор кінази TOR вводять в складі, вказаному в попередній заявці США № 61/566109, зареєстрованій 2 грудня 2011 року, яка повністю включена в цей документ (див. зокрема стор. 22, абзац на сторінці 38, абзац і сторінку 55, абзац на сторінці 68, абзац).

6. ПРИКЛАДИ

6.1 БІОХІМІЧНІ АНАЛІЗИ

Аналіз mTOR HTR-FRET. Те, що наводиться нижче, являє собою приклад аналізу, який можна використати для визначення активності сполуки, що інгібує кіназу TOR, що тестується. Інгібітори кінази TOR розчиняли в DMSO і отримували у вигляді 10 mM вихідних розчинів і відповідним чином розбавляли для експериментів. Реагенти отримували таким чином:

"Простий буфер TOR" (використовуються для розбавлення великої концентрації TOR в гліцерині): 10 mM Tris pH 7,4, 100 mM NaCl, 0,1 % Tween-20, 1 mM DTT. mTOR Invitrogen (кат. № PV4753) розбавляли в цьому буфері до концентрації для аналізу 0,200 мкг/мл.

Розчин АТФ/субстрат: 0,075 mM АТФ, 12,5 mM MnCl₂, 50 mM Hepes, pH 7,4, 50 mM β-GOP, 250 nM мікроцистин LR, 0,25 mM EDTA, 5 mM DTT і 3,5 мкг/мл GST-p70S6.

Розчин реагенту для детекції: 50 mM HEPES, pH 7,4, 0,01 % Triton X-100, 0,01 % BSA, 0,1 mM EDTA, 12,7 мкг/мл Cy5-αGST Amersham (кат. № PA92002V), 9 нг/мл α-фосфо p70S6 (Thr389) (Cell Signaling Mouse Monoclonal № 9206L), 627 нг/мл α-Lance Eu миші (Кат. № Perkin Elmer AD0077).

До 20 мкл простого буфера mTor додають 0,5 мкл сполуки, що тестується, в DMSO. Для ініціації реакції до 20 мкл розчину простого буфера TOR (контроль) і розчину сполуки, отриманого вище, додавали 5 мкл розчин АТФ/субстрат. Аналіз зупиняли через 60 хв. додаванням 5 мкл 60 mM розчину EDTA; потім додавали 10 мкл розчину реагенту для детекції і суміші дозволяли осідати протягом щонайменше 2 годин з подальшим зчитуванням на мікропланшетному спектрофотометрі Perkin-Elmer Envision, встановленому для детекції LANCE Eu TR-FRET (збудження при 320 нм і випускнення при 495/520 нм).

Інгібітори кінази TOR тестували в аналізі HTR-FRET mTor і виявили, що вони мають активність в її відношенні, де певні сполуки в аналізі демонстрували IC₅₀ нижче за 10 мкМ, де деякі сполуки демонстрували IC₅₀ від 0,005 нМ до 250 нМ, інші демонстрували IC₅₀ від 250 нМ до 500 нМ, інші демонстрували IC₅₀ від 500 нМ до 1 мкМ, і інші демонстрували IC₅₀ від 1 мкМ до 10 мкМ.

6.2 КЛІТИННІ АНАЛІЗИ

Аналіз життєздатності клітин для ліній клітин. Сполуку 1 і другий засіб (азацитидин або ерлотиніб) додавали в 384-ямковий плоский чорний полістироловий, планшет із прозорим дном, оброблений ТС (кат. № 3712, Corning, MA), за допомогою акустичного розподільника (EDC Biosystems). Сполуку 1 і другий в планшеті засіб серійно розбавляли в 3 рази в загальній кількості десяти концентрацій у трьох повтореннях при 3 різних відношеннях сполук. Обидві сполуки також додавали окремо для визначення їхньої дії як сигнальних засобів. Як контроль 100 % життєздатності і фону (без клітин) використовували DMSO (без сполуки). Кінцева концентрація DMSO в аналізі складала 0,2 % (об./об.). Тестували три різних послідовності додавання комбінацій. У першому випадку сполуку 1 і другий засіб додавали одночасно (Одн.) у порожній планшет. Потім безпосередньо зверху сполук додавали клітини при оптимізованій

щільності для забезпечення росту клітин у діапазоні лінійної детекції в аналізі через три доби у культурі. В другому випадку в порожній планшет додавали сполуку 1 з наступним негайним додаванням клітин. Потім, через 24 години в культурі, у зазначений планшет додавали другий засіб і проводили інкубацію протягом додаткових 48 годин (Посл.М1). Таким чином, час обробки для сполуки 1 і другого засобу складав 72 і 48 годин, відповідно. У третьому випадку в порожній планшет додавали другий засіб з наступним негайним додаванням клітин. Потім, через 24 години в культурі, у зазначений планшет додавали сполуку 1 і проводили інкубацію протягом додаткових 48 годин (Посл.М2). У такий спосіб час обробки для сполуки 1 і другого засобу складав 48 і 72 години, відповідно. Через 72 години загальної інкубації, визначали життєздатність клітин з використанням аналізу життєздатності клітин Promega's CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability Assay (Кат. № G7573, Promega, WI) за стандартним порядком виконання виробника. Величину люмінесценції з відрахуванням фону перетворювали у відсоток життєздатних клітин щодо оброблених DMSO контрольних клітин.

Криві доза-відповідь одержували з використанням XLFit4 (IDBS, UK) апроксимуючи процентний вміст контрольних даних при кожній концентрації з використанням 4-х параметричної логістичної моделі/сигмоїдної моделі дози-відповіді $[y = (A + ((B - A) / (1 + ((C/x)^D)))]$. Для оцінки комбінаторної дії двох засобів на лінію клітин дані аналізували, порівнюючи відповідь на їхню комбінацію з теоретичною сумарною відповіддю двох засобів по-окремі. Очікуваний адитивний ефект двох засобів (A і B) можна розраховувати з використанням способу фракційного добутку (Webb 1961, Enzyme and Metabolic Inhibitors, New York: Academic Press): $(f_u)A, B = (f_u)A \times (f_u)B$, де f_u = фракція, що не піддалася обробці. Синергію комбінації визначають, коли очікувана фракція, що не піддалася обробці комбінацією, менше, ніж $(f_u)A, B$, при цьому адитивний ефект визначають, коли фракція, що спостерігається, що не піддалася обробці комбінацією $= (f_u)A, B$.

Альтернативно, для оцінки комбінаторної дії двох засобів використовували розрахунок комбінаційний індекс (CI) на основі математичного моделювання Chou-Talalay. Для кожного окремого засобу, а також для комбінованих засобів, розраховували значення IC_{50} , що являють собою ефективну дозу, при якій досягається 50 % інгібування, і використовували для підрахунку їхніх відповідних значень CI. Значення CI означає синергію, як представлено в таблиці 1 нижче (Chou and Talalay, 1983, Trends Pharmacol. Sci. (4) 450-454).

Таблиця 1

Індекс (CI)	Опис
<0,1	Дуже сильна синергія
0,1-0,3	Сильна синергія
0,3-0,7	Синергія
0,7-0,85	Помірна синергія
0,85-0,90	Невелика синергія
0,90-1,10	Майже адитивні
1,10-1,20	Невеликий антагонізм
1,20-1,45	Помірний антагонізм
1,45-3,3	Антагонізм
3,3-10	Сильний антагонізм
>10	Дуже сильний антагонізм

Результати (значення CI) наведені в таблицях 2-4 і на фігурах 1-4. Синергію спостерігають для багатьох з комбінацій сполуки 1 + азацитидин і сполука 1 + ерлотиніб.

Таблиця 2

Одночасне додавання сполук

Лінія клітин NSCLC	Відношення сполуки1:азацитидин			Відношення сполуки1:ерлотиніб		
	1:1	1:3	1:10	1:1	1:10	1:30
A549	0,95	0,87	0,80	0,82	0,63	0,56
H1755	0,90	0,73	0,72	1,13	0,79	0,60
H460	1,17	0,85	0,82	1,47	0,89	0,60
H838	1,09	0,90	0,93	0,73	0,92	0,59
H1792	0,78	0,70	0,71	1,75	1,00	0,69
H1975	1,25	1,09	0,95	1,16	0,94	0,62

H226	0,96	0,84	0,91	1,20	0,74	0,49
Hor92	1,05	0,61	0,63	1,87	1,18	0,82
Медіана CI	1,01	0,85	0,81	1,18	0,91	0,60

Таблиця 3

Додавання сполуки 1 з подальшим другим засобом (Посл.М1)

Лінія клітин NSCLC	Відношення сполуки1:азацитидин			Відношення сполуки1:ерлотиніб		
	1:1	1:3	1:10	1:1	1:10	1:30
A549	1,05	0,92	0,78	0,90	0,72	0,65
H1755	0,82	0,67	0,61	0,81	0,64	0,47
H460	0,80	0,80	0,90	1,08	0,81	0,60
H838	1,09	0,99	0,88	1,01	0,90	0,65
H1792	0,63	0,56	0,60	1,04	0,90	0,60
H1975	1,00	0,98	0,99	1,05	0,75	0,54
H226	1,06	1,02	0,98	0,82	0,91	0,74
Hor92	0,86	0,73	0,80	1,23	0,71	0,49
Медіана CI	0,93	0,86	0,84	1,03	0,78	0,60

Таблиця 4

Додавання спочатку другого засобу з подальшою сполукою 1 (Посл.М2)

Лінія клітин NSCLC	Відношення сполуки1:азацитидин			Відношення сполуки1:ерлотиніб		
	1:1	1:3	1:10	1:1	1:10	1:30
A549	0,85	0,70	0,69	1,01	0,73	0,60
H1755	0,60	0,60	0,65	0,89	0,78	0,74
H460	0,73	0,74	0,79	2,14	0,81	0,59
H838	0,66	0,68	0,85	1,04	0,83	0,75
H1792	0,73	0,68	0,66	0,79	0,64	0,43
H1975	0,63	0,65	0,66	1,32	0,69	0,60
H226	0,41	0,46	0,54	0,46	0,74	0,64
Hor92	0,51	0,47	0,52	2,73	0,82	0,57
Медіана CI	0,64	0,66	0,66	1,02	0,76	0,60

5 Як можна бачити в таблицях і на фігурах, 5-азацитидин і ерлотиніб продемонстрували синергію зі сполукою 1 у декількох лініях NSCLC in vitro. Послідовність додавання впливала на комбінаторну дію комбінації сполуки 1 і 5-азацитидину. Найкращу комбінаторну дію спостерігали, коли 5-азацитидин додавали до обробки сполукою 1. Для комбінації сполуки 1 і ерлотинібу, замість послідовності додавання на значення CI впливало відношення двох засобів. Найкраще молярне відношення сполуки 1:ерлотинібу складало 1:30.

