

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201890768 (13) A2

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2018.08.31

(22) Дата подачи заявки
2012.10.18

(51) Int. Cl. *A61K 31/4166* (2006.01)
A61K 31/4188 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)

(54) ЛЕЧЕНИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ОПУХОЛИ ИНГИБИТОРАМИ TOR-КИНАЗЫ

(31) 61/549,034; 61/591,401; 61/647,233;
61/653,436

(32) 2011.10.19; 2012.01.27; 2012.05.15;
2012.05.31

(33) US

(62) 201490814; 2012.10.18

(71) Заявитель:
СИГНАЛ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,
ЭЛЭЛСИ (US)

(72) Изобретатель:
Сюй Шуйчань, Хедж Кристен Мей,
Лопес-Хирона Антония, Рэймон
Хитер, Нарла Рама К., Чопра Раджеш
(US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) В изобретении раскрыты способы лечения или профилактики солидной опухоли, неходжкинской лимфомы или множественной миеломы у пациента, включающие введение эффективного количества ингибитора TOR-киназы пациенту, страдающему солидной опухолью, неходжкинской лимфомой или множественной миеломой.

A2

201890768

201890768

A2

ЛЕЧЕНИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ОПУХОЛИ ИНГИБИТОРАМИ TOR-КИНАЗЫ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет предварительной заявки США № 61/549034, зарегистрированной 19 октября 2011 года, испрашивает приоритет предварительной заявки США № 61/591401, зарегистрированной 27 января 2012 года, испрашивает приоритет предварительной заявки США № 61/647233, зарегистрированной 15 мая 2012 года, и испрашивает приоритет предварительной заявки США № 61/653436, зарегистрированной 31 мая 2012 года, полное содержание которых включено в настоящее описание посредством ссылки.

1. ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[0002] В настоящем описании раскрыты способы лечения или профилактики солидной опухоли, неходжкинской лимфомы или множественной миеломы у пациента, включающие введение эффективного количества ингибитора TOR-киназы пациенту, страдающему солидной опухолью, неходжкинской лимфомой или множественной миеломой.

2. ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] На протяжении более 20 лет известна связь между аномальным фосфорилированием белка и причиной или следствием заболеваний. Таким образом, протеинкиназы стали очень важной группой мишеней лекарственных средств. См. Cohen, Nature, 1:309-315 (2002). В клинической практике используют различные ингибиторы протеинкиназы для лечения широкого спектра заболеваний, таких как злокачественная опухоль и хронические воспалительные заболевания, включая диабет и инсульт. См. 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).

[0004] Протеинкиназы представляют собой большое и разнообразное семейство ферментов, которые катализируют фосфорилирование белка и играют важную роль в клеточной

сигнализации. Протеинкиназы могут оказывать положительное или отрицательное регуляторное действие, зависящее от их белка-мишени. Протеинкиназы участвуют в специфических путях передачи сигнала, которые регулируют функции клетки, включая, но, не ограничиваясь ими, такие как, метаболизм, прохождение клеточного цикла, клеточная адгезия, функция сосудов, апоптоз и ангиогенез. Нарушение функционирования клеточной сигнализации связывали со многими заболеваниями, наиболее охарактеризованные из которых включают злокачественную опухоль и диабет. Хорошо документально подтверждена регуляция передачи сигнала цитокинами и ассоциация сигнальных молекул с протоонкогенами и генами-супрессорами опухоли. Аналогично, была продемонстрирована связь диабета и родственных патологических состояний с нерегулируемыми уровнями протеинкиназ. См., например, Sridhar et al., *Pharmaceutical Research*, 17(11): 1345-1353 (2000). Вирусные инфекции и связанные с ними патологические состояния также связывали с регуляцией протеинкиназ. Parked et al., *Cell*, 101 (7): 777-787 (2000).

[0005] Вследствие того, что протеинкиназы регулируют практически каждый клеточный процесс, включая метаболизм, клеточную пролиферацию, клеточную дифференцировку и выживание клетки, они являются привлекательными мишенями для терапевтического вмешательства для различных состояний болезни. Например, подавление клеточного цикла и ангиогенез, в которых протеинкиназы играют основную роль, представляют собой клеточные процессы, ассоциированные с рядом состояний заболеваний, таких как, но, не ограничиваясь ими, злокачественная опухоль, воспалительные заболевания, аномальный ангиогенез и связанные с ним заболевания, атеросклероз, дегенерация желтого пятна, диабет, ожирение и боль.

[0006] Протеинкиназы стали привлекательными мишенями для лечения злокачественных опухолей. Fabbro et al., *Pharmacology & Therapeutics*, 93:79-98 (2002). Было сделано предположение, что вовлеченность протеинкиназ в развитие злокачественных новообразований человека может происходить путем: (1) геномной перестройки (например, BCR-ABL при хроническом миелогенном

лейкозе), (2) мутаций, приводящих к активности конститутивно активной киназы, такой как острый миелогенный лейкоз и опухоли желудочно-кишечного тракта, (3) нарушения регуляции киназной активности в результате активации онкогенов или потери функций, опухоль-супрессорных функций, таких как при злокачественных опухолях с онкогенными RAS, (4) нарушения регуляции киназной активности в результате сверхэкспрессии, как в случае EGFR, и (5) эпителиальной экспрессии факторов роста, которые могут способствовать развитию и поддержанию неопластического фенотипа. Fabbro et al., *Pharmacology & Therapeutics*, 93:79-98 (2002).

[0007] Выяснение запутанных каскадов реакций протеинкиназы и сложности взаимосвязи и взаимодействия среди различных каскадов реакций протеинкиназы и киназы и между ними подчеркивает важность разработки фармацевтических средств, способных действовать как модуляторы, регуляторы или ингибиторы протеинкиназ, которые оказывают благоприятное действие на многие киназы или многие киназные каскады реакций. Таким образом, сохраняется потребность в новых модуляторах киназы.

[0008] Белок, называемый mTOR (мишень рапамицина у млекопитающих), который также называют FRAP, RAFTI или RAPT1), представляет собой Ser/Thr протеинкиназу длиной 2549 аминокислот, для которой было показано, что она представляет собой один из наиболее важных белков в каскаде реакций mTOR/PI3K/Akt, который регулирует клеточный рост и пролиферацию. Georgakis and Younes, *Expert Rev. Anticancer Ther.*, 6(1): 131-140 (2006). mTOR существует в виде двух комплексов mTORC1 и mTORC2. В то время как mTORC1 является чувствительным к аналогам рапамицина (таким как темсиролимус или эверолимус), mTORC2, главным образом, является нечувствительным к рапамицину. Следует отметить, что рапамицин не является ингибитором TOR-киназы. Для лечения злокачественной опухоли в клинических испытаниях оценивали или оценивают несколько ингибиторов mTOR. В 2007 г. был одобрен темсиролимус для применения при почечно-клеточной карциноме и в 1999 г. был одобрен сиролимус для профилактики отторжения почечного

трансплантата. В 2009 г. был одобрен эверолимус для пациентов с почечно-клеточной карциномой, у которых отмечали прогрессирование с ингибиторами рецептора фактора роста эндотелия сосудов, в 2010 г. для субэпендимальной гигантоклеточной астроцитомы (SEGA), ассоциированной с туберозным склерозом (TS) у пациентов, которым необходима терапия, но которые не являются кандидатами для хирургического удаления, и в 2011 г. для прогрессирующих нейроэндокринных опухолей панкреатического происхождения (PNET) у пациентов с неоперабельным, местно-распространенным или метастатическим заболеванием. Сохраняется потребность в ингибиторе TOR-киназы, который ингибирует комплексы mTORC1 и mTORC2.

[0009] Цитирование или определение какого-либо ссылочного документа в разделе 2 настоящей заявки не следует рассматривать как допущение, что ссылочный документ представляет собой известный уровень техники для настоящей заявки.

3. СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0010] В настоящем описании раскрыты способы лечения или профилактики солидной опухоли, неходжкинской лимфомы или множественной миеломы, включающие введение эффективного количества ингибитора TOR-киназы пациенту, страдающему солидной опухолью, неходжкинской лимфомой или множественной миеломой.

[0011] В определенных вариантах осуществления в настоящем описании предоставлены способы получения критериев оценки ответа солидных опухолей (RECIST 1.1) полного ответа, частичного ответа или стабильного заболевания, улучшения международных экспертных критериев (IWC) для NHL, улучшения международных единых критериев ответа для множественной миеломы (IURC), улучшения оценки общего состояния согласно Восточной объединенной онкологической группе (ECOG) или улучшения оценки ответа для нейроонкологии (RANO) рабочей группы по GBM, включающие введение эффективного количества ингибитора TOR-киназы пациенту, страдающему солидной опухолью, неходжкинской лимфомой или множественной миеломой. В некоторых вариантах осуществления ингибитор TOR-киназы представляет собой соединение, как описано в настоящем описании.

[0012] Настоящие варианты осуществления будут более полно понятны посредством ссылки на подробное описание и примеры, которые предназначены для иллюстрации неограничивающих вариантов осуществления.

4. ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

4.1 ОПРЕДЕЛЕНИЯ

[0013] "Алкильная" группа представляет собой нециклический углеводород с насыщенной, частично насыщенной или ненасыщенной неразветвленной или разветвленной цепью, содержащий от 1 до 10 атомов углерода, как правило, от 1 до 8 атомов углерода, или в некоторых вариантах осуществления от 1 до 6, от 1 до 4 или от 2 до 6 атомов углерода. Характерные алкильные группы включают -метил, -этил, -н-пропил, -н-бутил, -н-пентил и -н-гексил, кроме того насыщенные разветвленные алкилы включают -изопропил, -втор-бутил, -изобутил, -трет-бутил, -изопентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 2,3-диметилбутил и т.п. Примеры ненасыщенных алкильных групп наряду с другими включают, но не ограничиваются ими, винил, аллил, $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{C}=\text{CH}$, $-\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}=\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{C}=\text{CH}$, $-\text{CH}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)$ и $-\text{CH}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_7\text{CH}_3)$. Алкильная группа может быть замещенной или незамещенной. В определенных вариантах осуществления, когда указывают, что алкильные группы, описываемые в настоящем описании, являются "замещенными", они могут быть замещены любым заместителем или заместителями, таким как заместители, которые можно найти в иллюстративных соединениях и вариантах осуществления, описываемых в настоящем описании, а также галогеном (хлором, йодом, бромом или фтором), гидроксил, алкокси, алкоксиалкил, amino, алкиламино, карбокси, нитро, циано, тиолом, тиоэфиром, имином, имидом, амидином, гуанидином, енамином, аминокарбонил, ациламино, фосфонато, фосфином, тиокарбонил, сульфонилом, сульфоном, сульфонамидом, кетоном, альдегидом, сложным эфиром, мочевиной, уретаном, оксимом, гидроксиламином, алкоксиамином, аралкоксиамином, N-оксидом, гидразином, гидразидом, гидразоном, азидом, изоцианатом, изотиоцианатом, цианатом, тиоцианатом, $\text{B}(\text{OH})_2$ или O (алкил) аминокарбонил.

[0014] "Алкенильная" группа представляет собой нециклический углеводород с неразветвленной или разветвленной цепью, содержащий от 2 до 10 атомов углерода, как правило, от 2 до 8 атомов углерода, и содержащий по меньшей мере одну двойную связь углерод-углерод. Характерные (C_2-C_8) алкенилы с неразветвленной и разветвленной цепью включают -винил, -аллил, -1-бутенил, -2-бутенил, -изобутиленил, -1-пентенил, -2-пентенил, -3-метил-1-бутенил, -2-метил-2-бутенил, -2,3-диметил-2-бутенил, -1-гексенил, -2-гексенил, -3-гексенил, -1-гептенил, -2-гептенил, -3-гептенил, -1-октенил, -2-октенил, -3-октенил и т.п. Двойная связь алкенильной группы может являться несопряженной или сопряженной с другой ненасыщенной группой. Алкенильная группа может быть незамещенной или замещенной.

[0015] "Циклоалкильная" группа представляет собой насыщенную, частично насыщенную или ненасыщенную циклическую алкильную группу от 3 до 10 атомов углерода, содержащую одно циклическое кольцо или много конденсированных колец, или циклы с внутренним мостиком, который может быть необязательно замещенным 1-3 алкильными группами. В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная группа содержит 3-8-членное кольцо, тогда как в других вариантах осуществления число атомов углерода в кольце находится в диапазоне от 3 до 5, от 3 до 6 или от 3 до 7. Такие циклоалкильные группы в качестве примера включают структуры с одним кольцом, такие как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, 1-метилциклопропил, 2-метилциклопентил, 2-метилциклооктил и т.п., или структуры со многими кольцами или с внутренним мостиком, такие как адамантил и т.п. Примеры ненасыщенных циклоалкильных групп наряду с другими включают циклогексенил, циклопентенил, циклогексадиенил, бутадиенил, пентадиенил, гексадиенил. Циклоалкильная группа может быть замещенной или незамещенной. Такие замещенные циклоалкильные группы в качестве примера включают циклогексанон и т.п.

[0016] "Арильная" группа представляет собой ароматическую карбоциклическую группу от 6 до 14 атомов углерода, содержащую одно кольцо (например, фенил) или много конденсированных колец

(например, нафтил или антрил). В некоторых вариантах осуществления арильные группы содержат 6-14 атомов углерода, а в других от 6 до 12 или даже от 6 до 10 атомов углерода в кольцевых частях групп. Конкретные арилы включают фенил, бифенил, нафтил и т.п. Арильная группа может быть замещенной или незамещенной. Фраза "арильные группы" также включают группы, содержащие конденсированные кольца, такие как конденсированные ароматические-алифатические циклические системы (например, инданил, тетрагидронафтил и т.п.).

[0017] "Гетероарильная" группа представляет собой арильную циклическую систему, содержащую от одного до четырех гетероатомов в качестве атомов кольца в гетероароматической циклической системе, где оставшиеся атомы представляют собой атомы углерода. В некоторых вариантах осуществления гетероарильные группы содержат от 5 до 6 атомов в кольце, а в других от 6 до 9 или даже от 6 до 10 атомов в кольцевых частях групп. Подходящие гетероатомы включают кислород, серу и азот. В определенных вариантах осуществления гетероарильная циклическая система является моноциклической или бициклической. Неограничивающие примеры включают, но не ограничиваются ими, группы, такие как пирролильная, пиразолильная, имидазолильная, триазолильная, тетразолильная, оксазолильная, изоксазолильная, тиазолильная, пирилолильная, пиридильная, пиридазинильная, пиримидинильная, пиразинильная, тиофенильная, бензотиофенильная, фуранильная, бензофуранильная (например, изобензофуран-1,3-диимин), индолильная, азаиндолильная (например, пирролопиридил или 1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридил), индазолильная, бензимидазолильная (например, 1Н-бензо[*d*]имидазол), имидазопиридильная (например, азабензимидазол, 3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридил или 1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридил), пиразолопиридильная, триазолопиридильная, бензотриазолильная, бензоксазолильная, бензотиазолильная, бензотиадиазолильная, изоксазолопиридильная, тианафталенильная, пуринильная, ксантинильная, аденинильная, гуанинильная, хинолинильная, изохинолинильная, тетрагидрохинолинильная, хиноксалинильная и хиназолинильная группы.

[0018] "Гетероциклил" представляет собой ароматический (также обозначаемый как гетероарил) или неароматический циклоалкил, в котором от одного до четырех атомов углерода в кольце являются независимо замещенными гетероатом из группы, состоящей из O, S и N. В некоторых вариантах осуществления гетероциклильные группы содержат от 3 до 10 членов в кольце, тогда как другие такие группы содержат от 3 до 5, от 3 до 6 или от 3 до 8 членов в кольце. Гетероциклилы также могут быть связанными с другими группами при любом атоме кольца (т.е. при любом атоме углерода или гетероатоме гетероциклического кольца). Гетероциклилалкильная группа может быть замещенной или незамещенной. Гетероциклильные группы включают ненасыщенные, частично насыщенные и насыщенные циклические системы, такие как, например, имидазолильная, имидазолинильная и имидазолдинильная группы. Фраза гетероциклил включает молекулы с конденсированным кольцом, включая такие, которые содержат конденсированные ароматические и неароматические группы, такие как, например, бензотриазолил, 2,3-дигидробензо[1,4]диоксинил, и бензо[1,3]диоксолил. Фраза также включает мостиковые полициклические циклические системы, содержащие гетероатом, такие как, но, не ограничиваясь ими, хинуклидил. Иллюстративные примеры гетероциклильной группы включают, но не ограничиваются ими, азиридилильную, азетидилильную, пирролидилильную, имидазолидилильную, пиразолидилильную, тиазолидилильную, тетрагидротиофенильную, тетрагидрофуранильную, диоксолильную, фуранильную, тиофенильную, пирролильную, пирролинильную, имидазолильную, имидазолинильную, пиразолильную, пиразолинильную, триазолильную, тетразолильную, оксазолильную, изоксазолильную, тиазолильную, тиазолинильную, изотиазолильную, тиадиазолильную, оксадиазолильную, пиперидилильную, пиперазинилильную, морфолинильную, тиоморфолинильную, тетрагидропиранильную (например, тетрагидро-2H-пиранил), тетрагидротиопиранильную, оксатиановую, диоксильную, дитианильную, пиранильную, пиридильную, пиримидилинную, пиридазинилильную, пиразинилильную, триазинилильную, дигидропиридильную, дигидродитиинилильную, дигидродитионилильную,

гомопиперазинильную, хинуклидильную, индолильную, индолинильную, изоиндолильную, азаиндолильную (пирролопиридильную), индазолильную, индолизинильную, бензотриазолильную, бензимидазолильную, бензофуранильную, бензотиофенильную, бензтиазолильную, бензоксадиазолильную, бензоксазинильную, бензодитиинильную, бензоксатиинильную, бензотиазинильную, бензоксазолильную, бензотиазолильную, бензотиадиазолильную, бензо[1,3]диоксолильную, пиразолопиридильную, имидазопиридильную (азабензимидазолильную, например, 1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридил или 1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2(3Н)онил), триазолопиридильную, изоксазолопиридильную, пуринильную, ксантинильную, аденинильную, гуанинильную, хинолинильную, изохинолинильную, хинолизинильную, хиноксалинильную, хиназолинильную, ционнолинильную, фталазинильную, нафтиридилильную, птеридинильную, тианафталенильную, дигидробензотиазинильную, дигидробензофуранильную, дигидроиндолильную, дигидробензодиоксинильную, тетрагидроиндолильную, тетрагидроиндазолильную, тетрагидробензимидазолильную, тетрагидробензотриазолильную, тетрагидропирролопиридильную, тетрагидропиразолопиридильную, тетрагидроимидазопиридильную, тетрагидротриазолопиридильную и тетрагидрохинолинильную группы. Характерные замещенные гетероциклильные группы могут являться монозамещенными или замещенными более одного раза, такими как, но, не ограничиваясь ими, пиридильная или морфолинильная группы, которые являются 2-, 3-, 4-, 5- или 6-замещенными, или двузамещенными различными заместителями, такими как перечисленные ниже заместители.

[0019] "Циклоалкилалкильная" группа представляет собой радикал формулы: -алкилциклоалкил, где алкил и циклоалкил являются такими, как определено выше. Замещенные циклоалкилалкильные группы могут быть замещенными в алкильной, циклоалкильной или алкильной и циклоалкильной частях группы. Характерные циклоалкилалкильные группы включают, но не ограничиваются ими, циклопентилметил, циклопентилэтил, циклогексилметил, циклогексилэтил и циклогексилпропил.

Характерные замещенные циклоалкилалкильные группы могут являться монозамещенными или замещенными более одного раза.

[0020] "Аралкильная" группа представляет собой радикал формулы: -алкиларил, где алкил и арил являются такими, как определено выше. Замещенные аралкильные группы могут быть замещенными в алкильной, арильной или алкильной и арильной частях группы. Характерные аралкильные группы включают, но не ограничиваются ими, бензильную и фенэтильную группы и конденсированные (циклоалкиларил)алкильные группы, такие как 4-этилинданил.

[0021] "Гетероциклилалкильная" группа представляет собой радикал формулы: -алкилгетероциклил, где алкил и гетероциклил являются такими, как определено выше. Замещенные гетероциклилалкильные группы могут являться замещенными в алкильной, гетероциклильной или алкильной и гетероциклильной частях группы. Характерные гетероциклилалкильные группы включают, но не ограничиваются ими, 4-этилморфолинил, 4-пропилморфолинил, фуран-2-илметил, фуран-3-илметил, пиридин-3-илметил, (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил, (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил, тетрагидрофуран-2-илметил, тетрагидрофуран-2-илэтил и индол-2-илпропил.

[0022] "Галоген" представляет собой фтор, хлор, бром или йод.

[0023] "Гидроксиалкильная" группа представляет собой алкильную группу, как описано выше, замещенную одной или более гидроксигруппами.

[0024] "Алкоксигруппа" представляет собой -О-(алкил), где алкил является таким, как определено выше.

[0025] "Алкоксиалкильная" группа представляет собой -(алкил)-О-(алкил), где алкил является таким, как определено выше.

[0026] "Аминогруппа" представляет собой радикал формулы: -NH₂.

[0027] "Алкиламиногруппа" представляет собой радикал формулы: -NH-алкил или -N(алкил)₂, где каждый алкил независимо представляет собой такой, как определено выше.

[0028] "Карбоксигруппа" представляет собой радикал формулы: $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$.

[0029] "Аминокарбонильная" группа представляет собой радикал формулы: $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^\#)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{R}^\#)$ или $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, где каждый $\text{R}^\#$ независимо представляет собой замещенную или незамещенную алкильную, циклоалкильную, арильную, аралкильную, гетероциклическую или гетероциклическую группу, как определено в настоящем описании.

[0030] "Ациламиногруппа" представляет собой радикал формулы: $-\text{NHC}(\text{O})(\text{R}^\#)$ или $-\text{N}(\text{алкил})\text{C}(\text{O})(\text{R}^\#)$, где каждый алкил и $\text{R}^\#$ независимо представляют собой такие, как определено выше.

[0031] "Алкилсульфониламиногруппа" представляет собой радикал формулы: $-\text{NHSO}_2(\text{R}^\#)_2$ или $-\text{N}(\text{алкил})\text{SO}_2(\text{R}^\#)$, где каждый алкил и $\text{R}^\#$ являются такими, как определено выше.

[0032] Группа "мочевины" представляет собой радикал формулы: $-\text{N}(\text{алкил})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^\#)_2$, $-\text{N}(\text{алкил})\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{R}^\#)$, $-\text{N}(\text{алкил})\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^\#)_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{R}^\#)$ или $-\text{NH}(\text{CO})\text{NHR}^\#$, где каждый алкил и $\text{R}^\#$ независимо представляют собой такие, как определено выше.

[0033] Когда указано, что группы, описываемые в настоящем описании, за исключением алкильной группы, являются "замещенными", они могут являться замещенными любым подходящим заместителем или заместителями. Иллюстративные примеры заместителей представляют собой заместители, встречающиеся в иллюстративных соединениях и вариантах осуществления, описываемых в настоящем описании, а также галоген (хлор, йод, бром или фтор), алкил, гидроксил, алкокси, алкоксиалкил, amino, алкиламино, карбокси, нитро, циано, тиол, тиоэфир, имин, имид, амидин, гуанидин, енамин, аминокарбонил, ациламино, фосфонато, фосфин, тиокарбонил, сульфонил, сульфон, сульфонамид, кетон, альдегид, сложный эфир, мочевины, уретан, оксим, гидроксилламин, алкоксиламин, аралкоксиламин, N-оксид, гидразин, гидразид, гидразон, азид, изоцианат, изотиоцианат, цианат, тиоцианат, кислород ($=\text{O}$), $\text{B}(\text{OH})_2$, $\text{O}(\text{алкил})$ аминокарбонил, циклоалкил, который может являться моноциклическим или конденсированным, или неконденсированным полициклическим (например,

циклопропилом, циклобутилом, циклопентилом или циклогексилом), или гетероциклил, который может являться моноциклическим или конденсированным, или неконденсированным полициклическим (например, пирролидилом, пиперидилом, пиперазинилом, морфолинилом или тиазинилом), моноциклический или конденсированный, или неконденсированный полициклический арил или гетероарил (например, фенил, нафтил, пирролил, индолил, фуранил, тιοфенил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, триазолил, тетразолил, пиразолил, пиридилил, хинолинил, изохинолинил, акридинил, пиразинил, пиридазинил, пиримидинил, бензимидазолил, бензотиофенил или бензофуранил) арилокси, аралкилокси, гетероциклилокси и гетероциклилалкокси.

[0034] Как используют в настоящем описании, термин "фармацевтически приемлемая соль (и)" относится к соли, получаемой из фармацевтически приемлемой нетоксической кислоты или основания, включая неорганическую кислоту и основание и органическую кислоту и основание. Подходящие фармацевтически приемлемые соли присоединения оснований ингибитора TOR-киназ включают, но не ограничиваются ими, соли металлов, получаемые из алюминия, кальция, лития, магния, калия, натрия и цинка, или органические соли, получаемые из лизина, N,N'-дибензилэтилендиамин, хлорпрокаина, холина, диэтанолamina, этилендиамин, меглумина (N-метилглюкамина) и прокаина. Подходящие нетоксические кислоты включают, но не ограничиваются ими, неорганические и органические кислоты, такие как уксусная, альгиновая, анраниловая, бензолсульфоновая, бензойная, камфорсульфоновая, лимонная, этенсульфоновая, муравьиная, фумаровая, фуранкарбоновая, галактурононовая, глюкононовая, глюкурононовая, глутаминовая, гликолевая, бромистоводородная, соляная, изетионовая, молочная, малеиновая, яблочная, миндальная, метансульфоновая, муциновая, азотная, памовая, пантотеновая, фенилуксусная, фосфорная, пропионовая, салициловая, стеариновая, янтарная, сульфаниловая, серная, винная кислота и пара-толуолсульфоновая кислота. Конкретные нетоксические кислоты включают соляную, бромистоводородную, фосфорную, серную и метансульфовую кислоты. Примеры

конкретных солей, таким образом, включают гидрохлоридные и мезилатные соли. Другие соли хорошо известны в данной области, см., например, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1990) или Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th eds., Mack Publishing, Easton PA (1995).

[0035] Как используют в настоящем описании и если не указано иное, термин "клатрат" означает ингибитор TOR-киназы или его соль в форме кристаллической решетки, которая содержит полости (например, каналы), которые содержат молекулу-гостя (например, растворитель или воду), блокированную в кристаллической решетке или кристаллической решеткой, где ингибитор TOR-киназы представляет собой молекулу-гостя.

[0036] Как используют в настоящем описании и если не указано иное, термин "сольват" означает ингибитор TOR-киназы или его соль, которая дополнительно содержит стехиометрическое или нестехиометрическое количество растворителя, связанного силами нековалентного межмолекулярного взаимодействия. В одном из вариантов осуществления сольват представляет собой гидрат.

[0037] Как используют в настоящем описании и если не указано иное, термин "гидрат" означает ингибитор TOR-киназы или его соль, которая дополнительно содержит стехиометрическое или нестехиометрическое количество воды, связанной силами нековалентного межмолекулярного взаимодействия.

[0038] Как используют в настоящем описании и если не указано иное, термин "пролекарство" означает производное ингибитора TOR-киназы, которое может подвергаться гидролизу, окислению или иным образом взаимодействовать в биологических условиях (*in vitro* или *in vivo*) с получением активного соединения, в частности ингибитора TOR-киназы. Примеры пролекарств включают, но не ограничиваются ими, производные и метаболиты ингибитора TOR-киназы, которые содержат биогидролизуемые группы, такие как биогидролизуемые амиды, биогидролизуемые сложные эфиры, биогидролизуемые карбаматы, биогидролизуемые карбонаты, биогидролизуемые уреиды и биогидролизуемые аналоги фосфатов. В определенных вариантах

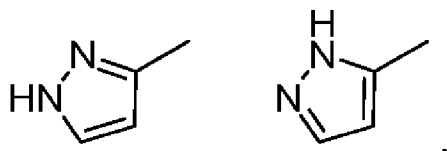
осуществления пролекарства с карбоксильной функциональной группой представляет собой сложные низшие алкильные эфиры карбоновой кислоты. Сложные карбоксилатные эфиры подходящим способом получают этерификацией любой из групп карбоновой кислоты, содержащейся в молекуле. Как правило, пролекарства можно получать хорошо известными способами, такими как способы, описанные в Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery 6th ed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley) и Design and Application of Prodrugs (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers GmH).

[0039] Как используют в настоящем описании и если не указано иное, термин "стереоизомер" или "стереоизомерно чистый" означает один стереоизомер ингибитора TOR-киназы, который по существу не содержит других стереоизомеров этого соединения. Например, стереоизомерно чистое соединение, содержащее один хиральный центр, по существу не содержит противоположный энантиомер соединения. Стереоизомерно чистое соединение, содержащее два хиральных центра, по существу не содержит другие диастереомеры соединения. Характерное стереоизомерно чистое соединение содержит более приблизительно 80% по массе одного стереоизомера соединения и менее приблизительно 20% по массе других стереоизомеров соединения, более приблизительно 90% по массе одного стереоизомера соединения и менее приблизительно 10% по массе других стереоизомеров соединения, более приблизительно 95% по массе одного стереоизомера соединения и менее приблизительно 5% по массе других стереоизомеров соединения или более приблизительно 97% по массе одного стереоизомера соединения и менее приблизительно 3% по массе других стереоизомеров соединения. Ингибиторы TOR-киназы могут содержать хиральные центры и могут существовать в виде рацематов, индивидуальных энантиомеров или диастереомеров и их смесей. Все такие изомерные формы входят в объем вариантов осуществления, описываемых в настоящем описании, включая их смеси. Использование стереоизомерно чистых форм таких ингибиторов TOR-киназы, а также использование смесей таких форм входит в объем вариантов осуществления, описываемых в настоящем

описании. Например, в способах и композициях, описываемых в настоящем описании, можно использовать смеси, содержащие эквивалентные или неэквивалентные количества энантиомеров конкретного ингибитора TOR-киназы. Эти изомеры можно получать асимметричным синтезом или разделять стандартными способами, такими как хиральные колонки или средства для хирального разделения. См., например, 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) и 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).

[0040] Также следует отметить, что ингибиторы TOR-киназы могут содержать Е- и Z-изомеры или их смесь и *цис*- и *транс*-изомеры или их смесь. В определенных вариантах осуществления ингибиторы TOR-киназы выделяют в виде *цис*- и *транс*-изомера. В других вариантах осуществления ингибиторы TOR-киназы представляют собой смесь *цис*- и *транс*-изомеров.

[0041] "Таутомеры" относятся к изомерным формам соединения, которые находятся в равновесном состоянии друг с другом. Концентрации изомерных форм зависят от среды, в которой соединение встречается, и могут являться различными в зависимости, например, от того, является ли соединение твердым веществом или находится в органическом или водном растворе. Например, в водном растворе пиразолы могут образовывать следующие ниже изомерные формы, которые обозначают как таутомеры друг друга:



[0042] Как легко поймет специалист в данной области, широкий диапазон функциональных группы и других структур могут проявлять таутомерию, и все таутомеры ингибиторов TOR-киназы

входят в объем настоящего изобретения.

[0043] Также следует отметить, что ингибиторы TOR-киназы могут содержать не встречающиеся в природе количественные отношения изотопов атомов при одном или более атомов. Например, соединения можно радиоактивно метить радиоактивными изотопами, такими как, например, тритий (^3H), йод-125 (^{125}I), сера-35 (^{35}S) или углерод-14 (^{14}C), или можно изотопно обогащать, такими как дейтерий (^2H), углерод-13 (^{13}C) или азот-15 (^{15}N). Как используют в настоящем описании, "изотополог" представляет собой изотопно-обогащенное соединение. Термин "изотопно-обогащенный" относится к атому с изотопным составом, отличным от природного изотопного состава такого атома. "Изотопно-обогащенный" также может относиться к соединению, содержащему по меньшей мере один атом с изотопным составом, отличным от природного изотопного состава такого атома. Термин "изотопный состав" относится к количеству каждого содержащегося изотопа для данного атома. Радиоактивно меченые и изотопно-обогащенные соединения являются пригодными в качестве терапевтических средств, например, терапевтических средств для злокачественной опухоли и воспаления, реагентов для исследований, например, реагентов для анализа связывания, и диагностических средств, например, средств визуализации *in vivo*. Предполагают, что все изотопные варианты ингибиторов TOR-киназы, как описано в настоящем описании, не независимо от того, радиоактивные или нерадиоактивные, входят в объем вариантов осуществления, предоставленных в настоящем описании. Некоторые варианты осуществления относятся к изотопологам ингибиторов TOR-киназы, например, изотопологи представляют собой обогащенные дейтерием, углеродом-13 или азотом-15 ингибиторы TOR-киназы.

[0044] "Прогрессирующая солидная опухоль", как используют в настоящем описании, означает солидную опухоль, которая распространилась местно или метастазировала или распространилась в другую часть организма.

[0045] "Лечение", как используют в настоящем описании, означает полное или частичное снятие симптомов, ассоциированных с нарушением или заболеванием (например, солидной опухолью

(например, нейроэндокринной опухолью, немелкоклеточным раком легких, мультиформной глиобластомой, печечно-клеточной карциномой, раком молочной железы, колоректальным раком, раком слюнных желез, раком поджелудочной железы, аденокистозным раком или злокачественной опухолью надпочечников), неходжкинской лимфомой или множественной миеломой), или замедление или остановка дальнейшего прогрессирования или усугубления таких симптомов. В другом варианте осуществления солидная опухоль представляет собой рак пищевода, рак почки, лейомиосаркому или параганглиому.

[0046] "Профилактика", как используют в настоящем описании, означает предотвращение полностью или частично начала, частоты возникновения или распространения заболевания или нарушения (например, солидной опухоли (например, нейроэндокринной опухоли, немелкоклеточного рака легких, мультиформной глиобластомы, печечно-клеточной карциномы, рака молочной железы, колоректального рака, рака слюнных желез, рака поджелудочной железы, аденокистозного рака или злокачественной опухоли надпочечников), неходжкинской лимфомы или множественной миеломы), или их симптома. В другом варианте осуществления солидная опухоль представляет собой рак пищевода, злокачественную опухоль почки, лейомиосаркому или параганглиому.

[0047] Термин "эффективное количество" применительно к ингибитору TOR-киназы означает количество, способное полностью или частично ослаблять симптомы, ассоциированные с солидной опухолью (например, нейроэндокринной опухолью, немелкоклеточным раком легких, мультиформной глиобластомой, печечно-клеточной карциномой, раком молочной железы, колоректальным раком, раком слюнных желез, раком поджелудочной железы, аденокистозным раком или злокачественной опухолью надпочечников), неходжкинской лимфомой или множественной миеломой, или замедлять или останавливать дальнейшее прогрессирование или усугубление таких симптомов, или обеспечивать лечение или профилактику солидной опухоли (например, нейроэндокринной опухоли, немелкоклеточного рака легких, мультиформной глиобластомы, печечно-клеточной

карциномы, рака молочной железы, колоректального рака, рака слюнных желез, рака поджелудочной железы, аденокистозного рака или злокачественной опухоли надпочечников), неходжкинской лимфомы или множественной миеломы у индивидуума, страдающего или подвергающегося риску развития солидной опухоли, неходжкинской лимфомы или множественной миеломы. В другом варианте осуществления солидная опухоль представляет собой рак пищевода, злокачественную опухоль почки, лейомиосаркому или параганглиому. Эффективное количество ингибитора TOR-киназы, например, в фармацевтической композиции, может находиться на уровне, который оказывает желаемое действие, например, приблизительно от 0,005 мг/кг массы тела индивидуума приблизительно до 100 мг/кг массы тела пациента, в единице дозирования для перорального и парентерального введения. Как будет понятно специалистам в данной области, предполагают, что эффективное количество ингибитора TOR-киназы, описываемого в настоящем описании, может изменяться в зависимости от тяжести симптома, подлежащего лечению.

[0048] Термины "пациент" и "индивидуум", как используют в настоящем описании, включает животное, включая, но, не ограничиваясь ими, животное, такое как корова, обезьяна, лошадь, овца, свинья, курица, индейка, перепел, кошка, собака, мышь, крыса, кролик или морская свинка, в одном из вариантов осуществления млекопитающее, в другом варианте осуществления человека. В одном из вариантов осуществления "пациент" или "индивидуум" представляет собой человека, страдающего солидной опухолью, неходжкинской лимфомой или множественной миеломой. В одном из вариантов осуществления пациент представляет собой человека, страдающего гистологически и цитологически подтвержденной прогрессирующей неходжкинской лимфомой, множественной миеломой или прогрессирующими неоперабельными солидными опухолями, включая индивидуумов, у которых отмечают прогрессирование при (или которые неспособны переносить) стандартной противоопухолевой терапии, или для которых не существует стандартной противоопухолевой терапии. В одном из вариантов осуществления "пациент" или "индивидуум" представляет

собой пациента, страдающего раком молочной железы, который ранее подвергался мастэктомии или который ранее получал один или более следующих ниже видов терапии: химиотерапию (включая дополнительную химиотерапию (AC)) (например, доксорубицином, амрубицином, циклофосфамидом, винорелбином, метотрексатом или 5-фторурацилом), терапию таксанами (например, доцетакселом или паклитакселом), терапию модуляторами ER-рецепторов (например, тамоксифеном или фулвестрантом), терапию агонистом гонадотропин-высвобождающего гормона (GnRH) (например, Lupron®), терапию антител, направленным к рецептору HER2/neu (например, трастузумабом), терапию ингибитором фактора роста эндотелия сосудов А (например, бевацизумабом), терапию ингибитором ароматазы (например, анастразолом, летрозолом или экземестаном), терапию mAb против IGFR, терапию ингибитором PI3K, терапию гемцитабином, терапию ингибитором Мек, терапию ингибитором cMet (например, ARC197), терапию ингибитором PI3K/mTor (например, XL765), терапию капецитабином или дистанционную лучевую терапию всей молочной железы (WB XRT).