10 6.3 IN VIVO АНАЛІЗИ

DM179 - первинний пухлинний трансплантат недрібноклітинного раку легень. DM179 являє собою модель первинного пухлинного трансплантата, одержувана на основі пухлинних тканин, одержуваних у пацієнта NSCLC. У цій моделі сполуку 1 і другі засоби тестують у виді окремих засобів, і сполуку 1 тестують у комбінації з другим засобом (ерлотинібом чи азацитидином).

15 Голим мишам підшкірно в області боку інокулюють фрагменти пухлини DM179 з низькою кількістю пересівань. Після інокуляції тваринам перед рандомізацією пухлинам дозволяють рости приблизно до 200 мм³. Тварин, що несуть пухлини DM179 розміром приблизно 200 мм³ поєднують і рандомізують у різні групи обробки. Сполуку 1 формують у 0,5 % СМС і 0,25 % Tween 80 у воді (у вигляді суспензії). Тваринам перорально вводять носій (СМС-Tween) чи

20 сполуку 1 окремо або в комбінації з другим засобом, наприклад, раз на добу (QD) протягом 21 доби. Обробку сполукою 1 і другими засобами проводять одночасно або із зсувом. Дози сполуки 1 можуть варіювати від 1 до 10 мг/кг, а дози другого засобу або комбінації визначають на основі результатів експериментів з одним засобом або даних літератури. Позитивний контроль паклітаксел (20 мг/кг, Q7Dx4) вводять за допомогою внутрішньовенного (IV) маршруту. Пухлини вимірюють двічі на тиждень з використанням циркулярного й об'єми пухлин розраховують з використанням формули $W^2 \times L/2$ (W=ширина, L=довжина).

25

BML-5 - первинний пухлинний трансплантат недрібноклітинного раку легень. BML-5 являє собою модель первинного пухлинного трансплантата, одержувану на основі пухлинних тканин, одержуваних у пацієнта NSCLC. У цій моделі сполуку 1 і другі засоби тестують у вигляді окремих засобів, і сполуку 1 тестують у комбінації з другим засобом (ерлотинібом чи азацитидином). Голим мишам підшкірно в області боку інокулюють фрагменти пухлини BML-5 з низькою кількістю пересівань. Після інокуляції тваринам перед рандомізацією пухлинам дозволяють рости приблизно до 200 мм³. Тварин, що несуть пухлини BML-5 розміром приблизно 200 мм³ поєднують і рандомізують у різні групи обробки. Сполуку 1 формують у 0,5 % СМС і 0,25 % Tween 80 у воді (у вигляді суспензії). Тваринам перорально вводять носій (СМС-Tween) або сполуку 1 окремо або в комбінації з другим засобом, наприклад, раз на добу (QD) протягом 21 доби. Обробку сполукою 1 і другими засобами проводять одночасно або зі зсувом. Дози сполуки 1 можуть варіювати від 1 до 10 мг/кг, а дози другого засобу або комбінації визначають на основі результатів експериментів з одним засобом або даних літератури. Позитивний контроль доцетаксел (20 мг/кг, Q7Dx3) вводять за допомогою внутрішньовенного (IV) маршруту. Пухлини вимірюють двічі на тиждень з використанням циркуля й об'єми пухлин розраховують з використанням формули $W^2 \times L/2$.

ST140 - первинний пухлинний трансплантат недрібноклітинного раку легень. ST140 являє собою модель первинного пухлинного трансплантата, одержувану на основі пухлинних тканин, одержуваних у пацієнта NSCLC. У цій моделі сполуку 1 і другі засоби тестують у вигляді окремих засобів, і сполуку 1 тестують у комбінації з другим засобом (ерлотинібом або азацитидином). Голим мишам підшкірно в області боку інокулюють фрагменти пухлини ST140 з низькою кількістю пересівань. Після інокуляції тваринам перед рандомізацією пухлинам дозволяють рости приблизно до 200 мм³. Тварин, що несуть пухлини ST140 розміром приблизно 200 мм³ поєднують і рандомізують у різні групи обробки. Сполуку 1 формують у 0,5 % СМС і 0,25 % Tween 80 у воді (у вигляді суспензії). Тваринам перорально вводять носій (СМС-Tween) або сполуку 1 окремо або в комбінації з другим засобом, наприклад, раз на добу (QD) протягом 21 доби. Обробку сполукою 1 і другими засобами проводять одночасно або зі зсувом. Дози сполуки 1 можуть варіювати від 1 до 10 мг/кг, а дози другого засобу або комбінації визначають на основі результатів експериментів з одним засобом або даних літератури. Позитивний контроль доцетаксел (20 мг/кг, Q7Dx3) вводять за допомогою внутрішньовенного (IV) маршруту. Пухлини вимірюють двічі на тиждень з використанням циркуля й об'єми пухлин розраховують з використанням формули $W^2 \times L/2$.

Вибрані інгібітори кінази TOR у цих моделях при використанні в комбінації з ерлотинібом або азацитидином демонструють або очікується, що продемонструють, синергію.

6.4 ДОСЛІДЖЕННЯ АЛЬТЕРНАТИВНИХ КОМБІНАЦІЙ ЗІ СПОЛУКОЮ 1

Аналізи проліферації. У таблиці 5 представлені лінії клітин NSCLC і їхня чутливість, виражена у вигляді значень IC₅₀ для ерлотинібу й інгібітора кінази TOR сполуки 1.

Таблиця 5

Лінія клітин	Гістологія	KRAS	EGFR	Ерлотиніб C50	Сполука 1 IC50
A549	ACA	MUT G12S	WT	R >10 mM (25.2)	IC50 0.58 mM
Calu-3	ACA	WT	wt (HER2+)	L 7.09 mM	IC50 0.184 mM
H1299	NSCLC	WT	WT	L IC50>10 mM	IC50 3.09 mM
H157	SQC	MUT - [c.34G>C; p.G12R] (Sanger), 12CGT (Gazdar)	WT	R, IC50>10 mM	IC50 2.61 mM
H1650	ACA	WT	E746_A750del (екзон 19)	R, IC50 2.84 mM	IC50 5.20 mM
H1703	SCC	WT	WT	R >10 mM	IC50 1.64 mM
H1975	ACA	WT	L858R, T790M	L, R >10 mM	IC50 0.25 mM
H2009	ACA	MUT	WT	R, IC50>10 mM (15.3)	IC50 5.05 mM
H2122	ACA	MUT	WT	R, IC50>10 mM	IC50 1.59 mM
H2126	ACA	WT	WT	R, IC>10 mM (19.8)	IC50 0.214 mM
H226	SQC	WT	WT	R, IC50>10 mM	IC50 1.98 mM
H322c	ACA	WT	WT	R	
H3255	ACA	H.O.	L858R	S, 0.205 mM	IC50 11.87 mM
H441	ACA, BAC	MUT	WT	R, IC50>10 mM	IC50 0.392 mM
H460	LCC	MUT G61H	WT	R, IC50>10 mM (18.0)	IC50 0.153 mM
H520	SQC	WT	WT	R, IC50>10 mM	IC50 0.347
H720	карциноїдна				
H727	карциноїдна	MUT	WT		
H820	ACA	WT	(L747_L751 del, T790M (екзон 19)		
HCC15	SQC	WT	WT	R, IC50>10 mM	IC50 6.37 mM
HCC193	ACA	WT	WT		
HCC4006	ACA	WT	L747_E749del, A750P	S	
HCC95	SQC	WT	WT	L (6.45 mM)	IC50 0.724 mM
HCC-H23	ACA	MUT 12 mutation G12C		R, IC50>10 mM (22.8)	IC50 3.00 mM

WT - дикий тип

MUT - мутація

Сполука 1 і ерлотиніб демонстрували антипроліферативну дію в панелі ліній клітин NSCLC з різними ступенями чутливості, що відбито в різних значеннях IC₅₀.

Комбінаційні індекси. Це дослідження проводили з використанням стійких до ерлотинібу ліній клітин A549, H1975, H1650 і HCC95. Ці лінії клітин демонструють різні ступені стійкості до ерлотинібу і мають різний генетичний фон у відношенні статусу мутацій у EGFR і KRAS. У комбінації з ерлотинібом сполука 1 продемонструвала синергічну антипроліферативну дію в лініях клітин NSCLC, стійких до ерлотинібу. Результати представлені на фігурах 5A-5D. Синергія більш виражена при менших концентраціях, демонструючи комбінаційні індекси аж до 0,1-0,2, указуючи на сильну синергію (щодо інтерпретації значень CI, див. таблицю 1). Ці результати вказують на те, що сполука 1 здатна до подолання лікарської стійкості до ерлотинібу в клітин NSCLC, демонструючи синергічну дію при комбінованому лікуванні.

У таблиці 6 наведені рівні синергії для комбінацій ерлотинібу і сполуки 1 у лінії клітин NSCLC дикого типу (A549), лінії клітин (H3255) із мутацією, що активує EGFR (L858R), і в лінії клітин (H1975) з мутацією EGFR (T790M), що є стійкою до ерлотинібу. Як можна бачити, синергію, як визначено в таблиці 1, спостерігали у всіх типах клітин, включаючи стійку до ерлотинібу лінію клітин H1975 (н.в.=не визначене).