[0049] В отношении солидной опухоли (например, нейроэндокринной опухоли, немелкоклеточного рака легких, мультиформной глиобластомы, печеночно-клеточной карциномы, рака молочной железы, колоректального рака, рака слюнных желез, рака поджелудочной железы, аденокистозного рака или злокачественной опухоли надпочечников), неходжкинской лимфомы или множественной миеломы лечение можно оценивать наряду с другими по ингибированию или замедлению прогрессирования заболевания, ингибированию роста опухоли, уменьшению или регрессии первичной и/или вторичной опухоли(ей), ослаблению, связанных с опухолью симптомов, улучшению качества жизни, ингибированию секретируемых опухолью факторов (включая секретируемые опухолью гормоны, такие как гормоны, которые способствуют карциноидному синдрому), снижению маркеров эндокринных гормонов, (например, хромогранина, гастрина, серотонина и/или глюкагона), позднему появлению или рецидиву первичной и/или вторичной опухоли(ей), замедленному развитию первичной и/или вторичной опухоли(ей), сниженной частоте появления первичной и/или вторичной

опухоли(ей), замедленной или уменьшенной тяжести вторичные последствия заболевания, блокированному рост опухоли и/или регрессии опухолей, увеличенному времени до прогрессирования (ТТР), увеличенной выживаемости без прогрессирования (PFS), увеличенной общей выживаемости (OS). OS, как используют в настоящем описании, означает период времени от момента рандомизации до смерти по любой причине, и ее измеряют в популяция всех пациентов, участвующих в лечении. ТТР, как используют в настоящем описании, означает период времени от момента рандомизации до объективного прогрессирования опухоли, ТТР не включает смертность. Как используют в настоящем описании, PFS означает период времени от момента рандомизации до объективного прогрессирования опухоли или смерти. В одном из вариантов осуществления показатели PFS количественно оценивают с использованием оценок Каплана-Мейера. В другом варианте осуществления солидная опухоль представляет собой рак пищевода, рак почки, лейомиосаркому или параганглиому.

[0050] В определенных вариантах осуществления лечение солидных опухолей можно оценивать посредством критериев оценки ответа солидных опухолей (RECIST 1.1) (см. Thereasse P. et al., New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors. J. of the National Cancer Institute, 2000, (92) 205-216 и 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). Все ответы для всех возможных комбинаций ответов опухолей в целевой и нецелевом очагах с появлением новых очагов или без них являются таким, как указано ниже:

Целевые очаги	Нецелевые очаги	Новые очаги	Общий ответ
CR	CR	нет	CR
CR	неполный ответ/SD	нет	PR
PR	не-PD	нет	PR
SD	не-PD	нет	SD
PD	любые	да или нет	PD

любые	PD	да или нет	PD
любые	любые	да	PD

CR = полный ответ; PR = частичный ответ; SD = стабильное заболевание; и PD = прогрессирующее заболевание.

[0051] В отношении оценки целевых очагов полный ответ (CR) представляет собой исчезновение всех целевых очагов, частичный ответ (PR) представляет собой по меньшей мере 30% снижение суммы наибольшего диаметра целевых очагов, принимая в качестве эталонной величины исходную сумму наибольшего диаметра, прогрессирующее заболевание (PD) представляет собой по меньшей мере 20% увеличение суммы наибольшего диаметра целевых очагов, принимая в качестве эталонной величины наименьшую сумму наибольшего диаметра, зарегистрированного после начала лечения, или появление одного или более новых опухолевых очагов, и стабильное заболевание (SD) представляет собой как отсутствие достаточного уменьшения размера для того, чтобы квалифицировать как частичный ответ, так и достаточного увеличения, чтобы квалифицировать как прогрессирующее заболевание, принимая в качестве эталонной величины наименьшую сумму наибольшего диаметра после начала лечения.

[0052] В отношении оценки нецелевых очагов полный ответ (CR) представляет собой исчезновение всех нецелевых очагов и нормализацию уровня опухолевых маркеров; неполный ответ/стабильное заболевание (SD) представляет собой персистирование одного или более нецелевых очагов и/или сохранение уровня опухолевых маркеров выше нормальных границ, и прогрессирующее заболевание (PD) представляет собой появление одного или более новых опухолевых очагов и/или однозначное прогрессирование существующих нецелевых очагов.

[0053] В определенных вариантах осуществления лечение лимфомы можно оценивать по международным экспертным критериям (IWC) для неходжкинской лимфомы (NHL) (см. Cheson B.D., Pfistner B., Juweid M.E. et. al., Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma, J. Clin. Oncol, 2007, (25) 579-586) с использованием определений ответа и конечной точки, как

представлено ниже:

Ответ	Определение	Массы узлов	Селезенка , печень	Костный мозг
CR	Исчезновение всех признаков заболевания	(a) FDG-специфические или PET-положительные до начала терапии; допускают массу любого размера, если PET отрицательный; (b) Изменяющиеся FDG-специфические или PET-отрицательные; ремиссия до нормального размера на СТ	Не пальпируемые, узлы исчезают	При повторной биопсии осветленный инфильтрат; если невозможно определить по морфологии, иммуногистохимия должна быть отрицательной
PR	Ремиссия измеряемого заболевания и отсутствие новых участков	≥50% снижение SPD до 6 наиболее крупных преобладающих масс; отсутствие увеличения размера других узлов (a) FDG-специфические или PET-положительные до терапии; один или более PET-положительных ранее пораженного участка (b) Изменяющиеся FDG-специфические или PET-отрицательные; ремиссия на СТ	≥50% снижение SPD узлов (для одного узла наибольшего поперечного диаметра); отсутствие увеличения размера печени или селезенки	Не имеет значения, если положительный до терапии; необходимо определять тип клеток
SD	Невозможность получить CR/PR или PD	(a) FDG-специфические или PET-положительные до терапии; PET-положительные на установленных ранее		

		участках заболевания и отсутствие новых участков на СТ или PET (b) Изменяющиеся FDG-специфические или PET- отрицательные; отсутствие изменения размера установленных ранее очагов на СТ		
PD или реци- диви- рующее забо- лева- ние	Любой новый очаг или повышение на ≥50% ранее пораженных участков от нижней границы	Появление нового очага(ов) ≥1,5 см по любой оси, ≥50% увеличение SPD более одного узла, или ≥50% увеличение наибольшего диаметра ранее идентифицированного узла ≥1 см по малой оси. Очаги повреждения PET-положительные, если FDG- специфическая лимфома или PET- положительные до терапии	≥50% увеличение от нижней границы в SPD любых ранее установленных очагов опухоли	Новое или рецидиви- рующее поражение

[0054] Сокращенные обозначения: CR, полная ремиссия; FDG, [¹⁸F]фтордезоксиглюкоза; PET, позитронно-эмиссионная томография; CT, компьютерная томография; PR, частичная ремиссия; SPD, сумма произведений диаметров; SD, стабильное заболевание; PD, прогрессирующее заболевание.

Конечная точка	Пациенты	Определение	Измеряемая от
Первичная			
Общая выживаемость	Все	Смерть в результате любой причины	Включение в исследование
Выживаемость без прогрессирования	Все	Прогрессирование заболевания или смерть в результате любой причины	Включение в исследование
Вторичная			
Бессобытийная выживаемость	Все	Неудачное лечение или смерть в результате любой причины	Включение в исследование
Период времени до прогрессирования	Все в CR	Период времени до прогрессирования или смерть в результате лимфомы	Включение в исследование
Выживаемость без признаков заболевания	В CR или PR все	Период времени до рецидива или смерть в результате лимфомы или острой токсичности лечения	Документирование ответа
Продолжительность ответа	Все	Период времени до рецидива или прогрессирования	Документирование ответа
Лимфома-специфическая выживаемость	Все	Период времени до смерти в результате лимфомы	Включение в исследование
Период времени до следующего лечения		Период времени до нового лечения	Конец первичного лечения

Сокращенные обозначения CR: полная ремиссия; PR: частичная ремиссия

[0055] В одном из вариантов осуществления конечная точка для лимфомы представляет собой доказательство клинического преимущества. Клиническое преимущество может отражать улучшение качества жизни или уменьшение у пациента симптомов, потребности в переливании крови, частых инфекций или других параметров. В качестве такой конечной точки также можно использовать период времени до повторного появления или прогрессирования связанных с лимфомой симптомов.

[0056] В определенных вариантах осуществления лечение множественной миеломы можно оценивать по международным единым критериям ответа для множественной миеломы (IURC) (см. Durie B.G.M., Harousseau J-L., Miguel J.S. et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*, 2006, (10) 10: 1-7) с использованием определений ответа и конечной точки, как представлено ниже:

Подкатегория ответа	Критерии ответа ^a
sCR	CR, как определено ниже плюс нормальное отношение FLC и отсутствие клональных клеток в костном мозге ^b при иммуногистохимии или иммунофлуоресценции ^c
CR	Отрицательная иммунофиксация в сыворотке и моче и исчезновение какой-либо мягкотканной плазмоцитомы и <5% плазматических клеток в костном мозге ^b
VGPR	Детектируемый иммунофиксацией М-белок в сыворотке и моче, но не электрофорезом или 90% или более снижение уровня М-белка в сыворотке плюс уровня М-белка в моче <100 мг за 24 часа
PR	≥50% снижение уровня М-белка в сыворотке и снижение в течение 24 часов уровня М-белка в моче на ≥90% или до <200 мг за 24 часа. Если невозможно измерить М-белок в сыворотке и моче^d, то вместо критериев М-белка необходимым является ≥50% уменьшение разницы между уровнями вовлеченным и невовлеченным уровнем FLC. Если невозможно измерить М-белок в сыворотке и моче, и для анализа свободных

	легких цепей в сыворотке также невозможно провести измерения, вместо М-белка необходимым является $\geq 50\%$ уменьшение плазматических клеток, при условии, что исходные уровни процентного содержания плазматических клеток в костном мозге составляли $>30\%$. В дополнение к перечисленным выше критериям, если они находятся на фоновом уровне, необходимым является $\geq 50\%$ уменьшение размера мягкотканной плазмоцитомы.
SD (не рекомендуется для применения в качестве показателя ответа; стабильность заболевания лучше всего описывать посредством предоставления времени для оценок прогрессирования)	Не существует подходящих критериев для CR, VGPR, PR или прогрессирующего заболевания.

[0057] Сокращенные обозначения: CR, полный ответ; FLC, свободная легкая цепь; PR, частичный ответ; SD, стабильное заболевание; sCR, строгий полный ответ; VGPR, очень хороший частичный ответ; ^aдля всех категорий ответов необходимо проведение двух последовательных оценок в любой момент времени до назначения любой новой терапии; для всех категорий также необходимым является отсутствие известного доказательства прогрессирования или новых повреждений кости в случае проведения рентгенографических исследований. Рентгенографические исследований не требуются, чтобы соответствовать этим критериям ответа; ^bне требуется

подтверждения повторной биопсии костного мозга; наличие/отсутствие клональных клеток основано на соотношении к/λ. Для определения аномального соотношения к/λ иммуногистохимией и/или иммунофлуоресценцией необходимо как минимум 100 плазматических клеток для анализа. Аномальное соотношение, отражающее наличие аномального клона, представляет собой к/λ $>4:1$ или $<1:2$. Измеряемое заболевание, определяемое по меньшей мере посредством одного следующих ниже измерений: плазматические клетки костного мозга $\geq 30\%$; уровень М-белка в сыворотке ≥ 1 г/дл (≥ 10 мг/л) [10 г/л]; уровень М-белка в моче ≥ 200 мг/24 час; анализ FLC в сыворотке: уровень вовлеченного уровня FLC ≥ 10 мг/дл (>100 мг/л), при условии, что соотношение FLC в сыворотке является аномальным.

[0058] Способы, допущения и определения, описанные ниже, представляют собой руководство для обеспечения рекомендаций рабочей группы по оценкам ответов для нейроонкологии (RANO) в отношении критериев ответа для глиом высокой степени злокачественности (Wen P., Macdonald D.R., Reardon, D.A. et al., Updated response assessment criteria for highgrade gliomas: Response assessment in neuro-oncology working group. J. Clin. Oncol., 2010, 28: 1963-1972). Первичные модификации критериев RANO для критериев ответов в определенные моменты времени (TPR) могут включать добавление оперативных допущений для определения изменений дозы глюкокортикоидов и устранения компонента клинического ухудшения у индивидуума для концентрирования на объективных рентгенологических оценках. Исходное MPT сканирование определяют как оценку, проводимую в конце постоперационного периода покоя до возобновления лечения соединением. MPT исходного уровня используют в качестве референсного показания для оценки полного ответа (CR) и частичного ответа (PR). Таким образом, наименьшая SPD (сумма произведений перпендикулярных диаметров), получаемая при исходной или при последующих оценках, обозначает нижнюю границу оценки, и ее используют в качестве референсной величины для определения прогрессирования. За 5 суток до любого определяемого протоколом MPT сканирования индивидуумы не

получают глюкокортикоиды или получают стабильную дозу глюкокортикоидов. Стабильная доза определяется как аналогичная суточная доза в течение 5 последовательных суток, предшествующих МРТ сканированию. В случае, когда предписанную дозу глюкокортикоидов изменяют за 5 суток до сканирования исходного уровня, необходимо новое исходное сканирование с глюкокортикоидом с использованием подходящих критериев, описанных выше. Используют следующие ниже определения.

[0059] Измеряемые очаги повреждения. Измеряемые очаги повреждения представляют собой накапливающие контрастное вещество очаги повреждения, которые можно измерять в двухмерном режиме. Измерение состоит из максимального диаметра накапливающей контрастное вещество опухоли (также известного как наибольший диаметр, LD). Наибольший перпендикулярный диаметр измеряют на том же самом изображении. Перекрытие двухмерных измерений должно перекрываться, и вычисляют произведение этих диаметров.

[0060] Минимальный диаметр. T1-взвешенное изображение, в котором участки составляют 5 мм с шагом 1 мм. Минимальный LD измеряемого очага устанавливают как 5 мм на 5 мм. Наибольшие диаметры могут являться необходимыми для включения и/или обозначения как целевые очаги. После определения исходного уровня целевые очаги, которые становятся меньше, чем минимальная величина, необходимая для измерения, или становятся больше не поддающимися двухмерному измерению, регистрируют как значение по умолчанию 5 мм для каждого диаметра менее 5 мм. Очаги, которые исчезают, регистрируют как 0 мм на 0 мм.

[0061] Многофокусные очаги. Очаги, которые считают многофокусными (в противоположность неразрывным), представляют собой очаги, где нормальная ткань головного мозга находится между двумя (или более) очагами. Для многофокусных очагов, которые представляют собой отдельные очаги накопления контрастного вещества, подход основан на отдельном измерении накапливающего контрастного вещества очага, который соответствует критериям включения. Если не встречается нормальной ткани головного мозга между двумя (или более)

очагами, их считают одним и тем же очагом.

[0062] Неизмеряемые очаги. Все очаги, которые не соответствуют критериям для измеряемого заболевания, как определено выше, считают неизмеряемыми очагами, а также все не накапливающие контраст и другие действительно неизмеряемые очаги. Неизмеряемые очаги включают очаги усиления контраста, которые составляют менее чем определяемый наименьший диаметр (т.е. менее 5 мм на 5 мм), не накапливающие контраст очаги (например, как видно на T1-взвешенных изображениях после введения контрастного вещества, T2-взвешенных изображениях или инверсии-восстановления с ослаблением сигнала от жидкости [FLAIR]), геморрагические или преимущественно кистозные или некротические очаги и лептоменингеальную опухоль. Геморрагические очаги, как правило, имеют характерную T1-взвешенную гиперинтенсивность, которую можно неправильно интерпретировать как накапливающая контрастное вещество опухоль, и по этой причине можно анализировать T1-взвешенные изображения до введения контрастного вещества для исключения исходного уровня или внутренних подострых кровотечений.

[0063] На исходном уровне очаги классифицируют, как указано ниже: Целевые опухолевые очаги: в качестве целевых очагов можно выбирать до 5 измеряемых очагов, где каждый является измеряемым по меньшей мере 10 мм на 5 мм, характерного заболевания индивидуума; нецелевые очаги: все другие очаги, включая все неизмеряемые очаги (включая масс-эффекты и результаты T2/FLAIR) и любой измеряемый очаг, невыбранный в качестве целевого очага. На исходном уровне целевые очаги следует измерять, как описано в определении для измеряемых очагов, и необходимо определять SPD всех целевых очагов. Наличие всех других очагов необходимо документировать. При оценке в период после лечения сохраняют исходную классификацию очагов как целевых и нецелевых очагов и документируют очаги и описывают соответствующим способом в течение периода времени (например, регистрируют в том же порядке в исходных документах и eCRF). Для длительного исследования все измеряемые и неизмеряемые очаги необходимо оценивать одним и тем же способом

как на исходном уровне (например, получение изображений у индивидуумов необходимо проводить на одном и том же МРТ-сканере или по меньшей мере с одинаковой величиной магнитного поля), чтобы уменьшить трудности интерпретирования изменений. При каждой оценке измеряют целевые очаги и вычисляют SPD. Качественно оценивают нецелевые очаги и отдельно документируют новые очаги при наличии. При каждой оценке для целевых очагов, нецелевых очагов и нового очага определяют ответ в определенный момент времени. Прогрессирование опухоли можно устанавливать, даже если оценивают подгруппу очагов. Однако если не наблюдают прогрессирования, объективный статус (стабильное заболевание, PR или CR) можно определять только, когда оценивают все очаги.

[0064] Оценки подтверждения для всех ответов в определенные моменты времени CR и PR проводят в соответствии со следующей оценкой по плану, но подтверждение можно не получать, если интервал между сканирования составляет <28 суток. Лучший ответ, включающий требуемые параметры подтверждения, получают из серии из определенных моментов времени.

[0065] В определенных вариантах осуществления лечение солидной опухоли (например, нейроэндокринной опухоли, немелкоклеточного рака легких, мультиформной глиобластомы, печечно-клеточной карциномы или рака молочной железы) можно оценивать по ингибированию фосфорилирования S6RP, 4E-BP1 и/или АКТ в циркулирующей крови, и/или в опухолевых клетках, и/или биопсиях кожи, или биопсиях/асpirатах опухоли до, во время и/или после лечения ингибитором TOR-киназы. Например, ингибирование фосфорилирования S6RP, 4E-BP1 и/или АКТ оценивают в В-клетках, Т-клетках и/или моноцитах. В других вариантах осуществления лечение солидной опухоли (например, нейроэндокринной опухоли, немелкоклеточного рака легких, мультиформной глиобластомы, печечно-клеточной карциномы, рака молочной железы, колоректального рака, рака слюнных желез, рака поджелудочной железы, аденокистозного рака или злокачественной опухоли надпочечников) можно оценивать по ингибированию активности ДНК-зависимой протеинкиназы (ДНК-РК) в образцах кожи и/или биопсиях/асpirатах опухоли, таким образом, как

посредством оценки количества S2056 фосфодНК-РК в качестве биомаркера путей повреждения ДНК, до, во время и/или после лечения ингибитором TOR-киназы. В другом варианте осуществления солидная опухоль представляет собой рак пищевода, злокачественную опухоль почки, лейомиосаркому или параганглиому. В одном из вариантов осуществления образец кожи облучают УФ-излучением. В высшей степени полное ингибирование обозначают в настоящем описании как профилактику или химиопрофилактику. В этом контексте термин "профилактика" включает предотвращение появления клинически очевидной опухоли в целом или предотвращение появления доклинической очевидной стадии солидной опухоли. Также предполагают, что в это определение входит предотвращение трансформации в злокачественные клетки или блокирование или обратное прогрессирование предопухолевых клеток в злокачественные клетки. Это включает профилактическое лечение тех, кто подвергается риску развития солидной опухоли (например, нейроэндокринной опухоли, немелкоклеточного рака легких, мультиформной глиобластомы, печеночно-клеточной карциномы, рака молочной железы, колоректального рака, рака слюнных желез, рака поджелудочной железы, аденокистозного рака или злокачественной опухоли надпочечников). В другом варианте осуществления солидная опухоль представляет собой рак пищевода, злокачественную опухоль почки, лейомиосаркому или параганглиому.

4.2 КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0066] На фиг. 1 представлены значения GI_{50} соединения 1 (фиг. 1A) и соединения 2 (фиг. 1B) против определенных линий клеток NHL.

[0067] На фиг. 2 проиллюстрированы эффекты соединения 1 и соединения 2 на апоптоз определенных линий клеток NHL.

[0068] На фиг. 3 проиллюстрированы эффекты соединения 2 на пролиферацию (A) и выживаемость (B) определенных линий клеток множественной миеломы.

[0069] На фиг. 4 проиллюстрированы эффекты соединения 1 на пролиферацию (A) и выживаемость (B) определенных линий клеток

множественной миеломы.

[0070] На фиг. 5 проиллюстрированы эффекты соединения 2 на пролиферацию (А) и выживаемость (В) определенных линий клеток множественной миеломы.

[0071] На фиг. 6 проиллюстрированы эффекты соединения 1 на пролиферацию (А) и выживаемость (В) определенных линий клеток множественной миеломы.

[0072] На фиг. 7А проиллюстрирована активность соединения 1 в различных подтипах (ER+/Her2-, ER+/Her2+, ER-/Her2+ и тройном негативном (TN)) линий клеток рака молочной железы. На фиг. 7В проиллюстрирована корреляция чувствительности соединения 1 к статусу ER, HER, PIK3CA и TP53 в линиях клеток рака молочной железы.

[0073] На фиг. 8 проиллюстрированы эффекты соединения 1 на пролиферацию линий клеток с различной чувствительностью к рапамицину.

[0074] На фиг. 9 проиллюстрирована противоопухолевая активность соединения 1 на модели немелкоклеточного рака легких NCI-H441.

[0075] На фиг. 10А и 10В проиллюстрирована противоопухолевая активность соединения 1 на модели ксенотрансплантата глиобластомы U87MG человека с использованием различных схем дозирования. На фиг. 10С проиллюстрировано количественное определение апоптотических клеток в опухолях U87MG посредством окрашивания TUNEL. На фиг. 10D и 10E проиллюстрировано количественное определение Ki67 и CD31 соответственно в опухолях U87MG.

[0076] На фиг. 11 проиллюстрировано изменение массы тела мышей на модели ксенотрансплантата глиобластомы U87MG человека.

[0077] На фиг. 12 проиллюстрирована противоопухолевая активность соединения 2 на модели ксенотрансплантата глиобластомы U87MG человека при схеме дозирования один раз в сутки.

[0078] На фиг. 13 проиллюстрирована противоопухолевая активность соединения 2 на модели ксенотрансплантата глиобластомы U87MG человека при схеме дозирования два раза в

сутки.

[0079] На фиг. 14 проиллюстрирована кривая выживаемости Каплана-Мейера для соединения 1 на модели внутримозговой глиомы U87MG.

[0080] На фиг. 15 проиллюстрирована противоопухолевая активность соединения 1 на модели внутримозговой глиомы, получаемой из опухолевых стволовых клеток G144.

[0081] На фиг. 16 проиллюстрирована кривая выживаемости Каплана-Мейера для соединения 2 на модели внутримозговой глиомы U87MG.

[0082] На фиг. 17 проиллюстрирована эффективность соединения 1 на модели ортотопической трансплантации печени Нер3В2.1-7.

[0083] На фиг. 18 проиллюстрирован эффект соединения 1 на размер опухоли на модели ортотопической трансплантации печени Нер3В2.1-7.

[0084] На фиг. 19 проиллюстрирована эффективность соединения 1 на модели ксенотрансплантата плазматических клеток миеломы NCI-H929 человека на мышах SCID.

[0085] На фиг. 20 проиллюстрирована противоопухолевая активность соединения 1 на модели ксенотрансплантата колоректального рака HCT-116 человека на мышах SCID.

[0086] На фиг. 21 проиллюстрированы исходные характеристики индивидуумов группы А.

[0087] На фиг. 22 проиллюстрирована схема ускоренного (1+5) повышения дозы часть А и определение DLT.

[0088] На фиг. 23 проиллюстрированы наиболее частые побочные эффекты, связанные с соединением 1, (общая частота возникновения >20%) и все связанные события с 3/4 степенью (N=28).

[0089] На фиг. 24 проиллюстрированы ассоциированные с гипергликемией повышения уровней инсулина и С-пептида.

[0090] На фиг. 25 проиллюстрированы средние ($\pm$ SD) равновесные концентрации в плазме для соединения 1 на 15 сутки у являющихся человеком индивидуумов.

[0091] На фиг. 26 проиллюстрировано дозозависимое

ингибирование сигнального каскада TOR в крови являющихся человеком индивидуумов.

[0092] На фиг. 27 проиллюстрирован рентгенологический ответ для пациента, страдающего ER+/Her2-раком молочной железы. У этого индивидуума продемонстрировали 30% уменьшение целевых очагов при первом повторном определении стадии после 2 циклов терапии.

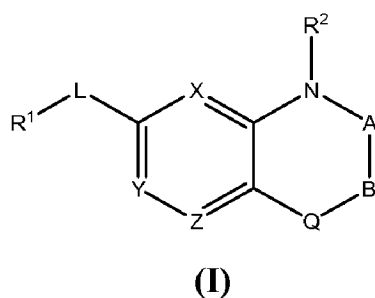
[0093] На фиг. 28 проиллюстрированы ответы целевых очагов (n=19; 9 индивидуумов без повторного определения стадии (7 досрочно отстраненных/PD; 1 несоответствующий требованиям; 1 с миеломой)).

[0094] На фиг. 29 проиллюстрированы уровень дозирования, продолжительность лечения и лучший общий ответ (n=27*).

4.3 ИНГИБИТОРЫ TOR-КИНАЗЫ

[0095] Соединения, предоставленные в настоящем описании, как правило, обозначают как "ингибитор(ы) TOR-киназы". В конкретном варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы не включают рапамицин или аналоги рапамицина (рапалоги).

[0096] В одном из вариантов осуществления ингибиторы TOR-киназы включают соединения со следующей формулой (I):



и их фармацевтически приемлемые соли, клатраты, сольваты, стереоизомеры, таутомеры и пролекарства, где:

X, Y и Z в каждом случае независимо представляют собой N или CR³, где по меньшей мере один из X, Y и Z представляет собой N, и по меньшей мере один из X, Y и Z представляет собой CR³;

-A-B-Q- совместно образуют -CHR⁴C(O)NH-, -C(O)CHR⁴NH-, -C(O)NH-, -CH₂C(O)O-, -C(O)CH₂O-, -C(O)O- или C(O)NR³;

L представляет собой прямую связь, NH или O;

R^1 представляет собой H, замещенный или незамещенный C_{1-8} алкил, замещенный или незамещенный C_{2-8} алкенил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный циклоалкил или замещенный или незамещенный гетероциклилалкил;

R^2 представляет собой H, замещенный или незамещенный C_{1-8} алкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный циклоалкил или замещенный или незамещенный гетероциклилалкил;

R^3 представляет собой H, замещенный или незамещенный C_{1-8} алкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклилалкил, -NHR⁴ или -N(R⁴)₂, и

R^4 в каждом случае независимо представляет собой замещенный или незамещенный C_{1-8} алкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный циклоалкил или замещенный или незамещенный гетероциклилалкил.

[0097] В одном из вариантов осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (I) представляют собой такие, где -A-B-Q-совместно образуют -CH₂C(O)NH-.

[0098] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (I) представляют собой такие, где -A-B-Q-совместно образуют -C(O)CH₂NH-.

[0099] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (I) представляют собой такие, где -A-B-Q-совместно образуют -C(O)NH-.

[0100] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (I) представляют собой такие, где -A-B-Q-совместно образуют -CH₂C(O)O-.

[0101] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (I) представляют собой такие, где -A-B-Q-совместно образуют -C(O)CH₂O-.

[0102] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (I) представляют собой такие, где -A-B-Q-

совместно образуют $-C(O)O-$.

[0103] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (I) представляют собой такие, где $-A-B-Q-$ совместно образуют $-C(O)NR^3-$.

[0104] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (I) представляют собой такие, где Y представляет собой CR^3 .

[0105] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (I) представляют собой такие, где X и Z представляют собой N, и Y представляет собой CR^3 .

[0106] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (I) представляют собой такие, где X и Z представляют собой N и Y представляет собой CH.

[0107] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (I) представляют собой такие, где X и Z представляют собой CH, и Y представляет собой N.

[0108] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (I) представляют собой такие, где Y и Z представляют собой CH, и X представляет собой N.

[0109] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (I) представляют собой такие, где X и Y представляют собой CH, и Z представляет собой N.

[0110] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (I) представляют собой такие, где R^1 представляет собой замещенный арил, такой как замещенный фенил.

[0111] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (I) представляют собой такие, где R^1 представляет собой замещенный или незамещенный арил, такой как замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный нафтил.

[0112] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (I) представляют собой такие, где R^1 представляет собой замещенный или незамещенный гетероарил, такой как замещенный или незамещенный хинолин, замещенный или незамещенный пиридин, замещенный или незамещенный пиримидин, замещенный или незамещенный индол или замещенный или

незамещенный тиофен.

[0113] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (I) представляют собой такие, где R^1 представляет собой H.

[0114] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (I) представляют собой такие, где R^2 представляет собой замещенный C_{1-8} алкил.

[0115] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (I) представляют собой такие, где R^2 представляет собой метил или этил, замещенный замещенным или незамещенным арилом, замещенным или незамещенным гетероарилом, замещенным или незамещенным циклоалкилом или замещенным или незамещенным гетероциклилалкилом.

[0116] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (I) представляют собой такие, где R^2 представляет собой замещенный или незамещенный циклоалкил или замещенный или незамещенный гетероциклилалкил.

[0117] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (I) представляют собой такие, где R^2 представляет собой замещенный или незамещенный арил, такой как замещенный или незамещенный фенил.

[0118] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (I) представляют собой такие, где R^2 представляет собой H.

[0119] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (I) представляют собой такие, где L представляет собой прямую связь.

[0120] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (I) представляют собой такие, где -A-B-Q- совместно образуют -C(O)NH-, X и Z представляют собой N, и Y представляет собой CH, R^1 представляет собой замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил, L представляет собой прямую связь, и R^2 представляет собой замещенный или незамещенный C_{1-8} алкил.

[0121] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (I) представляют собой такие, где -A-B-Q-

совместно образуют $-C(O)NH-$, X и Z представляют собой N, и Y представляет собой CH, R^1 представляет собой замещенный или незамещенный арил, L представляет собой прямую связь, и R^2 представляет собой замещенный или незамещенный C_{1-8} алкил.

[0122] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (I) представляют собой такие, где $-A-B-Q-$ совместно образуют $-C(O)NH-$, X и Z представляют собой N, и Y представляет собой CH, R^1 представляет собой замещенный или незамещенный арил, и R^2 представляет собой C_{1-8} алкил, замещенный одним или более заместителями, выбранными из алкокси, amino, гидроксид, циклоалкила или гетероциклилалкила.

[0123] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (I) представляют собой такие, где $-A-B-Q-$ совместно образуют $-C(O)NH-$, X и Z представляют собой N, и Y представляет собой CH, R^1 представляет собой замещенный или незамещенный арил, и R^2 представляет собой замещенный или незамещенный циклоалкил или замещенный или незамещенный гетероциклилалкил.

[0124] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (I) представляют собой такие, где $-A-B-Q-$ совместно образуют $-C(O)NH-$, X и Z представляют собой N, и Y представляет собой CH, R^1 представляет собой замещенный фенил, L представляет собой прямую связь, и R^2 представляет собой замещенный C_{1-8} алкил.

[0125] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (I) не включают соединения, где X и Z представляют собой N, и Y представляет собой CH, $-A-B-Q-$ представляет собой $-C(O)NH-$, L представляет собой прямую связь, R^1 представляет собой замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил, и R^2 представляет собой C_{1-8} алкил, замещенный замещенным или незамещенным арилом или замещенным или незамещенным гетероарилом.

[0126] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (I) не включают соединения, где X и Z представляют собой N, и Y представляет собой CH, $-A-B-Q-$ представляет собой $-C(O)NH-$, L представляет собой прямую связь,

R^1 представляет собой фенил, нафтил, инданил или бифенил, каждый из которых может необязательно быть замещенным одним или более заместителями независимо выбранными, из группы, состоящей из замещенного или незамещенного C_{1-8} алкила, замещенного или незамещенного C_{2-8} алкенила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного циклоалкила или замещенного или незамещенного гетероциклилалкила.

[0127] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (I) не включают соединения, где X и Z представляют собой N, и Y представляет собой CH, -A-B-Q- представляет собой -C(O)NH-, L представляет собой прямую связь, R^1 представляет собой фенил, нафтил или бифенил, каждый из которых может необязательно быть замещенным одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, амина, амино C_{1-12} алкила, галогена, гидроксид, гидроксид C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкилокси C_{1-4} алкила, -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 или -SO₂NR_gR_h, где каждый R_g и R_h независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила, арила, арил C_{1-6} алкила, гетероарила или гетероарил C_{1-6} алкила; или A представляет собой 5-6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо из одного, двух, трех или четырех гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S, где моноциклическое гетероароматическое кольцо может необязательно быть замещенным одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, амина, амино C_{1-12} алкила, галогена, гидроксид, гидроксид C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкилокси C_{1-4} алкила, 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 или -SO₂NR_iR_j, где каждый R_i и R_j независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила, арила, арил C_{1-6} алкила, гетероарила или гетероарил C_{1-6} алкила; или A представляет собой 8-10-членное бициклическое гетероароматическое кольцо из одного, двух, трех или четырех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O и S, и может необязательно быть

замещенным одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, amino, amino C_{1-12} алкила, галогена, гидроксид, гидроксид C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкилокси C_{1-4} алкила, C_{1-12} алкокси, арилокси, арил C_{1-12} алкокси, $-CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-COR_k$, $-COOR_k$, $-CONR_kR_1$, $-NR_kCOR_1$, $-NR_kSO_2R_1$, $-SO_2R_k$, $-SO_3R_k$ или $-SO_2NR_kR_1$, где каждый R_k и R_1 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила, арила, арил C_{1-6} алкила, гетероарила или гетероарил C_{1-6} алкила, и R^2 представляет собой C_{1-8} алкил, замещенный замещенным или незамещенным арилом или замещенным или незамещенным гетероарилом.

[0128] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (I) не включают соединения, где X и Y представляют собой N , и Z представляет собой CH , $-A-B-Q-$ представляет собой $-C(O)NH-$, L представляет собой прямую связь, R^1 представляет собой замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный гетероарил, и R^2 представляет собой замещенный или незамещенный метил, незамещенный этил, незамещенный пропил или ацетамид.

[0129] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (I) не включают соединения, где X и Y представляют собой N , и Z представляет собой CH , $-A-B-Q-$ представляет собой $-C(O)NH-$, L представляет собой прямую связь, R^1 представляет собой замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный гетероарил, и R^2 представляет собой ацетамид.

[0130] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (I) не включают соединения, где X представляет собой N , и Y и Z представляют собой CH , $-A-B-Q-$ представляет собой $-C(O)NH-$, L представляет собой прямую связь, R^1 представляет собой (2,5'-би-1H-бензимидазол)-5-карбоксамид, и R^2 представляет собой H .

[0131] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (I) не включают соединения, где один из X и Z представляет собой CH , а другой представляет собой N , Y представляет собой CH , $-A-B-Q-$ представляет собой $-C(O)NH-$, L

представляет собой прямую связь, R^1 представляет собой незамещенный пиридин, и R^2 представляет собой H, метил или замещенный этил.

[0132] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (I) не включают соединения, где X и Z представляют собой N, и Y представляет собой CH, -A-B-Q-представляет собой -C(O)NH-, R^1 представляет собой H, C_{1-8} алкил, C_{2-8} алкенил, арил или циклоалкил, и L представляет собой NH.

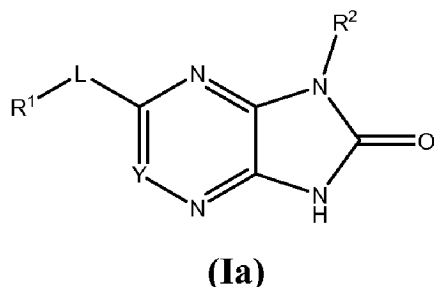
[0133] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (I) не включают соединения, где X и Z представляют собой N, и Y представляет собой CH, -A-B-Q-представляет собой -C(O)NR³-, R^2 представляет собой H, замещенный или незамещенный C_{1-8} алкил, замещенный или незамещенный фенил, замещенный или незамещенный циклоалкил или замещенный или незамещенный гетероциклилалкил, и L представляет собой NH.

[0134] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (I) не включают соединения, где R^1 представляет собой замещенный или незамещенный оксазолидинон.