Таблиця 6

Концентрація ерлотинібу (мкМ)	Концентрація сполуки 1 (мкМ)	CI для A549 (WT)	CI для H3255 (мутація, що активує EGFR)	CI для H1975 (стійка EGFRi)
0,1	0,01		41,958	
0,1	0,1		14,01	
0,1	0,3		0,195	
0,1	0,6		0,224	
0,1	1	н.в.	0,34	н.в.
0,1	3		0,89	
0,1	6		1,308	
0,1	10		2,921	
0,1	15		3,621	
0,5	0,01	0,65 6	1,23	1,497
0,5	0,1	0,40 2	0,06	0,518
0,5	0,3	0,41 9	0,125	0,262
0,5	0,6	0,34 7	0,136	0,223
0,5	1	0,34 2	0,265	0,22
0,5	3	0,59 2	0,635	0,628
0,5	6	1,13 2	1,926	1,722
0,5	10	1,78 2	2,258	1,9
0,5	15	2,25 3	3,242	1,86
1	0,01	0,43 9	0,239	0,614
1	0,1	0,24 3	0,175	1,385
1	0,3	0,25 5	0,201	0,298
1	0,6	0,17 9	0,163	0,307
1	1	0,24 5	0,266	0,373
1	3	0,27	0,721	1,06

		4		
1	6	0,53 1	1,694	1,587
1	10	0,96 3	3,261	1,297
1	15	1,25 1	3,996	1,32
5	0,01	0,66 4		0,97
5	0,1	0,35 5		0,712
5	0,3	0,36 4		0,452
5	0,6	0,30 2		0,358
5	1	0,24 2	н.о.	0,585
5	3	0,28 9		1,165
5	6	0,59 8		3,139
5	10	0,99 2		1,456
5	15	1,34 4		1,512

Аналіз клітинного циклу. В аналізі клітинного циклу використання фарбування йодидом пропідію продемонструвало посилений арешт клітинного циклу при комбінованому лікуванні з використанням сполуки 1 і ерлотинібу зі зниженням S-фази і збільшенням фази G0/G1. Результати цих досліджень представлені на фігурі 6. Ці результати вказують, що сполука 1 у комбінації з ерлотинібом викликає арешт клітинного циклу в клітин NSCLC.

Аналіз біомаркерів з використанням вестерн-блоттингу. Дані аналізів шляхів інгібування в різних типів клітин представлені на фігурах 7A і 7B. Дані вказують, що комбінація сполуки 1 і ерлотинібу продемонструвала інгібування сигнального компонента в шляху mTOR, а саме p4EBP1.

Дослідження сполуки 1 або окремо в комбінації з ерлотинібом у ксенотрансплантатах A549 і H1975 у голих мишей *in vivo*. Клітини аденокарциноми A549 або H1975 в одній клітинній суспензії імплантували в задню частину боку безтимусних голих мишей. Контрольну групу обробляли носієм, інші групи обробляли ерлотинібом при 40 мг/кг 3х на тиждень за допомогою перорального примусового годування, сполукою 1 при 5 мг/кг/добу за допомогою перорального примусового годування або комбінацією ерлотинібу при 40 мг/кг і сполуки 1 при 5 мг/кг. Для ксенотрансплантата A549 обробку починали на добу 26 після імплантації і зупиняли на добу 53, тоді як для ксенотрансплантата H1975 обробку починали на добу 17 після імплантації і закінчували на добу 30.

Як можна бачити на фіг. 8, при порівнянні з неопрацьованою контрольною групою ксенотрансплантат A549 був стійкий до обробки ерлотинібом при 40 мг/кг 3х на тиждень. Коли з ерлотинібом при 40 мг/кг 3х на тиждень комбінували сполуку 1, ріст пухлини ефективно пригнічувався. Після зупинки обробки комбінацією сполуки 1 і ерлотинібу ріст пухлини збільшувався, але зі значно меншою швидкістю порівняно з групою з обробкою одним засобом.

Як можна бачити на фіг. 9, при порівнянні з контрольною групою, ксенотрансплантат H1975 був помірно чутливий до обробки ерлотинібом при 40 мг/кг 3х на тиждень. При комбінації сполуки 1 з ерлотинібом при 40 мг/кг 3х на тиждень ріст пухлини інгібувався.

Висновки. Сполука 1 продемонструвала антипроліферативну дію в панелі ліній клітин NSCLC. У клітинах NSCLC, стійких до інгібітора тирозинкінази EGFR ерлотинібу, сполука 1 у комбінації з ерлотинібом продемонструвала синергічну антипроліферативну дію. Синергічна дія сполуки 1 і ерлотинібу також продемонстрована пригніченням росту пухлини в ксенотрансплантатах A549. Синергічну дію сполуки 1 і ерлотинібу також продемонстрували інгібуванням росту ксенотрансплантатів H1975. Виявлено, що механізм синергічної дії включає зміни арешту клітинного циклу. Аналізи інгібування шляху передачі сигналу з використанням

комбінацій лікарських засобів продемонстрували інгібування сигнальних компонентів у шляху mTOR.

6.5 КЛІНІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

Багатоцентрове відкрите дослідження інгібітора кінази mTOR сполуки 1 у комбінації з ерлотинібом або пероральним азацитидином при недрібноклітинному раку легень на пізніх стадіях фази 1b. Це являє собою багатоцентрове відкрите дослідження інгібітора кінази mTOR сполуки 1 у комбінації з ерлотинібом або пероральним азацитидином при недрібноклітинному раку легень на пізніх стадіях фази 1b.

Первинні задачі дослідження являють собою визначення безпеки і переносимості сполуки 1 при пероральному введенні в комбінації з ерлотинібом або пероральним азацитидином і визначення непереносимої дози (NTD) і максимальної переносимої дози (MTD) кожної комбінації з використанням NCI CTCAE v4; і характеристика фармакокінетики (PK) сполуки 1 і азацитидину після перорального введення у виді окремих засобів і після комбінованого лікування. Вторинні задачі дослідження являють собою оцінку дії досліджуваних лікарських засобів на біомаркери шляху mTORC1 і mTORC2 у крові і пухлині; надання інформації про попередню ефективність кожної комбінації лікарських засобів; і характеристика PK метаболіту M1 сполуки 1 після перорального введення сполуки 1 як одного засобу й у комбінації з ерлотинібом або пероральним азацитидином.

Воно являє собою клінічне дослідження сполуки 1, що вводиться перорально в комбінації з пероральним ерлотинібом або пероральним азацитидином суб'єктам з NSCLC стадій IIIB/IV, у яких закінчилася невдачею щонайменше стандартна терапія першої лінії. Воно являє собою дослідження зі збільшенням і розширенням дози фази 1b, де проводиться оцінка збільшення рівнів дозування сполуки 1 у комбінації з двома рівнями дозування ерлотинібу (група А) або двома рівнями дозування перорального азацитидину, що вводяться одночасно зі сполукою 1 (група В) або послідовно зі сполукою 1 (група С) з наступним розширенням групи для кожної комбінації при одній або декількох вибраних дозах.

У групі А когорти одержують безперервні добові дози, що збільшуються, (15 мг, 30 мг і 45 мг) сполуки 1 у капсулах одночасно щонайменше з двома різними рівнями добової дози таблеток ерлотинібу (100 мг і 150 мг) циклами по 28 днів після початкової однократної дози сполуки 1 за сім днів до першого циклу й однократної дози ерлотинібу на першу добу першого циклу.

У групі В когорти одержують безперервні добові рівні, що збільшуються, дозування сполуки 1 (15 мг, 30 мг і 45 мг) одночасно з одним або декількома рівнями дозування перорального азацитидину (200 мг або 300 мг, у вигляді двох або трьох 100 мг таблеток), що вводяться на добу з 1 по 21 кожного 28-добового циклу після початкової однократної дози сполуки 1 за сім днів до першого циклу й однократної дози перорального азацитидину на першу добу першого циклу.

У групі С когорти одержують безперервні добові рівні, що збільшуються, дозування сполуки 1 (15 мг, 30 мг, і 45 мг), що вводяться на добу з 8 по 28 після одного або декількох рівнів дозування перорального азацитидину (200 мг або 300 мг, у вигляді двох або трьох 100 мг таблеток), що вводяться на добу з 1 по 7 кожного 28-добового циклу після початкової однократної дози сполуки 1 за сім днів до першого циклу.

Для визначення початкової токсичності кожної комбінації використовували стандартну схему збільшення дози "3+3". Суб'єктів розподіляли по групах дослідження лікування на основі вибору дослідника і відкритих позицій. Когорти з 3 суб'єктів одержують досліджувані лікарські засоби з визначеними збільшеннями дози і, у випадку токсичності, що лімітує дозу, (DLT) у 1 з 3 оцінюваних суб'єктів, когорти розширюють до 6 суб'єктів.

Оцінюваного на DLT суб'єкта визначають як суб'єкта, що одержав щонайменше 20 з 27 планованих доз сполуки 1 і 21 з 28 планованих доз ерлотинібу протягом циклу 1 у групі А; що отримав щонайменше 20 з 27 планованих доз сполуки 1 і 14 з 21 планованих доз перорального азацитидину, протягом циклу 1 у групі В; що отримав щонайменше 14 з 21 планованої дози сполуки 1 і 6 з 7 планованих доз перорального азацитидину, протягом циклу 1 у групі С; що стикнувся зі зв'язаною з досліджуваним лікарським засобом DLT після одержання щонайменше однієї дози.

Суб'єктів, що не підлягають оцінці не внаслідок DLT, замінюють. Додаткових суб'єктів у когорті з будь-якою дозою можна включати за рішенням комітету з розгляду питань безпеки (SRC).

Дозу вважають NTD, коли 2 з 6 оцінюваних у когорті суб'єкти стикнулися зі зв'язаною з лікарським засобом DLT у циклі 1. MTD визначають як останній рівень дозування нижче NTD з 0 або 1 з 6 оцінюваних суб'єктів, що стикнулися з DLT протягом циклу 1. Якщо на першому рівні дозування при будь-якій комбінації спостерігають 2 з 6 DLT, за рішенням SRC можна

досліджувати комбінацію з меншою дозою. Можна досліджувати проміжну дозу сполуки 1 (дозу між NTD і останнім рівнем дозування до NTD) для точного визначення MTD комбінації.

Після завершення збільшення дози кожену групу з комбінованим лікуванням розширюють приблизно 10 додатковими оцінюваними суб'єктами. Розширення можна проводити при MTD, встановленій у фазі збільшення дози, або при альтернативному переносимому рівні дозування комбінації на основі розгляду даних безпеки, PK і PD.

Біопсія пухлини для аналізу генетичних мутацій і біомаркерів активності лікування є не обов'язковою у фазі збільшення дози, але обов'язковою у фазі розширення дози. У розширених когортах необхідні парні біопсії пухлин для оцінки активності пухлинних біомаркерів сполуки 1, ерлотинібу і/або перорального азацитидину.

Досліджувана група складається з чоловіків і жінок, 18 років або більше, зі стадією IIIB/IV NSCLC із прогресуванням захворювання щонайменше після однієї стандартної схеми лікування першої лінії. Лікування першої лінії може включати хіміотерапію або інгібітор EGFR.

Очікують, що зарахування займає приблизно 15 місяців (9 місяців для збільшення дози, 6 місяців для розширення). Очікують, що завершення активного лікування і спостереження після лікування займають додаткових 6-12 місяців.

Нижче представлені рівні дозування для аналізу в цьому дослідженні фази 1b.

Рівень дозування	Група А		Групи В і С	
	Спол. 1 (мг на добу)	Ерлотиніб (мг на добу)	Спол. 1 (мг) група В: D-7, D2-28 група С: D-7, D8-28	Пероральний азацитидин (мг) група В: D1-21 група С: D1-D7
1	15	100	15	200
2a	15	150	15	300
2b	30	100	30	200
3a	30	150	30	300
3b	45	100	45	200
4	45	150	45	300

Якщо на рівні дозування 1 виявляють неприйнятну токсичність, допустиме тільки одне зниження дози для кожного лікарського засобу: сполука 1-10 мг, ерлотиніб - 75 мг і пероральний азацитидин - 100 мг.

Рівні дозування 2a і 2b і рівнів дозування 3a і 3b мають порівнянну інтенсивність дози і їх можна провести одночасно.

Лікування проводять циклами по 28 днів. Сполуку 1 і ерлотиніб в групі А дозують щодня; в групі В пероральний азацитидин дозують одночасно з щоденною сполукою 1 протягом перших 21 з 28 днів; в групі С пероральний азацитидин дозують тільки протягом 7 днів перед дозуванням сполуки 1 окремо протягом 21 з 28 днів. Для обох фаз збільшення і розширення дози до і протягом циклу 1 для полегшення оцінки PK і PD кожного лікарського засобу окремо і в комбінації проводять невеликі модифікації схем дозування. Нижче описано введення лікарських засобів, що вивчаються:

- У групі А, В і С:

- Один тиждень (доба -7) до циклу 1, вводять однократну дозу сполуки 1 з подальшою забиранням зразків на PK і PD.

- У групі А:

- Протягом циклу 1, на добу 1 вводять одну пероральну дозу ерлотинібу. Комбіноване введення з'єднання 1 починають на доби 2 і продовжують до дня 28.

- Починаючи з циклу 2 і далі, обидва лікарських засоби починають вводити на добу 1 і продовжують до доби 28.

- У групі В:

- Протягом циклу 1, на добу 1 вводять однократну дозу перорального азацитидину. Комбіноване із сполукою 1 введення починають на добу 2. Пероральний азацитидин продовжують вводити до доби 21, а сполуку 1 до доби 28.

- Починаючи з циклу 2 і далі, обидва лікарських засоби починають вводити на добу 1. Пероральний азацитидин продовжують до доби 21, а сполуку 1 до доби 28.

- У групі С:

- Протягом всіх циклів пероральний азацитидин вводять, починаючи з доби 1 до доби 7, а сполуку 1 вводять, починаючи з доби 8 до доби 28.

Після введення першої дози на добу 1 в будь-якій когорті, суб'єктів перед тим, як може початися наступна найбільша визначена протоколом доза в когорті, спостерігають протягом щонайменше 28 днів. Збільшення дози лікарських засобів, що вивчаються, у суб'єкта протягом

циклу 1 не дозволене, але може бути допустимим в циклах після циклу 1, якщо схвалене SRC. Зниження дози і тимчасове переривання одного або обох лікарських засобів внаслідок токсичності допустиме, але зниження дози протягом циклу 1 є основою DLT.

Лікарські засоби, що вивчаються, приймають спільно приблизно в один і той же час кожний ранок. Внаслідок значної взаємодії ерлотинібу з їжею, суб'єкти в групі А повинні приймати лікарські засоби, що вивчаються, на пустий шлунок щонайменше за 1 годину до і через 2 години після їди. Такого обмеження на їду у суб'єктів, що приймають сполуку 1 або пероральний азацитидин, в групах В і С немає.

Лікування, що досліджується, можна припиняти, якщо існують свідчення прогресування захворювання, неприйнятної токсичності або в зв'язку з рішенням суб'єкта/лікаря про припинення. Суб'єкти можуть продовжувати отримувати лікарські засоби, що вивчаються, після виявлення прогресування захворювання за рішенням дослідника.

Розрахована загальна кількість суб'єктів для включення протягом збільшення дози залишає від 54 до 108 в залежності від розміру когорти. Протягом фази розширення на безпеку, PK, PD і попередню протипухлинну дію оцінюють приблизно 30 додаткових суб'єктів (10 на схему лікування).

Суб'єктів оцінюють на ефективність через кожні 2 цикли до циклу 6 і кожні 3 цикли згодом. Всіх суб'єктів, що проходять лікування, включають в аналіз ефективності. Первинним показником ефективності є швидкість реакції пухлини і тривалість життя без прогресування в кінці 4 циклів лікування. Реакцію пухлини визначає дослідник на основі критеріїв оцінки відповіді при солідних пухлинах (RECIST 1.1; Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J., et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). European J. Cancer; 2009; (45) 228-247)).

Вторинні і пошукові кінцеві точки включають оцінку біомаркерів mTOR, EGFR і перорального азацитидину в крові і/або пухлині і дослідження взаємодій PK, PD, токсичності і активності.

Показниками безпеки для цього дослідження є оцінки побічних ефектів (AE), клініко-лабораторних показників безпеки, електрокардіограм з 12 відведенням (ECG), фракції викиду лівого шлуночка (LVEF), медичні огляди, основні показники стану організму, вплив лікування, що досліджується, оцінка супутнього лікування і тестування вагітності для жінок з можливістю вагітності (FCBP).

Протягом збільшення дози прийняття оцінки як найбільшого рівня дозуванні або визнання MTD визначає SRC на основі розгляду ним всіх доступних клінічних і лабораторних даних безпеки для когорти з даною дозою.

SRC також вибирає дозу і схему для сполуки 1 в комбінації з ерлотинібом і пероральним азацитидином, що підходить для розширення когорти. Для розширення когорти можна вибирати одну або обидві схеми для сполуки 1 і перорального азацитидину. SRC регулярно продовжує розгляд даних безпеки протягом всього дослідження і при необхідності робить рекомендації про продовження дослідження і модифікації дози.

Профіль концентрація-час сполуки 1, M1, ерлотинібу і перорального азацитидину визначають на основі декількох зразків крові, що отримуються після введення лікарських засобів, що вивчаються у вигляді окремих засобів і після комбінованого лікування. Фармакокінетику (PK) сполуки 1 і азацитидину визначають після перорального введення кожного лікарського засобу у вигляді одного засобу і після комбінованого лікування (сполука 1/пероральний азацитидин) з використанням: (1) максимальної концентрації, що спостерігається в плазмі ($C_{\text{макс}}$), (2) площі під кривою концентрація-час (AUC), (3) часі до максимальної концентрації ($t_{\text{макс}}$), (4) кінцевий час напівжиття ($T_{1/2}$), (5) видимий загальний кліренс (CL/F) і (6) видимий об'єм розподілу (V_z/F).

Оцінюють дію ерлотинібу і перорального азацитидину на PK сполуки 1 і M1, а також дію сполуки 1 на PK ерлотинібу і перорального азацитидину. Системний вплив сполуки 1 після введення сполуки 1 у вигляді одного засобу і в комбінації з ерлотинібом або пероральним азацитидином корелює з безпекою, PD і результатами дії. Визначають кількість основних метаболітів сполуки I, включаючи M1, в плазмі. Характеризують PK метаболіту M1 після перорального введення сполуки I у вигляді одного засобу і в комбінації з ерлотинібом або пероральним азацитидином.

Оцінка біомаркерів включає аналіз біомаркерів шляху mTOR і інших шляхів передачі сигналу, коли можлива, в крові і пухлині після введення одного засобу і комбінованого лікування. У деяких випадках зміни кожного біомаркера визначають, порівнюючи рівні біомаркерів в зразках перед лікуванням і при лікуванні і, де можливо, проводять їх кореляцію з результатами дослідження PK і реакції пухлини протягом часу.

Проводять аналіз метилювання і стани експресії ДНК генів в крові і пухлині (коли доступно) на вихідному рівні і при лікуванні комбінацією лікарських засобів в групі В і С для дослідження потенційних прогностичних показників чутливості до комбінації сполуки 1 і перорального азацитидину і дії комбінованого лікування на метилювання і експресію ДНК.

5 Проводять секвенування генів пухлини на вихідному рівні на архівних або скринінгових біопсіях пухлини для тестування декількох геномних аномалій.

Критерії включення в дослідження являють собою: (1) чоловіки і жінки, 18 років або старше, з гістологічно або цитологічно підтвердженим недрібноклітинним раком легень стадії IIIB/IV з прогресуванням пухлини щонайменше після однієї попередньої схеми лікування (хіміотерапією або інгібітором рецептора епідермального фактора росту для захворювання на пізніх стадіях), (2) показники характеристик східної кооперативної онкологічної групи 0 або 1, (3) наступні лабораторні показники: загальна кількість нейтрофілів (ANC) $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$; гемоглобін (Hgb) $\geq 9 \text{ г/дЛ}$; тромбоцити (plt) $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$; калій в межах нормальних значень або що коректується добавками; AST/SGOT і ALT/SGPT $\leq 2,5 \times$ верхня межа норми (ULN) або $\leq 5,0 \times$ ULN, якщо присутня пухлина печінки; сироватковий білірубін $\leq 5,0 \times$ ULN; розрахунковий сироватковий кліренс креатиніну $\geq 60 \text{ мл/хв./1,73 м}^2$ з використанням рівняння Кокрофта-Голта; суб'єкти із завершеним циклом 1 на початку кожного наступного циклу повинні задовольняти наступним гематологічним критеріям: ANC $> 1,0 \times 10^9/\text{л}$ і тромбоцити $> 75 \times 10^9/\text{л}$; і якщо гематологічні критерії не задовольняються, початок прийому перорального азацитидину в подальших циклах можна затримувати протягом 7 днів для забезпечення відновлення. Якщо відновлення через 7 днів не відбувається, це вважають DLT, (4) адекватна контрацепція (якщо доречно), (5) згода на отримання архівної пухлинної тканини і (6) згоду на повторну біопсію пухлини (фаза розширення дози).