[0135] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (I) не включают одно или более из следующих соединений: 1,7-дигидро-2-фенил-8H-урин-8-она, 1,2-дигидро-3-фенил-6H-имидазо[4,5-e]-1,2,4-триазин-6-она, 1,3-дигидро-6-(4-пиридинил)-2H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-она, 6-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-1,3-дигидро-1-[(1S)-1-фенилэтил]-2H-имидазо[4,5-b]пирозин-2-она, 3-[2,3-дигидро-2-оксо-3-(4-пиридинилметил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозин-5-ил]бензамида, 1-[2-(диметиламино)этил]-1,3-дигидро-6-(3,4,5-триметоксифенил)-2H-имидазо[4,5-b]пирозин-2-она, N-[5-(1,1-диметилэтил)-2-метоксифенил]-N'-[4-(1,2,3,4-тетрагидро-2-оксопиридо[2,3-b]пирозин-7-ил)-1-нафталенил]мочевины, N-[4-(2,3-дигидро-2-оксо-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-1-нафталенил]-N'-[5-(1,1-диметилэтил)-2-метоксифенил]мочевины, 1,3-дигидро-5-фенил-2H-имидазо[4,5-b]пирозин-2-она, 1,3-дигидро-5-феноксид-2H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-она, 1,3-дигидро-1-метил-6-фенил-2H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-она, 1,3-дигидро-5-(1H-имидазол-1-ил)-2H-

имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-она, 6-(2,3-дигидро-2-оксо-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)-8-метил-2(1Н)-хинолинона и 7,8-дигидро-8-оксо-2-фенил-9Н-пурин-9-уксусной кислоты.

[0136] В одном из вариантов осуществления ингибиторы TOR-киназы включают соединения со следующей формулой (Ia):



и их фармацевтически приемлемые соли, клатраты, сольваты, стереоизомеры, таутомеры и пролекарства, где:

L представляет собой прямую связь, NH или O;

Y представляет собой N или CR³;

R¹ представляет собой H, замещенный или незамещенный C₁₋₈алкил, замещенный или незамещенный C₂₋₈алкенил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный циклоалкил или замещенный или незамещенный гетероциклилалкил;

R² представляет собой H, замещенный или незамещенный C₁₋₈алкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный циклоалкил или замещенный или незамещенный гетероциклилалкил;

R³ представляет собой H, замещенный или незамещенный C₁₋₈алкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклилалкил, -NHR⁴ или -N(R⁴)₂, и

R⁴ в каждом случае независимо представляет собой замещенный или незамещенный C₁₋₈алкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный циклоалкил или замещенный или незамещенный гетероциклилалкил.

[0137] В одном из вариантов осуществления ингибиторы TOR-

киназы формулы (Ia) представляют собой такие, где R^1 представляет собой замещенный арил, такой как замещенный фенил.

[0138] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (Ia) представляют собой такие, где R^1 представляет собой замещенный или незамещенный арил, такой как замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный нафтил.

[0139] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (Ia) представляют собой такие, где R^1 представляет собой замещенный или незамещенный гетероарил, такой как замещенный или незамещенный хинолин, замещенный или незамещенный пиридин, замещенный или незамещенный пиримидин, замещенный или незамещенный индол или замещенный или незамещенный тиофен.

[0140] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (Ia) представляют собой такие, где R^1 представляет собой H.

[0141] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (Ia) представляют собой такие, где R^2 представляет собой замещенный C_{1-8} алкил.

[0142] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (Ia) представляют собой такие, где R^2 представляет собой метил или этил, замещенный замещенным или незамещенным арилом, замещенным или незамещенным гетероарилом, замещенным или незамещенным циклоалкилом или замещенным или незамещенным гетероциклилалкилом.

[0143] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (Ia) представляют собой такие, где R^2 представляет собой замещенный или незамещенный циклоалкил или замещенный или незамещенный гетероциклилалкил.

[0144] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (Ia) представляют собой такие, где R^2 представляет собой замещенный или незамещенный арил, такой как замещенный или незамещенный фенил.

[0145] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (Ia) представляют собой такие, где R^2

представляет собой Н.

[0146] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (Ia) представляют собой такие, где Y представляет собой СН.

[0147] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (Ia) представляют собой такие, где L представляет собой прямую связь.

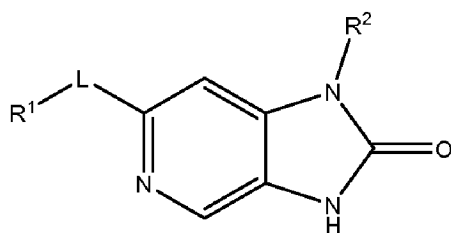
[0148] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (Ia) представляют собой такие, где R¹ представляет собой замещенный или незамещенный арил, и R² представляет собой незамещенный C₁₋₈алкил.

[0149] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (Ia) представляют собой такие, где R¹ представляет собой замещенный или незамещенный арил, и R² представляет собой C₁₋₈алкил, замещенный одним или более заместителями, выбранными из алкокси, амино, гидроксид, циклоалкила или гетероциклилалкила.

[0150] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (Ia) представляют собой такие, где R¹ представляет собой замещенный или незамещенный арил, и R² представляет собой замещенный или незамещенный циклоалкил или замещенный или незамещенный гетероциклилалкил.

[0151] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (Ia) не включают соединения, где Y представляет собой СН, L представляет собой прямую связь, R¹ представляет собой замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил, и R² представляет собой C₁₋₈алкил, замещенный замещенным или незамещенным арилом или замещенным или незамещенным гетероарилом.

[0152] В одном из вариантов осуществления ингибиторы TOR-киназы включают соединения со следующей ниже формулой (Ib):



(Ib)

и их фармацевтически приемлемые соли, клатраты, сольваты, стереоизомеры, таутомеры и пролекарства, где:

L представляет собой прямую связь, NH или O;

R¹ представляет собой H, замещенный или незамещенный C₁₋₈алкил, замещенный или незамещенный C₂₋₈алкенил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный циклоалкил или замещенный или незамещенный гетероциклилалкил, и

R² представляет собой H, замещенный или незамещенный C₁₋₈алкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный циклоалкил или замещенный или незамещенный гетероциклилалкил.

[0153] В одном из вариантов осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (Ib) представляют собой такие, где R¹ представляет собой замещенный арил, такой как замещенный фенил.

[0154] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (Ib) представляют собой такие, где R¹ представляет собой замещенный или незамещенный арил, такой как замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный нафтил.

[0155] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (Ib) представляют собой такие, где R¹ представляет собой замещенный или незамещенный гетероарил, такой как замещенный или незамещенный хинолин, замещенный или незамещенный пиридин, замещенный или незамещенный пиримидин, замещенный или незамещенный индол или замещенный или незамещенный тиофен.

[0156] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (Ib) представляют собой такие, где R¹

представляет собой Н.

[0157] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (Ib) представляют собой такие, где R^2 представляет собой замещенный C_{1-8} алкил.

[0158] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (Ib) представляют собой такие, где R^2 представляет собой метил или этил, замещенный замещенным или незамещенным арилом, замещенным или незамещенным гетероарилом, замещенным или незамещенным циклоалкилом или замещенным или незамещенным гетероциклилалкилом.

[0159] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (Ib) представляют собой такие, где R^2 представляет собой замещенный или незамещенный циклоалкил или замещенный или незамещенный гетероциклилалкил.

[0160] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (Ib) представляют собой такие, где R^2 представляет собой замещенный или незамещенный арил, такой как замещенный или незамещенный фенил.

[0161] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (Ib) представляют собой такие, где R^2 представляет собой Н.

[0162] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (Ib) представляют собой такие, где L представляет собой прямую связь.

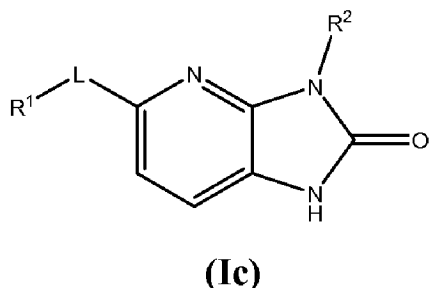
[0163] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (Ib) представляют собой такие, где R^1 представляет собой замещенный или незамещенный арил, и R^2 представляет собой незамещенный C_{1-8} алкил.

[0164] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (Ib) представляют собой такие, где R^1 представляет собой замещенный или незамещенный арил, и R^2 представляет собой C_{1-8} алкил, замещенный одним или более заместителями, выбранными из алкокси, amino, гидроксид, циклоалкила или гетероциклилалкила.

[0165] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (Ib) представляют собой такие, где R^1

представляет собой замещенный или незамещенный арил, и R^2 представляет собой замещенный или незамещенный циклоалкил или замещенный или незамещенный гетероциклилалкил.

[0166] В одном из вариантов осуществления ингибиторы TOR-киназы включают соединения со следующей ниже формулой (Ic):



и их фармацевтически приемлемые соли, клатраты, сольваты, стереоизомеры, таутомеры и пролекарства, где:

L представляет собой прямую связь, NH или O;

R^1 представляет собой H, замещенный или незамещенный C_{1-8} алкил, замещенный или незамещенный C_{2-8} алкенил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный циклоалкил или замещенный или незамещенный гетероциклилалкил, и

R^2 представляет собой H, замещенный или незамещенный C_{1-8} алкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный циклоалкил или замещенный или незамещенный гетероциклилалкил.

[0167] В одном из вариантов осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (Ic) представляют собой такие, где R^1 представляет собой замещенный арил, такой как замещенный фенил.

[0168] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (Ic) представляют собой такие, где R^1 представляет собой замещенный или незамещенный арил, такой как замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный нафтил.

[0169] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (Ic) представляют собой такие, где R^1 представляет собой замещенный или незамещенный гетероарил, такой как замещенный или незамещенный хинолин, замещенный или

незамещенный пиридин, замещенный или незамещенный пиримидин, замещенный или незамещенный индол или замещенный или незамещенный тиофен.

[0170] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (Ic) представляют собой такие, где R^1 представляет собой H.

[0171] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (Ic) представляют собой такие, где R^2 представляет собой замещенный C_{1-8} алкил.

[0172] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (Ic) представляют собой такие, где R^2 представляет собой метил или этил, замещенный замещенным или незамещенным арилом, замещенным или незамещенным гетероарилом, замещенным или незамещенным циклоалкилом или замещенным или незамещенным гетероциклилалкилом.

[0173] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (Ic) представляют собой такие, где R^2 представляет собой замещенный или незамещенный циклоалкил или замещенный или незамещенный гетероциклилалкил.

[0174] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (Ic) представляют собой такие, где R^2 представляет собой замещенный или незамещенный арил, такой как замещенный или незамещенный фенил.

[0175] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (Ic) представляют собой такие, где R^2 представляет собой H.

[0176] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (Ic) представляют собой такие, где L представляет собой прямую связь.

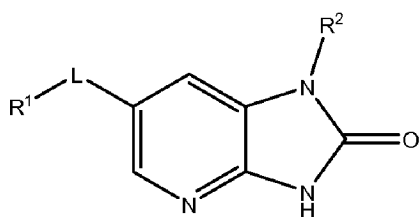
[0177] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (Ic) представляют собой такие, где R^1 представляет собой замещенный или незамещенный арил, и R^2 представляет собой незамещенный C_{1-8} алкил.

[0178] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (Ic) представляют собой такие, где R^1 представляет собой замещенный или незамещенный арил, и R^2

представляет собой C₁₋₈алкил, замещенный одним или более заместителями, выбранными из алкокси, amino, гидроксид, циклоалкила или гетероциклилалкила.

[0179] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (Ic) представляют собой такие, где R¹ представляет собой замещенный или незамещенный арил, и R² представляет собой замещенный или незамещенный циклоалкил или замещенный или незамещенный гетероциклилалкил.

[0180] В одном из вариантов осуществления ингибиторы TOR-киназы включают соединения со следующей ниже формулой (Id):



(Id)

и их фармацевтически приемлемые соли, клатраты, сольваты, стереоизомеры, таутомеры и пролекарства, где:

L представляет собой прямую связь, NH или O;

R¹ представляет собой H, замещенный или незамещенный C₁₋₈алкил, замещенный или незамещенный C₂₋₈алкенил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный циклоалкил или замещенный или незамещенный гетероциклилалкил, и

R² представляет собой H, замещенный или незамещенный C₁₋₈алкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный циклоалкил или замещенный или незамещенный гетероциклилалкил.

[0181] В одном из вариантов осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (Id) представляют собой такие, где R¹ представляет собой замещенный арил, такой как замещенный фенил.

[0182] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (Id) представляют собой такие, где R¹ представляет собой замещенный или незамещенный арил, такой как замещенный или незамещенный фенил или замещенный или

незамещенный нафтил.

[0183] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (Id) представляют собой такие, где R^1 представляет собой замещенный или незамещенный гетероарил, такой как замещенный или незамещенный хинолин, замещенный или незамещенный пиридин, замещенный или незамещенный пиримидин, замещенный или незамещенный индол или замещенный или незамещенный тиофен.

[0184] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (Id) представляют собой такие, где R^1 представляет собой H.

[0185] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (Id) представляют собой такие, где R^2 представляет собой замещенный C_{1-8} алкил.

[0186] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (Id) представляют собой такие, где R^2 представляет собой метил или этил, замещенный замещенным или незамещенным арилом, замещенным или незамещенным гетероарилом, замещенным или незамещенным циклоалкилом или замещенным или незамещенным гетероциклилалкилом.

[0187] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (Id) представляют собой такие, где R^2 представляет собой замещенный или незамещенный циклоалкил или замещенный или незамещенный гетероциклилалкил.

[0188] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (Id) представляют собой такие, где R^2 представляет собой замещенный или незамещенный арил, такой как замещенный или незамещенный фенил.

[0189] В другом варианте осуществления гетероарильные соединения формулы (Id) представляют собой такие, где R^2 представляет собой H.

[0190] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (Id) представляют собой такие, где L представляет собой прямую связь.

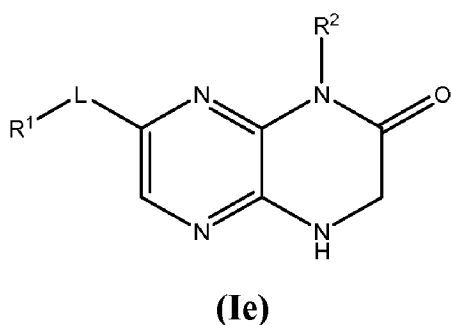
[0191] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (Id) представляют собой такие, где R^1

представляет собой замещенный или незамещенный арил, и R^2 представляет собой незамещенный C_{1-8} алкил.

[0192] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (Id) представляют собой такие, где R^1 представляет собой замещенный или незамещенный арил, и R^2 представляет собой C_{1-8} алкил, замещенный одним или более заместителями, выбранными из алкокси, amino, гидроксид, циклоалкила или гетероциклилалкила.

[0193] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (Id) представляют собой такие, где R^1 представляет собой замещенный или незамещенный арил, и R^2 представляет собой замещенный или незамещенный циклоалкил или замещенный или незамещенный гетероциклилалкил.

[0194] В одном из вариантов осуществления ингибиторы TOR-киназы включают соединения со следующей ниже формулой (Ie):



и их фармацевтически приемлемые соли, клатраты, сольваты, стереоизомеры, таутомеры и пролекарства, где:

L представляет собой прямую связь, NH или O;

R^1 представляет собой H, замещенный или незамещенный C_{1-8} алкил, замещенный или незамещенный C_{2-8} алкенил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный циклоалкил или замещенный или незамещенный гетероциклилалкил, и

R^2 представляет собой H, замещенный или незамещенный C_{1-8} алкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный циклоалкил или замещенный или незамещенный гетероциклилалкил.

[0195] В одном из вариантов осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (Ie) представляют собой такие, где R^1

представляет собой замещенный арил, такой как замещенный фенил.

[0196] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (Ie) представляют собой такие, где R^1 представляет собой замещенный или незамещенный арил, такой как замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный нафтил.

[0197] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (Ie) представляют собой такие, где R^1 представляет собой замещенный или незамещенный гетероарил, такой как замещенный или незамещенный хинолин, замещенный или незамещенный пиридин, замещенный или незамещенный пиримидин, замещенный или незамещенный индол или замещенный или незамещенный тιοфен.

[0198] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (Ie) представляют собой такие, где R^1 представляет собой H.

[0199] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (Ie) представляют собой такие, где R^2 представляет собой замещенный C_{1-8} алкил.

[0200] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (Ie) представляют собой такие, где R^2 представляет собой метил или этил, замещенный замещенным или незамещенным арилом, замещенным или незамещенным гетероарилом, замещенным или незамещенным циклоалкилом или замещенным или незамещенным гетероциклилалкилом.

[0201] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (Ie) представляют собой такие, где R^2 представляет собой замещенный или незамещенный циклоалкил или замещенный или незамещенный гетероциклилалкил.

[0202] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (Ie) представляют собой такие, где R^2 представляет собой замещенный или незамещенный арил, такой как замещенный или незамещенный фенил.

[0203] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (Ie) представляют собой такие, где R^2 представляет собой H.

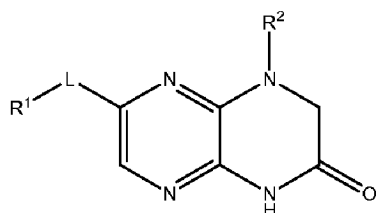
[0204] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (Ie) представляют собой такие, где L представляет собой прямую связь.

[0205] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (Ie) представляют собой такие, где R¹ представляет собой замещенный или незамещенный арил, и R² представляет собой незамещенный C₁₋₈алкил.

[0206] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (Ie) представляют собой такие, где R¹ представляет собой замещенный или незамещенный арил, и R² представляет собой C₁₋₈алкил, замещенный одним или более заместителями, выбранными из алкокси, amino, гидроксид, циклоалкила или гетероциклилалкила.

[0207] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (Ie) представляют собой такие, где R¹ представляет собой замещенный или незамещенный арил, и R² представляет собой замещенный или незамещенный циклоалкил или замещенный или незамещенный гетероциклилалкил.

[0208] В одном из вариантов осуществления ингибиторы TOR-киназы включают соединения со следующей ниже формулой (If):



(If)

и их фармацевтически приемлемые соли, клатраты, сольваты, стереоизомеры, таутомеры и пролекарства, где:

L представляет собой прямую связь, NH или O;

R¹ представляет собой H, замещенный или незамещенный C₁₋₈алкил, замещенный или незамещенный C₂₋₈алкенил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный циклоалкил или замещенный или незамещенный гетероциклилалкил, и

R² представляет собой H, замещенный или незамещенный C₁₋

алкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный циклоалкил или замещенный или незамещенный гетероциклилалкил.

[0209] В одном из вариантов осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (If) представляют собой такие, где R^1 представляет собой замещенный арил, такой как замещенный фенил.

[0210] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (If) представляют собой такие, где R^1 представляет собой замещенный или незамещенный арил, такой как замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный нафтил.

[0211] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (If) представляют собой такие, где R^1 представляет собой замещенный или незамещенный гетероарил, такой как замещенный или незамещенный хинолин, замещенный или незамещенный пиридин, замещенный или незамещенный пиримидин, замещенный или незамещенный индол или замещенный или незамещенный тиафен.

[0212] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (If) представляют собой такие, где R^1 представляет собой H.

[0213] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (If) представляют собой такие, где R^2 представляет собой замещенный C_{1-8} алкил.

[0214] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (If) представляют собой такие, где R^2 представляет собой метил или этил, замещенный замещенным или незамещенным арилом, замещенным или незамещенным гетероарилом, замещенным или незамещенным циклоалкилом или замещенным или незамещенным гетероциклилалкилом.

[0215] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (If) представляют собой такие, где R^2 представляет собой замещенный или незамещенный циклоалкил или замещенный или незамещенный гетероциклилалкил.

[0216] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (If) представляют собой такие, где R^2

представляет собой замещенный или незамещенный арил, такой как замещенный или незамещенный фенил.

[0217] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (If) представляют собой такие, где R^2 представляет собой H.

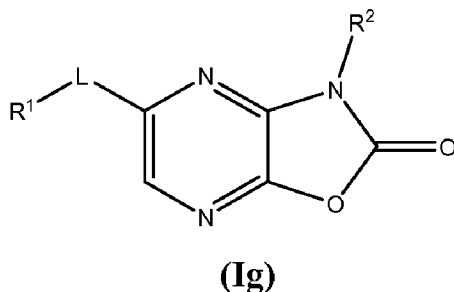
[0218] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (If) представляют собой такие, где L представляет собой прямую связь.

[0219] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (If) представляют собой такие, где R^1 представляет собой замещенный или незамещенный арил, и R^2 представляет собой незамещенный C_{1-8} алкил.

[0220] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (If) представляют собой такие, где R^1 представляет собой замещенный или незамещенный арил, и R^2 представляет собой C_{1-8} алкил, замещенный одним или более заместителями, выбранными из алкокси, amino, гидроксид, циклоалкила или гетероциклилалкила.

[0221] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (If) представляют собой такие, где R^1 представляет собой замещенный или незамещенный арил, и R^2 представляет собой замещенный или незамещенный циклоалкил или замещенный или незамещенный гетероциклилалкил.

[0222] В одном из вариантов осуществления ингибиторы TOR-киназы включают соединения со следующей ниже формулой (Ig):



и их фармацевтически приемлемые соли, клатраты, сольваты, стереоизомеры, таутомеры и пролекарства, где:

L представляет собой прямую связь, NH или O;

R^1 представляет собой H, замещенный или незамещенный C_{1-}

алкил, замещенный или незамещенный C₂₋₈алкенил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный циклоалкил или замещенный или незамещенный гетероциклилалкил, и

R² представляет собой H, замещенный или незамещенный C₁₋₈алкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный циклоалкил или замещенный или незамещенный гетероциклилалкил.

[0223] В одном из вариантов осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (Ig) представляют собой такие, где R¹ представляет собой замещенный арил, такой как замещенный фенил.

[0224] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (Ig) представляют собой такие, где R¹ представляет собой замещенный или незамещенный арил, такой как замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный нафтил.

[0225] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (Ig) представляют собой такие, где R¹ представляет собой замещенный или незамещенный гетероарил, такой как замещенный или незамещенный хинолин, замещенный или незамещенный пиридин, замещенный или незамещенный пиримидин, замещенный или незамещенный индол или замещенный или незамещенный тιοфен.

[0226] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (Ig) представляют собой такие, где R¹ представляет собой H.

[0227] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (Ig) представляют собой такие, где R² представляет собой замещенный C₁₋₈алкил.

[0228] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (Ig) представляют собой такие, где R² представляет собой метил или этил, замещенный замещенным или незамещенным арилом, замещенным или незамещенным гетероарилом, замещенным или незамещенным циклоалкилом или замещенным или незамещенным гетероциклилалкилом.

[0229] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-

киназы формулы (Ig) представляют собой такие, где R² представляет собой замещенный или незамещенный циклоалкил или замещенный или незамещенный гетероциклилалкил.

[0230] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (Ig) представляют собой такие, где R² представляет собой замещенный или незамещенный арил, такой как замещенный или незамещенный фенил.

[0231] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (Ig) представляют собой такие, где R² представляет собой H.

[0232] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (Ig) представляют собой такие, где L представляет собой прямую связь.

[0233] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (Ig) представляют собой такие, где R¹ представляет собой замещенный или незамещенный арил, и R² представляет собой незамещенный C₁₋₈алкил.

[0234] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (Ig) представляют собой такие, где R¹ представляет собой замещенный или незамещенный арил, и R² представляет собой C₁₋₈алкил, замещенный одним или более заместителями, выбранными из алкокси, amino, гидроксид, циклоалкила или гетероциклилалкила.

[0235] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (Ig) представляют собой такие, где R¹ представляет собой замещенный или незамещенный арил, и R² представляет собой замещенный или незамещенный циклоалкил или замещенный или незамещенный гетероциклилалкил.

[0236] Характерные ингибиторы TOR-киназы формулы (I) включают соединения из таблицы А.

[0237] **Таблица А**

(S)-1-(1-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-6-фенил-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-2(3H)-он;

1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-6-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-2(3H)-он;

(R)-6-(нафтаген-1-ил)-1-(1-фенилэтил)-1H-имидазо[4,5-

b] пиразин-2 (3H) -он;

1- (3-метоксибензил) -6- (4- (метилсульфонил) фенил) -1H-имидазо [4, 5-b] пиразин-2 (3H) -он;

(S) -1- (1-фенилэтил) -6- (хинолин-5-ил) -1H-имидазо [4, 5-b] пиразин-2 (3H) -он;

6- (4-гидроксифенил) -1- ((тетрагидро-2H-пиран-4-ил) метил) -1H-имидазо [4, 5-b] пиразин-2 (3H) -он;

(S) -6- (нафтаден-1-ил) -1- (1-фенилэтил) -1H-имидазо [4, 5-b] пиразин-2 (3H) -он;

(S) -1- (1-гидрокси-3-метилбутан-2-ил) -6- (5-изопропил-2-метоксифенил) -1H-имидазо [4, 5-b] пиразин-2 (3H) -он;

(R) -1- (1-гидрокси-3-метилбутан-2-ил) -6-фенил-1H-имидазо [4, 5-b] пиразин-2 (3H) -он;

(R) -1- (1-фенилэтил) -6- (хинолин-5-ил) -1H-имидазо [4, 5-b] пиразин-2 (3H) -он;

(S) -1- (1-гидрокси-3-метилбутан-2-ил) -6- (хинолин-5-ил) -1H-имидазо [4, 5-b] пиразин-2 (3H) -он;

(R) -1- (1-гидрокси-3-метилбутан-2-ил) -6- (хинолин-5-ил) -1H-имидазо [4, 5-b] пиразин-2 (3H) -он;

(R) -1- (1-гидрокси-3-метилбутан-2-ил) -6- (5-изопропил-2-метоксифенил) -1H-имидазо [4, 5-b] пиразин-2 (3H) -он;

1-бензил-6- (хинолин-5-ил) -1H-имидазо [4, 5-b] пиразин-2 (3H) -он;

1- (4-метоксибензил) -6- (хинолин-5-ил) -1H-имидазо [4, 5-b] пиразин-2 (3H) -он;

(R) -1- (1-фенилэтил) -1H-имидазо [4, 5-b] пиразин-2 (3H) -он;

(S) -1- (1-фенилэтил) -1H-имидазо [4, 5-b] пиразин-2 (3H) -он;

1-изопропил-6- (5-изопропил-2-метоксифенил) -1H-имидазо [4, 5-b] пиразин-2 (3H) -он;

1-циклогексил-6- (5-изопропил-2-метоксифенил) -1H-имидазо [4, 5-b] пиразин-2 (3H) -он;

5- (хинолин-5-ил) -1H-имидазо [4, 5-b] пиразин-2 (3H) -он;

1-изобутил-6- (5-изопропил-2-метоксифенил) -1H-имидазо [4, 5-b] пиразин-2 (3H) -он;

1- (2-гидроксиэтил) -6- (5-изопропил-2-метоксифенил) -1H-имидазо [4, 5-b] пиразин-2 (3H) -он;

6- (5-изопропил-2-метоксифенил) -1- (тетрагидро-2H-пиран-4-ил) -1H-имидазо [4, 5-b] пиразин-2 (3H) -он;

(R) -1- (1-фенилэтил) -6- (хинолин-5-ил) -1H-имидазо [4, 5-c] пиридин-2 (3H) -он;

(S) -1- (1-фенилэтил) -6- (хинолин-5-ил) -1H-имидазо [4, 5-c] пиридин-2 (3H) -он;

3- (1-фенилэтил) -5- (хинолин-5-ил) -1H-имидазо [4, 5-b] пиридин-2 (3H) -он;

(R) -3- (1-фенилэтил) -5- (хинолин-5-ил) -1H-имидазо [4, 5-b] пиридин-2 (3H) -он;

(R) -6- (5-изопропил-2-метоксифенил) -1- (3-метилбутан-2-ил) -1H-имидазо [4, 5-b] пиразин-2 (3H) -он;

(S) -6- (5-изопропил-2-метоксифенил) -1- (тетрагидрофуран-3-ил) -1H-имидазо [4, 5-b] пиразин-2 (3H) -он;

(S) -6- (5-изопропил-2-метоксифенил) -1- (3-метилбутан-2-ил) -1H-имидазо [4, 5-b] пиразин-2 (3H) -он;

1-циклопентил-6- (5-изопропил-2-метоксифенил) -1H-имидазо [4, 5-b] пиразин-2 (3H) -он;

(R) -6- (5-изопропил-2-метоксифенил) -1- (тетрагидрофуран-3-ил) -1H-имидазо [4, 5-b] пиразин-2 (3H) -он;

1- (циклопропилметил) -6- (5-изопропил-2-метоксифенил) -1H-имидазо [4, 5-b] пиразин-2 (3H) -он;

1- (циклопентилметил) -6- (5-изопропил-2-метоксифенил) -1H-имидазо [4, 5-b] пиразин-2 (3H) -он;

1- (циклогексилметил) -6- (5-изопропил-2-метоксифенил) -1H-имидазо [4, 5-b] пиразин-2 (3H) -он;

6- (5-изопропил-2-метоксифенил) -1-неопентил-1H-имидазо [4, 5-b] пиразин-2 (3H) -он;

1-изопропил-6- (3-изопропилфенил) -1H-имидазо [4, 5-b] пиразин-2 (3H) -он;

1-изопропил-6- (2-метоксифенил) -1H-имидазо [4, 5-b] пиразин-2 (3H) -он;

(S) -3- (1-гидрокси-3-метилбутан-2-ил) -5- (5-изопропил-2-метоксифенил) -1H-имидазо [4, 5-b] пиридин-2 (3H) -он;

(R) -1- (2-гидрокси-1-фенилэтил) -6- (хинолин-5-ил) -1H-имидазо [4, 5-b] пиразин-2 (3H) -он;

(S)-1-(2-гидрокси-1-фенилэтил)-6-(хинолин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-2(3H)-он;

1-(1-фенилэтил)-6-(хинолин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-2(3H)-он;

1-бензгидрил-6-(хинолин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-2(3H)-он;

(S)-1-(1-фенилпропил)-6-(хинолин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-2(3H)-он;

(R)-1-(1-фенилпропил)-6-(хинолин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-2(3H)-он;

6-(5-изопропил-2-метоксифенил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-2(3H)-он;

1-(3-метоксибензил)-6-(хинолин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-2(3H)-он;

(R)-1-метил-3-(1-фенилэтил)-5-(хинолин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-2(3H)-он;

(S)-1-метил-3-(1-фенилэтил)-5-(хинолин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-2(3H)-он;

1-(циклопентилметил)-6-(хинолин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-2(3H)-он;

1-(1-(2-фторфенил)этил)-6-(хинолин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-2(3H)-он;

1-(1-(4-фторфенил)этил)-6-(хинолин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-2(3H)-он;

1-циклопентил-6-(хинолин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-2(3H)-он;

1-(1-(3-фторфенил)этил)-6-(хинолин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-2(3H)-он;

1-(1-(3-метоксифенил)этил)-6-(хинолин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-2(3H)-он;

1-(1-(4-метоксифенил)этил)-6-(хинолин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-2(3H)-он;

6-(хинолин-5-ил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-2(3H)-он;

6-(хинолин-5-ил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-2(3H)-он;

1-((1S, 4S)-4-гидроксициклогексил)-6-(хинолин-5-ил)-1H-имидазо[4, 5-b]пиразин-2(3H)-он;

1-((1R, 4R)-4-гидроксициклогексил)-6-(хинолин-5-ил)-1H-имидазо[4, 5-b]пиразин-2(3H)-он;

6-(изохинолин-5-ил)-1-(1-фенилэтил)-1H-имидазо[4, 5-b]пиразин-2(3H)-он;

(R)-1-(1-фенилэтил)-6-(хинолин-5-ил)-1H-имидазо[4, 5-b]пиридин-2(3H)-он;

1-(1-фенилэтил)-6-(хинолин-5-ил)-1H-имидазо[4, 5-b]пиридин-2(3H)-он;

1-изопропил-6-(хинолин-5-ил)-1H-имидазо[4, 5-b]пиразин-2(3H)-он;

1-(1-(4-хлорфенил)этил)-6-(хинолин-5-ил)-1H-имидазо[4, 5-b]пиразин-2(3H)-он;

1-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)этил)-6-(хинолин-5-ил)-1H-имидазо[4, 5-b]пиразин-2(3H)-он;

1-(1-(пиридин-4-ил)этил)-6-(хинолин-5-ил)-1H-имидазо[4, 5-b]пиразин-2(3H)-он;

5-метил-1-((S)-1-фенилэтил)-6-(хинолин-5-ил)-1H-имидазо[4, 5-b]пиразин-2(3H)-он;

5-метил-1-((R)-1-фенилэтил)-6-(хинолин-5-ил)-1H-имидазо[4, 5-b]пиразин-2(3H)-он;

1-(1-фенилэтил)-6-(хинолин-4-ил)-1H-имидазо[4, 5-b]пиразин-2(3H)-он;

6-(3-фторфенил)-1-(1-фенилэтил)-1H-имидазо[4, 5-b]пиразин-2(3H)-он;

6-(2-фторфенил)-1-(1-фенилэтил)-1H-имидазо[4, 5-b]пиразин-2(3H)-он;

1-(1-фенилэтил)-6-(хинолин-6-ил)-1H-имидазо[4, 5-b]пиразин-2(3H)-он;

1-(пиперидин-4-илметил)-6-(хинолин-5-ил)-1H-имидазо[4, 5-b]пиразин-2(3H)-он;

1-(1-(пиридин-2-ил)этил)-6-(хинолин-5-ил)-1H-имидазо[4, 5-b]пиразин-2(3H)-он;

1-(1-(пиридин-3-ил)этил)-6-(хинолин-5-ил)-1H-имидазо[4, 5-b]пиразин-2(3H)-он;

1-((1S, 4S)-4-(гидроксиметил) циклогексил)-6-(хинолин-5-ил)-1H-имидазо[4, 5-b]пиразин-2(3H)-он;

N-(4-(2-оксо-3-(1-фенилэтил)-2, 3-дигидро-1H-имидазо[4, 5-b]пиразин-5-ил)фенил)метансульфонамид;

6-(3-(метилсульфонил)фенил)-1-(1-фенилэтил)-1H-имидазо[4, 5-b]пиразин-2(3H)-он;

6-(3-аминофенил)-1-(1-фенилэтил)-1H-имидазо[4, 5-b]пиразин-2(3H)-он;

6-(3-(диметиламино)фенил)-1-(1-фенилэтил)-1H-имидазо[4, 5-b]пиразин-2(3H)-он;

1-фенил-6-(хинолин-5-ил)-1H-имидазо[4, 5-b]пиразин-2(3H)-он;

1-(1-фенилэтил)-6-(4-(трифторметил)фенил)-1H-имидазо[4, 5-b]пиразин-2(3H)-он;

N-(3-(2-оксо-3-(1-фенилэтил)-2, 3-дигидро-1H-имидазо[4, 5-b]пиразин-5-ил)фенил)метансульфонамид;

6-(4-(метилсульфонил)фенил)-1-(1-фенилэтил)-1H-имидазо[4, 5-b]пиразин-2(3H)-он;

3-(1-фенилэтил)-5-(хинолин-5-ил)оксазоло[5, 4-b]пиразин-2(3H)-он;

1-(циклопентилметил)-6-(4-гидроксифенил)-1H-имидазо[4, 5-b]пиразин-2(3H)-он;

6-(4-гидроксифенил)-1-изопропил-1H-имидазо[4, 5-b]пиразин-2(3H)-он;

6-(4-гидроксифенил)-1-изобутил-1H-имидазо[4, 5-b]пиразин-2(3H)-он;

6-(4-гидроксифенил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метил)-1H-имидазо[4, 5-b]пиразин-2(3H)-он;

1-(циклогексилметил)-6-(4-гидроксифенил)-1H-имидазо[4, 5-b]пиразин-2(3H)-он;

5-(3-гидроксифенил)-3-(2-метоксифенил)-1H-имидазо[4, 5-b]пиридин-2(3H)-он;

4-(3-(3-метоксибензил)-2-оксо-2, 3-дигидрооксазоло[5, 4-b]пиразин-5-ил)-N-метилбензамид;

1-циклопентил-6-(4-гидроксифенил)-1H-имидазо[4, 5-b]пиразин-2(3H)-он;

1-циклогексил-6-(4-гидроксифенил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-2(3H)-он;

4-(3-(циклогексилметил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-5-ил)бензамид;

метил-4-(3-(циклогексилметил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-5-ил)бензоат;

1-(циклогексилметил)-6-(пиридин-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-2(3H)-он;

4-(3-(циклогексилметил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-5-ил)-N-метилбензамид;

1-(циклогексилметил)-6-(4-(гидроксиметил)фенил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-2(3H)-он;

1-(циклогексилметил)-6-(пиридин-3-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-2(3H)-он;

3-(циклогексилметил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-5-ил)бензонитрил;

1-(циклогексилметил)-6-(1H-индол-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-2(3H)-он;

4-(3-(циклогексилметил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-5-ил)-N-изопропилбензамид;

1-(2-гидроксиэтил)-6-(4-гидроксифенил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-2(3H)-он;

1-(циклогексилметил)-6-(1H-индол-6-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-2(3H)-он;

3-(3-(циклогексилметил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-5-ил)бензамид;

6-(4-(аминометил)фенил)-1-(циклогексилметил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-2(3H)-он;

6-(4-гидроксифенил)-1-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-2(3H)-он;

4-(3-(циклогексилметил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-5-ил)бензонитрил;

1-((1S,4S)-4-гидроксициклогексил)-6-(4-гидроксифенил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-2(3H)-он;

1-(циклогексилметил)-6-(пиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-2(3H)-он;

4-(3-(циклогексилметил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-5-ил)-N-этилбензамид;

1-(циклогексилметил)-6-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-2(3H)-он;

1-(циклогексилметил)-6-(4-гидрокси-2-метилфенил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-2(3H)-он;

4-(3-(циклогексилметил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-5-ил)бензойная кислота;