Критерії виключення з дослідження являють собою: (1) Попередні системні направлені на злویкісну пухлину лікувальні або дослідницькі лікарські засоби в межах 4 тижнів або 5 періодів напіввиведення, в залежності від того, який з них є більш коротким, (2) симптоматичні метастази в центральну нервову систему, (3) відомі гострий або хронічний панкреатит, (4) суб'єкти з стійкою діареєю або мальабсорбцією \geq NCI CTCAE ступеня 2, незважаючи на лікування, (5) порушена серцева функція або значне серцеве захворювання, включаючи будь-яке з наступного: LVEF $< 45\%$ як визначають за допомогою MUGA або ECHO; повна блокада лівої ніжки передсердно-шлуночкового пучка або двопучкова блокада; вроджений синдром подовження QT; стійкі або клінічно значущі шлуночкові аритмії; QTcF > 460 мсек при скринінговій ЕКГ (середнє з трьох реєстрацій); нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда ≤ 33 місяців до початку прийому лікарських засобів, що вивчаються; гіпертензія, що неконтролюється (артеріальний тиск $\geq 160/95$ мм рт.ст.); (6) діабет при активному лікуванні з одним з наступних: глюкоза крові при голодуванні (FBG) $> 126 \text{ мг/дл}$ ($7,0 \text{ ммоль/л}$) або HbA1c $\geq 6,5\%$, (7) відоме інфікування вірусом імунодефіциту людини, хронічна інфекція активним вірусом гепатиту В або С, (8) попереднє лікування дослідницьким подвійним інгібітором TORC1/TORC2, PI3K або АКТ, (9) порожнинна операція ≤ 2 тижнів до початку прийому лікарських засобів, що вивчаються; конкретних протипоказань для променевої терапії не потрібно. Суб'єкти повинні відновитися від будь-якої дії попереднього лікування, яка може спотворювати оцінку безпеки лікарського засобу, що досліджується, (10) вагітні або жінки, що годують грудьми. Дорослі з репродуктивним потенціалом, що не використовують дві форми контролю народжуваності, і (11) одночасна друга злویкісна пухлина в анамнезі, що вимагає постійного системного лікування.

45 У деяких варіантах здійснення пацієнти, що піддаються клінічному протоколу, що надається за цим документом, демонструють позитивну реакцію пухлини, таку як інгібування росту пухлини або зменшення розміру пухлини. У певних варіантах здійснення пацієнти, що піддаються клінічному протоколу, що надається за цим документом, після введення ефективної кількості сполуки 1 в комбінації з ефективною кількістю ерлотинібу або пероральним азацитидином досягають критеріїв оцінки відповіді при солідних пухлинах (наприклад, RECIST 1.1) повної відповіді, часткової відповіді або стабільного захворювання. У певних варіантах здійснення пацієнти, що піддаються клінічному протоколу, що надається за цим документом, демонструють збільшену тривалість життя без прогресування пухлини. У деяких варіантах здійснення пацієнти, що піддаються клінічному протоколу, що надається за цим документом, нарівні з іншими, демонструють інгібування прогресування захворювання, інгібування росту пухлини, зменшення первинної пухлини, зменшення пов'язаних з пухлиною симптомів, інгібування секретованих пухлиною факторів (включаючи секретовані пухлиною гормони, такі як гормони, що сприяють карциноїдному синдрому), затримане утворення первинної або вторинних пухлин, уповільнений розвиток первинної або вторинних пухлин, зменшене виникнення первинної або вторинних пухлин, уповільнений розвиток або знижене тяжкість

вторинних ефектів захворювання, зупинений ріст пухлини і регрес пухлини, збільшений час до прогресування (TTP), збільшену тривалість життя без прогресування (PFS) і/або збільшену загальну тривалість життя (OS).

6.6 СКЛАДИ СПОЛУКИ 1

- 5 У таблицях 7 і 8 нижче надані ілюстративні склади сполуки 1, придатні в способах за цим документом.

Таблиця 7

Інгредієнти	Кількості	
	мг	%
Сполука 1	20,0	15,3
Моногідрат лактози, NF (Fast Flo 316)	63,98	8 49,2
Мікрокристалічна целюлоза, NF (Avicel pH 102)	40,30	2 31,0
Кроскармелоза натрію, NF (Ac-Di-Sol)	3,90	0 3,00
Стеаринова кислота, NF	0,52	0,40
Стеарат магнію, NF	1,30	1,00
Всього	130,0	100
Опадрай жовтий 03K12429	4 % збільшення маси	

Таблиця 8

Інгредієнти	Кількості	
	мг	%
Сполука 1	5,0	3,80
Моногідрат лактози, NF (Fast Flo 316)	78,98	60,70
Мікрокристалічна целюлоза, NF (Avicel pH 102)	40,30	31,00
Кроскармелоза натрію, NF (Ac-Di-Sol)	3,90	3,00
Стеаринова кислота, NF	0,52	0,40
Стеарат магнію, NF	1,30	1,00
Всього	130,0	100
Опадрай II рожевий 85F94211	5,2	4 % збільшення маси

- 10 Процитований ряд посилань, описи яких повністю включені в цей документ як посилання. Варіанти здійснення, що описуються в цьому документі, не обмежені об'ємом конкретних варіантів здійснення, описаних в прикладах, які призначені як ілюстрація декількох аспектів описаних варіантів здійснення і за даним описом включені будь-які варіанти здійснення, які є функціонально еквівалентними. Фактично, в доповнення до варіантів винаходу, представленим
- 15 і описаним в цьому документі, фахівцям в даній галузі очевидні і призначені для включення в об'єм прикладеної формули винаходу різні модифікації варіантів здійснення, що описуються в цьому документі.

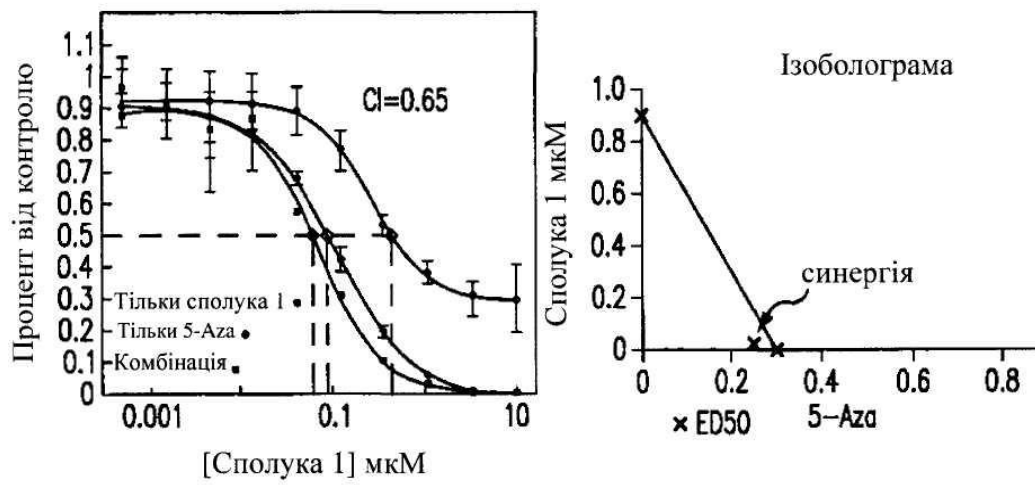
20

ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

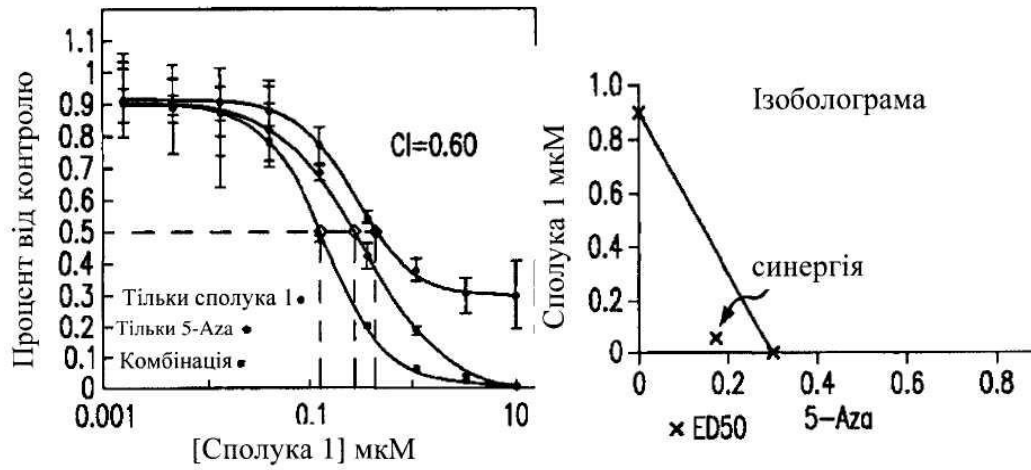
- 25 1. Спосіб лікування недрібноклітинного раку легень на пізніх стадіях, що включає введення пацієнту з недрібноклітинним раком легень на пізніх стадіях ефективної кількості інгібітора кінази TOR 7-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-1-((1г,4г)-4-метоксициклогексил)-3,4-дигідропіразино-[2,3-b]піразин-2(1H)-ону або його фармацевтично прийнятної солі, стереоізомеру або таутомеру в комбінації з ефективною кількістю ерлотинібу або азацитидину.
- 30 2. Спосіб за п. 1, що включає введення пацієнту з недрібноклітинним раком легень на пізніх стадіях інгібітора кінази TOR в комбінації з ефективною кількістю ерлотинібу.

3. Спосіб за п. 1, що включає введення пацієнту з недрібноклітинним раком легень на пізніх стадіях інгібітора кінази TOR в комбінації з ефективною кількістю азацитидину.
4. Спосіб за п. 3, де азацитидин являє собою пероральний азацитидин.
5. Спосіб оцінки (RECIST 1.1) повної відповіді, часткової відповіді або ефекту стабільного захворювання у випадку солідних пухлин у пацієнта з недрібноклітинним раком легень на пізніх стадіях, що включає введення ефективною кількості інгібітора кінази TOR 7-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-1-((1r,4r)-4-метоксициклогексил)-3,4-дигідропіразино-[2,3-b]піразин-2(1H)-ону або його фармацевтично прийнятої солі, стереоізомеру або таутомеру в комбінації з ефективною кількістю ерлотинібу або азацитидину.
- 10 6. Спосіб за п. 5, що включає введення пацієнту з недрібноклітинним раком легень на пізніх стадіях інгібітора кінази TOR в комбінації з ефективною кількістю ерлотинібу.
7. Спосіб за п. 5, що включає введення пацієнту з недрібноклітинним раком легень на пізніх стадіях інгібітора кінази TOR в комбінації з ефективною кількістю азацитидину.
8. Спосіб за п. 7, де азацитидин являє собою пероральний азацитидин.
- 15 9. Спосіб збільшення тривалості життя без прогресування пухлини у пацієнта з недрібноклітинним раком легень на пізніх стадіях, що включає введення вказаному пацієнту ефективною кількістю інгібітора кінази TOR 7-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-1-((1r,4r)-4-метоксициклогексил)-3,4-дигідропіразино-[2,3-b]піразин-2(1H)-ону або його фармацевтично прийнятної солі, стереоізомеру або таутомеру в комбінації з ефективною кількістю ерлотинібу або азацитидину.
- 20 10. Спосіб за п. 9, що включає введення пацієнту з недрібноклітинним раком легень на пізніх стадіях інгібітора кінази TOR в комбінації з ефективною кількістю ерлотинібу.
11. Спосіб за п. 9, що включає введення пацієнту з недрібноклітинним раком легень на пізніх стадіях інгібітора кінази TOR в комбінації з ефективною кількістю азацитидину.
- 25 12. Спосіб за п. 11, де азацитидин являє собою пероральний азацитидин.

Посл.М2 для Н1755 при відношенні 1:10 (сполука 1: азацитидин)

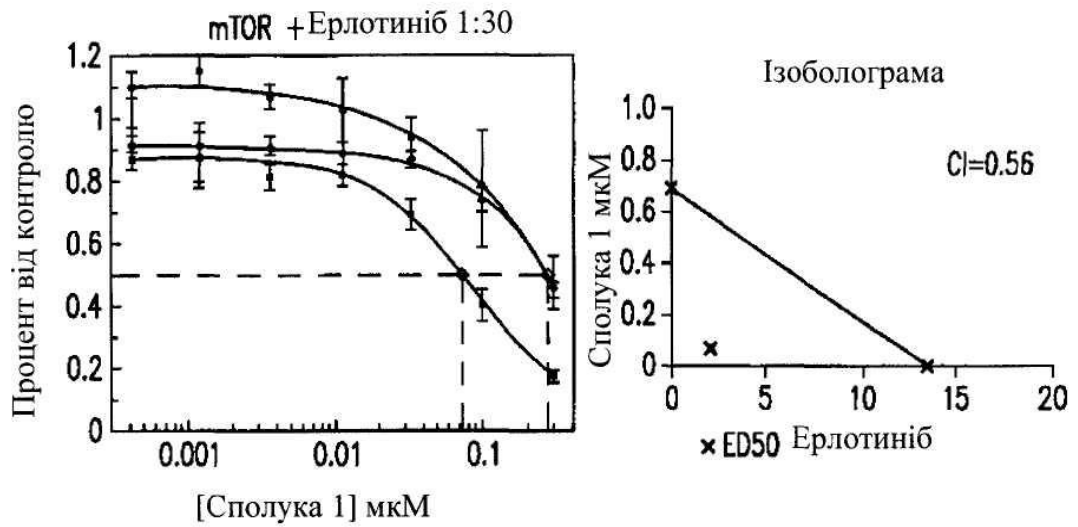


Посл.М2 для Н1755 при відношенні 1:3 (сполука 1: азацитидин)

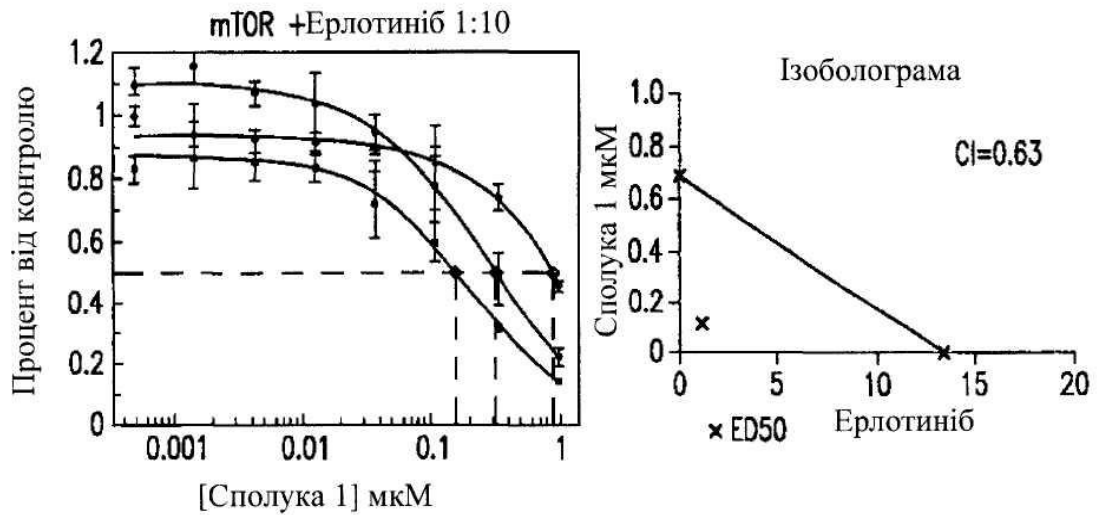


Фіг. 1

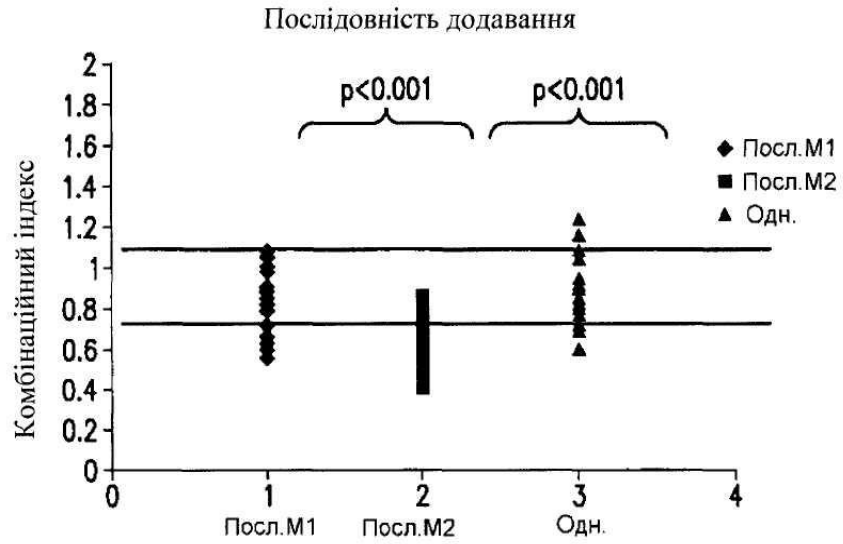
Одн. для A549 при відношенні 1:30 (сполука 1:ерлотиніб)



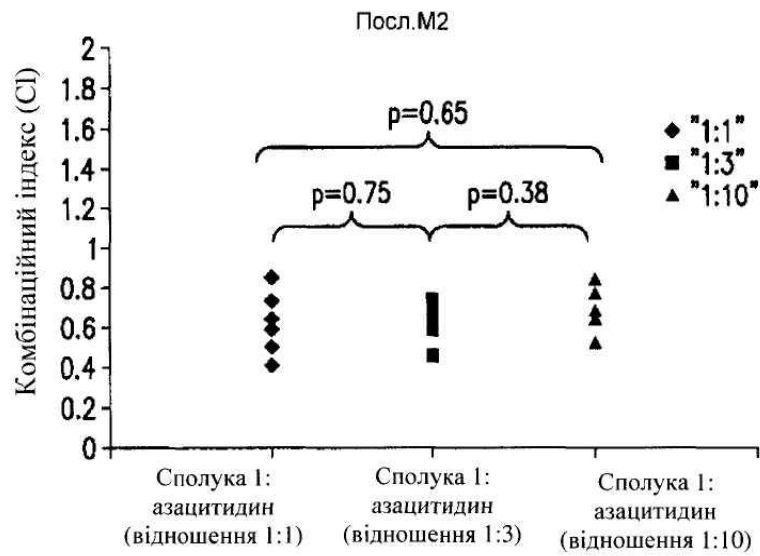
Одн. для A549 при відношенні 1:10 (сполука 1:ерлотиніб)