6-(4-гидроксифенил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-2(3H)-он;

6-(4-гидроксифенил)-1-(3-метоксипропил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-2(3H)-он

6-(4-гидроксифенил)-4-(3-метоксибензил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-он;

6-(4-гидроксифенил)-1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-2(3H)-он;

6-(4-гидроксифенил)-1-фенэтил-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-2(3H)-он;

1-((1R,4R)-4-гидроксициклогексил)-6-(4-гидроксифенил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-2(3H)-он;

6-(4-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-1-(циклогексилметил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-2(3H)-он;

1-(циклогексилметил)-6-фенил-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-2(3H)-он;

1-(циклогексилметил)-6-(1H-пиразол-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-2(3H)-он;

1-(циклогексилметил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-2(3H)-он;

1-(циклогексилметил)-6-(1-оксоизоиндолин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-2(3H)-он;

6-(3-(1H-тетразол-5-ил)фенил)-1-(циклогексилметил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-2(3H)-он;

1-(циклогексилметил)-6-(2-оксоиндолин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-2(3H)-он;

1-(циклогексилметил)-6-(1H-индазол-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-2(3H)-он;

- 1- (циклогексилметил) -6- (6-метоксипиридин-3-ил) -1Н-имидазо [4, 5-b] пиазин-2 (3Н) -он;
- 6- (4-гидроксифенил) -1- (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) -1Н-имидазо [4, 5-b] пиазин-2 (3Н) -он;
- 6- (4-гидроксифенил) -1- (пиперидин-4-илметил) -1Н-имидазо [4, 5-b] пиазин-2 (3Н) -он;
- 1- (((1R, 4R) -4-аминоциклогексил) метил) -6- (4-гидроксифенил) -1Н-имидазо [4, 5-b] пиазин-2 (3Н) -он;
- 1- (циклогексилметил) -6- (6-гидроксипиридин-3-ил) -1Н-имидазо [4, 5-b] пиазин-2 (3Н) -он;
- 1- (циклогексилметил) -6- (2-метоксипиридин-4-ил) -1Н-имидазо [4, 5-b] пиазин-2 (3Н) -он;
- 4- (3- ((1R, 4R) -4-гидроксициклогексил) -2-оксо-2, 3-дигидро-1Н-имидазо [4, 5-b] пиазин-5-ил) бензамид;
- 2- (4- (3- (циклогексилметил) -2-оксо-2, 3-дигидро-1Н-имидазо [4, 5-b] пиазин-5-ил) фенил) уксусная кислота;
- 2- (4- (3- (циклогексилметил) -2-оксо-2, 3-дигидро-1Н-имидазо [4, 5-b] пиазин-5-ил) фенил) ацетамид;
- 1- (циклогексилметил) -6- (2-оксоиндолин-6-ил) -1Н-имидазо [4, 5-b] пиазин-2 (3Н) -он;
- 4- (3- (циклогексилметил) -2-оксо-2, 3-дигидро-1Н-имидазо [4, 5-b] пиазин-5-ил) -3-метилбензойная кислота;
- N-метил-4- (2-оксо-3- ((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) метил) -2, 3-дигидро-1Н-имидазо [4, 5-b] пиазин-5-ил) бензамид;
- 4- (2-оксо-3- ((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) метил) -2, 3-дигидро-1Н-имидазо [4, 5-b] пиазин-5-ил) бензамид;
- 7- (4-гидроксифенил) -1- (3-метоксибензил) -3, 4-дигидропиазино [2, 3-b] пиазин-2 (1Н) -он;
- 6- (4- (2-гидроксипропан-2-ил) фенил) -1- ((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) метил) -1Н-имидазо [4, 5-b] пиазин-2 (3Н) -он;
- 6- (1Н-индол-5-ил) -1- ((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) метил) -1Н-имидазо [4, 5-b] пиазин-2 (3Н) -он;
- 6- (4- (4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) фенил) -1- ((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) метил) -1Н-имидазо [4, 5-b] пиазин-2 (3Н) -он;
- 6- (1Н-бензо [d] имидазол-5-ил) -1- (циклогексилметил) -1Н-имидазо [4, 5-b] пиазин-2 (3Н) -он;

4-(2-оксо-3-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-2,3-дигидро-1Н-имидазо[4,5-*b*]пирозин-5-ил)бензамид;

6-(3-(2Н-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)-1-(циклогексилметил)-1Н-имидазо[4,5-*b*]пирозин-2(3Н)-он;

6-(4-(1Н-имидазол-1-ил)фенил)-1-(циклогексилметил)-1Н-имидазо[4,5-*b*]пирозин-2(3Н)-он;

6-(4-(1Н-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-1-((1*R*,4*R*)-4-гидроксициклогексил)-1Н-имидазо[4,5-*b*]пирозин-2(3Н)-он;

6-(4-(2Н-тетразол-5-ил)фенил)-1-(циклогексилметил)-1Н-имидазо[4,5-*b*]пирозин-2(3Н)-он;

1-(циклогексилметил)-6-(2-гидроксипиридин-4-ил)-1Н-имидазо[4,5-*b*]пирозин-2(3Н)-он;

6-(4-(1Н-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-1-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-1Н-имидазо[4,5-*b*]пирозин-2(3Н)-он;

6-(4-(1Н-имидазол-2-ил)фенил)-1-(циклогексилметил)-1Н-имидазо[4,5-*b*]пирозин-2(3Н)-он;

6-(4-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенил)-1-(циклогексилметил)-1Н-имидазо[4,5-*b*]пирозин-2(3Н)-он;

6-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-1-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-1Н-имидазо[4,5-*b*]пирозин-2(3Н)-он;

1-(циклогексилметил)-6-(4-(5-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-1Н-имидазо[4,5-*b*]пирозин-2(3Н)-он;

6-(4-(1Н-пирозол-3-ил)фенил)-1-(циклогексилметил)-1Н-имидазо[4,5-*b*]пирозин-2(3Н)-он;

6-(4-(1Н-пирозол-4-ил)фенил)-1-(циклогексилметил)-1Н-имидазо[4,5-*b*]пирозин-2(3Н)-он;

гидрохлорид 6-(4-(5-(аминометил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-1-(циклогексилметил)-1Н-имидазо[4,5-*b*]пирозин-2(3Н)-она;

1-(циклогексилметил)-6-(4-(5-(трифторметил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-1Н-имидазо[4,5-*b*]пирозин-2(3Н)-он;

6-(4-гидроксифенил)-1-((1*R*,4*R*)-4-метоксициклогексил)-1Н-имидазо[4,5-*b*]пирозин-2(3Н)-он;

6-(4-гидроксифенил)-1-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1Н-имидазо[4,5-*b*]пирозин-2(3Н)-он;

6-(3-(1Н-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-1-(циклогексилметил)-

1H-имидазо [4, 5-b] пиазин-2 (3H) -он;

1- ((1R, 4R) -4- (гидроксиметил) циклогексил) -6- (4-
гидроксифенил) -1H-имидазо [4, 5-b] пиазин-2 (3H) -он;

6- (4-гидроксифенил) -1- ((1S, 4S) -4-метоксициклогексил) -1H-
имидазо [4, 5-b] пиазин-2 (3H) -он;

6- (4-гидроксифенил) -1- ((1R, 4R) -4-
(метоксиметил) циклогексил) -1H-имидазо [4, 5-b] пиазин-2 (3H) -он;

6- (1-метил-1H-пиазол-4-ил) -1- ((тетрагидро-2H-пиаан-4-
ил) метил) -1H-имидазо [4, 5-b] пиазин-2 (3H) -он;

1- (((1R, 4R) -4-гидроксициклогексил) метил) -6- (4-
гидроксифенил) -1H-имидазо [4, 5-b] пиазин-2 (3H) -он;

6- (4-гидроксифенил) -1- ((тетрагидрофуран-3-ил) метил) -1H-
имидазо [4, 5-b] пиазин-2 (3H) -он;

1- (((1S, 4S) -4-гидроксициклогексил) метил) -6- (4-
гидроксифенил) -1H-имидазо [4, 5-b] пиазин-2 (3H) -он;

гидрохлорид 6- (1H-бензо [d] имидазол-5-ил) -1- ((тетрагидро-
2H-пиаан-4-ил) метил) -1H-имидазо [4, 5-b] пиазин-2 (3H) -она;

6- (4- (5- (морфолинометил) -1H-1, 2, 4-триазол-3-ил) фенил) -1-
((тетрагидро-2H-пиаан-4-ил) метил) -1H-имидазо [4, 5-b] пиазин-
2 (3H) -он;

6- (4-гидроксифенил) -1- (3- (2-оксопирролидин-1-ил) пропил) -
1H-имидазо [4, 5-b] пиазин-2 (3H) -он;

гидрохлорид 6- (4-гидроксифенил) -1- (2-морфолиноэтил) -1H-
имидазо [4, 5-b] пиазин-2 (3H) -она;

1- (циклогексилметил) -6- (4- (оксазол-5-ил) фенил) -1H-
имидазо [4, 5-b] пиазин-2 (3H) -он;

гидрохлорид 6- (2-метил-1H-бензо [d] имидазол-5-ил) -1-
((тетрагидро-2H-пиаан-4-ил) метил) -1H-имидазо [4, 5-b] пиазин-
2 (3H) -она;

6- (4- (5- (метоксиметил) -1H-1, 2, 4-триазол-3-ил) фенил) -1-
((тетрагидро-2H-пиаан-4-ил) метил) -1H-имидазо [4, 5-b] пиазин-
2 (3H) -он;

1- ((1S, 4S) -4- (гидроксиметил) циклогексил) -6- (4-
гидроксифенил) -1H-имидазо [4, 5-b] пиазин-2 (3H) -он;

6- (3-метил-1H-пиазол-4-ил) -1- ((тетрагидро-2H-пиаан-4-
ил) метил) -1H-имидазо [4, 5-b] пиазин-2 (3H) -он;

6-(1H-пиразол-4-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-2(3H)-он;

дигидрохлорид 6-(2-амино-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-2(3H)-она;

6-(4-(5-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-2(3H)-он;

6-(4-(5-изопропил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-2(3H)-он;

гидрохлорид 4-(2-метокси-1-(2-морфолиноэтил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)бензамида;

4-(1-((1S,4S)-4-гидроксициклогексил)-2-метокси-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)бензамид;

6-(4-гидроксифенил)-1-((1S,4S)-4-(метоксиметил)циклогексил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-2(3H)-он;

6-(3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-2(3H)-он;

1-(2-(2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-6-(4-гидроксифенил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-2(3H)-он;

6-(4-(1H-пиразол-1-ил)фенил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-2(3H)-он;

6-(4-(4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-1-(2-морфолиноэтил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-2(3H)-он;

6-(4-(1H-бензо[d]имидазол-2-ил)фенил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-2(3H)-он;

гидрохлорид 6-(4-(1H-имидазол-2-ил)фенил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-2(3H)-она;

6-(4-(5-(гидроксиметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-2(3H)-он;

гидрохлорид 6-(4-(1H-имидазол-5-ил)фенил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-2(3H)-она;

6-(4-гидроксифенил)-1-(5-оксопирролидин-2-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-2(3H)-он;

6-(4-(4,5-диметил-1Н-имидазол-2-ил)фенил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиразин-2(3Н)-он;

6-(4-(1Н-1,2,4-триазол-5-ил)фенил)-1-((1*S*,4*S*)-4-метоксициклогексил)метил)-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиразин-2(3Н)-он;

6-(4-(1Н-1,2,4-триазол-5-ил)фенил)-1-((1*R*,4*R*)-4-метоксициклогексил)метил)-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиразин-2(3Н)-он;

6-(6-(1Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиразин-2(3Н)-он;

6-(4-(1Н-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-1-(2-(2-оксопирролидин-1-ил)этил)-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиразин-2(3Н)-он;

6-(4-(5-((диметиламино)метил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиразин-2(3Н)-он;

гидрохлорид 6-(4-гидроксифенил)-1-(пирролидин-2-илметил)-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиразин-2(3Н)-она;

дигидрохлорид 6-(2-аминобензимидазол-5-ил)-1-(циклогексилметил)-4-имидазолино[4,5-*b*]пиразин-2-она;

6-(2-(диметиламино)-1Н-бензо[*d*]имидазол-5-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиразин-2(3Н)-он;

6-(4-гидроксифенил)-1-(пиперидин-3-илметил)-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиразин-2(3Н)-он;

гидрохлорид 6-(4-(4Н-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-1-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиразин-2(3Н)-она;

1-(циклогексилметил)-6-(2-(метиламино)пиримидин-5-ил)-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиразин-2(3Н)-он;

6-(3-метил-4-(1Н-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиразин-2(3Н)-он;

1-(циклогексилметил)-6-(2-(2-метоксиэтиламино)пиримидин-5-ил)-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиразин-2(3Н)-он;

6-(4-(5-((метиламино)метил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиразин-2(3Н)-он;

6-(4-(5-оксопирролидин-2-ил)фенил)-1-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиразин-2(3Н)-он;

6-(4-(5-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-1-(2-

(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) этил) -1Н-имидазо [4, 5-*b*] пиразин-2 (3Н) - он;

6- (4- (1Н-имидазол-2-ил) фенил) -1- (2- (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) этил) -1Н-имидазо [4, 5-*b*] пиразин-2 (3Н) - он;

6- (4- (4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) фенил) -1- (2-метил-2-морфолинопропил) -1Н-имидазо [4, 5-*b*] пиразин-2 (3Н) - он;

6- (4- (4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) фенил) -1- (1-морфолинопропан-2-ил) -1Н-имидазо [4, 5-*b*] пиразин-2 (3Н) - он;

6- (4- (пирролидин-2-ил) фенил) -1- (2- (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) этил) -1Н-имидазо [4, 5-*b*] пиразин-2 (3Н) - он;

6- (4- (5- (аминометил) -1Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) фенил) -1- (2- (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) этил) -1Н-имидазо [4, 5-*b*] пиразин-2 (3Н) - он;

6- (5- (гидроксиметил) тиофен-2-ил) -1- ((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) метил) -1Н-имидазо [4, 5-*b*] пиразин-2 (3Н) - он;

(1*R*, 4*R*) -4- (6- (4-гидроксифенил) -2-оксо-2, 3-дигидро-1Н-имидазо [4, 5-*b*] пиразин-1-ил) циклогексанкарбоксамид;

(1*S*, 4*S*) -4- (6- (4-гидроксифенил) -2-оксо-2, 3-дигидро-1Н-имидазо [4, 5-*b*] пиразин-1-ил) циклогексанкарбоксамид;

6- (4- (5-метил-1Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) фенил) -1- (2-морфолиноэтил) -1Н-имидазо [4, 5-*b*] пиразин-2 (3Н) - он;

6- (4- (5-оксопирролидин-3-ил) фенил) -1- (2- (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) этил) -1Н-имидазо [4, 5-*b*] пиразин-2 (3Н) - он;

6- (4- (пирролидин-3-ил) фенил) -1- (2- (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) этил) -1Н-имидазо [4, 5-*b*] пиразин-2 (3Н) - он;

6- (1Н-бензо [d] имидазол-5-ил) -1- (2- (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) этил) -1Н-имидазо [4, 5-*b*] пиразин-2 (3Н) - он;

6- (3- (гидроксиметил) тиофен-2-ил) -1- ((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) метил) -1Н-имидазо [4, 5-*b*] пиразин-2 (3Н) - он;

6- (5- (2-гидроксиэтил) тиофен-2-ил) -1- ((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) метил) -1Н-имидазо [4, 5-*b*] пиразин-2 (3Н) - он;

1- (циклогексилметил) -6- (пиримидин-5-ил) -1Н-имидазо [4, 5-*b*] пиразин-2 (3Н) - он;

6- (6-фторпиридин-3-ил) -1- ((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) метил) -1Н-имидазо [4, 5-*b*] пиразин-2 (3Н) - он;

6- (6-аминопиридин-3-ил) -1- ((тетрагидро-2Н-пиран-4-

ил) метил) -1Н-имидазо [4, 5-*b*] пиазин-2 (3Н) -он;

6- (4- (5-метил-1Н-имидазол-2-ил) фенил) -1- ((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) метил) -1Н-имидазо [4, 5-*b*] пиазин-2 (3Н) -он;

6- (4- (5-метил-1Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) фенил) -1- (2- (2-оксопирролидин-1-ил) этил) -1Н-имидазо [4, 5-*b*] пиазин-2 (3Н) -он;

6- (6- (метиламино) пиридин-3-ил) -1- ((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) метил) -1Н-имидазо [4, 5-*b*] пиазин-2 (3Н) -он;

6- (2-аминопиримидин-5-ил) -1- (циклогексилметил) -1Н-имидазо [4, 5-*b*] пиазин-2 (3Н) -он;

6- (4- (2-гидроксипропан-2-ил) фенил) -1- ((1*R*, 4*R*) -4-метоксициклогексил) метил) -1Н-имидазо [4, 5-*b*] пиазин-2 (3Н) -он;

6- (4-гидроксифенил) -1- ((1-метилпиперидин-3-ил) метил) -1Н-имидазо [4, 5-*b*] пиазин-2 (3Н) -он;

6- (2-метил-4- (1Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) фенил) -1- (2- (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) этил) -1Н-имидазо [4, 5-*b*] пиазин-2 (3Н) -он;

1- (циклогексилметил) -6- (6- (2-гидроксипропан-2-ил) пиридин-3-ил) -1Н-имидазо [4, 5-*b*] пиазин-2 (3Н) -он;

6- (4- (гидроксиметил) тиофен-2-ил) -1- ((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) метил) -1Н-имидазо [4, 5-*b*] пиазин-2 (3Н) -он;

6- (1Н-бензо [*d*] имидазол-6-ил) -1- ((1*R*, 4*R*) -4-метоксициклогексил) метил) -1Н-имидазо [4, 5-*b*] пиазин-2 (3Н) -он;

6- (4- (4, 5-диметил-1Н-имидазол-2-ил) фенил) -1- (2-морфолиноэтил) -1Н-имидазо [4, 5-*b*] пиазин-2 (3Н) -он;

6- (6- (2-гидроксипропан-2-ил) пиридин-3-ил) -1- ((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) метил) -1Н-имидазо [4, 5-*b*] пиазин-2 (3Н) -он;

6- (6- (2-гидроксипропан-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (2- (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) этил) -1Н-имидазо [4, 5-*b*] пиазин-2 (3Н) -он;

6- (4- (4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) фенил) -1- (2-морфолино-2-оксоэтил) -1Н-имидазо [4, 5-*b*] пиазин-2 (3Н) -он;

6- (4- (4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) фенил) -3- (циклогексилметил) -3, 4-дигидропиазино [2, 3-*b*] пиазин-2 (1Н) -он;

6- (4- (1Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) фенил) -1- (2- (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) этил) -1Н-имидазо [4, 5-*b*] пиридин-2 (3Н) -он;

(*R*) -6- (4- (1Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) фенил) -1- (1-фенилэтил) -1Н-

имидазо [4, 5-b] пиазин-2 (3H) -он;

(S) -6- (4- (1H-1, 2, 4-триазол-3-ил) фенил) -1- (1-фенилэтил) -1H-имидазо [4, 5-b] пиазин-2 (3H) -он;

(1R, 4R) -4- (6- (4- (2-гидроксипропан-2-ил) фенил) -2-оксо-2, 3-дигидро-1H-имидазо [4, 5-b] пиазин-1-ил) циклогексанкарбоксамид;

6- (3-метил-4- (1H-1, 2, 4-триазол-3-ил) фенил) -1- ((тетрагидро-2H-пиран-4-ил) метил) -1H-имидазо [4, 5-b] пиазин-2 (3H) -он;

6- (4- (1H-имидазол-2-ил) фенил) -1- (2- (тетрагидро-2H-пиран-4-ил) этил) -1H-имидазо [4, 5-b] пиазин-2 (3H) -он;

6- (4- (5- (аминометил) -1H-1, 2, 4-триазол-3-ил) фенил) -1- (2- (тетрагидро-2H-пиран-4-ил) этил) -1H-имидазо [4, 5-b] пиазин-2 (3H) -он;

6- (1H-бензо [d] имидазол-5-ил) -1- (2- (тетрагидро-2H-пиран-4-ил) этил) -1H-имидазо [4, 5-b] пиазин-2 (3H) -он;

6- (2-аминопиримидин-5-ил) -1- (циклогексилметил) -1H-имидазо [4, 5-b] пиазин-2 (3H) -он;

гидрохлорид 6- (4-гидроксифенил) -1- ((1-метилпиперидин-2-ил) метил) -1H-имидазо [4, 5-b] пиазин-2 (3H) -она;

6- (3-метил-4- (1H-1, 2, 4-триазол-3-ил) фенил-1- ((тетрагидро-2H-пиран-4-ил) метил) -1H-имидазо [4, 5-b] пиазин-2 (3H) -она;

1- (циклогексилметил) -6- (6- (2-гидроксипропан-2-ил) пиридин-3-ил) -1H-имидазо [4, 5-b] пиазин-2 (3H) -он;

6- (6- (2-гидроксипропан-2-ил) пиридин-3-ил) -1- ((тетрагидро-2H-пиран-4-ил) метил) -1H-имидазо [4, 5-b] пиазин-2 (3H) -он;

6- (6- (2-гидроксипропан-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (2- (тетрагидро-2H-пиран-4-ил) этил) -1H-имидазо [4, 5-b] пиазин-2 (3H) -он;

6- (4- (4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) фенил) -1- (2-морфолино-2-оксоэтил) -1H-имидазо [4, 5-b] пиазин-2 (3H) -он;

(R) -6- (4- (4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) фенил) -3- (циклогексилметил) -3, 4-дигидропиазино [2, 3-b] пиазин-2 (1H) -он;

(R) -6- (4- (1H-1, 2, 4-триазол-3-ил) фенил) -1- (1-фенилэтил) -1H-имидазо [4, 5-b] пиазин-2 (3H) -он;

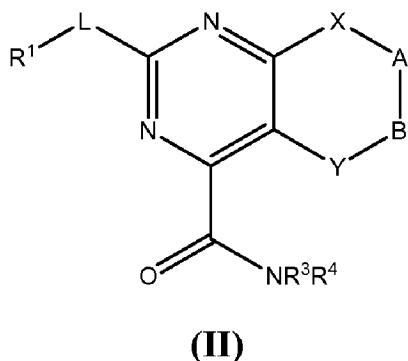
(S) -6- (4- (4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) фенил) -1- (1-фенилэтил) -1H-имидазо [4, 5-b] пиазин-2 (3H) -он;

(1R, 4R) -4- (6- (4- (2-гидроксипропан-2-ил) фенил) -2-оксо-2, 3-

дигидро-1Н-имидазо[4,5-*b*]пирозин-1-ил) циклогексанкарбоксамид; и
6-(4-(5-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-1-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-1Н-имидазо[4,5-*b*]пирозин-2(3Н)-он

и их фармацевтически приемлемые соли, клатраты, сольваты, стереоизомеры, таутомеры и пролекарства.

[0238] В одном из вариантов осуществления ингибиторы TOR-киназы включают соединения со следующей ниже формулой (II):



и их фармацевтически приемлемые соли, клатраты, сольваты, стереоизомеры, таутомеры и пролекарства, где:

R¹ представляет собой замещенный или незамещенный C₁₋₈алкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный циклоалкил или замещенный или незамещенный гетероциклилалкил;

-X-A-B-Y- совместно образуют -N(R²)CH₂C(O)NH-, -N(R²)C(O)CH₂NH-, -N(R²)C(O)NH-, -N(R²)C=N- или -C(R²)=CHNH-;

L представляет собой прямую связь, NH или O;

R² представляет собой замещенный или незамещенный C₁₋₈алкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный циклоалкил или замещенный или незамещенный гетероциклилалкил, и

R³ и R⁴ независимо представляют собой H или C₁₋₈алкил.

[0239] В одном из вариантов осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (II) представляют собой такие, где -X-A-B-Y- совместно образуют -N(R²)CH₂C(O)NH-.

[0240] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (II) представляют собой такие, где -X-A-B-Y- совместно образуют -N(R²)C(O)CH₂NH-.

[0241] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (II) представляют собой такие, где -X-A-B-Y-совместно образуют $-N(R^2)C(O)NH-$.

[0242] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (II) представляют собой такие, где -X-A-B-Y-совместно образуют $-N(R^2)C=N-$.

[0243] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (II) представляют собой такие, где -X-A-B-Y-совместно образуют $-C(R^2)=CHNH-$.

[0244] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (II) представляют собой такие, где L представляет собой прямую связь.

[0245] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (II) представляют собой такие, где R^1 представляет собой замещенный арил, такой как замещенный фенил.

[0246] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (II) представляют собой такие, где R^1 представляет собой замещенный или незамещенный гетероарил, такой как замещенный или незамещенный пиридин, замещенный или незамещенный индол или замещенный или незамещенный хинолин.

[0247] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (II) представляют собой такие, где R^1 представляет собой замещенный или незамещенный циклоалкил, такой как замещенный или незамещенный циклопентил.

[0248] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (II) представляют собой такие, где -X-A-B-Y-совместно образуют $-N(R^2)C(O)NH-$, и R^1 представляет собой замещенный арил, такой как фенил.

[0249] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (II) представляют собой такие, где -X-A-B-Y-совместно образуют $-N(R^2)C(O)NH-$, и R^1 представляет собой замещенный или незамещенный гетероарил, такой как замещенный или незамещенный пиридин, замещенный или незамещенный индол или замещенный или незамещенный хинолин.

[0250] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (II) представляют собой такие, где -X-A-B-Y-

совместно образуют $-N(R^2)C(O)NH-$, и R^1 представляет собой замещенный или незамещенный циклоалкил, такой как замещенный или незамещенный циклопентил.

[0251] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (II) представляют собой такие, где R^2 представляет собой замещенный C_{1-8} алкил, такой как $-CH_2C_6H_5$.

[0252] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (II) представляют собой такие, где R^2 представляет собой незамещенный C_{1-8} алкил, такой как незамещенный метил.

[0253] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (II) представляют собой такие, где R^2 представляет собой замещенный или незамещенный арил, такой как замещенный или незамещенный фенил.

[0254] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (II) представляют собой такие, где R^2 представляет собой замещенный арил, такой как фенил, замещенный галогеном, галогеналкилом или алкокси.

[0255] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (II) представляют собой такие, где R^2 представляет собой замещенный или незамещенный циклоалкил, такой как замещенный или незамещенный циклогексил или замещенный или незамещенный циклогептил.

[0256] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (II) представляют собой такие, где R^2 представляет собой замещенный гетероциклилалкил, такой как замещенный пиперидин.

[0257] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (II) представляют собой такие, где R^3 и R^4 представляют собой H.

[0258] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (II) представляют собой такие, где $-X-A-B-Y-$ совместно образуют $-N(R^2)C(O)NH-$, и R^2 представляет собой незамещенный арил, такой как незамещенный фенил.

[0259] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (II) представляют собой такие, где $-X-A-B-Y-$

совместно образуют $-N(R^2)C(O)NH-$, R^1 представляет собой замещенный или незамещенный гетероарил, такой как замещенный или незамещенный пиридин, и R^2 представляет собой замещенный или незамещенный арил, такой как замещенный или незамещенный фенил.

[0260] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (II) представляют собой такие, где $-X-A-B-Y-$ совместно образуют $-N(R^2)C(O)NH-$, R^1 представляет собой замещенный или незамещенный гетероарил, такой как замещенный или незамещенный пиридин, R^2 представляет собой замещенный или незамещенный арил, такой как замещенный или незамещенный фенил, и R^3 и R^4 представляют собой H.

[0261] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (II) представляют собой такие, где $-X-A-B-Y-$ совместно образуют $-N(R^2)C(O)NH-$, L представляет собой прямую связь, R^1 представляет собой замещенный или незамещенный гетероарил, такой как замещенный или незамещенный пиридин, R^2 представляет собой замещенный или незамещенный арил, такой как замещенный или незамещенный фенил, и R^3 и R^4 представляют собой H.

[0262] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (II) представляют собой такие, где $-X-A-B-Y-$ совместно образуют $-N(R^2)C(O)NH-$, R^1 представляет собой замещенный или незамещенный арил, такой как замещенный или незамещенный фенил, и R^2 представляет собой замещенный или незамещенный арил, такой как замещенный или незамещенный фенил.

[0263] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (II) представляют собой такие, где $-X-A-B-Y-$ совместно образуют $-N(R^2)C(O)NH-$, R^1 представляет собой замещенный или незамещенный арил, такой как замещенный или незамещенный фенил, R^2 представляет собой замещенный или незамещенный арил, такой как замещенный или незамещенный фенил, и R^3 и R^4 представляют собой H.

[0264] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (II) представляют собой такие, где $-X-A-B-Y-$ совместно образуют $-N(R^2)C(O)NH-$, L представляет собой прямую

связь, R^1 представляет собой замещенный или незамещенный арил, такой как замещенный или незамещенный фенил, R^2 представляет собой замещенный или незамещенный арил, такой как замещенный или незамещенный фенил, и R^3 и R^4 представляют собой H.

[0265] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (II) представляют собой такие, где -X-A-B-Y-совместно образуют $-N(R^2)C(O)NH-$, R^1 представляет собой замещенный или незамещенный гетероарил, L представляет собой прямую связь, и R^2 представляет собой замещенный или незамещенный C_{1-8} алкил или замещенный или незамещенный циклоалкил.

[0266] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (II) представляют собой такие, где -X-A-B-Y-совместно образуют $-N(R^2)C(O)NH-$, R^1 представляет собой замещенный или незамещенный арил, L представляет собой прямую связь, и R^2 представляет собой замещенный или незамещенный C_{1-8} алкил или замещенный или незамещенный циклоалкил.

[0267] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (II) не включают 8,9-дигидро-8-оксо-9-фенил-2-(3-пиридинил)-7Н-пурин-6-карбоксамид, 8,9-дигидро-8-оксо-9-фенил-2-(3-пиридинил)-7Н-пурин-6-карбоксамид, 8,9-дигидро-8-оксо-9-фенил-2-(3-пиридинил)-7Н-пурин-6-карбоксамид, 2-(4-цианофенил)-8-оксо-9-фенил-8,9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксамид, 2-(4-нитрофенил)-8-оксо-9-фенил-8,9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксамид, 9-бензил-2-(4-метоксифенил)-8-оксо-8,9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксамид, 2-метил-8-оксо-9-фенил-8,9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксамид, 9-бензил-9Н-пурин-2,6-дикарбоксамид, 9-[2,3-бис[(бензоилокси)метил]циклобутил]-2-метил-9Н-пурин-6-карбоксамид, 9-бензил-2-метил-9Н-пурин-6-карбоксамид, 9-(2-гидроксиэтил)-2-метил-9Н-пурин-6-карбоксамид, 9-(2-гидроксиэтил)-2-(трифторметил)-9Н-пурин-6-карбоксамид, 9-(2-гидроксиэтил)-2-(проп-1-енил)-9Н-пурин-6-карбоксамид, 9-(2-гидроксиэтил)-2-фенил-9Н-пурин-6-карбоксамид, 9-(3-гидроксипропил)-2-метил-9Н-пурин-6-карбоксамид, 9-(3-гидроксипропил)-2-(трифторметил)-9Н-пурин-6-карбоксамид, 2-метил-9-фенилметил-9Н-пурин-6-карбоксамид или 2-метил-9 β -D-

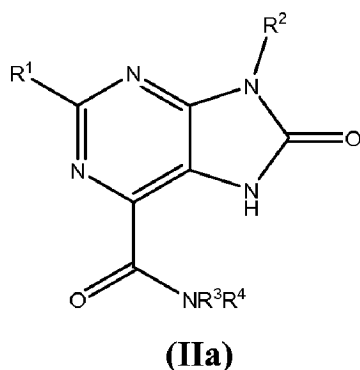
рибофуранозил-9Н-пурин-6-карбоксаимид.

[0268] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (II) не включают соединения, где R^2 представляет собой замещенный фуранозид.

[0269] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (II) не включают соединения, где R^2 представляет собой замещенный или незамещенный фуранозид.

[0270] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (II) не включают (2'R)-2'-дезоксид-2'-фтор-2'-С-метилнуклеозиды.

[0271] В одном из вариантов осуществления ингибиторы TOR-киназы включают соединения со следующей ниже формулой (IIa):



и их фармацевтически приемлемые соли, клатраты, сольваты, стереоизомеры, таутомеры и пролекарства, где:

R^1 представляет собой замещенный или незамещенный C_{1-8} алкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный циклоалкил или замещенный или незамещенный гетероциклилалкил;

R^2 представляет собой замещенный или незамещенный C_{1-8} алкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный циклоалкил или замещенный или незамещенный гетероциклилалкил, и

R^3 и R^4 представляют собой независимо H или C_{1-8} алкил.

[0272] В одном из вариантов осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (IIa) представляют собой такие, где R^1 представляет собой замещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, такой как замещенный фенил.

[0273] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-

киназы формулы (IIa) представляют собой такие, где R^1 представляет собой замещенный или незамещенный гетероарил, такой как замещенный или незамещенный пиридин, замещенный или незамещенный индол или замещенный или незамещенный хинолин.

[0274] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (IIa) представляют собой такие, где R^1 представляет собой замещенный или незамещенный циклоалкил, такой как замещенный или незамещенный циклопентил.

[0275] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (IIa) представляют собой такие, где R^2 представляет собой замещенный C_{1-8} алкил, такой как $-CH_2C_6H_5$.

[0276] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (IIa) представляют собой такие, где R^2 представляет собой незамещенный C_{1-8} алкил, такой как незамещенный метил.

[0277] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (IIa) представляют собой такие, где R^2 представляет собой замещенный или незамещенный арил, такой как замещенный или незамещенный фенил.

[0278] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (IIa) представляют собой такие, где R^2 представляет собой замещенный арил, такой как, фенил, замещенный галогеном, галогеналкилом или алкокси.

[0279] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (IIa) представляют собой такие, где R^2 представляет собой замещенный или незамещенный циклоалкил, такой как замещенный или незамещенный циклогексил или замещенный или незамещенный циклогептил.

[0280] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (IIa) представляют собой такие, где R^2 представляет собой замещенный гетероциклилалкил, так как замещенный пиперидин.

[0281] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (IIa) представляют собой такие, где R^3 и R^4 представляют собой H.

[0282] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-

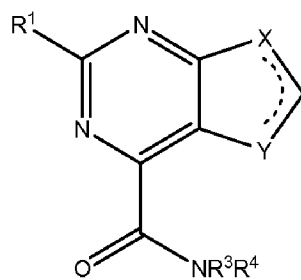
киназы формулы (IIa) не включают 8,9-дигидро-8-оксо-9-фенил-2-(3-пиридирил)-7Н-пурин-6-карбоксамид, 8,9-дигидро-8-оксо-9-фенил-2-(3-пиридирил)-7Н-пурин-6-карбоксамид, 8,9-дигидро-8-оксо-9-фенил-2-(3-пиридирил)-7Н-пурин-6-карбоксамид, 2-(4-цианофенил)-8-оксо-9-фенил-8,9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксамид, 2-(4-нитрофенил)-8-оксо-9-фенил-8,9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксамид, 9-бензил-2-(4-метоксифенил)-8-оксо-8,9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксамид, 9-фенилметил-9Н-пурин-2,6-дикарбоксамид, или 2-метил-8-оксо-9-фенил-8,9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксамид.

[0283] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (IIa) не включают соединения, где R^2 представляет собой замещенный фуранозид.

[0284] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (IIa) не включают соединения, где R^2 представляет собой замещенный или незамещенный фуранозид.

[0285] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (IIa) не включают (2'R)-2'-дезоксидефтор-2'-С-метилнуклеозиды.

[0286] В одном из вариантов осуществления ингибиторы TOR-киназы включают соединения со следующей ниже формулой (IIb):



(IIb)

и их фармацевтически приемлемые соли, клатраты, сольваты, стереоизомеры, таутомеры и пролекарства, где:



представляет собой $-C(R^2)=CH-NH-$ или $-N(R^2)-CH=N-$;

R^1 представляет собой замещенный или незамещенный C_{1-8} алкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный циклоалкил

или замещенный или незамещенный гетероциклилалкил;

R² представляет собой замещенный или незамещенный C₁₋₈алкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный циклоалкил или замещенный или незамещенный гетероциклилалкил, и

R³ и R⁴ представляют собой независимо H или C₁₋₈алкил.

[0287] В одном из вариантов осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (IIb) представляют собой такие, где R¹ представляет собой замещенный арил, такой как замещенный фенил.

[0288] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (IIb) представляют собой такие, где R¹ представляет собой замещенный или незамещенный гетероарил, такой как замещенный или незамещенный пиридин, замещенный или незамещенный индол или замещенный или незамещенный хинолин.

[0289] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (IIb) представляют собой такие, где R¹ представляет собой замещенный или незамещенный циклоалкил, такой как замещенный или незамещенный циклопентил.

[0290] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (IIb) представляют собой такие, где R² представляет собой замещенный C₁₋₈алкил, такой как -CH₂C₆H₅.

[0291] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (IIb) представляют собой такие, где R² представляет собой незамещенный C₁₋₈алкил, такой как незамещенный метил.

[0292] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (IIb) представляют собой такие, где R² представляет собой замещенный или незамещенный арил, такой как замещенный или незамещенный фенил.

[0293] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (IIb) представляют собой такие, где R² представляет собой замещенный арил, такой как, фенил, замещенный галогеном, галогеналкилом или алкокси.

[0294] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (IIb) представляют собой такие, где R² представляет собой замещенный или незамещенный циклоалкил,

такой как замещенный или незамещенный циклогексил или замещенный или незамещенный циклогептил.