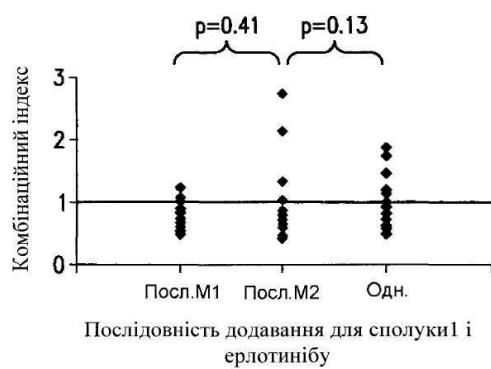
Фіг. 2



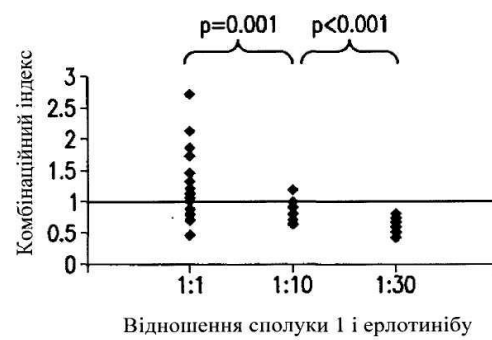
Фіг. 3А



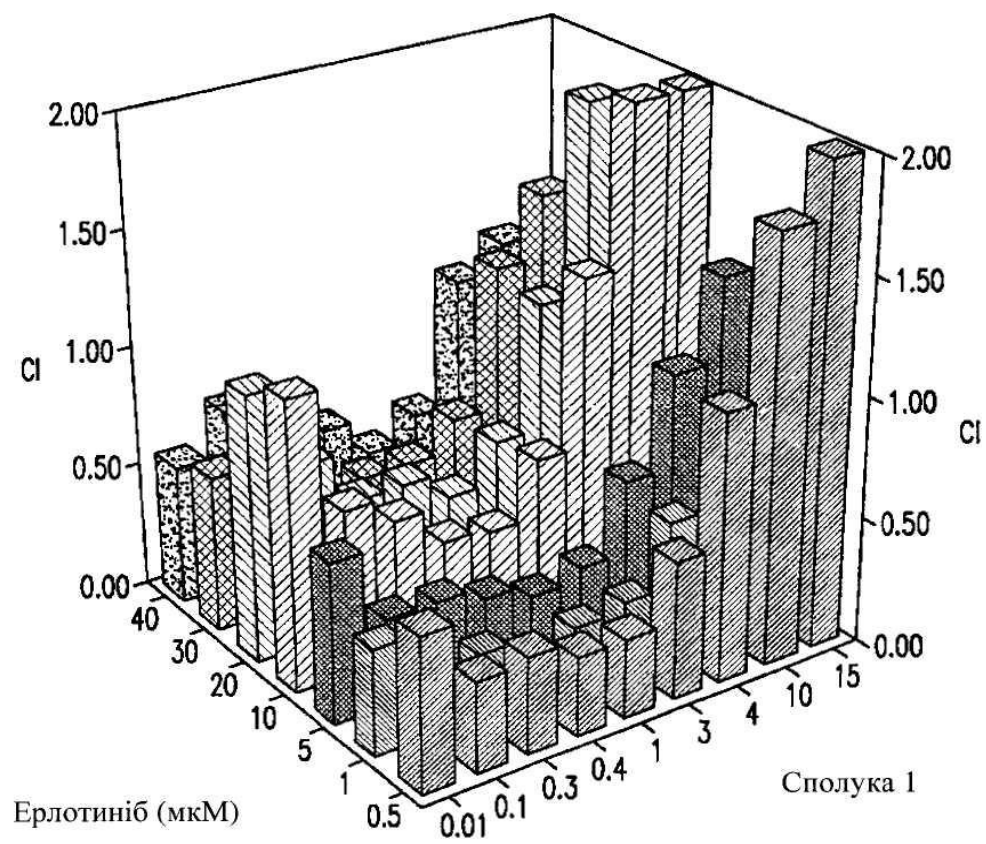
Фіг. 3В



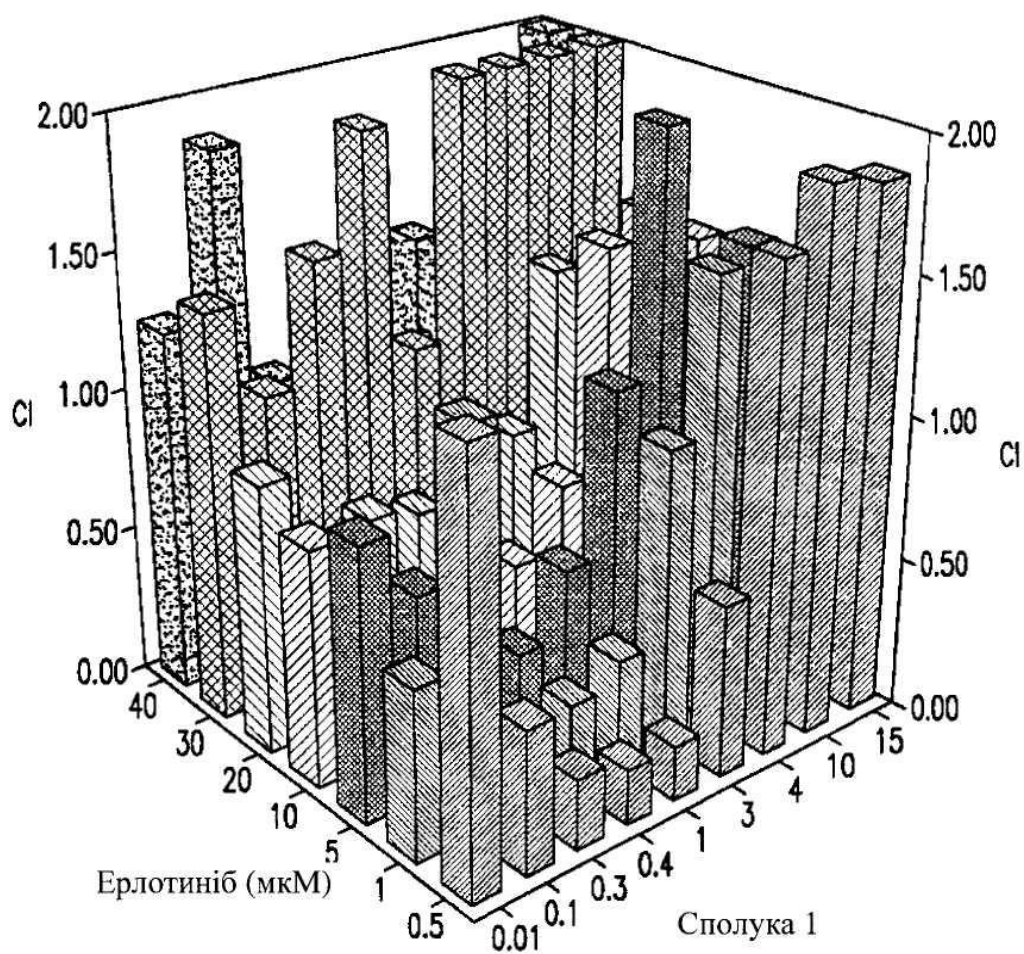
Фіг. 4А



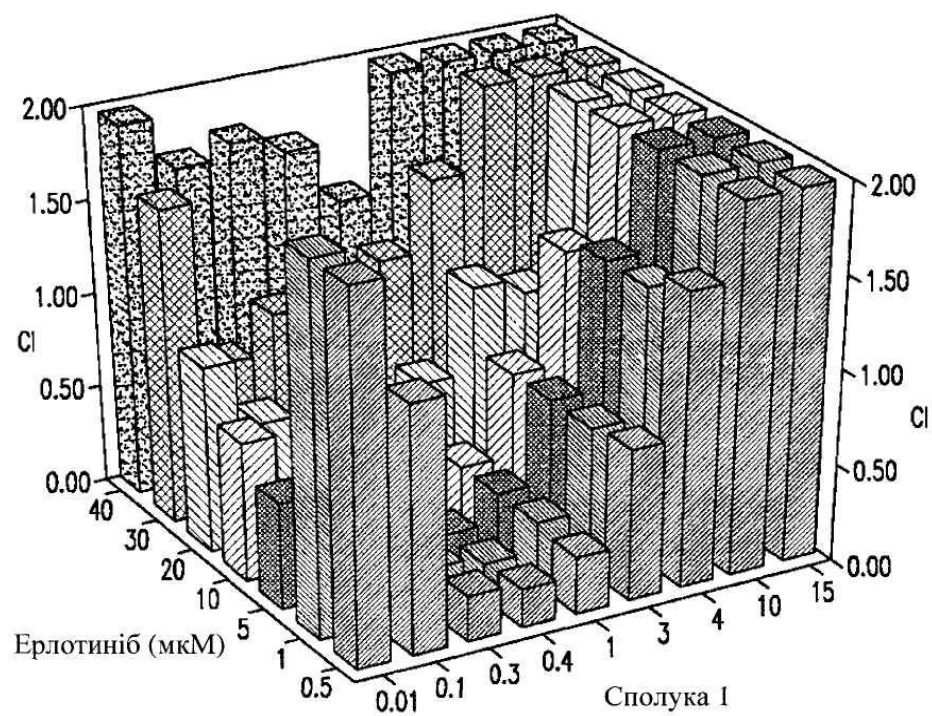
Фіг. 4В



Фіг. 5А



Фіг. 5В



Фіг. 5С

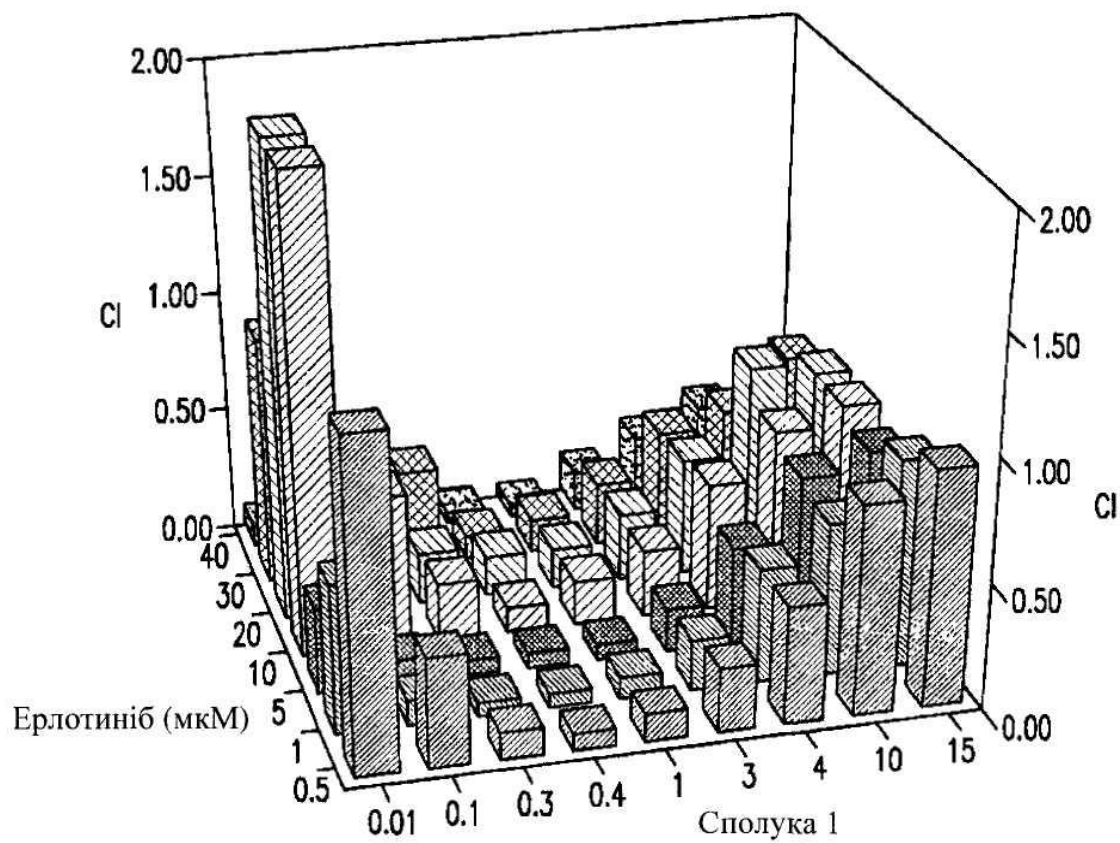
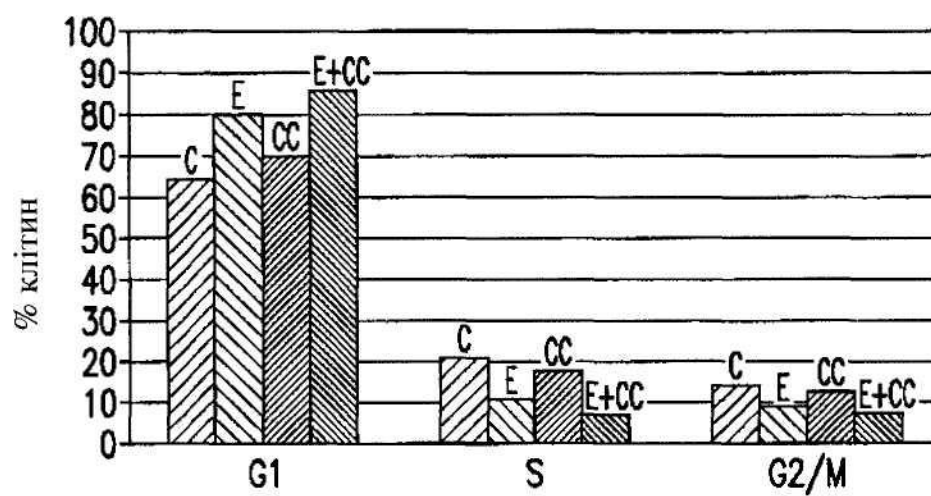
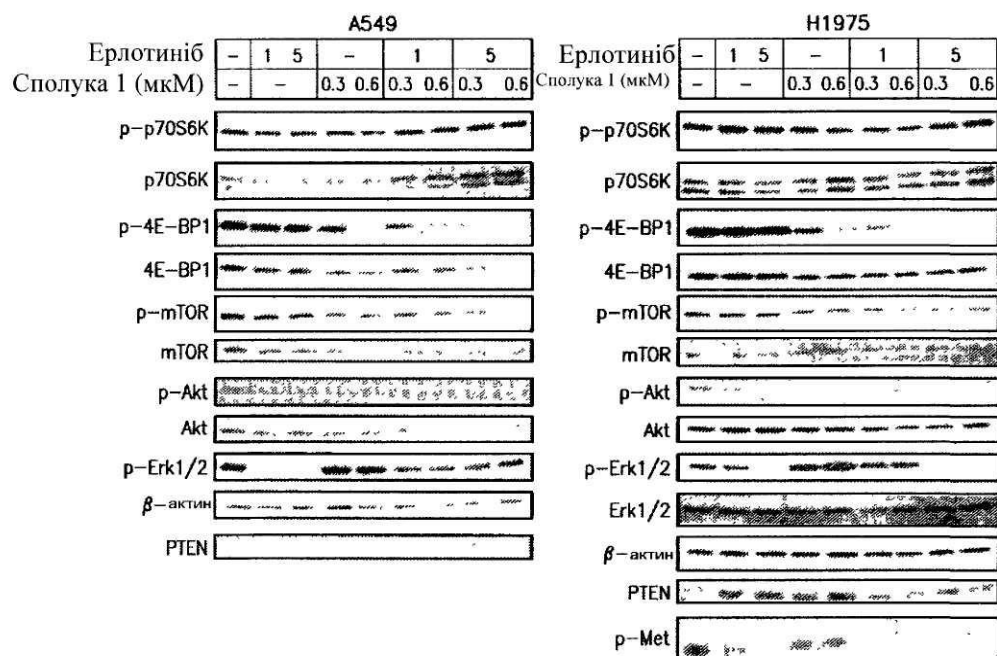


Fig. 5D



Фіг. 6



Фіг. 7А

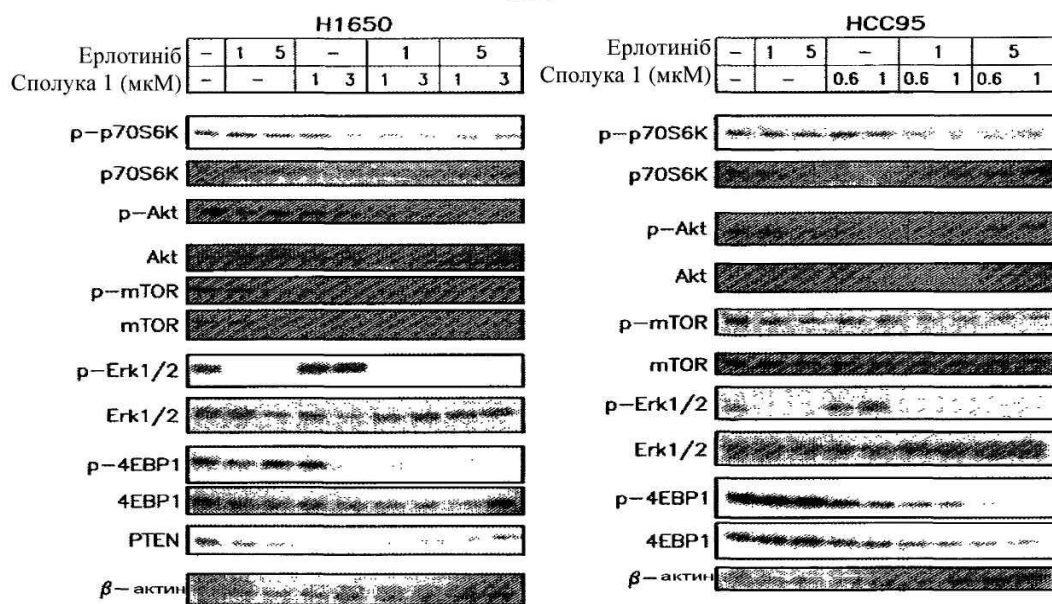
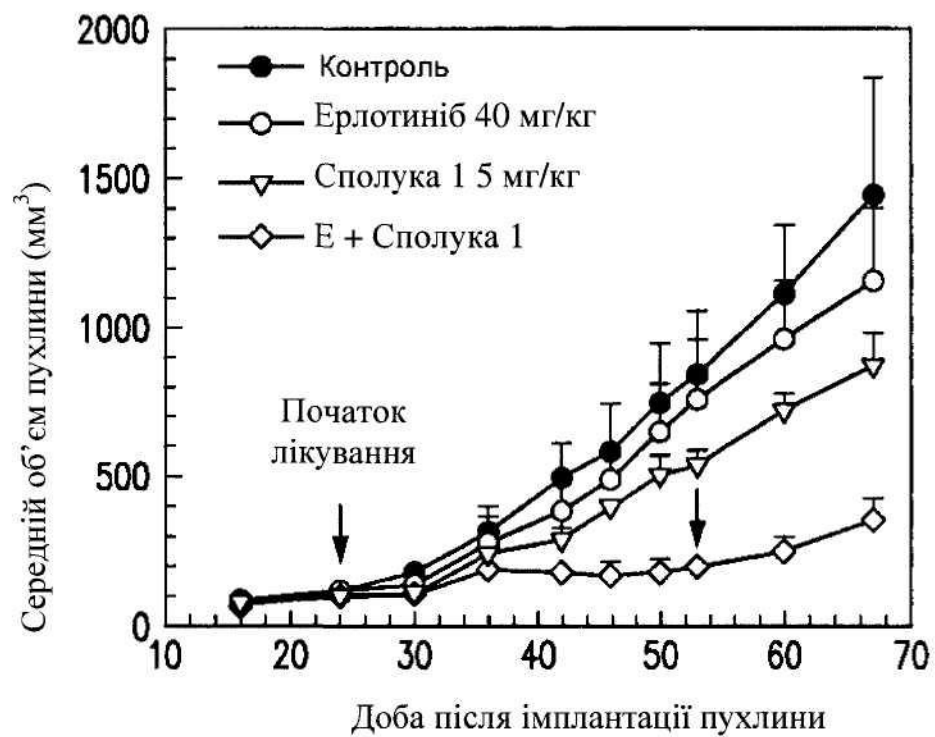
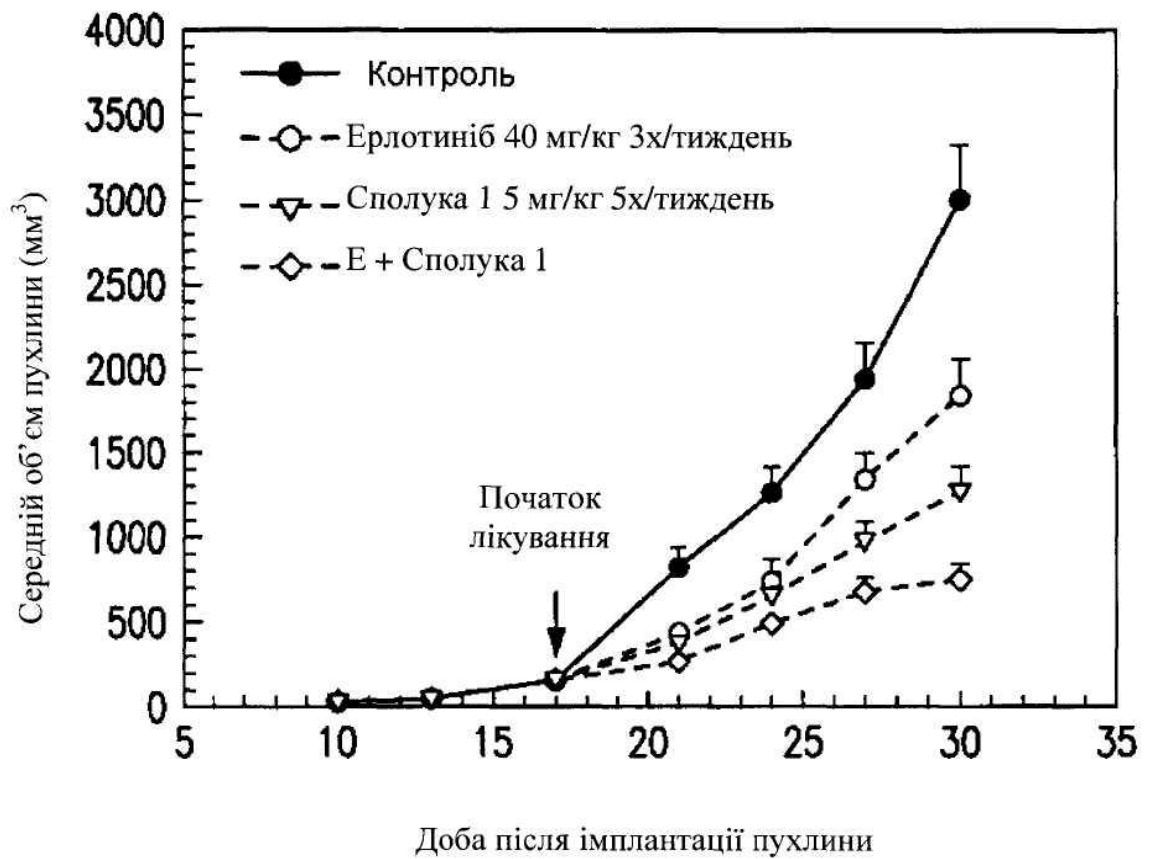


Fig. 7B



Фіг. 8



Фіг. 9

Комп'ютерна верстка І. Скворцова

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601