[0295] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (IIb) представляют собой такие, где R^2 представляет собой замещенный гетероциклилалкил, такой как замещенный пиперидин.

[0296] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (IIb) представляют собой такие, где R^3 и R^4 представляют собой H.

[0297] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (IIb) представляют собой такие, где



представляет собой $-C(R^2)=CH-NH-$, и R^2 представляет собой замещенный арил, такой как замещенный фенил.

[0298] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (IIb) представляют собой такие, где



представляет собой $-N(R^2)-CH=N-$, и R^2 представляет собой замещенный арил, такой как замещенный фенил.

[0299] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (IIb) представляют собой такие, где R^1 представляет собой замещенный арил, такой как фенил, и R^2 представляет собой замещенный арил, такой как замещенный фенил.

[0300] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (IIb) не включают 9-бензил-9H-пурин-2,6-дикарбоксамид, 9-[2,3-бис[(бензоилокси)метил]циклобутил]-2-метил-9H-пурин-6-карбоксамид, 9-бензил-2-метил-9H-пурин-6-карбоксамид, 9-(2-гидроксиэтил)-2-метил-9H-пурин-6-карбоксамид, 9-(2-гидроксиэтил)-2-(трифторметил)-9H-пурин-6-карбоксамид, 9-(2-гидроксиэтил)-2-(проп-1-енил)-9H-пурин-6-карбоксамид, 9-(2-гидроксиэтил)-2-фенил-9H-пурин-6-карбоксамид, 9-(3-гидроксипропил)-2-метил-9H-пурин-6-карбоксамид, 9-(3-гидроксипропил)-2-(трифторметил)-9H-пурин-6-карбоксамид, 9-фенилметил-9H-пурин-2,6-дикарбоксамид, 2-метил-9-фенилметил-9H-пурин-6-карбоксамид или 2-метил-9-β-D-рибофуранозил-9H-пурин-6-

карбоксамид.

[0301] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (IIb) не включают соединения, где R^2 представляет собой замещенный циклобутил, где



представляет собой $-N(R^2)-CH=N-$.

[0302] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (IIb) не включают соединения, где R^2



представляет собой замещенный фуранозид, где R^2 представляет собой $-N(R^2)-CH=N-$.

[0303] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (IIb) не включают соединения, где R^2



представляет собой замещенный пиримидин, где R^2 представляет собой $-C(R^2)=CH-NH-$.

[0304] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (IIb) не включают соединения, где R^2



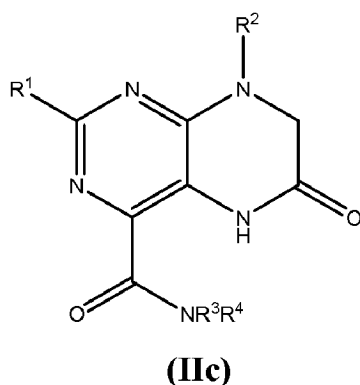
представляет собой замещенный окситан, где R^2 представляет собой $-N(R^2)-CH=N-$.

[0305] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (IIb) не включают соединения, где R^2 представляет собой замещенный циклопентил или



гетероциклопентил, где R^2 представляет собой $-N(R^2)-CH=N-$.

[0306] В одном из вариантов осуществления ингибиторы TOR-киназы включают соединения со следующей ниже формулой (IIc):



и их фармацевтически приемлемые соли, клатраты, сольваты, стереоизомеры, таутомеры и пролекарства, где:

R^1 представляет собой замещенный или незамещенный C_{1-8} алкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный циклоалкил или замещенный или незамещенный гетероциклилалкил;

R^2 представляет собой замещенный или незамещенный C_{1-8} алкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный циклоалкил или замещенный или незамещенный гетероциклилалкил, и

R^3 и R^4 представляют собой независимо H или C_{1-8} алкил.

[0307] В одном из вариантов осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (IIc) представляют собой такие, где R^1 представляет собой замещенный арил, такой как замещенный фенил.

[0308] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (IIc) представляют собой такие, где R^1 представляет собой замещенный или незамещенный гетероарил, такой как замещенный или незамещенный пиридин, замещенный или незамещенный индол или замещенный или незамещенный хинолин.

[0309] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (IIc) представляют собой такие, где R^1 представляет собой замещенный или незамещенный циклоалкил, такой как замещенный или незамещенный циклопентил.

[0310] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (IIc) представляют собой такие, где R^2 представляет собой замещенный C_{1-8} алкил, такой как $-CH_2C_6H_5$.

[0311] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (IIc) представляют собой такие, где R^2

представляет собой незамещенный C_{1-8} алкил, такой как незамещенный метил.

[0312] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (IIc) представляют собой такие, где R^2 представляет собой замещенный или незамещенный арил, такой как замещенный или незамещенный фенил.

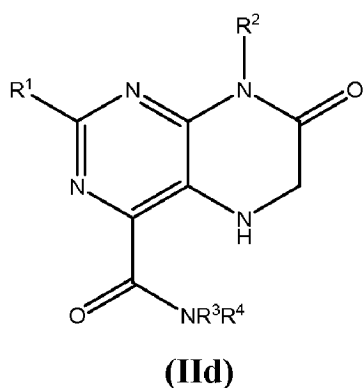
[0313] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (IIc) представляют собой такие, где R^2 представляет собой замещенный арил, такой как, фенил, замещенный галогеном, галогеналкилом или алкокси.

[0314] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (IIc) представляют собой такие, где R^2 представляет собой замещенный или незамещенный циклоалкил, такой как замещенный или незамещенный циклогексил или замещенный или незамещенный циклогептил.

[0315] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (IIc) представляют собой такие, где R^2 представляет собой замещенный гетероциклилалкил, такой как замещенный пиперидин.

[0316] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (IIc) представляют собой такие, где R^3 и R^4 представляют собой H.

[0317] В одном из вариантов осуществления ингибиторы TOR-киназы включают соединения со следующей ниже формулой (IIId):



и их фармацевтически приемлемые соли, клатраты, сольваты, стереоизомеры, таутомеры и пролекарства, где:

R^1 представляет собой замещенный или незамещенный C_{1-8} алкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или

незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный циклоалкил или замещенный или незамещенный гетероциклилалкил;

R^2 представляет собой замещенный или незамещенный C_{1-8} алкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный циклоалкил или замещенный или незамещенный гетероциклилалкил, и

R^3 и R^4 представляют собой независимо H или C_{1-8} алкил.

[0318] В одном из вариантов осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (IIId) представляют собой такие, где R^1 представляет собой замещенный арил, такой как замещенный фенил.

[0319] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (IIId) представляют собой такие, где R^1 представляет собой замещенный или незамещенный гетероарил, такой как замещенный или незамещенный пиридин, замещенный или незамещенный индол или замещенный или незамещенный хинолин.

[0320] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (IIId) представляют собой такие, где R^1 представляет собой замещенный или незамещенный циклоалкил, такой как замещенный или незамещенный циклопентил.

[0321] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (IIId) представляют собой такие, где R^2 представляет собой замещенный C_{1-8} алкил, такой как $-CH_2C_6H_5$.

[0322] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (IIId) представляют собой такие, где R^2 представляет собой незамещенный C_{1-8} алкил, такой как незамещенный метил.

[0323] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (IIId) представляют собой такие, где R^2 представляет собой замещенный или незамещенный арил, такой как замещенный или незамещенный фенил.

[0324] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (IIId) представляют собой такие, где R^2 представляет собой замещенный арил, такой как, фенил, замещенный галогеном, галогеналкилом или алкокси.

[0325] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (IIId) представляют собой такие, где R^2

представляет собой замещенный или незамещенный циклоалкил, такой как замещенный или незамещенный циклогексил или замещенный или незамещенный циклогептил.

[0326] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (IIId) представляют собой такие, где R^2 представляет собой замещенный гетероциклилалкил, такой как замещенный пиперидин.

[0327] В другом варианте осуществления ингибиторы TOR-киназы формулы (IIId) представляют собой такие, где R^3 и R^4 представляют собой H.

[0328] Характерные ингибиторы TOR-киназы формулы (II) включают соединения из таблицы В.

[0329] **Таблица В.**

9-бензил-8-оксо-2-(пиридин-3-ил)-8,9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксамид;

N-метил-8-оксо-9-фенил-2-(пиридин-3-ил)-8,9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксамид;

8-оксо-9-фенил-2-(пиридин-2-ил)-8,9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксамид;

2-(2-хлорпиридин-3-ил)-8-оксо-9-фенил-8,9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксамид;

2-(2-метоксипиридин-3-ил)-8-оксо-9-фенил-8,9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксамид;

N,N-диметил-8-оксо-9-фенил-2-(пиридин-3-ил)-8,9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксамид;

9-метил-8-оксо-2-(пиридин-3-ил)-8,9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксамид;

2-(4-гидроксифенил)-9-(2-метоксифенил)-8-оксо-8,9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксамид;

2-(3-гидроксифенил)-8-оксо-9-орто-толил-8,9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксамид;

2-(1Н-индол-4-ил)-9-(2-метоксифенил)-8-оксо-8,9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксамид;

2-(1Н-индол-6-ил)-9-(2-метоксифенил)-8-оксо-8,9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксамид;

2-(3-гидроксифенил)-9-(4-метоксифенил)-8-оксо-8,9-дигидро-

7Н-пурин-6-карбоксамид;

2- (2-гидроксипиридин-4-ил) -9- (2-метоксифенил) -8-оксо-8, 9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксамид;

9- (2-хлорфенил) -2- (3-гидроксифенил) -8-оксо-8, 9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксамид;

9- (2-фторфенил) -2- (3-гидроксифенил) -8-оксо-8, 9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксамид;

9- (2, 6-дифторфенил) -2- (3-гидроксифенил) -8-оксо-8, 9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксамид;

9-циклогептил-8-оксо-2- (пиридин-3-ил) -8, 9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксамид;

9- (2-метоксифенил) -8-оксо-2- (хиолин-5-ил) -8, 9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксамид;

2-циклопентил-9- (2-метоксифенил) -8-оксо-8, 9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксамид;

9- (2-метоксифенил) -8-оксо-2- (3- (трифторметил) фенил) -8, 9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксамид;

9- (2-метоксифенил) -2- (6-метоксипиридин-3-ил) -8-оксо-8, 9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксамид;

2- (3-гидроксифенил) -8-оксо-9- (4- (трифторметил) фенил) -8, 9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксамид;

9-бензил-2- (3-гидроксифенил) -8-оксо-8, 9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксамид;

2- (3-гидроксифенил) -8-оксо-9- (2- (трифторметокси) фенил) -8, 9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксамид;

9- (2, 4-дихлорфенил) -2- (3-гидроксифенил) -8-оксо-8, 9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксамид;

9- (2-метоксифенил) -2- (3-нитрофенил) -8-оксо-8, 9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксамид;

2- (3-цианофенил) -8-оксо-9-фенил-8, 9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксамид;

9- (3-фторфенил) -2- (3-гидроксифенил) -8-оксо-8, 9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксамид;

9- (2-метоксифенил) -8-оксо-2- (2- (трифторметил) фенил) -8, 9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксамид;

2- (5-фторпиридин-3-ил) -9- (2-метоксифенил) -8-оксо-8, 9-

дигидро-7Н-пурин-6-карбоксамид;

2- (1-бензилпиперидин-4-ил) -9- (2-метоксифенил) -8-оксо-8, 9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксамид;

бензил-4- (6-карбамоил-8-оксо-2- (пиридин-3-ил) -7Н-пурин-9 (8Н) -ил) пиперидин-1-карбоксилат;

9-циклогексил-2- (3-гидроксифенил) -8-оксо-8, 9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксамид;

9- (2-метоксифенил) -8-оксо-2- (3- (трифторметокси) фенил) -8, 9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксамид;

9-фенил-2- (пиридин-3-ил) -9Н-пурин-6-карбоксамид;

6-оксо-8-фенил-2- (пиридин-3-ил) -5, 6, 7, 8-тетрагидроптеридин-4-карбоксамид;

6-оксо-8-фенил-2- (пиридин-4-ил) -5, 6, 7, 8-тетрагидроптеридин-4-карбоксамид;

2- (3-аминофенил) -9- (2-метоксифенил) -8-оксо-8, 9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксамид;

2- (3-гидроксифенил) -9- (2-метоксифенил) -9Н-пурин-6-карбоксамид;

9-циклопентил-2- (3-гидроксифенил) -8-оксо-8, 9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксамид;

9-трет-бутил-2- (3-гидрокси-фенил) -8-оксо-8, 9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксамид;

[2- (3-гидроксифенил) -9- (2-метоксифенил) -8-оксо (7-гидропурин-6-ил)] -N-метилкарбоксамид;

2-фенил-5Н-пирроло [3, 2-d] пиримидин-4-карбоксамид;

[2- (3-гидроксифенил) -9- (2-метоксифенил) -8-оксо (7-гидропурин-6-ил)] -N, N-диметилкарбоксамид;

2- (3-гидроксифениламино) -9- (2-метоксифенил) -8-оксо-8, 9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксамид;

2- (4-гидроксифениламино) -9- (2-метоксифенил) -8-оксо-8, 9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксамид;

9- (транс-4-гидроксициклогексил) -2- (3-гидроксифенил) -8-оксо-8, 9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксамид;

9- (транс-4-гидроксициклогексил) -8-оксо-2- (пиридин-3-ил) -8, 9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксамид;

9- (транс-4-гидроксициклогексил) -2- (3-гидроксифенил) -8-

оксо-8, 9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксамид;

9- (транс-4-гидроксициклогексил) -8-оксо-2- (пиридин-3-ил) -
8, 9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксамид;

2- (3-гидроксифениламино) -9- (2-метоксифенил) -9Н-пурин-6-
карбоксамид;

9-изопропил-2- (3-гидрокси-фенил) -8-оксо-8, 9-дигидро-7Н-
пурин-6-карбоксамид;

метил-4- (6-карбамоил-9- (2-метоксифенил) -8-оксо-8, 9-
дигидро-7Н-пурин-2-ил) бензоат;

2- (2-хлор-3-гидроксифенил) -9- (2-метоксифенил) -8-оксо-7-
гидропурин-6-карбоксамид;

2- (3-цианофенил) -9- (2-метоксифенил) -8-оксо-8, 9-дигидро-7Н-
пурин-6-карбоксамид;

2- (2-гидроксифениламино) -9- (2-метоксифенил) -8-оксо-8, 9-
дигидро-7Н-пурин-6-карбоксамид;

2- (3-гидроксифенил) -9- (4-метокси-2-метилфенил) -8-оксо-8, 9-
дигидро-7Н-пурин-6-карбоксамид;

2- (3-гидроксифенил) -8-оксо-9- (2- (трифторметил) фенил) -8, 9-
дигидро-7Н-пурин-6-карбоксамид;

2- (4-циано-фенил) -9- (2-метокси-фенил) -8-оксо-8, 9-дигидро-
7Н-пурин-6-карбоксамид;

4- [6-карбамоил-9- (2-метокси-фенил) -8-оксо-8, 9-дигидро-7Н-
пурин-2-ил] бензойная кислота;

метил-3- (6-карбамоил-9- (2-метоксифенил) -8-оксо-8, 9-
дигидро-7Н-пурин-2-ил) бензоат;

3- (6-карбамоил-9- (2-метоксифенил) -8-оксо-8, 9-дигидро-7Н-
пурин-2-ил) бензойная кислота;

2- (3-гидроксифенил) -9- (2-изопропилфенил) -8-оксо-8, 9-
дигидро-7Н-пурин-6-карбоксамид;

2- (1Н-индазол-6-ил) -9- (2-метоксифенил) -8-оксо-7-
гидропурин-6-карбоксамид;

2- (4-карбамоилфенил) -9- (2-метоксифенил) -8-оксо-8, 9-
дигидро-7Н-пурин-6-карбоксамид;

9- (2-этилфенил) -2- (3-гидроксифенил) -8-оксо-8, 9-дигидро-7Н-
пурин-6-карбоксамид;

9- (2, 5-дихлорфенил) -2- (3-гидроксифенил) -8-оксо-7-

гидропурин-6-карбоксамид;

2- (3-карбамоилфенил) -9- (2-метоксифенил) -8-оксо-8, 9-
дигидро-7Н-пурин-6-карбоксамид;

9- (2, 6-дихлорфенил) -2- (3-гидроксифенил) -8-оксо-7-
гидропурин-6-карбоксамид;

2- (2-гидроксифенил) -9- (2-метоксифенил) пурин-6-карбоксамид;

2- (1Н-индазол-5-ил) -9- (2-метоксифенил) -8-оксо-7-
гидропурин-6-карбоксамид;

9- (2, 3-дихлорфенил) -2- (3-гидроксифенил) -8-оксо-7-
гидропурин-6-карбоксамид;

2- [4- (гидроксиметил) фенил] -9- (2-метоксифенил) -8-оксо-7-
гидропурин-6-карбоксамид;

2- [3- (гидроксиметил) фенил] -9- (2-метоксифенил) -8-оксо-7-
гидропурин-6-карбоксамид;

9- (2-метоксифенил) -8-оксо-2- (пиридин-4-ил) -8, 9-дигидро-7Н-
пурин-6-карбоксамид;

2- (4-фтор-3-гидроксифенил) -9- (2-метоксифенил) -8-оксо-7-
гидропурин-6-карбоксамид;

2- (2-фтор-3-гидроксифенил) -9- (2-метоксифенил) -8-оксо-7-
гидропурин-6-карбоксамид;

2- [4- (1-гидрокси-изопропил) фенил] -9- (2-метоксифенил) -8-
оксо-7-гидропурин-6-карбоксамид;

2- [3- (1-гидрокси-изопропил) фенил] -9- (2-метоксифенил) -8-
оксо-7-гидропурин-6-карбоксамид;

9- (2-метоксифенил) -2- (2-нитрофенил) -8-оксо-7-гидропурин-6-
карбоксамид;

9- (2-метоксифенил) -2- (4-нитрофенил) -8-оксо-7-гидропурин-6-
карбоксамид;

9- (2-метоксифенил) -2- (2-нитрофенил) -8-оксо-7-гидропурин-6-
карбоксамид;

9- (2, 4-дифторфенил) -2- (3-гидроксифенил) -8-оксо-7-
гидропурин-6-карбоксамид;

9- (2-метоксифенил) -2- {3- [(метилсульфонил) амино] фенил} -8-
оксо-7-гидропурин-6-карбоксамид;

9- (4-хлор-2-фторфенил) -2- (3-гидроксифенил) -8-оксо-7-
гидропурин-6-карбоксамид;

9- (2-хлорфенил) -8-оксо-2- (3-пиридил) -7-гидропурин-6-карбоксамид;

8-оксо-2- (3-пиридил) -9- [2- (трифторметил) фенил] -7-гидропурин-6-карбоксамид;

9- (3-хлор-2-фторфенил) -2- (3-гидроксифенил) -8-оксо-7-гидропурин-6-карбоксамид;

9- (2-фтор-3-трифторметилфенил) -2- (3-гидроксифенил) -8-оксо-7-гидропурин-6-карбоксамид;

9- (2, 3, 4-трифторфенил) -2- (3-гидроксифенил) -8-оксо-7-гидропурин-6-карбоксамид;

2- (1Н-бензо [d] имидазол-6-ил) -9- (2-метоксифенил) -8-оксо-8, 9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксамид;

2- [3- (ацетиламино) фенил] -9- (2-метоксифенил) -8-оксо-7-гидропурин-6-карбоксамид;

2- (3-гидроксифенил) -8- (2-метоксифенил) -6-оксо-5, 6, 7, 8-тетрагидроптеридин-4-карбоксамид;

9- (2-метоксифенил) -8-оксо-2-пиразол-4-ил-7-гидропурин-6-карбоксамид;

9- (2-метоксифенил) -8-оксо-2-пиразол-3-ил-7-гидропурин-6-карбоксамид;

9- (4-аминоциклогексил) -2- (3-гидроксифенил) -8-оксо-7-гидропурин-6-карбоксамид;

2- [3- (дифторметил) фенил] -9- (2-метоксифенил) -8-оксо-7-гидропурин-6-карбоксамид;

2- [5- (дифторметил) -2-фторфенил] -9- (2-метоксифенил) -8-оксо-7-гидропурин-6-карбоксамид;

2- (1Н-бензо [d] имидазол-4-ил) -9- (2-метоксифенил) -8-оксо-8, 9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксамид;

2- (6-гидроксипиридин-3-ил) -8-оксо-9- (2- (трифторметил) фенил) -8, 9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксамид;

2- (1Н-бензо [d] имидазол-6-ил) -9- (2-фторфенил) -8-оксо-8, 9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксамид;

2-бензимидазол-6-ил-8-оксо-9- [2- (трифторметил) фенил] -7-гидропурин-6-карбоксамид;

2- (5-хлорпиридин-3-ил) -8-оксо-9- (2- (трифторметил) фенил) -8, 9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксамид;

транс-4- (6-карбамоил-9- (2-метоксифенил) -8-оксо-8, 9-дигидро-7Н-пурин-2-иламино) циклогексилкарбамат;

(R) -9- (2-метоксифенил) -8-оксо-2- (пирролидин-3-иламино) -8, 9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксамид;

(S) -9- (2-метоксифенил) -8-оксо-2- (пирролидин-3-иламино) -8, 9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксамид;

(*цис*) -4- (6-карбамоил-9- (2-метоксифенил) -8-оксо-8, 9-дигидро-7Н-пурин-2-иламино) циклогексилкарбамат;

2- (*транс*-4-гидроксициклогексиламино) -9- (2-метоксифенил) -8-оксо-8, 9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксамид;

2- (4-хлорпиридин-3-ил) -8-оксо-9- (2- (трифторметил) фенил) -8, 9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксамид;

2- (*цис*-4-гидроксициклогексиламино) -9- (2-метоксифенил) -8-оксо-8, 9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксамид;

2- (4- ((1Н-имидазол-1-ил) метил) фениламино) -9- (2-метоксифенил) -8-оксо-8, 9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксамид;

2- (4-гидроксипиридин-3-ил) -8-оксо-9- (2- (трифторметил) фенил) -8, 9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксамид;

(R) -9- (2-метоксифенил) -8-оксо-2- (пирролидин-2-илметиламино) -8, 9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксамид;

(S) -9- (2-метоксифенил) -8-оксо-2- (пирролидин-2-илметиламино) -8, 9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксамид;

2- (4- (1Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) фенил) -9- (2-метоксифенил) -8-оксо-7-гидропурин-6-карбоксамид;

2- (2-гидроксиэтиламино) -9- (2-метоксифенил) -8-оксо-8, 9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксамид;

9- (2-метоксифенил) -8-оксо-2- (2- (трифторметил) -1Н-бензо [d] имидазол-6-ил) -8, 9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксамид;

2- (3- (1Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) фенил) -9- (2-метоксифенил) -8-оксо-7-гидропурин-6-карбоксамид;

9- (бифенил-2-ил) -2- (3-гидроксифенил) -8-оксо-8, 9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксамид;

2- (4- (1Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) фенил) -9- (2-фторфенил) -8-оксо-7-гидропурин-6-карбоксамид;

2- (4- (1Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) фенил) -9- (2-изопропилфенил) -8-оксо-8, 9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксамид;

9- (2-метоксифенил) -2- (2-метил-1Н-бензо [d] имидазол-6-ил) -8-оксо-8, 9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксамид;

2- (3- (гидроксиметил) фениламино) -9- (2-метоксифенил) -8-оксо-8, 9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксамид;

2- (2- (гидроксиметил) фениламино) -9- (2-метоксифенил) -8-оксо-8, 9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксамид;

9- (2-*трет*-бутилфенил) -2- (3-гидроксифенил) -8-оксо-8, 9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксамид;

2- (3-гидроксифенил) -8-оксо-9- (2-феноксифенил) -8, 9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксамид;

2- (1Н-бензо [d] имидазол-6-ил) -9- (2-изопропилфенил) -8-оксо-8, 9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксамид;

2- (1Н-индазол-4-ил) -9- (2-метоксифенил) -8-оксо-8, 9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксамид;

2- (2-гидроксипиридин-3-ил) -8-оксо-9- (2- (трифторметил) фенил) -8, 9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксамид;

2- (1Н-имидазо [4, 5-*b*] пиридин-6-ил) -9- (2-метоксифенил) -8-оксо-8, 9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксамид;

2- (4- (1Н-имидазол-1-ил) фенил) -9- (2-изопропилфенил) -8-оксо-8, 9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксамид;

9- (2-циклогексилфенил) -2- (3-гидроксифенил) -8-оксо-8, 9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксамид;

2- (4- (1Н-имидазол-2-ил) фенил) -9- (2-изопропилфенил) -8-оксо-8, 9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксамид;

2- (1Н-бензо [d] имидазол-1-ил) -9- (2-метоксифенил) -8-оксо-8, 9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксамид;

2- (1Н-имидазо [4, 5-*b*] пиридин-6-ил) -9- (2-изопропилфенил) -8-оксо-8, 9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксамид;

9- (2-изопропилфенил) -8-оксо-2- (1Н-пирроло [2, 3-*b*] пиридин-5-ил) -8, 9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксамид;

2- (1Н-имидазо [4, 5-*b*] пиридин-6-ил) -8-оксо-9- (2- (трифторметил) фенил) -8, 9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксамид;

9- (2-метоксифенил) -2- (2- (метилтио) -1Н-бензо [d] имидазол-5-ил) -8-оксо-8, 9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксамид;

2- (1Н-индол-5-ил) -9- (2-изопропилфенил) -8-оксо-8, 9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксамид;

9- (циклогексилметил) -2- (3-гидроксифенил) -8-оксо-8, 9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксами́д;

9- (2, 3-дигидро-1Н-инден-1-ил) -2- (3-гидроксифенил) -8-оксо-8, 9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксами́д;

2- (3-гидроксифенил) -9-изобутил-8-оксо-8, 9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксами́д;

9- (*транс*-4-метоксициклогексил) -2- (3-гидроксифенил) -8-оксо-8, 9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксами́д;

9- (*цис*-4-метоксициклогексил) -2- (3-гидроксифенил) -8-оксо-8, 9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксами́д;

2- (3-гидроксифенил) -8-оксо-9- (5, 6, 7, 8-тетрагидронафтален-1-ил) -8, 9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксами́д;

2- (4- (1Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) фенил) -9-циклогексил-8-оксо-8, 9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксами́д;

2- (3-гидроксифенил) -9- (1Н-индол-4-ил) -8-оксо-8, 9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксами́д;

9- (2-фтор-3-метоксифенил) -2- (3-гидроксифенил) -8-оксо-8, 9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксами́д;

9- (2-фтор-5-метоксифенил) -2- (3-гидроксифенил) -8-оксо-8, 9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксами́д;

9-циклогексил-2- (1Н-имидазо [4, 5-*b*] пиридин-6-ил) -8-оксо-8, 9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксами́д;

2- (3-гидроксифенил) -8-оксо-9- (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) -8, 9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксами́д;

2- (3-гидроксифенил) -8-оксо-9- ((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) метил) -8, 9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксами́д;

9- (2-циклопентилфенил) -2- (3-гидроксифенил) -8-оксо-8, 9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксами́д;

2- (3-гидроксифенил) -8-оксо-9- (пиперидин-4-ил) -8, 9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксами́д;

9- (2-фтор-4-метоксифенил) -2- (3-гидроксифенил) -8-оксо-8, 9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксами́д;

2- (1Н-бензо [d] имидазол-6-ил) -9-циклогексил-8-оксо-8, 9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксами́д;

2-бензимидазол-6-ил-9- (*транс*-4-метоксициклогексил) -8-оксо-7-гидропурин-6-карбоксами́д;

2- (4- (аминометил) фенил) -9- (2-метоксифенил) -8-оксо-8, 9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксами́д;

2- (3-гидроксифенил) -9- (*цис*-4- (метоксиметил) циклогексил) -8-оксо-8, 9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксами́д;

9- (*транс*-4-аминоциклогексил) -2- (3-гидроксифенил) -8-оксо-8, 9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксами́д;

2- (3-гидроксифенил) -9- (2-изобутилфенил) -8-оксо-8, 9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксами́д;

(R) -2- (3-гидроксифенил) -8-оксо-9- (тетрагидрофуран-3-ил) -8, 9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксами́д;

(S) -2- (3-гидроксифенил) -8-оксо-9- (тетрагидрофуран-3-ил) -8, 9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксами́д;

2- (3- (аминометил) фенил) -9- (2-метоксифенил) -8-оксо-8, 9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксами́д;

2- (4- (1Н-1, 2, 3-триазол-5-ил) фенил) -9- (2-изопропилфенил) -8-оксо-8, 9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксами́д;

2- (4- (1Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) фенил) -9- (*цис*-4-метоксициклогексил) -8-оксо-8, 9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксами́д;

2- (1Н-Бензо [d] имидазол-6-ил) -9- (*цис*-4-метоксициклогексил) -8-оксо-8, 9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксами́д;

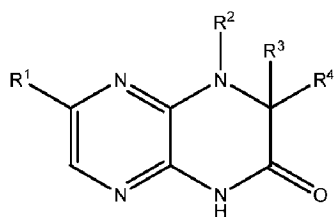
2- (1Н-имидазо [4, 5-*b*] пиридин-6-ил) -9- (*цис*-4-метоксициклогексил) -8-оксо-8, 9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксами́д;

2- (3-гидроксифенил) -9- ((1R, 4R) -4- (метоксиметил) циклогексил) -8-оксо-8, 9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксами́д; и

9- (2-изопропилфенил) -2- (4- (5-метил-4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) фенил) -8-оксо-8, 9-дигидро-7Н-пурин-6-карбоксами́д,

и их фармацевтически приемлемые соли, клатраты, сольваты, стереоизомеры, таутомеры и пролекарства.

[0330] В одном из вариантов осуществления ингибиторы TOR-киназы включают соединения со следующей ниже формулой (III):



(III)

и их фармацевтически приемлемые соли, клатраты, сольваты, стереоизомеры, таутомеры и пролекарства, где:

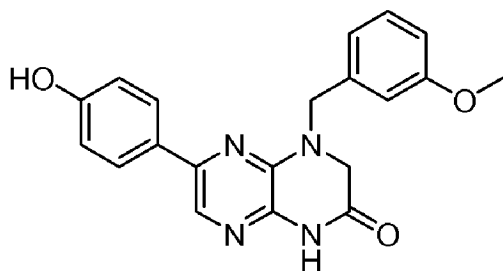
R¹ представляет собой замещенный или незамещенный C₁₋₈алкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклил или замещенный или незамещенный гетероциклилалкил;

R² представляет собой H, замещенный или незамещенный C₁₋₈алкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклил, замещенный или незамещенный гетероциклилалкил, замещенный или незамещенный аралкил или замещенный или незамещенный циклоалкилалкил;

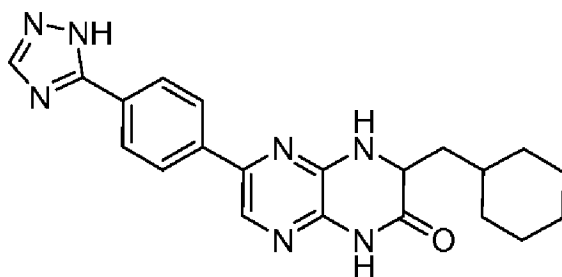
R³ и R⁴ каждый независимо представляет собой H, замещенный или незамещенный C₁₋₈алкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклил, замещенный или незамещенный гетероциклилалкил, замещенный или незамещенный аралкил, замещенный или незамещенный циклоалкилалкил, или R³ и R⁴ совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют замещенный или незамещенный циклоалкил или замещенный или незамещенный гетероциклил;

или R² и один из R³ и R⁴ совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют замещенный или незамещенный гетероциклил,

где в определенных вариантах осуществления ингибиторы TOR-киназы не включают соединения, проиллюстрированные ниже, а именно:

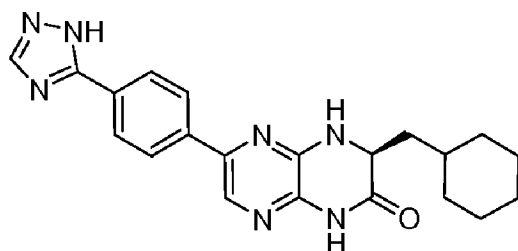


6-(4-гидроксифенил)-4-(3-метоксибензил)-3,4-дигидропиразино[2,3-*b*]пирозин-2(1H)-он;



6-(4-(1H-1,2,4-триазол-5-ил)фенил)-3-(циклогексилметил)-3,4-дигидропиразино[2,3-*b*]пирозин-2(1H)-он;

или

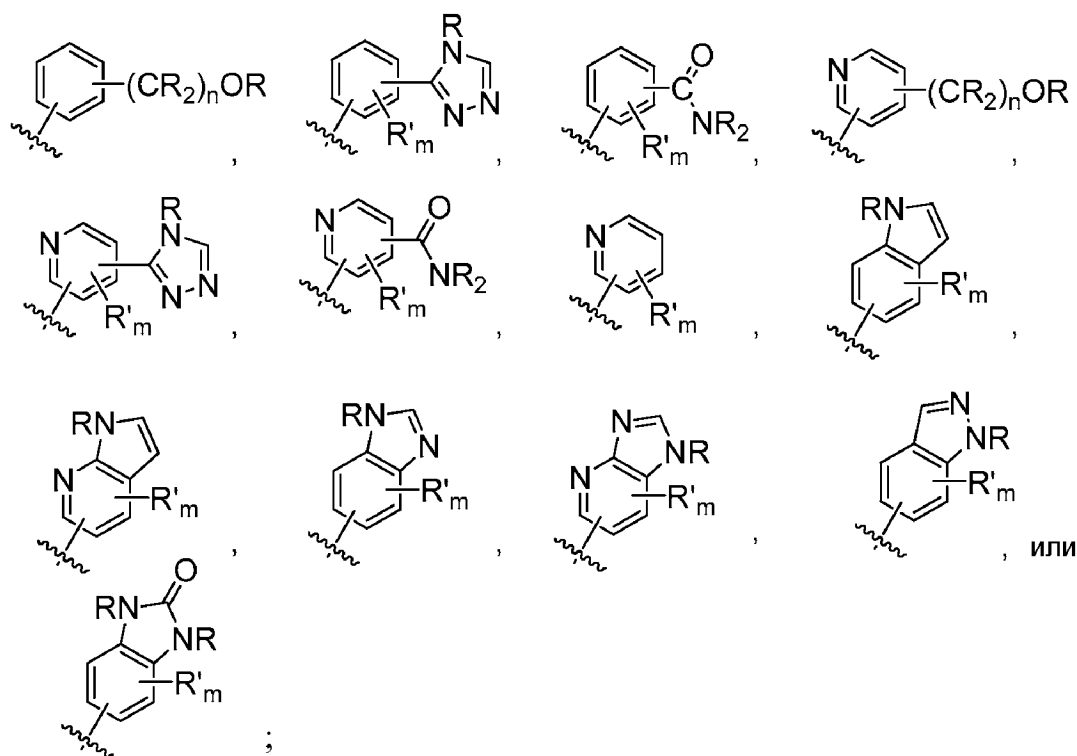


(R)-6-(4-(1H-1,2,4-триазол-5-ил)фенил)-3-(циклогексилметил)-3,4-дигидропиразино[2,3-*b*]пирозин-2(1H)-он.

[0331] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (III) R^1 представляет собой замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил. В одном из вариантов осуществления R^1 представляет собой фенил, пиридил, пиримидил, бензимидазолил, индолил, индазолил, 1H-пирроло[2,3-*b*]пиридил, 1H-имидазо[4,5-*b*]пиридил, 1H-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2(3H)-онил, 3H-имидазо[4,5-*b*]пиридил или пиразолил, каждый необязательно замещенный. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой фенил, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из замещенного или незамещенного C_{1-8} алкила (например, метила),

замещенного или незамещенного гетероциклила (например, замещенного или незамещенного триазолила или пиразолила), галогена (например, фтора), аминокарбонила, циано, гидроксильного алкила (например, гидроксипропила) и гидроксильного. В других вариантах осуществления R^1 представляет собой пиридил, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из замещенного или незамещенного C_{1-8} алкила, замещенного или незамещенного гетероциклила (например, замещенного или незамещенного триазолила), галогена, аминокарбонила, циано, гидроксильного алкила, $-OR$ и $-NR_2$, где каждый R независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный C_{1-4} алкил. В других вариантах осуществления R^1 представляет собой 1H-пирроло[2,3-b]пиридил или бензимидазолил, каждый необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из замещенного или незамещенного C_{1-8} алкила и $-NR_2$, где каждый R независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный C_{1-4} алкил.

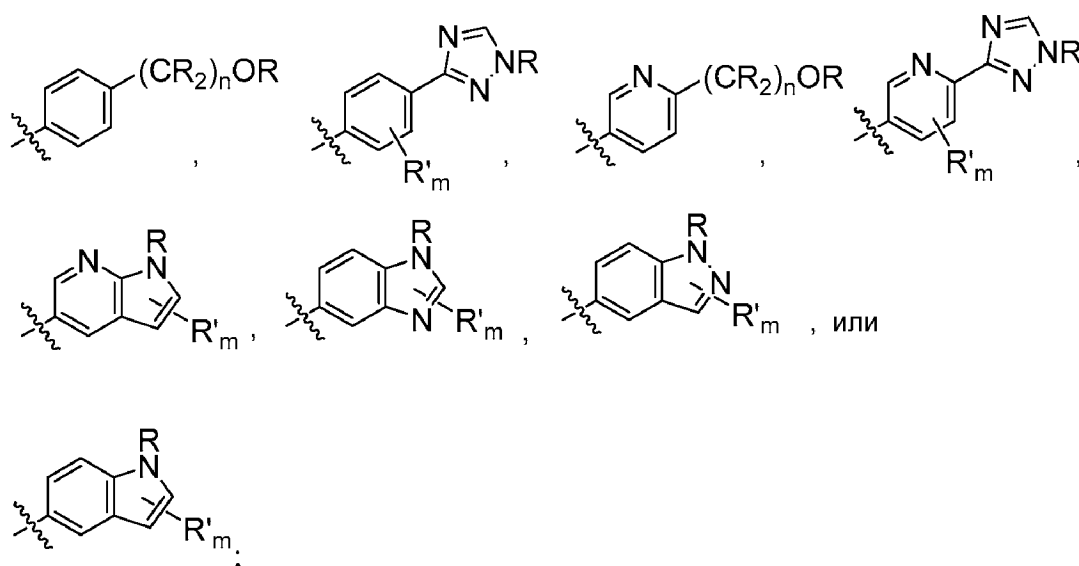
[0332] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (III) R^1 представляет собой



где R в каждом случае независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный C_{1-4} алкил (например, метил); R' в

каждом случае независимо представляет собой замещенный или незамещенный C_{1-4} алкил, галоген (например, фтор), циано, $-OR$, или $-NR_2$; m равно 0-3 и n равно 0-3. Специалистам в данной области следует понимать, что любой из заместителей R' может быть присоединен к любому подходящему атому любого из колец в конденсированных циклических системах. Специалистам в данной области также следует понимать, что соединительная связь R^1 (обозначаемая как средняя волнистая линия) может быть присоединена к любому из атомов в любом из колец в конденсированных циклических системах.

[0333] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (III) R^1 представляет собой

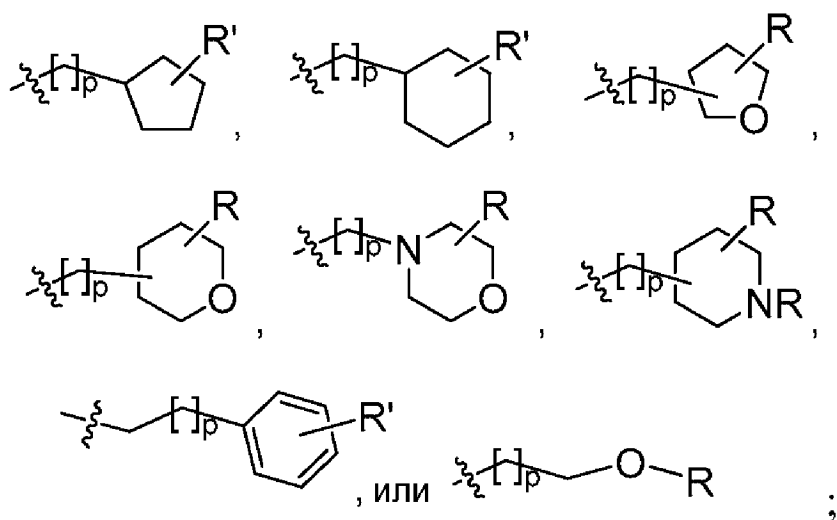


где R в каждом случае независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный C_{1-4} алкил; R' в каждом случае независимо представляет собой замещенный или незамещенный C_{1-4} алкил, галоген, циано, $-OR$ или $-NR_2$; m равно 0-3 и n равно 0-3.

[0334] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (III), R^2 представляет собой H , замещенный или незамещенный C_{1-8} алкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклил, замещенный или незамещенный C_{1-4} алкилгетероциклил, замещенный или незамещенный C_{1-4} алкиларил или замещенный или незамещенный C_{1-4} алкилциклоалкил. Например, R^2 представляет собой H , метил,

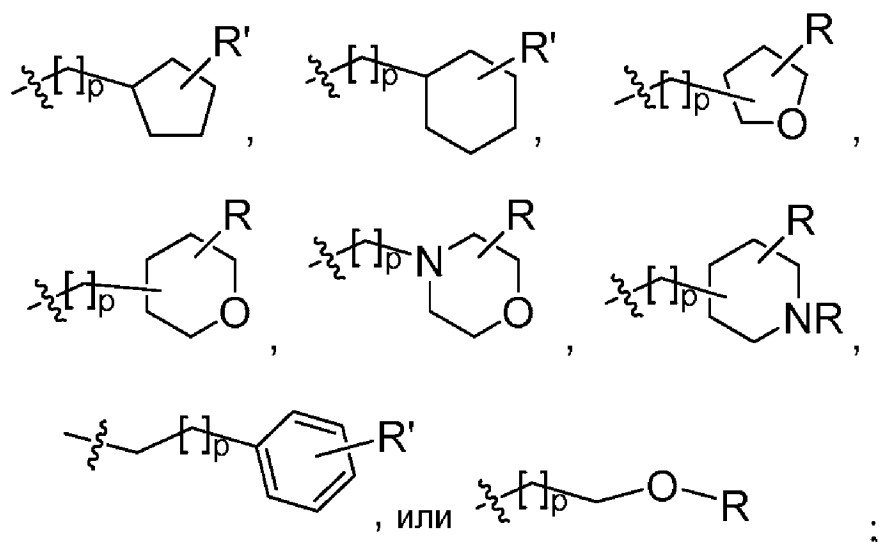
этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, циклопентил, циклогексил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, (C₁₋₄алкил)фенил, (C₁₋₄алкил)-циклопропил, (C₁₋₄алкил)циклобутил, (C₁₋₄алкил)циклопентил, (C₁₋₄алкил)циклогексил, (C₁₋₄алкил)пирролидил, (C₁₋₄алкил)пиперидил, (C₁₋₄алкил)пиперазинил, (C₁₋₄алкил)морфолинил, (C₁₋₄алкил)тетрагидрофуранил или (C₁₋₄алкил)тетрагидропиранил, каждый необязательно замещенный.

[0335] В других вариантах осуществления R² представляет собой H, C₁₋₄алкил, (C₁₋₄алкил)(OR),



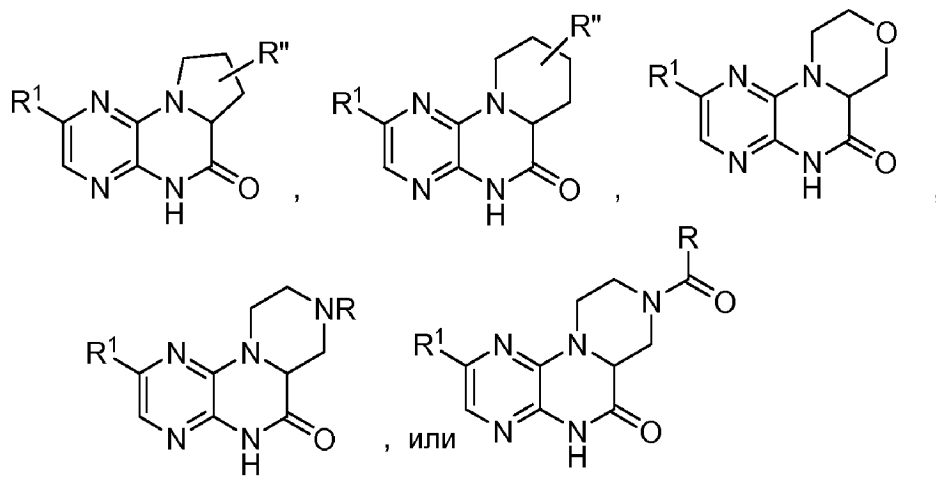
где R в каждом случае независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный C₁₋₄алкил (например, метил); R' в каждом случае независимо представляет собой H, -OR, циано или замещенный или незамещенный C₁₋₄алкил (например, метил), и p равно 0-3.

[0336] В некоторых таких вариантах осуществления R² представляет собой H, C₁₋₄алкил, (C₁₋₄алкил)(OR),



где R в каждом случае независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный C₁₋₂алкил; R' в каждом случае независимо представляет собой H, -OR, циано или замещенный или незамещенный C₁₋₂алкил, и p равно 0-1.

[0337] В некоторых других вариантах осуществления соединений формулы (III) R² и один из R³ и R⁴ совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют замещенный или незамещенный гетероциклил. Например, в некоторых вариантах осуществления соединение формулы (III) представляет собой



где R в каждом случае независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный C₁₋₄алкил; R'' представляет собой H, OR или замещенный или незамещенный C₁₋₄алкил, и R¹ представляет собой такой, как определено в настоящем описании.

[0338] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (III) R³ и R⁴ представляют собой H. В других один из R³

и R^4 представляет собой H, а другой является отличным от H. В еще одних других вариантах осуществления один из R^3 и R^4 представляет собой C_{1-4} алкил (например, метил), а другой представляет собой H. В еще одних других вариантах осуществления оба R^3 и R^4 представляют собой C_{1-4} алкил (например, метил).

[0339] В некоторых таких описанных выше вариантах осуществления R^1 представляет собой замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил. Например, R^1 представляет собой фенил, пиридил, пиримидил, бензимидазолил, индолил, индазолил, 1H-пирроло[2,3-b]пиридил, 1H-имидазо[4,5-b]пиридил, 1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2(3H)-онил, 3H-имидазо[4,5-b]пиридил или пиразолил, каждый необязательно замещенный. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой фенил, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из замещенного или незамещенного C_{1-8} алкила, замещенного или незамещенного гетероциклила, галогена, аминокарбонила, циано, гидроксипалкила и гидроксип. В других вариантах R^1 представляет собой пиридил, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из циано, замещенного или незамещенного C_{1-8} алкила, замещенного или незамещенного гетероциклила, гидроксипалкила, галогена, аминокарбонила, -OR и -NR₂, где каждый R независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный C_{1-4} алкил. В других R^1 представляет собой 1H-пирроло[2,3-b]пиридил или бензимидазолил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из замещенного или незамещенного C_{1-8} алкила и -NR₂, где R независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный C_{1-4} алкил.

[0340] В определенных вариантах осуществления соединения формулы (III) содержат указанную в настоящем описании группу R^1 и указанную в настоящем описании группу R^2 .

[0341] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (III) соединение в концентрации 10 мкМ ингибирует mTOR, ДНК-РК или PI3K, или их сочетание по меньшей мере

приблизительно на 50%. Можно продемонстрировать, что соединения формулы (III) являются ингибиторами указанных выше киназ в любой подходящей системе анализа.

[0342] Характерные ингибиторы TOR-киназы формулы (III) включают соединения их таблицы С.

[0343] **Таблица С**

6-(1H-пирроло [2, 3-b] пиридин-3-ил) -4-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил) этил) -3, 4-дигидропиразино [2, 3-b] пиразин-2 (1H) -он;

6-(4-метил-6-(1H-1, 2, 4-триазол-3-ил) пиридин-3-ил) -4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил) метил) -3, 4-дигидропиразино [2, 3-b] пиразин-2 (1H) -он;

6-(5-фтор-2-метил-4-(1H-1, 2, 4-триазол-3-ил) фенил) -4-((*транс*-4-метоксициклогексил) метил) -3, 4-дигидропиразино [2, 3-b] пиразин-2 (1H) -он;

6-(5-фтор-2-метил-4-(1H-1, 2, 4-триазол-3-ил) фенил) -4-((*цис*-4-метоксициклогексил) метил) -3, 4-дигидропиразино [2, 3-b] пиразин-2 (1H) -он;

6-(6-(1H-1, 2, 4-триазол-3-ил) пиридин-3-ил) -4-((*транс*-4-метоксициклогексил) метил) -3, 4-дигидропиразино [2, 3-b] пиразин-2 (1H) -он;

6-(5-фтор-2-метил-4-(1H-1, 2, 4-триазол-3-ил) фенил) -4-((*транс*-4-гидроксициклогексил) метил) -3, 4-дигидропиразино [2, 3-b] пиразин-2 (1H) -он;

6-(6-(1H-1, 2, 4-триазол-3-ил) пиридин-3-ил) -4-((*цис*-4-метоксициклогексил) метил) -3, 4-дигидропиразино [2, 3-b] пиразин-2 (1H) -он;

6-(6-(1H-1, 2, 4-триазол-3-ил) пиридин-3-ил) -4-((*транс*-4-гидроксициклогексил) метил) -3, 4-дигидропиразино [2, 3-b] пиразин-2 (1H) -он;

6-(6-(1H-1, 2, 4-триазол-3-ил) пиридин-3-ил) -4-(*цис*-4-гидроксициклогексил) -3, 4-дигидропиразино [2, 3-b] пиразин-2 (1H) -он;

6-(6-(1H-1, 2, 4-триазол-3-ил) пиридин-3-ил) -4-((*цис*-4-гидроксициклогексил) метил) -3, 4-дигидропиразино [2, 3-b] пиразин-2 (1H) -он;

6-(5-фтор-2-метил-4-(1H-1, 2, 4-триазол-3-ил) фенил) -4-

(*транс*-4-метоксициклогексил) -3, 4-дигидропиразино [2, 3-*b*] пиразин-2 (1H) -он;

6- (6- (1H-1, 2, 4-триазол-3-ил) пиридин-3-ил) -4- (*транс*-4-метоксициклогексил) -3, 4-дигидропиразино [2, 3-*b*] пиразин-2 (1H) -он;

6- (6- (1H-1, 2, 4-триазол-3-ил) пиридин-3-ил) -4- (*транс*-4-гидроксициклогексил) -3, 4-дигидропиразино [2, 3-*b*] пиразин-2 (1H) -он;

6- (5-фтор-2-метил-4- (1H-1, 2, 4-триазол-3-ил) фенил) -4- ((*цис*-4-гидроксициклогексил) метил) -3, 4-дигидропиразино [2, 3-*b*] пиразин-2 (1H) -он;

6- (6- (1H-1, 2, 4-триазол-3-ил) пиридин-3-ил) -4- (*цис*-4-метоксициклогексил) -3, 4-дигидропиразино [2, 3-*b*] пиразин-2 (1H) -он;

6- (6- (1H-1, 2, 4-триазол-3-ил) пиридин-3-ил) -4- (2-метоксиэтил) -3, 4-дигидропиразино [2, 3-*b*] пиразин-2 (1H) -он;

6- (6- (1H-1, 2, 4-триазол-3-ил) пиридин-3-ил) -4-изопропил-3, 4-дигидропиразино [2, 3-*b*] пиразин-2 (1H) -он;

6- (5-фтор-2-метил-4- (1H-1, 2, 4-триазол-3-ил) фенил) -4- (*цис*-4-гидроксициклогексил) -3, 4-дигидропиразино [2, 3-*b*] пиразин-2 (1H) -он;

6- (5-фтор-2-метил-4- (1H-1, 2, 4-триазол-3-ил) фенил) -4- (*цис*-4-метоксициклогексил) -3, 4-дигидропиразино [2, 3-*b*] пиразин-2 (1H) -он;

6- (5-фтор-2-метил-4- (1H-1, 2, 4-триазол-3-ил) фенил) -4- (2-метоксиэтил) -3, 4-дигидропиразино [2, 3-*b*] пиразин-2 (1H) -он;

6- (6- (1H-1, 2, 4-триазол-3-ил) пиридин-3-ил) -4- (тетрагидро-2H-пиран-4-ил) -3, 4-дигидропиразино [2, 3-*b*] пиразин-2 (1H) -он;

6- (6- (1H-1, 2, 4-триазол-3-ил) пиридин-3-ил) -4-этил-3, 4-дигидропиразино [2, 3-*b*] пиразин-2 (1H) -он;

6- (5-фтор-2-метил-4- (1H-1, 2, 4-триазол-3-ил) фенил) -4- (*транс*-4-гидроксициклогексил) -3, 4-дигидропиразино [2, 3-*b*] пиразин-2 (1H) -он;

6- (5-фтор-2-метил-4- (1H-1, 2, 4-триазол-3-ил) фенил) -4- (тетрагидро-2H-пиран-4-ил) -3, 4-дигидропиразино [2, 3-*b*] пиразин-2 (1H) -он;

6- (5-фтор-2-метил-4- (1H-1, 2, 4-триазол-3-ил) фенил) -4-изопропил-3, 4-дигидропиразино [2, 3-*b*] пиразин-2 (1H) -он;

4-этил-6-(5-фтор-2-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-он;

6-(3-фтор-2-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-он;

6-(3-фтор-2-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-4-(*цис*-4-метоксициклогексил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-он;

6-(3-фтор-2-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-4-(*транс*-4-метоксициклогексил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-он;

4-(2-метоксиэтил)-6-(4-метил-6-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-3-ил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-он;

6-(3-(1H-1,2,4-триазол-5-ил)фенил)-4-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-он;

5-(8-(2-метоксиэтил)-6-оксо-5,6,7,8-тетрагидропиразино[2,3-b]пиразин-2-ил)-4-метилпиколинамид;

3-(6-оксо-8-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-5,6,7,8-тетрагидропиразино[2,3-b]пиразин-2-ил)бензамид;

3-(6-оксо-8-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-5,6,7,8-тетрагидропиразино[2,3-b]пиразин-2-ил)бензонитрил;

5-(8-(*транс*-4-метоксициклогексил)-6-оксо-5,6,7,8-тетрагидропиразино[2,3-b]пиразин-2-ил)-4-метилпиколинамид;

6-(1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-4-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-он;

6-(1H-индазол-6-ил)-4-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-он;

4-((1R,3S)-3-метоксициклопентил)-6-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-3-ил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-он;

4-((1S,3R)-3-метоксициклопентил)-6-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-3-ил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-он;

4-((1R,3R)-3-метоксициклопентил)-6-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-3-ил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-он;

4-((1S, 3S)-3-метоксициклопентил)-6-(2-метил-6-(4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) пиридин-3-ил)-3, 4-дигидропиразино[2, 3-b] пиразин-2(1H)-он;

4-этил-6-(2-метил-6-(4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) пиридин-3-ил)-3, 4-дигидропиразино[2, 3-b] пиразин-2(1H)-он;

6-(1H-пирроло[2, 3-b] пиридин-5-ил)-4-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил) этил)-3, 4-дигидропиразино[2, 3-b] пиразин-2(1H)-он;

6-(1H-индол-6-ил)-4-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил) этил)-3, 4-дигидропиразино[2, 3-b] пиразин-2(1H)-он;

6-(1H-индол-5-ил)-4-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил) этил)-3, 4-дигидропиразино[2, 3-b] пиразин-2(1H)-он;

4-((1R, 3S)-3-метоксициклопентил) метил)-6-(2-метил-6-(4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) пиридин-3-ил)-3, 4-дигидропиразино[2, 3-b] пиразин-2(1H)-он;

4-((1S, 3R)-3-метоксициклопентил) метил)-6-(2-метил-6-(4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) пиридин-3-ил)-3, 4-дигидропиразино[2, 3-b] пиразин-2(1H)-он;

6-(3-фтор-2-метил-4-(4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) фенил)-4-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил) этил)-3, 4-дигидропиразино[2, 3-b] пиразин-2(1H)-он;

6-(3-фтор-2-метил-4-(4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) фенил)-4-(2-метоксиэтил)-3, 4-дигидропиразино[2, 3-b] пиразин-2(1H)-он;

3, 3-диметил-6-(4-метил-6-(4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) пиридин-3-ил)-4-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил) метил)-3, 4-дигидропиразино[2, 3-b] пиразин-2(1H)-он;

6-(6-(2-гидроксипропан-2-ил) пиридин-3-ил)-4-((1R, 3S)-3-метоксициклопентил)-3, 4-дигидропиразино[2, 3-b] пиразин-2(1H)-он;

6-(6-(2-гидроксипропан-2-ил) пиридин-3-ил)-4-((1S, 3R)-3-метоксициклопентил)-3, 4-дигидропиразино[2, 3-b] пиразин-2(1H)-он;

6-(6-(2-гидроксипропан-2-ил) пиридин-3-ил)-4-((1S, 3S)-3-метоксициклопентил) метил)-3, 4-дигидропиразино[2, 3-b] пиразин-2(1H)-он;

6-(6-(2-гидроксипропан-2-ил) пиридин-3-ил)-4-((1R, 3R)-3-метоксициклопентил) метил)-3, 4-дигидропиразино[2, 3-b] пиразин-2(1H)-он;

6-(6-(2-гидроксипропан-2-ил) пиридин-3-ил)-4-((1S, 3S)-3-

метоксициклопентил) -3, 4-дигидропиразино [2, 3-b] пиразин-2 (1H) -он;

6- (6- (2-гидроксипропан-2-ил) пиридин-3-ил) -4- ((1R, 3R) -3-метоксициклопентил) -3, 4-дигидропиразино [2, 3-b] пиразин-2 (1H) -он;

6- (6- (2-гидроксипропан-2-ил) пиридин-3-ил) -4- ((1R, 3S) -3-метоксициклопентил) метил) -3, 4-дигидропиразино [2, 3-b] пиразин-2 (1H) -он;

6- (6- (2-гидроксипропан-2-ил) пиридин-3-ил) -4- ((1S, 3R) -3-метоксициклопентил) метил) -3, 4-дигидропиразино [2, 3-b] пиразин-2 (1H) -он;

6- (3-фтор-4- (4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) фенил) -4- (2-метоксиэтил) -3, 4-дигидропиразино [2, 3-b] пиразин-2 (1H) -он;

6- (3-фтор-4- (4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) фенил) -4- (2- (тетрагидро-2H-пиран-4-ил) этил) -3, 4-дигидропиразино [2, 3-b] пиразин-2 (1H) -он;

7' - (2-метил-4- (4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) фенил) -1' - ((тетрагидро-2H-пиран-4-ил) метил) -1' H-спиро [циклопентан-1, 2' -пиразино [2, 3-b] пиразин] -3' (4' H) -он;

7' - (2-метил-4- (4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) фенил) -1' - ((тетрагидро-2H-пиран-4-ил) метил) -1' H-спиро [циклобутан-1, 2' -пиразино [2, 3-b] пиразин] -3' (4' H) -он;

4- (циклопропилметил) -6- (6- (2-гидроксипропан-2-ил) пиридин-3-ил) -3, 4-дигидропиразино [2, 3-b] пиразин-2 (1H) -он;

7' - (2-метил-4- (4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) фенил) -1' H-спиро [циклопентан-1, 2' -пиразино [2, 3-b] пиразин] -3' (4' H) -он;

7' - (2-метил-4- (4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) фенил) -1' H-спиро [циклобутан-1, 2' -пиразино [2, 3-b] пиразин] -3' (4' H) -он;

7' - (2-метил-4- (4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) фенил) -1' H-спиро [циклопропан-1, 2' -пиразино [2, 3-b] пиразин] -3' (4' H) -он;

(R) -6- (4- (4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) фенил) -4- ((тетрагидрофуран-2-ил) метил) -3, 4-дигидропиразино [2, 3-b] пиразин-2 (1H) -он;

(S) -6- (4- (4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) фенил) -4- ((тетрагидрофуран-2-ил) метил) -3, 4-дигидропиразино [2, 3-b] пиразин-2 (1H) -он;

6- (1H-индазол-5-ил) -4- (2- (тетрагидро-2H-пиран-4-ил) этил) -3, 4-дигидропиразино [2, 3-b] пиразин-2 (1H) -он;

4- (6-оксо-8- (2- (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) этил) -5, 6, 7, 8-тетрагидропиразино [2, 3-*b*] пиразин-2-ил) бензамид;

4- (2-метоксиэтил) -3, 3-диметил-6- (2-метил-4- (4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) фенил) -3, 4-дигидропиразино [2, 3-*b*] пиразин-2 (1Н) -он;

4-этил-3, 3-диметил-6- (2-метил-4- (4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) фенил) -3, 4-дигидропиразино [2, 3-*b*] пиразин-2 (1Н) -он;

6- (2-метил-4- (4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) фенил) -3, 4-дигидропиразино [2, 3-*b*] пиразин-2 (1Н) -он;

3, 3-диметил-6- (2-метил-6- (4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) пиридин-3-ил) -4- ((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) метил) -3, 4-дигидропиразино [2, 3-*b*] пиразин-2 (1Н) -он;

(*R*) -6- (6- (1-гидроксиэтил) пиридин-3-ил) -4- (2- (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) этил) -3, 4-дигидропиразино [2, 3-*b*] пиразин-2 (1Н) -он;

3, 3-диметил-6- (2-метил-4- (4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) фенил) -4- ((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) метил) -3, 4-дигидропиразино [2, 3-*b*] пиразин-2 (1Н) -он;

6- (6- (2-гидроксипропан-2-ил) -4-метилпиридин-3-ил) -4- (*транс*-4-метоксициклогексил) -3, 4-дигидропиразино [2, 3-*b*] пиразин-2 (1Н) -он;

6- (6- (2-гидроксипропан-2-ил) -4-метилпиридин-3-ил) -4- ((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) метил) -3, 4-дигидропиразино [2, 3-*b*] пиразин-2 (1Н) -он;

3, 3-диметил-6- (2-метил-4- (4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) фенил) -3, 4-дигидропиразино [2, 3-*b*] пиразин-2 (1Н) -он;

3, 3-диметил-6- (2-метил-6- (4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) пиридин-3-ил) -4- (2- (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) этил) -3, 4-дигидропиразино [2, 3-*b*] пиразин-2 (1Н) -он;

6- (6- (2-гидроксипропан-2-ил) -2-метилпиридин-3-ил) -4- ((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) метил) -3, 4-дигидропиразино [2, 3-*b*] пиразин-2 (1Н) -он;

6- (6- (2-гидроксипропан-2-ил) -2-метилпиридин-3-ил) -4- (*транс*-4-метоксициклогексил) -3, 4-дигидропиразино [2, 3-*b*] пиразин-2 (1Н) -он;

(*S*) -6- (6- (1-гидроксиэтил) пиридин-3-ил) -4- (2- (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) этил) -3, 4-дигидропиразино [2, 3-*b*] пиразин-2 (1Н) -он;

3, 3-диметил-6- (2-метил-4- (4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) фенил) -4-

(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) этил) -3, 4-дигидропиразино [2, 3-b] пиазин-2 (1Н) -он;

6-(6-(2-гидроксипропан-2-ил) пиридин-3-ил) -3, 3-диметил-4-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) этил) -3, 4-дигидропиразино [2, 3-b] пиазин-2 (1Н) -он;

6-(4-(2-гидроксипропан-2-ил) фенил) -4-(*транс*-4-метоксициклогексил) -3, 4-дигидропиразино [2, 3-b] пиазин-2 (1Н) -он;

6-(4-(2-гидроксипропан-2-ил) фенил) -4-(*транс*-4-метоксициклогексил) метил) -3, 4-дигидропиразино [2, 3-b] пиазин-2 (1Н) -он;

4-(*цис*-4-метоксициклогексил) -6-(2-метил-6-(4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) пиридин-3-ил) -3, 4-дигидропиразино [2, 3-b] пиазин-2 (1Н) -он;

4-(*транс*-4-метоксициклогексил) -6-(2-метил-6-(4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) пиридин-3-ил) -3, 4-дигидропиразино [2, 3-b] пиазин-2 (1Н) -он;

6-(4-(2-гидроксипропан-2-ил) фенил) -4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) метил) -3, 4-дигидропиразино [2, 3-b] пиазин-2 (1Н) -он;

4-(2-метоксиэтил) -6-(2-метил-6-(4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) пиридин-3-ил) -3, 4-дигидропиразино [2, 3-b] пиазин-2 (1Н) -он;

9-(6-(4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -3-пиридил) -6, 11, 4а-тригидроморфолино [4, 3-е] пиазино [2, 3-b] пиазин-5-он;

6-(2-метил-6-(4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) пиридин-3-ил) -4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) метил) -3, 4-дигидропиразино [2, 3-b] пиазин-2 (1Н) -он;

5-(8-(*цис*-4-метоксициклогексил) -6-оксо-5, 6, 7, 8-тетрагидропиразино [2, 3-b] пиазин-2-ил) -6-метилпиколинонитрил;

6-(6-(4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) пиридин-3-ил) -4-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) этил) -3, 4-дигидропиразино [2, 3-b] пиазин-2 (1Н) -он;

9-(4-(4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -2-метилфенил) -3-(2-метоксиацетил) -6, 11, 4а-тригидропиперазино [1, 2-е] пиазино [2, 3-b] пиазин-5-он;

9-(4-(4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -2-метилфенил) -6, 11, 4а-тригидропиперазино [1, 2-е] пиазино [2, 3-b] пиазин-5-он;

9-(4-(4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -2-метилфенил) -3-(2-

метоксиэтил) -6, 11, 4а-тригидропиперазино [1, 2-е] пиазино [2, 3-
b] пиазин-5-он;

4- (циклопентилметил) -6- (2-метил-6- (4Н-1, 2, 4-триазол-3-
ил) пиридин-3-ил) -3, 4-дигидропиазино [2, 3-b] пиазин-2 (1Н) -он;

9- (6- (4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -2-метил-3-пиридил) -6, 11, 4а-
тригидроморфолино [4, 3-е] пиазино [2, 3-b] пиазин-5-он;

4- (*транс*-4-гидроксициклогексил) -6- (6- (2-гидроксипропан-2-
ил) пиридин-3-ил) -3, 4-дигидропиазино [2, 3-b] пиазин-2 (1Н) -он;

4- (*цис*-4-гидроксициклогексил) -6- (6- (2-гидроксипропан-2-
ил) пиридин-3-ил) -3, 4-дигидропиазино [2, 3-b] пиазин-2 (1Н) -он;

6- (6- (2-гидроксипропан-2-ил) пиридин-3-ил) -4-
((тетрагидрофуран-3-ил) метил) -3, 4-дигидропиазино [2, 3-
b] пиазин-2 (1Н) -он;

4- (циклопентилметил) -6- (6- (2-гидроксипропан-2-ил) пиридин-
3-ил) -3, 4-дигидропиазино [2, 3-b] пиазин-2 (1Н) -он;

6- (6- (2-гидроксипропан-2-ил) пиридин-3-ил) -4-неопентил-3, 4-
дигидропиазино [2, 3-b] пиазин-2 (1Н) -он;

6- (6- (2-гидроксипропан-2-ил) пиридин-3-ил) -4-изобутил-3, 4-
дигидропиазино [2, 3-b] пиазин-2 (1Н) -он;

3-метил-6- (2-метил-4- (4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) фенил) -4- (2-
(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) этил) -3, 4-дигидропиазино [2, 3-
b] пиазин-2 (1Н) -он;

6- (6- (2-гидроксипропан-2-ил) пиридин-3-ил) -4- (пиперидин-4-
ил) -3, 4-дигидропиазино [2, 3-b] пиазин-2 (1Н) -он;

6- (6- (2-гидроксипропан-2-ил) пиридин-3-ил) -4- (2-
(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил) этил) -3, 4-дигидропиазино [2, 3-
b] пиазин-2 (1Н) -он;

8- (4- (4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -2-метилфенил) (3aS, 2R) -2-
метокси-5, 10, 3а-тригидропиазино [2, 3-b] пирролидино [1, 2-
е] пиазин-4-он;

8- (4- (4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -2-метилфенил) (2R, 3aR) -2-
метокси-5, 10, 3а-тригидропиазино [2, 3-b] пирролидино [1, 2-
е] пиазин-4-он;

8- (4- (4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -2-метилфенил) (2S, 3aR) -2-
метокси-5, 10, 3а-тригидропиазино [2, 3-b] пирролидино [1, 2-
е] пиазин-4-он;

8-(4-(4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метилфенил) (2S,3aS)-2-метокси-5,10,3a-тригидропиразино[2,3-b]пирролидино[1,2-e]пиразин-4-он;

6-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-4-(3-метоксипропил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-он;

(S)-6-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-4-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-он;

(R)-6-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-4-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-он;

6-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-3-ил)-4-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-он;

9-(4-(4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метилфенил)-3-метил-6,11,4a-тригидропиперазино[1,2-e]пиразино[2,3-b]пиразин-5-он;

9-(4-(4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-6,11,4a-тригидроморфолино[4,3-e]пиразино[2,3-b]пиразин-5-он;

9-(4-(4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метилфенил)-6,11,4a-тригидропиперидино[1,2-e]пиразино[2,3-b]пиразин-5-он;

6-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-4-(*транс*-4-метоксициклогексил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-он;

6-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-4-(*цис*-4-метоксициклогексил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-он;

6-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-4-(2-морфолиноэтил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-он;

6-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-4-фенэтил-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-он;

6-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-он;

4-(циклогексилметил)-6-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-он;

6-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-4-((*транс*-4-метоксициклогексил)метил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-он;

6-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-4-((*цис*-4-

метоксициклогексил) метил) -3, 4-дигидропиразино [2, 3-b] пиразин-2 (1H) -он;

(R) -6- (6- (2-гидроксипропан-2-ил) пиридин-3-ил) -4- (тетрагидрофуран-3-ил) -3, 4-дигидропиразино [2, 3-b] пиразин-2 (1H) -он;

(S) -6- (6- (2-гидроксипропан-2-ил) пиридин-3-ил) -4- (тетрагидрофуран-3-ил) -3, 4-дигидропиразино [2, 3-b] пиразин-2 (1H) -он;

6- (6- (2-гидроксипропан-2-ил) пиридин-3-ил) -4-фенил-3, 4-дигидропиразино [2, 3-b] пиразин-2 (1H) -он;

(S) -6- (6- (2-гидроксипропан-2-ил) пиридин-3-ил) -3-метил-4- (2- (тетрагидро-2H-пиран-4-ил) этил) -3, 4-дигидропиразино [2, 3-b] пиразин-2 (1H) -он;

9- [6- (1-гидроксиизопропил) -3-пиридил] -6, 11, 4a-тригидроморфолино [4, 3-e] пиразино [2, 3-b] пиразин-5-он;

6- (6- (2-гидроксипропан-2-ил) пиридин-3-ил) -4- ((тетрагидро-2H-пиран-4-ил) метил) -3, 4-дигидропиразино [2, 3-b] пиразин-2 (1H) -он;

6- (6- (2-гидроксипропан-2-ил) пиридин-3-ил) -4- (2-метоксиэтил) -3, 4-дигидропиразино [2, 3-b] пиразин-2 (1H) -он;

6- (2-амино-7-метил-1H-бензо [d] имидазол-5-ил) -4- (3- (трифторметил) бензил) -3, 4-дигидропиразино [2, 3-b] пиразин-2 (1H) -он;

6- (6- (2-гидроксипропан-2-ил) пиридин-3-ил) -4- (3- (трифторметил) бензил) -3, 4-дигидропиразино [2, 3-b] пиразин-2 (1H) -он;

9- (4- (4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -2-метилфенил) -6, 11, 4a-тригидроморфолино [4, 3-e] пиразино [2, 3-b] пиразин-5-он;

6- (4-метил-2- (метиламино) -1H-бензо [d] имидазол-6-ил) -4- (2- (тетрагидро-2H-пиран-4-ил) этил) -3, 4-дигидропиразино [2, 3-b] пиразин-2 (1H) -он;

8- (4- (4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -2-метилфенил) -5, 10, 3a-тригидропиразино [2, 3-b] пирролидино [1, 2-e] пиразин-4-он;

6- (4- (4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) фенил) -4-этил-3, 4-дигидропиразино [2, 3-b] пиразин-2 (1H) -он;

6- (4- (4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) фенил) -4- ((тетрагидро-2H-

пиран-4-ил) метил) -3,4-дигидропиразино [2,3-b] пиазин-2 (1H) -он;

6- (6- (2-гидроксипропан-2-ил) пиридин-3-ил) -4- (2- (тетрагидро-2H-пиран-4-ил) этил) -3,4-дигидропиразино [2,3-b] пиазин-2 (1H) -он;

6- (4- (4H-1,2,4-триазол-3-ил) фенил) -4- (2-метоксиэтил) -3,4-дигидропиразино [2,3-b] пиазин-2 (1H) -он;

6- (4- (4H-1,2,4-триазол-3-ил) фенил) -4- (3- (трифторметил) бензил) -3,4-дигидропиразино [2,3-b] пиазин-2 (1H) -он;

6- (2-метил-4- (4H-1,2,4-триазол-3-ил) фенил) -4- (2- (тетрагидро-2H-пиран-4-ил) этил) -3,4-дигидропиразино [2,3-b] пиазин-2 (1H) -он;

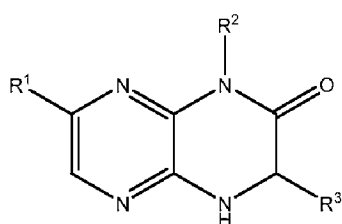
6- (4-метил-1H-бензо [d] имидазол-6-ил) -4- (2- (тетрагидро-2H-пиран-4-ил) этил) -3,4-дигидропиразино [2,3-b] пиазин-2 (1H) -он;

6- (4- (2-гидроксипропан-2-ил) фенил) -4- (2- (тетрагидро-2H-пиран-4-ил) этил) -3,4-дигидропиразино [2,3-b] пиазин-2 (1H) -он; и

6- (4- (1H-1,2,4-триазол-5-ил) фенил) -4- (2- (тетрагидро-2H-пиран-4-ил) этил) -3,4-дигидропиразино [2,3-b] пиазин-2 (1H) -он,

и их фармацевтически приемлемые соли, клатраты, сольваты, стереоизомеры, таутомеры и пролекарства.

[0344] В одном из вариантов осуществления ингибиторы TOR-киназы включают соединения со следующей ниже формулой (IV):



(IV)

и их фармацевтически приемлемые соли, клатраты, сольваты, стереоизомеры, таутомеры и пролекарства, где:

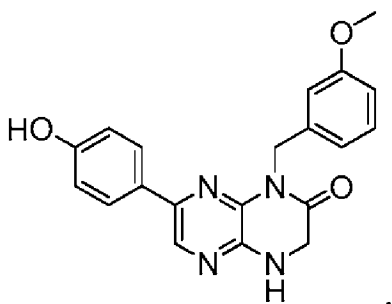
R¹ представляет собой замещенный или незамещенный C₁-₈алкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклил или замещенный или незамещенный гетероциклилалкил;

R² представляет собой H, замещенный или незамещенный C₁-

алкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклил, замещенный или незамещенный гетероциклилалкил, замещенный или незамещенный аралкил или замещенный или незамещенный циклоалкилалкил;

R^3 представляет собой H, или замещенный или незамещенный C_{1-8} алкил,

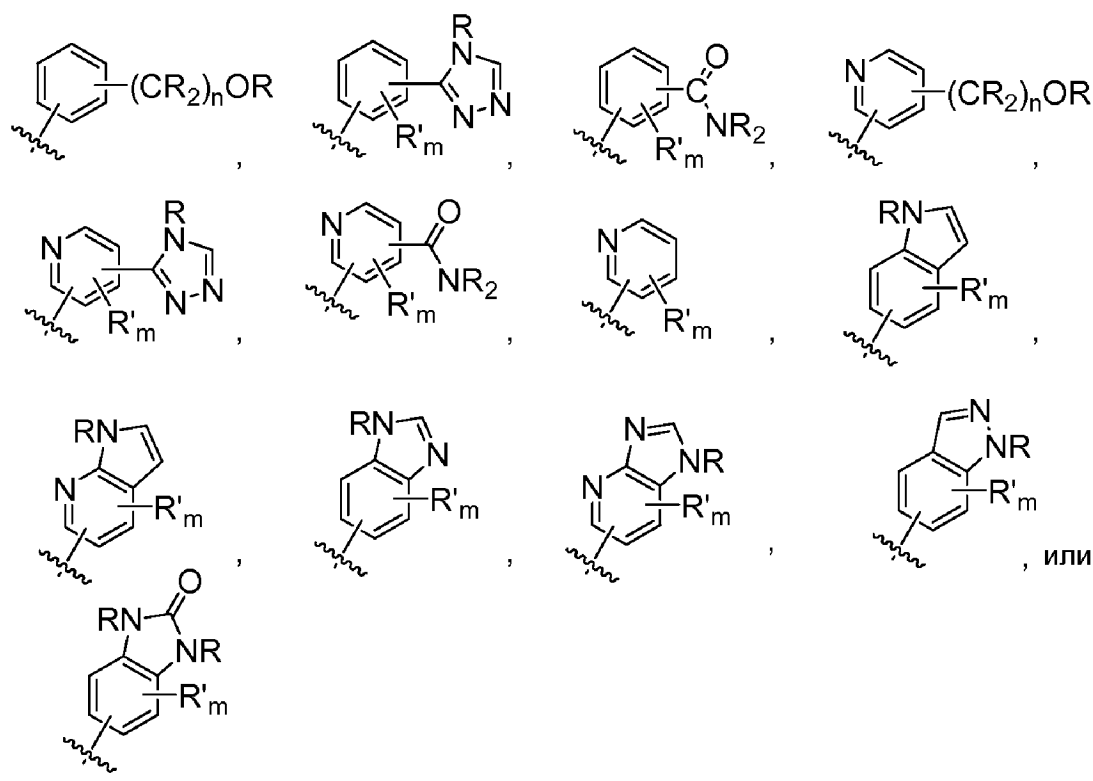
где в определенных вариантах осуществления ингибиторы TOR-киназы не включают 7-(4-гидроксифенил)-1-(3-метоксибензил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиазин-2(1H)-он, проиллюстрированный ниже:



[0345] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (IV) R^1 представляет собой замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил. Например, R^1 представляет собой фенил, пиридил, пиримидил, бензимидазолил, 1H-пирроло[2,3-b]пиридил, индазолил, индолил, 1H-имидазо[4,5-b]пиридил, 1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2(3H)-онил, 3H-имидазо[4,5-b]пиридил или пиазолил, каждый необязательно замещенный. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой фенил, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из замещенного или незамещенного C_{1-8} алкила (например, метила), замещенного или незамещенного гетероциклила (например, замещенного или незамещенного триазолила или пиазолила), аминокарбонила, галогена (например, фтора), циано, гидроксильного алкила и гидрокси. В других вариантах осуществления R^1 представляет собой пиридил замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из замещенного или незамещенного C_{1-8} алкила (например, метила), замещенного или незамещенного гетероциклила (например,

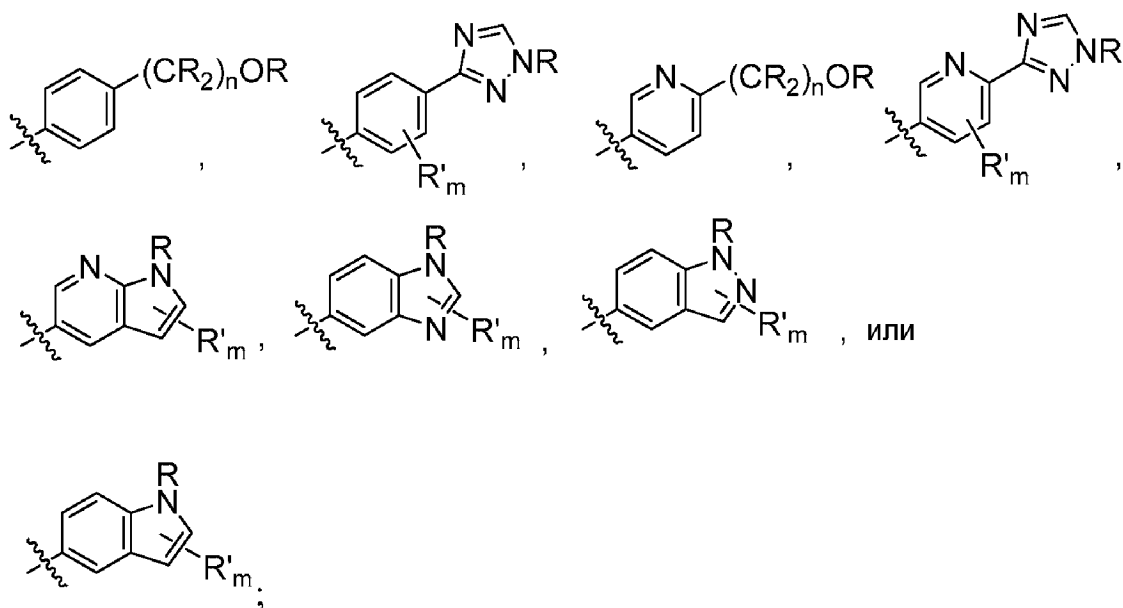
замещенного или незамещенной триазолила), галогена, аминокарбонила, циано, гидроксикала (например, гидроксипропила), $-OR$ и $-NR_2$, где каждый R независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный C_{1-4} алкил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 1H-пирроло[2,3-b]пиридил или бензимидазолил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из замещенного или незамещенного C_{1-8} алкила и $-NR_2$, где R независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный C_{1-4} алкил.

[0346] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой



где R в каждом случае независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный C_{1-4} алкил (например, метил); R' в каждом случае независимо представляет собой замещенный или незамещенный C_{1-4} алкил (например, метил), галоген (например, фтор), циано, $-OR$ или $-NR_2$; m равно 0-3; и n равно 0-3. Специалистам в данной области следует понимать, что каждый из заместителей R' может быть соединен с любым подходящим атомом любого из колец в конденсированных циклических системах.

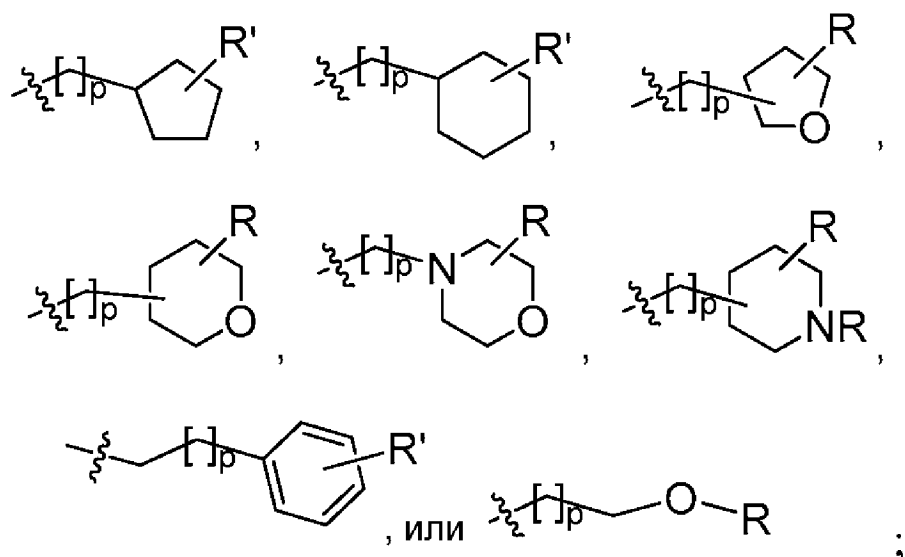
[0347] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (IV), R^1 представляет собой



где R в каждом случае независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный C₁₋₄алкил; R' в каждом случае независимо представляет собой замещенный или незамещенный C₁₋₄алкил, галоген, циано, -OR или -NR₂; m равно 0-3; и n равно 0-3.

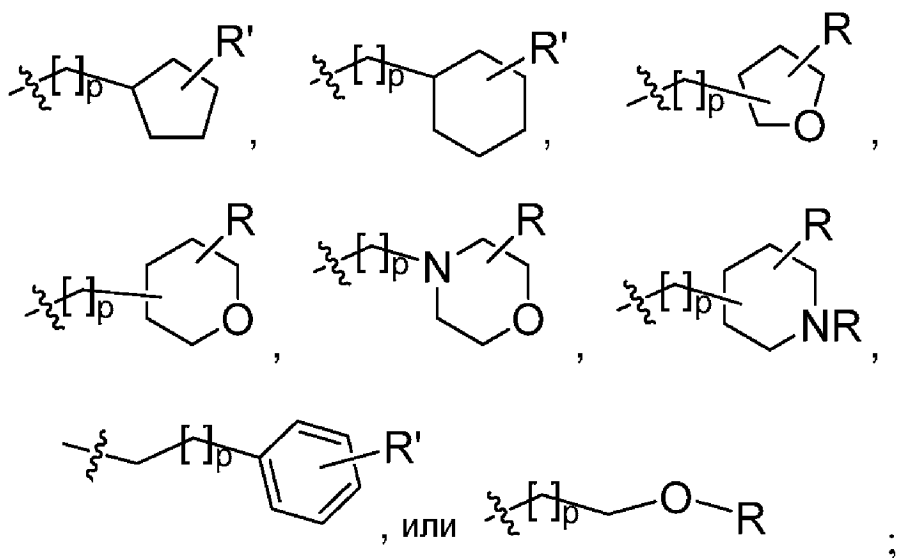
[0348] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (IV) R² представляет собой H, замещенный или незамещенный C₁₋₈алкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероцикл, замещенный или незамещенный C₁₋₄алкилгетероцикл, замещенный или незамещенный C₁₋₄алкиларил или замещенный или незамещенный C₁₋₄алкилциклоалкил. Например, R² представляет собой H, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, циклопентил, циклогексил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, (C₁₋₄алкил) фенил, (C₁₋₄алкил) циклопропил, (C₁₋₄алкил) циклобутил, (C₁₋₄алкил) циклопентил, (C₁₋₄алкил) циклогексил, (C₁₋₄алкил) пирролидил, (C₁₋₄алкил) пиперидил, (C₁₋₄алкил) пиперазинил, (C₁₋₄алкил) морфолинил, (C₁₋₄алкил) тетрагидрофуранил или (C₁₋₄алкил) тетрагидропиранил, каждый необязательно замещенный.

[0349] В других вариантах осуществления R² представляет собой H, C₁₋₄алкил, (C₁₋₄алкил) (OR),



где R в каждом случае независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный C_{1-4} алкил (например, метил); R' в каждом случае независимо представляет собой H, -OR, циано или замещенный или незамещенный C_{1-4} алкил (например, метил), и p равно 0-3.

[0350] В других вариантах осуществления соединений формулы (IV) R^2 представляет собой H, C_{1-4} алкил, $(C_{1-4}алкил)(OR)$,



где R в каждом случае независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный C_{1-2} алкил; R' в каждом случае независимо представляет собой H, -OR, циано или замещенный или незамещенный C_{1-2} алкил, и p равен 0-1.

[0351] В других вариантах осуществления соединений формулы (IV), R^3 представляет собой H.

[0352] В некоторых таких вариантах осуществления, описываемых в настоящем описании, R^1 представляет собой замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил. Например, R^1 представляет собой фенил, пиридил, пиримидил, бензимидазолил, 1H-пирроло[2,3-b]пиридил, индазолил, индолил, 1H-имидазо[4,5-b]пиридин, пиридил, 1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2(3H)-онил, 3H-имидазо[4,5-b]пиридил или пиразолил, каждый необязательно замещенный. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой фенил, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из замещенного или незамещенного C_{1-8} алкила, замещенного или незамещенного гетероциклила, аминокарбонила, галогена, циано, гидроксильного и гидроксильного. В других R^1 представляет собой пиридил, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, замещенного или незамещенного гетероциклила, галогена, аминокарбонила, циано, гидроксильного, $-OR$ и $-NR_2$, где каждый R независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный C_{1-4} алкил. В еще одних других вариантах осуществления R^1 представляет собой 1H-пирроло[2,3-b]пиридил или бензимидазолил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из замещенного или незамещенного C_{1-8} алкила и $-NR_2$, где R независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный C_{1-4} алкил.

[0353] В определенных вариантах осуществления соединения формулы (IV) содержат указанную в настоящем описании группу R^1 и указанную в настоящем описании группу R^2 .

[0354] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (IV) соединение в концентрации 10 мкМ ингибирует mTOR, ДНК-РК, PI3K или их сочетание по меньшей мере на приблизительно 50%. Можно демонстрировать, что соединения формулы (IV) являются ингибиторами указанных выше киназ в любой подходящей системе анализа.

[0355] Характерные ингибиторы TOR-киназы формулы (IV) включают соединения из таблицы D.

[0356] **Таблица D**

7-(5-фтор-2-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-3-ил) фенил)-1-((*транс*-4-метоксициклогексил) метил)-3,4-дигидропиразино [2,3-b] пиазин-2 (1H) -он;

7-(6-(1H-1,2,4-триазол-3-ил) пиридин-3-ил)-1-(*цис*-4-метоксициклогексил)-3,4-дигидропиразино [2,3-b] пиазин-2 (1H) -он;

7-(1H-пирроло [2,3-b] пиридин-3-ил)-1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил) этил)-3,4-дигидропиразино [2,3-b] пиазин-2 (1H) -он;

7-(5-фтор-2-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-3-ил) фенил)-1-((*цис*-4-метоксициклогексил) метил)-3,4-дигидропиразино [2,3-b] пиазин-2 (1H) -он;

1-этил-7-(1H-пирроло [3,2-b] пиридин-5-ил)-3,4-дигидропиразино [2,3-b] пиазин-2 (1H) -он;

7-(6-(1H-1,2,4-триазол-3-ил) пиридин-3-ил)-1-((*цис*-4-метоксициклогексил) метил)-3,4-дигидропиразино [2,3-b] пиазин-2 (1H) -он;

7-(1H-бензо [d] имидазол-4-ил)-1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил) этил)-3,4-дигидропиразино [2,3-b] пиазин-2 (1H) -он;

7-(1H-пирроло [2,3-b] пиридин-4-ил)-1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил) этил)-3,4-дигидропиразино [2,3-b] пиазин-2 (1H) -он;

7-(6-(1H-1,2,4-триазол-3-ил) пиридин-3-ил)-1-((*транс*-4-метоксициклогексил) метил)-3,4-дигидропиразино [2,3-b] пиазин-2 (1H) -он;

7-(6-(1H-1,2,4-триазол-3-ил) пиридин-3-ил)-1-((*транс*-4-гидроксициклогексил) метил)-3,4-дигидропиразино [2,3-b] пиазин-2 (1H) -он;

7-(6-(1H-1,2,4-триазол-3-ил) пиридин-3-ил)-1-((*цис*-4-гидроксициклогексил)-3,4-дигидропиразино [2,3-b] пиазин-2 (1H) -он;

7-(5-фтор-2-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-3-ил) фенил)-1-(*цис*-4-гидроксициклогексил)-3,4-дигидропиразино [2,3-b] пиазин-2 (1H) -он;

7-(6-(1H-1,2,4-триазол-3-ил) пиридин-3-ил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3,4-дигидропиразино [2,3-b] пиазин-2 (1H) -он;

7-(6-(1H-1,2,4-триазол-3-ил) пиридин-3-ил)-1-(2-метоксиэтил)-3,4-дигидропиразино [2,3-b] пиазин-2 (1H) -он;

7-(6-(1H-1,2,4-триазол-3-ил) пиридин-3-ил)-1-этил-3,4-

дигидропиразино [2, 3-*b*] пиразин-2 (1H) -он;

7- (5-фтор-2-метил-4- (1H-1, 2, 4-триазол-3-ил) фенил) -1- ((*цис*-4-гидроксициклогексил) метил) -3, 4-дигидропиразино [2, 3-*b*] пиразин-2 (1H) -он;

7- (5-фтор-2-метил-4- (1H-1, 2, 4-триазол-3-ил) фенил) -1- (тетрагидро-2H-пиран-4-ил) -3, 4-дигидропиразино [2, 3-*b*] пиразин-2 (1H) -он;

7- (1H-индол-4-ил) -1- (2- (тетрагидро-2H-пиран-4-ил) этил) -3, 4-дигидропиразино [2, 3-*b*] пиразин-2 (1H) -он;

7- (5-фтор-2-метил-4- (1H-1, 2, 4-триазол-3-ил) фенил) -1- ((*транс*-4-гидроксициклогексил) метил) -3, 4-дигидропиразино [2, 3-*b*] пиразин-2 (1H) -он;

7- (6- (1H-1, 2, 4-триазол-3-ил) пиридин-3-ил) -1- ((*цис*-4-гидроксициклогексил) метил) -3, 4-дигидропиразино [2, 3-*b*] пиразин-2 (1H) -он;

7- (6- (1H-1, 2, 4-триазол-3-ил) пиридин-3-ил) -1- (*транс*-4-гидроксициклогексил) -3, 4-дигидропиразино [2, 3-*b*] пиразин-2 (1H) -он;

7- (6- (1H-1, 2, 4-триазол-3-ил) пиридин-3-ил) -1- (*транс*-4-метоксициклогексил) -3, 4-дигидропиразино [2, 3-*b*] пиразин-2 (1H) -он;

7- (6- (1H-1, 2, 4-триазол-3-ил) пиридин-3-ил) -1-изопропил-3, 4-дигидропиразино [2, 3-*b*] пиразин-2 (1H) -он;

7- (5-фтор-2-метил-4- (1H-1, 2, 4-триазол-3-ил) фенил) -1- (*транс*-4-метоксициклогексил) -3, 4-дигидропиразино [2, 3-*b*] пиразин-2 (1H) -он;

7- (5-фтор-2-метил-4- (1H-1, 2, 4-триазол-3-ил) фенил) -1- (*транс*-4-гидроксициклогексил) -3, 4-дигидропиразино [2, 3-*b*] пиразин-2 (1H) -он;

7- (5-фтор-2-метил-4- (1H-1, 2, 4-триазол-3-ил) фенил) -1- (2-метоксиэтил) -3, 4-дигидропиразино [2, 3-*b*] пиразин-2 (1H) -он;

7- (5-фтор-2-метил-4- (1H-1, 2, 4-триазол-3-ил) фенил) -1-изопропил-3, 4-дигидропиразино [2, 3-*b*] пиразин-2 (1H) -он;

1-этил-7- (5-фтор-2-метил-4- (1H-1, 2, 4-триазол-3-ил) фенил) -3, 4-дигидропиразино [2, 3-*b*] пиразин-2 (1H) -он;

7- (2-гидроксипиридин-4-ил) -1- (2- (тетрагидро-2H-пиран-4-ил) этил) -3, 4-дигидропиразино [2, 3-*b*] пиразин-2 (1H) -он;

1-изопропил-7-(4-метил-6-(1H-1,2,4-триазол-3-ил) пиридин-3-ил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-он;

5-(8-изопропил-7-оксо-5,6,7,8-тетрагидропиразино[2,3-b]пиразин-2-ил)-4-метилпиколинамид;

7-(1H-индазол-4-ил)-1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-он;

7-(2-аминопиримидин-5-ил)-1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-он;

7-(2-аминопиридин-4-ил)-1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-он;

7-(6-(метиламино)пиридин-3-ил)-1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-он;

7-(6-гидроксипиридин-3-ил)-1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-он;

7-(4-(1H-пиразол-3-ил)фенил)-1-(2-метоксиэтил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-он;

7-(пиридин-3-ил)-1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-он;

7-(1H-индазол-4-ил)-1-(2-метоксиэтил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-он;

7-(1H-индазол-6-ил)-1-(2-метоксиэтил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-он;

7-(пиримидин-5-ил)-1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-он;

7-(6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-он;

1-(2-метоксиэтил)-7-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-он;

1-этил-7-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-он;

1-этил-7-(1H-индазол-4-ил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-он;

7-(пиридин-4-ил)-1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-он;

7-(6-аминопиридин-3-ил)-1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-он;

1-метил-7-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-ил) пиридин-3-ил) -
3,4-дигидропиразино [2,3-b] пиазин-2 (1H) -он;

2-(2-гидроксипропан-2-ил) -5-(8-(*транс*-4-
метоксициклогексил) -7-оксо-5,6,7,8-тетрагидропиразино [2,3-
b] пиазин-2-ил) пиридин-1-оксид;

4-метил-5-(7-оксо-8-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил) метил) -
5,6,7,8-тетрагидропиразино [2,3-b] пиазин-2-ил) пиколинамид;

5-(8-((*цис*-4-метоксициклогексил) метил) -7-оксо-5,6,7,8-
тетрагидропиразино [2,3-b] пиазин-2-ил) -4-метилпиколинамид;

7-(1H-пиазол-4-ил) -1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил) этил) -
3,4-дигидропиразино [2,3-b] пиазин-2 (1H) -он;

1-(*транс*-4-метоксициклогексил) -7-(4-метил-6-(1H-1,2,4-
триазол-3-ил) пиридин-3-ил) -3,4-дигидропиразино [2,3-b] пиазин-
2 (1H) -он;

3-((7-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-ил) пиридин-3-ил) -2-
оксо-3,4-дигидропиразино [2,3-b] пиазин-1 (2H) -
ил) метил) бензонитрил;

1-((*транс*-4-метоксициклогексил) метил) -7-(4-метил-6-(1H-
1,2,4-триазол-3-ил) пиридин-3-ил) -3,4-дигидропиразино [2,3-
b] пиазин-2 (1H) -он;

3-(7-оксо-8-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил) этил) -5,6,7,8-
тетрагидропиразино [2,3-b] пиазин-2-ил) бензамид;

5-(8-((*транс*-4-метоксициклогексил) метил) -7-оксо-5,6,7,8-
тетрагидропиразино [2,3-b] пиазин-2-ил) -4-метилпиколинамид;

3-((7-(6-(2-гидроксипропан-2-ил) пиридин-3-ил) -2-оксо-3,4-
дигидропиразино [2,3-b] пиазин-1 (2H) -ил) метил) бензонитрил;

7-(6-(2-гидроксипропан-2-ил) пиридин-3-ил) -1-((1R,3R)-3-
метоксициклопентил) -3,4-дигидропиразино [2,3-b] пиазин-2 (1H) -он;

7-(6-(2-гидроксипропан-2-ил) пиридин-3-ил) -1-((1S,3R)-3-
метоксициклопентил) -3,4-дигидропиразино [2,3-b] пиазин-2 (1H) -он;

7-(6-(2-гидроксипропан-2-ил) пиридин-3-ил) -1-((1S,3S)-3-
метоксициклопентил) -3,4-дигидропиразино [2,3-b] пиазин-2 (1H) -он;

7-(6-(2-гидроксипропан-2-ил) пиридин-3-ил) -1-((1R,3S)-3-
метоксициклопентил) -3,4-дигидропиразино [2,3-b] пиазин-2 (1H) -он;

7-(1H-индазол-6-ил) -1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил) этил) -
3,4-дигидропиразино [2,3-b] пиазин-2 (1H) -он;

7- (2-метил-6- (4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) пиридин-3-ил) -1- (2-морфолиноэтил) -3, 4-дигидропиразино [2, 3-*b*] пиазин-2 (1Н) -он;

1- (*транс*-4-гидроксициклогексил) -7- (2-метил-6- (4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) пиридин-3-ил) -3, 4-дигидропиразино [2, 3-*b*] пиазин-2 (1Н) -он;

1- (*цис*-4-гидроксициклогексил) -7- (2-метил-6- (4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) пиридин-3-ил) -3, 4-дигидропиразино [2, 3-*b*] пиазин-2 (1Н) -он;

7- (6- (2-гидроксипропан-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (2-морфолиноэтил) -3, 4-дигидропиразино [2, 3-*b*] пиазин-2 (1Н) -он;

1-изопропил-7- (2-метил-6- (4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) пиридин-3-ил) -3, 4-дигидропиразино [2, 3-*b*] пиазин-2 (1Н) -он;

7- (1Н-имидазо [4, 5-*b*] пиридин-6-ил) -1- (2- (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) этил) -3, 4-дигидропиразино [2, 3-*b*] пиазин-2 (1Н) -он;

1- ((*цис*-4-метоксициклогексил) метил) -7- (2-метил-6- (1Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) пиридин-3-ил) -3, 4-дигидропиразино [2, 3-*b*] пиазин-2 (1Н) -он;

1- (*транс*-4-гидроксициклогексил) -7- (6- (2-гидроксипропан-2-ил) пиридин-3-ил) -3, 4-дигидропиразино [2, 3-*b*] пиазин-2 (1Н) -он;

1- ((*цис*-4-гидроксициклогексил) -7- (6- (2-гидроксипропан-2-ил) пиридин-3-ил) -3, 4-дигидропиразино [2, 3-*b*] пиазин-2 (1Н) -он;

4- (7-оксо-8- (2- (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) этил) -5, 6, 7, 8-тетрагидропиразино [2, 3-*b*] пиазин-2-ил) бензамид;

7- (1Н-индазол-5-ил) -1- (2- (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) этил) -3, 4-дигидропиразино [2, 3-*b*] пиазин-2 (1Н) -он;

7- (1Н-пирроло [2, 3-*b*] пиридин-5-ил) -1- (2- (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) этил) -3, 4-дигидропиразино [2, 3-*b*] пиазин-2 (1Н) -он;

7- (2-метил-6- (4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) пиридин-3-ил) -1- (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) -3, 4-дигидропиразино [2, 3-*b*] пиазин-2 (1Н) -он;

1- ((1*S*, 3*R*) -3-метоксициклопентил) -7- (2-метил-6- (4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) пиридин-3-ил) -3, 4-дигидропиразино [2, 3-*b*] пиазин-2 (1Н) -он;

1- ((1*R*, 3*R*) -3-метоксициклопентил) -7- (2-метил-6- (4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) пиридин-3-ил) -3, 4-дигидропиразино [2, 3-*b*] пиазин-2 (1Н) -он;

1-((1R,3S)-3-метоксициклопентил)-7-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-3-ил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-он;

1-((1S,3S)-3-метоксициклопентил)-7-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-3-ил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-он;

7-(1H-индол-5-ил)-1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-он;

1-этил-7-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-3-ил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-он;

7-(1H-индол-6-ил)-1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-он;

7-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-1-(транс-4-метоксициклогексил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-он;

7-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-он;

1-((транс-4-метоксициклогексил)метил)-7-(2-метил-6-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-3-ил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-он;

7-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-1-((цис-4-метоксициклогексил)метил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-он;

1-(2-метоксиэтил)-7-(4-метил-2-(метиламино)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-он;

7-(7-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-он;

7-(2-метил-4-(4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-он;

1-(2-метоксиэтил)-7-(4-метил-6-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-3-ил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-он;

1-бензил-7-(2-метил-4-(4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-он;

7-(3-фтор-4-(4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-1-(2-метоксиэтил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-он;

7-(3-фтор-4-(4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-он;

7-(3-фтор-2-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-1-(2-метоксиэтил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-он;

1-(*транс*-4-метоксициклогексил)-7-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-3-ил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-он;

7-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(*транс*-4-метоксициклогексил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-он;

7-(5-фтор-2-метил-4-(4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-он;

7-(3-фтор-2-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-он;

1-(2-метоксиэтил)-7-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-3-ил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-он;

7-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(*транс*-4-метоксициклогексил)метил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-он;

1-(циклопентилметил)-7-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-он;

7-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-1-(2-метоксиэтил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-он;

(S)-7-(6-(1-гидроксиэтил)пиридин-3-ил)-1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-он;

(R)-7-(6-(1-гидроксиэтил)пиридин-3-ил)-1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-он;

7-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-3-ил)-1-(*транс*-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-он;

7-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-он;

7-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(4-(трифторметил)бензил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-он;

он;

7-(6-(2-гидроксипропан-2-ил) пиридин-3-ил)-1-(3-(трифторметил) бензил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b] пиразин-2(1H)-он;

7-(6-(2-гидроксипропан-2-ил) пиридин-3-ил)-1-(3-метоксипропил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b] пиразин-2(1H)-он;

7-(4-метил-6-(1H-1,2,4-триазол-3-ил) пиридин-3-ил)-1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил) этил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b] пиразин-2(1H)-он;

7-(6-(2-гидроксипропан-2-ил) пиридин-3-ил)-1-(2-метоксиэтил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b] пиразин-2(1H)-он;

7-(6-(2-гидроксипропан-2-ил) пиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил) метил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b] пиразин-2(1H)-он;

7-(4-метил-2-(метиламино)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил) метил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b] пиразин-2(1H)-он;

7-(2-амино-4-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил) метил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b] пиразин-2(1H)-он;

7-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-ил) пиридин-3-ил)-1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил) этил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b] пиразин-2(1H)-он;

(R)-7-(6-(2-гидроксипропан-2-ил) пиридин-3-ил)-3-метил-1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил) этил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b] пиразин-2(1H)-он;

(S)-7-(6-(2-гидроксипропан-2-ил) пиридин-3-ил)-3-метил-1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил) этил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b] пиразин-2(1H)-он;

7-(6-(2-гидроксипропан-2-ил) пиридин-3-ил)-3,3-диметил-1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил) этил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b] пиразин-2(1H)-он;

7-(2-амино-4-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил) этил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b] пиразин-2(1H)-он;

7-(6-(2-гидроксипропан-2-ил) пиридин-3-ил)-1-(2-

(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) этил) -3, 4-дигидропиразино [2, 3-b] пиразин-2 (1Н) -он;

7- (2-метил-4- (1Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) фенил) -1- (2- (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) этил) -3, 4-дигидропиразино [2, 3-b] пиразин-2 (1Н) -он;

7- (4- (1Н-1, 2, 4-триазол-5-ил) фенил) -1- (2- (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) этил) -3, 4-дигидропиразино [2, 3-b] пиразин-2 (1Н) -он;

1- (1-гидроксипропан-2-ил) -7- (2-метил-6- (1Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) пиридин-3-ил) -3, 4-дигидропиразино [2, 3-b] пиразин-2 (1Н) -он;
и

1- (2-гидроксиэтил) -7- (2-метил-6- (1Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) пиридин-3-ил) -3, 4-дигидропиразино [2, 3-b] пиразин-2 (1Н) -он,

и их фармацевтически приемлемые соли, клатраты, сольваты, стереоизомеры, таутомеры и пролекарства.

4.4 СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ TOR-КИНАЗЫ

[0357] Ингибиторы TOR-киназы можно получать стандартным, хорошо известным способом синтеза, см., например, March, J. *Advanced Organic Chemistry; Reactions Mechanisms, and Structure*, 4th ed., 1992. Таким образом, исходные вещества, пригодные для получения соединений формулы (III) и промежуточных соединений являются коммерчески доступными, или их можно получать из коммерчески доступных веществ способами синтеза и с использованием синтетических реагентов.

[0358] Конкретные способы получения соединений формулы (I) описаны в патенте США № 7981893, опубликованном 19 июля 2011 года, полностью включенном в настоящее описание посредством ссылки. Конкретные способы получения соединений формулы (II) описаны в патенте США № 7968556, опубликованном 28 июня 2011 года, полностью включенном в настоящее описание посредством ссылки. Конкретные способы получения соединений формулы (III) и (IV) описаны в публикации США № 2010/0216781, зарегистрированной 26 октября 2009 года, и публикации США № 2011/0137028, зарегистрированной 25 октября 2010 года, полностью включенных в настоящее описание посредством ссылки.

4.5 СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ

[0359] В настоящем описании предоставлены способы лечения

или профилактики солидной опухоли, неходжкинской лимфомы или множественной миеломы, включающие введение эффективного количества ингибитора TOR-киназы пациенту, страдающему солидной опухолью, неходжкинской лимфомой или множественной миеломой. В одном из вариантов осуществления солидная опухоль, неходжкинская лимфома или множественная миелома является устойчивой к рапамицину.

[0360] В одном из вариантов осуществления неходжкинская лимфома представляет собой диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), фолликулярную лимфому (FL), острый миелолейкоз (AML), лимфому мантийных клеток (MCL) или ALK⁺ анапластическую крупноклеточную лимфому. В одном из вариантов осуществления неходжкинская лимфома представляет собой солидную неходжкинскую лимфому на поздней стадии.

[0361] В одном из вариантов осуществления солидная опухоль представляет собой нейроэндокринную опухоль. В определенных вариантах осуществления нейроэндокринная опухоль представляет собой нейроэндокринную опухоль кишечного происхождения. В определенных вариантах осуществления нейроэндокринная опухоль по своему происхождению не относится к поджелудочной железе. В определенных вариантах осуществления нейроэндокринная опухоль не является опухолью поджелудочной железы кишечного происхождения. В определенных вариантах осуществления для нейроэндокринной опухоли неизвестно первичное происхождение. В определенных вариантах осуществления нейроэндокринная опухоль представляет собой симптоматическую гормонально-активную или неактивную опухоль. В определенных вариантах осуществления нейроэндокринная опухоль является локально неоперабельной, умеренно метастатической, хорошо дифференцированной, низкой (степени 1) или средней степени злокачественности (степени 2).

[0362] В одном из вариантов осуществления солидная опухоль представляет собой немелкоклеточный рак легких (NSCLC).

[0363] В других вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой мультиформную глиобластому (GBM).

[0364] В другом варианте осуществления солидная опухоль представляет собой печеночно-клеточную карциному (HCC).

[0365] В другом варианте осуществления солидная опухоль представляет собой рак молочной железы. В одном из вариантов осуществления рак молочной железы является эстроген-рецептор-положительным (ER+, ER+/Her2- или ER+/Her2+). В одном из вариантов осуществления рак молочной железы является эстроген-рецептор отрицательным (ER-/Her2+). В одном из вариантов осуществления рак молочной железы является тройным негативным (TN) (раком молочной железы, при котором не экспрессируются гены и/или белок, соответствующий рецептору эстрогена (ER), рецептор прогестерона (PR), и при котором не сверхэкспрессируется белок Her2/neu).

[0366] В другом варианте осуществления солидная опухоль представляет собой колоректальный рак (CRC).

[0367] В другом варианте осуществления солидная опухоль представляет собой рак слюнных желез.

[0368] В другом варианте осуществления солидная опухоль представляет собой рак поджелудочной железы.

[0369] В другом варианте осуществления солидная опухоль представляет собой аденокистозный рак.

[0370] В другом варианте осуществления солидная опухоль представляет собой злокачественную опухоль надпочечников.

[0371] В другом варианте осуществления солидная опухоль представляет собой рак пищевода, злокачественную опухоль почки, лейомиосаркому или параганглиому.

[0372] В одном из вариантов осуществления солидная опухоль представляет собой солидную опухоль на поздней стадии.

[0373] В одном из вариантов осуществления солидная опухоль на поздней стадии представляет собой нейроэндокринную опухоль. В определенных вариантах осуществления нейроэндокринная опухоль представляет собой нейроэндокринную опухоль кишечного происхождения. В определенных вариантах осуществления нейроэндокринная опухоль по своему происхождению не относится к поджелудочной железе. В определенных вариантах осуществления нейроэндокринная опухоль не является опухолью поджелудочной железы кишечного происхождения. В определенных вариантах осуществления для нейроэндокринной опухоли неизвестно первичное

происхождение. В определенных вариантах осуществления нейроэндокринная опухоль представляет собой симптоматическую гормонально-активную или неактивную. В определенных вариантах осуществления нейроэндокринная опухоль является локально неоперабельной, умеренно метастатической, хорошо дифференцированной, низкой (степени 1) или средней степени (степени 2).

[0374] В одном из вариантов осуществления солидная опухоль на поздней стадии представляет собой немелкоклеточный рак легких (NSCLC).

[0375] В других вариантах осуществления солидная опухоль на поздней стадии представляет собой мультиформную глиобластому (GBM).

[0376] В другом варианте осуществления солидная опухоль на поздней стадии представляет собой печеночно-клеточную карциному (HCC).

[0377] В другом варианте осуществления солидная опухоль на поздней стадии представляет собой рак молочной железы. В одном из вариантов осуществления солидная опухоль на поздней стадии представляет собой эстроген-рецептор-положительный (ER+, ER+/Her2- или ER+/Her2+) рак молочной железы. В одном из вариантов осуществления солидная опухоль на поздней стадии представляет собой ER+/Her2-рак молочной железы. В одном из вариантов осуществления солидная опухоль на поздней стадии представляет собой ER+/Her2+ рак молочной железы. В одном из вариантов осуществления солидная опухоль на поздней стадии представляет собой ER-/Her2+ рак молочной железы. В одном из вариантов осуществления солидная опухоль на поздней стадии представляет собой тройной негативный (TN) рак молочной железы.

[0378] В другом варианте осуществления солидная опухоль на поздней стадии представляет собой колоректальный рак (CRC).

[0379] В другом варианте осуществления солидная опухоль на поздней стадии представляет собой рак слюнных желез.

[0380] В другом варианте осуществления солидная опухоль на поздней стадии представляет собой рак поджелудочной железы.

[0381] В другом варианте осуществления солидная опухоль на

поздней стадии представляет собой аденокистозный рак.

[0382] В другом варианте осуществления солидная опухоль на поздней стадии представляет собой злокачественную опухоль надпочечников.

[0383] В другом варианте осуществления солидная опухоль на поздней стадии представляет собой рак пищевода, злокачественную опухоль почки, лейомиосаркому или параганглиому.

[0384] В одном из вариантов осуществления неходжкинская лимфома представляет собой диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL).

[0385] В одном из вариантов осуществления в настоящем описании предоставлены способы получения критериев оценки ответа солидных опухолей (RECIST 1.1) полного ответа, частичного ответа или стабильного заболевания у пациента, включающие введение эффективного количества ингибитора TOR-киназы пациенту, страдающему солидной опухолью, такой как солидная опухоль на поздней стадии. В другом варианте осуществления в настоящем описании предоставлены способы повышения коэффициенты выживаемости без прогрессирования заболевания, как определено по оценкам Каплана-Мейера.

[0386] В одном из вариантов осуществления в настоящем описании предоставлены способы профилактики или замедления развития критериев оценки ответа солидных опухолей (RECIST 1.1) прогрессирующего заболевания у пациента, включающие введение эффективного количества ингибитора TOR-киназы пациенту, страдающему солидной опухолью, такой как солидная опухоль на поздней стадии. В одном из вариантов осуществления профилактика или замедление прогрессирующего заболевания характеризуется, или ее обеспечивают путем изменения общего размера целевых очагов, например, от -30% до +20% по сравнению с состоянием до лечения. В другом варианте осуществления изменение размера целевых очагов представляет собой уменьшение общего размера более 30%, например, более 50% уменьшение размера целевого очага по сравнению с состоянием до лечения. В другом варианте осуществления профилактика характеризуется, или ее обеспечивают путем уменьшения размера или замедления прогрессирования

нецелевых очагов по сравнению с состоянием до лечения. В одном из вариантов осуществления профилактику обеспечивают, или она характеризуется уменьшением числа целевых очагов по сравнению с состоянием до лечения. В другом варианте осуществления профилактику обеспечивают, или она характеризуется уменьшением числа или характерных особенностей нецелевых очагов по сравнению с состоянием до лечения. В одном из вариантов осуществления профилактику обеспечивают, или она характеризуется отсутствием или исчезновением целевых очагов по сравнению с состоянием до лечения. В другом варианте осуществления профилактику обеспечивают, или она характеризуется отсутствием или исчезновением нецелевых очагов по сравнению с состоянием до лечения. В другом варианте осуществления профилактику обеспечивают, или она характеризуется предотвращением появления новых очагов по сравнению с состоянием до лечения. В еще одном варианте осуществления профилактику обеспечивают, или она характеризуется предотвращением появления клинических признаков или симптомов прогрессирования заболевания по сравнению с состоянием до лечения, таких как связанная со злокачественной опухолью кахексия или усиление боли.

[0387] В определенных вариантах осуществления в настоящем описании предоставлены способы уменьшения размера целевых очагов у пациента по сравнению с состоянием до лечения, включающие введение эффективного количества ингибитора TOR-киназы пациенту, страдающему солидной опухолью, такой как солидная опухоль на поздней стадии.

[0388] В определенных вариантах осуществления в настоящем описании предоставлены способы уменьшения размера нецелевого очага у пациента по сравнению с состоянием до лечения, включающие введение эффективного количества ингибитора TOR-киназы пациенту, страдающему солидной опухолью, такой как солидная опухоль на поздней стадии.

[0389] В определенных вариантах осуществления в настоящем описании предоставлены способы обеспечения уменьшения числа целевых очагов у пациента по сравнению с состоянием до лечения,

включающие введение эффективного количества ингибитора TOR-киназы пациенту, страдающему солидной опухолью, такой как солидная опухоль на поздней стадии.

[0390] В определенных вариантах осуществления в настоящем описании предоставлены способы обеспечения уменьшения числа нецелевых очагов у пациента по сравнению с состоянием до лечения, включающие введение эффективного количества ингибитора TOR-киназы пациенту, страдающему солидной опухолью, такой как солидная опухоль на поздней стадии.

[0391] В определенных вариантах осуществления в настоящем описании предоставлены способы обеспечения отсутствия всех целевых очагов у пациента, включающие введение эффективного количества ингибитора TOR-киназы пациенту, страдающему солидной опухолью, такой как солидная опухоль на поздней стадии.

[0392] В определенных вариантах осуществления в настоящем описании предоставлены способы обеспечения отсутствия всех нецелевых очагов у пациента, включающие введение эффективного количества ингибитора TOR-киназы пациенту, страдающему солидной опухолью, такой как солидная опухоль на поздней стадии.

[0393] В определенных вариантах осуществления в настоящем описании предоставлены способы лечения солидной опухоли, такой как солидная опухоль на поздней стадии, где способы включают введение эффективного количества ингибитора TOR-киназы пациенту, страдающему солидной опухолью, такой как солидная опухоль на поздней стадии, где лечение приводит к полному ответу, частичному ответу или стабильному заболеванию, как определено по критериям оценки ответа солидных опухолей (RECIST 1.1).

[0394] В определенных вариантах осуществления в настоящем описании предоставлены способы лечения солидной опухоли, такой как солидная опухоль на поздней стадии, где способы включают введение эффективного количества ингибитора TOR-киназы пациенту, страдающему солидной опухолью, такой как солидная опухоль на поздней стадии, где лечение приводит к уменьшению размера целевого очага, уменьшению размера нецелевого очага и/или отсутствию новых целевых и/или нецелевых очагов по

сравнению с состоянием до лечения.

[0395] В определенных вариантах осуществления в настоящем описании предоставлены способы лечения солидной опухоли, такой как солидная опухоль на поздней стадии, где способы включают введение эффективного количества ингибитора TOR-киназы пациенту, страдающему солидной опухолью, такой как солидная опухоль на поздней стадии, где лечение приводит к предотвращению или замедлению клинического прогрессирования, такого как связанная со злокачественной опухолью кахексия или усиление боли.

[0396] В другом варианте осуществления в настоящем описании предоставлены способы индукции терапевтического ответа у пациента, характеризуемого по международных экспертным критериям (IWC) для NHL (см. Cheson B.D., Pfistner B., Juweid, M.E. et. al., Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. J. Clin. Oncol., 2007, (25) 579-586), включающие введение эффективного количества ингибитора TOR-киназы пациенту, страдающему неходжкинской лимфомой. В другом варианте осуществления в настоящем описании предоставлены способы обеспечения полной ремиссии, частичной ремиссии или стабильного заболевания у пациента, как определяют по международным экспертным критериям (IWC) для NHL, включающие введение эффективного количества ингибитора TOR-киназы пациенту, страдающему неходжкинской лимфомой. В другом варианте осуществления в настоящем описании предоставлены способы обеспечения увеличения общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования заболевания, бессобытийной выживаемости, периода времени до прогрессирования, выживаемости без заболевания или выживаемости без лимфомы, как определяют по международным экспертным критериям (IWC) для NHL, у пациента, включающие введение эффективного количества ингибитора TOR-киназы пациенту, страдающему неходжкинской лимфомой.

[0397] В другом варианте осуществления в настоящем описании предоставлены способы индукции терапевтического ответа у пациента, оцениваемого с использованием международных единых критериев ответа для множественной миеломы (IURC) (см. Durie

B.G.M., Harousseau J-L., Miguel J.S. et al., International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*, 2006, (10) 10: 1-7), включающие введение эффективного количества ингибитора TOR-киназы пациенту, страдающему множественной миеломой. В другом варианте осуществления в настоящем описании предоставлены способы обеспечения строгого полного ответа, полного ответа или очень хорошего частичного ответа у пациента, как определяют по международным единым критериям ответа для множественной миеломы (IURC), включающие введение эффективного количества ингибитора TOR-киназы пациенту, страдающему множественной миеломой. В другом варианте осуществления в настоящем описании предоставлены способы обеспечения увеличения общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования, бессобытийной выживаемости, периода времени до прогрессирования или выживаемости без заболевания у пациента, включающие введение эффективного количества ингибитора TOR-киназы пациенту, страдающему множественной миеломой.

[0398] В другом варианте осуществления в настоящем описании предоставлены способы индукции терапевтического ответа у пациента, оцениваемого с использованием оценки ответа для нейроонкологии (RANO) рабочей группы по GBM (см. Wen P., Macdonald D.R., Reardon D.A. et al., Updated response assessment criteria for highgrade gliomas: Response assessment in neuro-oncology working group. *J. Clin. Oncol.*, 2010, 28: 1963-1972), включающие введение эффективного количества ингибитора TOR-киназы пациенту, страдающему мультиформной глиобластомой. В одном из вариантов осуществления RANO используют для определения соотношения индивидуумов без прогрессирования через 6 месяцев с суток 1 относительно индивидуумов, у которых оценивают эффективность в типе GBM.

[0399] В другом варианте осуществления в настоящем описании предоставлены способы улучшения общего состояния пациента согласно Восточной объединенной онкологической группе (ECOG), включающие введение эффективного количества ингибитора TOR-киназы пациенту, страдающему опухолью, такой как солидная опухоль на поздней стадии.

[0400] В другом варианте осуществления в настоящем описании предоставлены способы индукции терапевтического ответа у пациента, оцениваемого по результату позитронно-эмиссионной томографии (PET), включающие введение эффективного количества ингибитора TOR-киназы пациенту, страдающему опухолью, такой как солидная опухоль на поздней стадии. В определенных вариантах осуществления в настоящем описании предоставлены способы лечения солидной опухоли, такой как солидная опухоль на поздней стадии, где способы включают введение эффективного количества ингибитора TOR-киназы пациенту, страдающему солидной опухолью, такой как солидная опухоль на поздней стадии, где лечение приводит к снижению метаболической активности опухоли, например, как измеряют по визуализации PET.

[0401] В другом варианте осуществления в настоящем описании предоставлены способы индукции терапевтического ответа, оцениваемого по уменьшению связанных с карциноидным синдромом симптомов, таких как диарея и/или гиперемия, и/или снижения уровня маркеров эндокринных гормонов, таких как хромогранин, гастрин, серотонин и/или глюкагон.

[0402] В одном из вариантов осуществления в настоящем описании предоставлены способы ингибирования фосфорилирования S6RP, 4E-BP1 и/или АКТ у пациента, страдающего солидной опухолью (например, нейроэндокринной опухолью, немелкоклеточным раком легких, мультиформной глиобластомой, печечно-клеточной карциномой, раком молочной железы, колоректальным раком, раком слюнных желез, раком поджелудочной железы, аденокистозным раком или злокачественной опухолью надпочечников), неходжкинской лимфомой или множественной миеломой, включающие введение эффективного количества ингибитора TOR-киназы указанному пациенту. В другом варианте осуществления солидная опухоль представляет собой рак пищевода, злокачественную опухоль почки, лейомиосаркому или параганглиому. В некоторых таких вариантах осуществления ингибирование фосфорилирования оценивают в биологическом образце пациента, таком как в циркулирующей крови и/или клетках опухоли, биопсиях кожи и/или биопсиях или аспиратах опухоли. В таких вариантах осуществления количество

ингибирования фосфорилирования оценивают посредством сравнения количества фосфо-S6RP, фосфо-4E-BP1 и/или фосфо-AKT до и после введения ингибитора TOR-киназы. В определенных вариантах осуществления в настоящем описании предоставлены способы измерения ингибирования фосфорилирования S6RP, 4E-BP1 или AKT у пациента, страдающего солидной опухолью (например, нейроэндокринной опухолью, немелкоклеточным раком легких, мультиформной глиобластомой, печеночно-клеточной карциномой, раком молочной железы, колоректальным раком, раком слюнных желез, раком поджелудочной железы, аденокистозным раком или злокачественной опухолью надпочечников), неходжкинской лимфомой или множественной миеломой, включающие введение эффективного количества ингибитора TOR-киназы указанному пациенту, измерение количества фосфорилированных S6RP, 4E-BP1 и/или AKT у указанного пациента и сравнение указанного количества фосфорилированных S6RP, 4E-BP1 и/или AKT с количеством у указанного пациента до введения эффективного количества ингибитора TOR-киназы. В другом варианте осуществления солидная опухоль представляет собой рак пищевода, злокачественную опухоль почки, лейомиосаркому или параганглиому. В некоторых вариантах осуществления ингибирование фосфорилирования S6RP, 4E-BP1 и/или AKT оценивают в В-клетках, Т-клетках и/или моноцитах.

[0403] В определенных вариантах осуществления в настоящем описании предоставлены способы ингибирования фосфорилирования S6RP, 4E-BP1 и/или AKT в биологическом образце пациента, страдающего солидной опухолью (например, нейроэндокринной опухолью, немелкоклеточным раком легких, мультиформной глиобластомой, печеночно-клеточной карциномой, раком молочной железы, колоректальным раком, раком слюнных желез, раком поджелудочной железы, аденокистозным раком или злокачественной опухолью надпочечников), неходжкинской лимфомой или множественной миеломой, включающие введение эффективного количества ингибитора TOR-киназы указанному пациенту и сравнение количества фосфорилированных S6RP, 4E-BP1 и/или AKT в биологическом образце пациента, получаемом до и после введения

указанного ингибитора TOR-киназы, где меньшее количество фосфорилированных S6RP, 4E-BP1 и/или АКТ в указанном биологическом образце, получаемом после введения указанного ингибитора TOR-киназы, относительно количества фосфорилированных S6RP, 4E-BP1 и/или АКТ в указанном биологическом образце, получаемом до введения указанного ингибитора TOR-киназы, свидетельствует об ингибировании. В другом варианте осуществления солидная опухоль представляет собой рак пищевода, злокачественную опухоль почки, лейомиосаркому или параганглиому. В некоторых вариантах осуществления ингибирование фосфорилирования S6RP, 4E-BP1 и/или АКТ оценивают в В-клетках, Т-клетках и/или моноцитах.

[0404] В одном из вариантов осуществления в настоящем описании предоставлены способы ингибирования активности ДНК-зависимой протеинкиназы (ДНК-РК) у пациента, страдающего солидной опухолью (например, нейроэндокринной опухолью, немелкоклеточным раком легких, мультиформной глиобластомой, печечно-клеточной карциномой, раком молочной железы, колоректальным раком, раком слюнных желез, раком поджелудочной железы, аденокистозным раком или злокачественной опухолью надпочечников), неходжкинской лимфомой или множественной миеломой, включающие введение эффективного количества ингибитора TOR-киназы указанному пациенту. В другом варианте осуществления солидная опухоль представляет собой рак пищевода, злокачественную опухоль почки, лейомиосаркому или параганглиому. В некоторых вариантах осуществления ингибирование ДНК-РК оценивают в коже пациента, страдающего солидной опухолью (например, нейроэндокринной опухолью, немелкоклеточным раком легких, мультиформной глиобластомой, печечно-клеточной карциномой, раком молочной железы, колоректальным раком, раком слюнных желез, раком поджелудочной железы, аденокистозным раком или злокачественной опухолью надпочечников), неходжкинской лимфомой или множественной миеломой, в одном из примеров в облучаемом УФ-излучением образце кожи указанного пациента. В другом варианте осуществления солидная опухоль представляет собой рак пищевода,

злокачественную опухоль почки, лейомиосаркому или параганглиому. В другом варианте осуществления ингибирование ДНК-РК оценивают в биопсии или аспирате опухоли пациента, страдающего солидной опухолью (например, нейроэндокринной опухолью, немелкоклеточным раком легких, мультиформной глиобластомой, печеночно-клеточной карциномой, раком молочной железы, колоректальным раком, раком слюнных желез, раком поджелудочной железы, аденокистозным раком или злокачественной опухолью надпочечников), неходжкинской лимфомой или множественной миеломой. В одном из вариантов осуществления ингибирование оценивают посредством измерения количества фосфорилированной ДНК-РК S2056 (также известной как фосфодНК-РК S2056) до и после введения ингибитора TOR-киназы. В другом варианте осуществления солидная опухоль представляет собой рак пищевода, злокачественную опухоль почки, лейомиосаркому или параганглиому. В определенных вариантах осуществления в настоящем описании предоставлены способы измерения ингибирования фосфорилирования ДНК-РК S2056 в образце кожи пациента, страдающего солидной опухолью (например, нейроэндокринную опухоль, немелкоклеточным раком легких, мультиформной глиобластомой, печеночно-клеточной карциномой, раком молочной железы, колоректальным раком, раком слюнных желез, раком поджелудочной железы, аденокистозным раком или злокачественной опухолью надпочечников), неходжкинской лимфомой или множественной миеломой, включающие введение эффективного количества ингибитора TOR-киназы указанному пациенту, измерение количества фосфорилированной ДНК-РК S2056, содержащейся в образце кожи, и сравнение указанного количества фосфорилированной ДНК-РК S2056 с количеством в образце кожи у указанного пациента до введения эффективного количества ингибитора TOR-киназы. В другом варианте осуществления солидная опухоль представляет собой рак пищевода, злокачественную опухоль почки, лейомиосаркому или параганглиому. В одном из вариантов осуществления образец кожи облучают УФ-излучением.

[0405] В определенных вариантах осуществления в настоящем описании предоставлены способы ингибирования активности ДНК-

зависимой протеинкиназы (ДНК-РК) в образце кожи пациента, страдающего солидной опухолью (например, нейроэндокринной опухолью, немелкоклеточным раком легких, мультиформной глиобластомой, печеночно-клеточной карциномой, раком молочной железы, колоректальным раком, раком слюнных желез, раком поджелудочной железы, аденокистозным раком или злокачественной опухолью надпочечников), неходжкинской лимфомой или множественной миеломой, включающие введение эффективного количества ингибитора TOR-киназы указанному пациенту и сравнение количества фосфорилированной ДНК-РК в биологическом образце пациента, получаемом до и после введения указанного ингибитора TOR-киназы, где меньшее количество фосфорилированной ДНК-РК в указанном биологическом образце, получаемом после введения указанного ингибитора TOR-киназы, относительно количества фосфорилированной ДНК-РК в указанном биологическом образце, получаемом до введения указанного ингибитора TOR-киназы, свидетельствует об ингибировании. В другом варианте осуществления солидная опухоль представляет собой рак пищевода, злокачественную опухоль почки, лейомиосаркому или параганглиому.

[0406] В некоторых вариантах осуществления ингибитор TOR-киназы представляет собой соединение, как описано в настоящем описании. В одном из вариантов осуществления ингибитор TOR-киназы представляет собой соединение формулы (I), (II), (III) или (IV). В одном из вариантов осуществления ингибитор TOR-киназы представляет собой соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (III) или (IV). В одном из вариантов осуществления ингибитор TOR-киназы представляет собой соединение из таблицы А, В, С или D. В одном из вариантов осуществления ингибитор TOR-киназы представляет собой соединение 1 (указанный в настоящем описании ингибитор TOR-киназы с молекулярной формулой $C_{21}H_{27}N_5O_3$). В одном из вариантов осуществления ингибитор TOR-киназы представляет собой соединение 2 (указанный в настоящем описании ингибитор TOR-киназы с молекулярной формулой $C_{16}H_{16}N_8O$). В одном из вариантов осуществления соединение 1 представляет собой 7-(6-

(2-гидроксипропан-2-ил) пиридин-3-ил) -1- ((1R, 4R) -4-метоксициклогексил) -3, 4-дигидропиразино-[2, 3-b] пиразин-2 (1H) - он. В другом варианте осуществления соединение 2 представляет собой 1-этил-7-(2-метил-6-(1H-1, 2, 4-триазол-3-ил) пиридин-3-ил) -3, 4-дигидропиразино[2, 3-b] пиразин-2 (1H) -он.

[0407] Ингибитор TOR-киназы можно комбинировать с лучевой терапией или хирургической операцией. В определенных вариантах осуществления ингибитор TOR-киназы вводят пациенту, который подвергается лучевой терапии, ранее перенес лучевую терапию или будет получать лучевую терапию. В определенных вариантах осуществления ингибитор TOR-киназы вводят пациенту, который перенес хирургическую операцию по удалению опухоли.

[0408] Кроме того, в настоящем описании раскрыты способы лечения пациентов, которые ранее получали лечение солидной опухоли (например, нейроэндокринной опухоли, немелкоклеточного рака легких, мультиформной глиобластомы, печеночно-клеточной карциномы, рака молочной железы, колоректального рака, рака слюнных желез, рака поджелудочной железы, аденокистозного рака или злокачественной опухоли надпочечников), неходжкинской лимфомой или множественной миеломой, но не отвечали на стандартные виды терапии, а также тех, кто ранее не получал лечение. В другом варианте осуществления солидная опухоль представляет собой рак пищевода, злокачественную опухоль почки, лейомиосаркому или параганглиому. Кроме того, в настоящем описании раскрыты способы лечения пациентов, которые подвергались хирургической операции для лечения рассматриваемого состояния, а также тех, кто не подвергался хирургической операции. Вследствие того, что пациенты с солидной опухолью (например, нейроэндокринной опухолью, немелкоклеточным раком легких, мультиформной глиобластомой, печеночно-клеточной карциномой, раком молочной железы, колоректальным раком, раком слюнных желез, раком поджелудочной железы, аденокистозным раком или злокачественной опухолью надпочечников), неходжкинской лимфомой или множественной миеломой имеют гетерогенные клинические проявления и различные клинические исходы, проводимое для пациента лечение может

изменяться в зависимости от прогноза у него/нее. квалифицированный клиницист способен без излишнего экспериментирования легко определять конкретные вспомогательные средства, типы хирургических операций и типы нелекарственных средств на основе стандартной терапии, которые можно эффективно использовать для лечения индивидуального пациента с солидной опухолью (например, нейроэндокринной опухолью, немелкоклеточным раком легких, мультиформной глиобластомой, печечно-клеточной карциномой, раком молочной железы, колоректальным раком, раком слюнных желез, раком поджелудочной железы, аденокистозным раком или злокачественной опухолью надпочечников), неходжкинской лимфомой или множественной миеломой. В другом варианте осуществления солидная опухоль представляет собой рак пищевода, злокачественную опухоль почки, лейомиосаркому или параганглиому.

[0409] В определенных вариантах осуществления способы, предоставленные в настоящем описании, включают использование набора, содержащего ингибитор TOR-киназы, предоставленный в настоящем описании.

[0410] В определенных вариантах осуществления в настоящем описании предоставлены способы лечения или профилактики солидной опухоли (например, нейроэндокринной опухоли, немелкоклеточного рака легких, мультиформной глиобластомы, печечно-клеточной карциномой, рака молочной железы, колоректального рака, рака слюнных желез, рака поджелудочной железы, аденокистозного рака или злокачественной опухоли надпочечников), неходжкинской лимфомы или множественной миеломы, включающие введение эффективного количества ингибитора TOR-киназы пациенту, страдающему солидной опухолью (например, нейроэндокринной опухолью, немелкоклеточным раком легких, мультиформной глиобластомой, печечно-клеточной карциномой, раком молочной железы, колоректальным раком, раком слюнных желез, раком поджелудочной железы, аденокистозным раком или злокачественной опухолью надпочечников), неходжкинской лимфомой или множественной миеломой, где указанный ингибитор TOR-киназы является компонентом набора, предоставленного в настоящем

описании. В другом варианте осуществления солидная опухоль представляет собой рак пищевода, злокачественную опухоль почки, лейомиосаркому или параганглиому.

[0411] В определенных вариантах осуществления в настоящем описании предоставлены способы мониторинга ответа на лечение ингибитором TOR-киназы пациента, страдающего солидной опухолью (например, нейроэндокринной опухолью, немелкоклеточным раком легких, мультиформной глиобластомой, печечно-клеточной карциномой, раком молочной железы, колоректальным раком, раком слюнных желез, раком поджелудочной железы, аденокистозным раком или злокачественной опухолью надпочечников), неходжкинской лимфомой или множественной миеломой, включающие введение эффективного количества ингибитора TOR-киназы пациенту, страдающему солидной опухолью (например, нейроэндокринной опухолью, немелкоклеточным раком легких, мультиформной глиобластомой, печечно-клеточной карциномой, раком молочной железы, колоректальным раком, раком слюнных желез, раком поджелудочной железы, аденокистозным раком или злокачественной опухолью надпочечников), неходжкинской лимфомой или множественной миеломой, и оценку ингибирования прогрессирования заболевания, ингибирования роста опухоли, уменьшения первичной и/или вторичной опухоли(ей), ослабления связанных с опухолью симптомов, улучшения качества жизни, ингибирования секретируемых опухолью факторов (включая секретируемые опухолью гормоны, такие как гормоны, которые способствуют карциноидному синдрому), замедленного появления первичной и/или вторичной опухоли(ей), замедленного развития первичной и/или вторичной опухоли(ей), сниженной частоты появления первичной и/или вторичной опухоли(ей), уменьшенной или сниженной тяжести вторичных проявлений заболевания, блокированного роста опухоли и/или регрессия опухолей, ингибирования фосфорилирования S6RP, 4E-BP1 и/или АКТ или ингибирования активности ДНК-зависимой протеинкиназы (ДНК-РК), где указанный ингибитор TOR-киназы и средства оценки ответа на лечение представляют собой компоненты набора, предоставленного в настоящем описании. В другом варианте осуществления солидная опухоль представляет собой рак

пищевода, злокачественную опухоль почки, лейомиосаркому или параганглиому. Ингибирование фосфорилирования S6RP, 4E-BP1 и/или АКТ можно измерять в крови, коже, опухоли и/или циркулирующих в крови опухолевых клетках (СТС) различными способами, включая проточную цитометрию, ELISA, иммуногистохимию (IHC), иммунофлуоресценцию (IF) с использованием специфических к фосфорилированию антител. Ингибирование активности ДНК-РК можно измерять в крови, коже и/или циркулирующих в крови опухолевых клетках (СТС) посредством мониторинга фосфорилирования субстратов ДНК-РК, таких как сама ДНК-РК и XRCC4. Ингибирование активности ДНК-РК также можно измерять посредством мониторинга накопления повреждений двухцепочечной ДНК в тканях и/или клетках, таких как указанные выше ткани и клетки.

[0412] В дополнительных вариантах осуществления солидная опухоль (например, нейроэндокринная опухоль, немелкоклеточный рак легких, мультиформная глиобластома, печечно-клеточная карцинома, рак молочной железы, колоректальный рак, рак слюнных желез, рак поджелудочной железы, аденокистозный рак или злокачественная опухоль надпочечников), неходжкинская лимфома или множественная миелома представляет собой такую, при которой активируется сигнальный путь PI3K/mTOR. В другом варианте осуществления солидная опухоль (рак пищевода, злокачественная опухоль почки, лейомиосаркома или параганглиома) представляет собой такую, при которой активируется сигнальный путь PI3K/mTOR. В определенных вариантах осуществления солидная опухоль (например, нейроэндокринная опухоль, немелкоклеточный рак легких, мультиформная глиобластома, печечно-клеточной карциномой, рак молочной железы, колоректальный рак, рак слюнных желез, рак поджелудочной железы, аденокистозный рак или злокачественная опухоль надпочечников), неходжкинская лимфома или множественная миелома представляет собой такую, при которой активируется сигнальный путь PI3K/mTOR вследствие потери PTEN, мутации IK3CA или сверхэкспрессии EGFR, или их сочетания. В другом варианте осуществления солидная опухоль (например, рак пищевода, злокачественная опухоль почки, лейомиосаркома или

параганглиома) представляет собой такую, при которой активируется сигнальный путь PI3K/mTOR вследствие потери PTEN, мутации PIK3CA или сверхэкспрессии EGFR, или их сочетания.

4.6 ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИИ И ПУТИ ВВЕДЕНИЯ

[0413] В настоящем описании раскрыты композиции, содержащие эффективное количество ингибитора TOR-киназы, и композиции, содержащие эффективное количество ингибитора TOR-киназы и фармацевтически приемлемого носителя или наполнителя. В некоторых вариантах осуществления описываемая в настоящем описании фармацевтическая композиция является подходящей для перорального, парентерального, мукозального, трансдермального или местного введения.

[0414] Ингибиторы TOR-киназы можно вводить пациенту перорально или парентерально в общепринятой форме препаратов, такой как капсулы, микрокапсулы, таблетки, гранулы, порошок, пастилки, пилюли, суппозитории, инъекции, суспензии и сиропы. Подходящие составы можно получать общепринято применяемыми способами с использованием общепринятых органических или неорганических добавок, таких как эксципиент (например, сахароза, крахмал, маннит, сорбит, лактоза, глюкоза, целлюлоза, тальк, фосфат кальция или карбонат кальция), связывающее средство (например, целлюлоза, метилцеллюлоза, гидроксиметилцеллюлоза, полипропилпирролидон, поливинилпирролидон, желатин, гуммиарабик, полиэтиленгликоль, сахароза или крахмал), дезинтегрирующее средство (например, крахмал, карбоксиметилцеллюлоза, гидроксипропилкрахмал, гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения, бикарбонат натрия, фосфат кальция или цитрат кальция), смазочное средство (например, стеарат магния, легкая безводная кремниевая кислота, тальк или лаурилсульфат натрия), ароматизатор (например, лимонная кислота, ментол, глицин или порошок апельсиновой цедры), консервант (т.е. бензоат натрия, бисульфит натрия, метилпарабен или пропилпарабен), стабилизатор (например, лимонная кислота, цитрат натрия или уксусная кислота), суспендирующее средство (например, метилцеллюлоза, поливинилпирролидон или стеарат алюминия), диспергирующее

средство (например, гидроксипропилметилцеллюлоза), разбавитель (например, вода) и базисный воск (например, масло какао, белый вазелин или полиэтиленгликоль). Эффективное количество ингибитора TOR-киназы в фармацевтической композиции может находиться на уровне, который оказывает желаемое действие, например, приблизительно от 0,005 мг/кг массы тела пациента приблизительно до 10 мг/кг массы тела пациента в единице дозирования для перорального и парентерального введения.

[0415] Доза ингибитора TOR-киназы, которую необходимо вводить пациенту, достаточно широко варьируется и может зависеть от решения практикующего врача. Как правило, ингибиторы TOR-киназы можно вводить пациенту от одного до четырех раз в сутки в дозе приблизительно от 0,005 мг/кг массы тела пациента приблизительно до 10 мг/кг массы тела пациента, но указанное выше дозирование можно соответствующим образом изменять в зависимости от возраста, массы тела и медицинского состояния пациента и типа введения. В одном из вариантов осуществления доза составляет приблизительно от 0,01 мг/кг массы тела пациента приблизительно до 5 мг/кг массы тела пациента, приблизительно от 0,05 мг/кг массы тела пациента приблизительно до 1 мг/кг массы тела пациента, приблизительно от 0,1 мг/кг массы тела пациента приблизительно до 0,75 мг/кг массы тела пациента или приблизительно от 0,25 мг/кг массы тела пациента приблизительно до 0,5 мг/кг массы тела пациента. В одном из вариантов осуществления одну дозу вводят раз в сутки. В другом варианте осуществления две дозы вводят раз в сутки. В любом из данных случаев вводимое количество ингибитора TOR-киназы зависит от таких факторов, как растворимость активного компонента, используемого состава и пути введения.

[0416] В другом варианте осуществления в настоящем описании предоставлены способы лечения или профилактики заболевания или нарушения, включающие введение приблизительно от 0,375 мг/сутки приблизительно до 750 мг/сутки, приблизительно от 0,75 мг/сутки приблизительно до 375 мг/сутки, приблизительно от 3,75 мг/сутки приблизительно до 75 мг/сутки, приблизительно от 7,5 мг/сутки приблизительно до 55 мг/сутки

или приблизительно от 18 мг/сутки приблизительно до 37 мг/сутки ингибитора TOR-киназы нуждающемуся в этом пациенту. В конкретном варианте описываемые в настоящем описании осуществления способы включают введение 15 мг/сутки, 30 мг/сутки, 45 мг/сутки или 60 мг/сутки ингибитора TOR-киназы нуждающемуся в этом пациенту. В другом варианте осуществления описываемые в настоящем описании способы включают введение 0,5 мг/сутки, 1 мг/сутки, 2 мг/сутки, 4 мг/сутки, 8 мг/сутки, 16 мг/сутки, 20 мг/сутки, 25 мг/сутки, 30 мг/сутки или 40 мг/сутки ингибитора TOR-киназы нуждающемуся в этом пациенту.

[0417] В другом варианте осуществления в настоящем описании предоставлены способы лечения или профилактики заболевания или нарушения, включающие введение приблизительно от 0,1 мг/сутки приблизительно до 1200 мг/сутки, приблизительно от 1 мг/сутки приблизительно до 100 мг/сутки, приблизительно от 10 мг/сутки приблизительно до 1200 мг/сутки, приблизительно от 10 мг/сутки приблизительно до 100 мг/сутки, приблизительно от 100 мг/сутки приблизительно до 1200 мг/сутки, приблизительно от 400 мг/сутки приблизительно до 1200 мг/сутки, приблизительно от 600 мг/сутки приблизительно до 1200 мг/сутки, приблизительно от 400 мг/сутки приблизительно до 800 мг/сутки или приблизительно от 600 мг/сутки приблизительно до 800 мг/сутки ингибитора TOR-киназы нуждающемуся в этом пациенту. В конкретном варианте осуществления описываемые в настоящем описании способы включают введение 0,1 мг/сутки, 0,5 мг/сутки, 1 мг/сутки, 10 мг/сутки, 15 мг/сутки, 20 мг/сутки, 30 мг/сутки, 40 мг/сутки, 45 мг/сутки, 50 мг/сутки, 60 мг/сутки, 75 мг/сутки, 100 мг/сутки, 125 мг/сутки, 150 мг/сутки, 200 мг/сутки, 250 мг/сутки, 300 мг/сутки, 400 мг/сутки, 600 мг/сутки или 800 мг/сутки ингибитора TOR-киназы нуждающемуся в этом пациенту.

[0418] В другом варианте осуществления в настоящем описании предоставлены стандартные лекарственные формы, которые содержат приблизительно от 0,1 мг приблизительно до 2000 мг, приблизительно от 1 мг до 200 мг, приблизительно от 35 мг приблизительно до 1400 мг, приблизительно от 125 мг приблизительно до 1000 мг, приблизительно от 250 мг

приблизительно до 1000 мг или приблизительно от 500 мг приблизительно до 1000 мг ингибитора TOR-киназы.

[0419] В конкретном варианте осуществления в настоящем описании предоставлены стандартные лекарственные формы, содержащие приблизительно 0,1 мг, 0,25 мг, 0,5 мг, 1 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 30 мг, 45 мг, 50 мг, 60 мг, 75 мг, 100 мг, 125 мг, 150 мг, 200 мг, 250 мг, 300 мг, 400 мг, 600 мг или 800 мг ингибитора TOR-киназы.

[0420] В другом варианте осуществления в настоящем описании предоставлены стандартные лекарственные формы, которые содержат 0,1 мг, 0,25 мг, 0,5 мг, 1 мг, 2,5 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 30 мг, 35 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 или 1400 мг ингибитора TOR-киназы. В конкретном варианте осуществления в настоящем описании предоставлены стандартные лекарственные формы, которые содержат 10 мг, 15 мг, 20 мг, 30 мг, 45 мг или 60 мг ингибитора TOR-киназы.

[0421] Ингибитор TOR-киназы можно вводить один, два, три, четыре или более раз в сутки.

[0422] Ингибитор TOR-киназы можно вводить перорально из соображений удобства. В одном из вариантов осуществления при пероральном введении ингибитор TOR-киназы вводят во время приема пищи и с водой. В другом варианте осуществления ингибитор TOR-киназы диспергируют в воде или соке (например, яблочном соке или апельсиновом соке) и вводят перорально в виде суспензии. В другом варианте осуществления при пероральном введении ингибитор TOR-киназы вводят натошак.

[0423] Ингибитор TOR-киназы также можно вводить интрадермально, внутримышечно, интраперитонеально, чрезкожно, внутривенно, подкожно, интраназально, эпидурально, сублингвально, интрацеребрально, внутривлагалищно, трансдермально, ректально, через слизистые оболочки, посредством ингаляции или местно на уши, нос, глаза или кожу. Способ введения остается на усмотрение практикующего врача и частично может зависеть от локализации медицинского состояния.

[0424] В одном из вариантов осуществления в настоящем

описании предоставлены капсулы, содержащие ингибитор TOR-киназы без дополнительного носителя, эксципиента или наполнителя.

[0425] В другом варианте осуществления в настоящем описании предоставлены композиции, содержащие эффективное количество ингибитора TOR-киназы и фармацевтически приемлемый носитель или наполнитель, где фармацевтически приемлемый носитель или наполнитель могут содержать эксципиент, разбавитель или их смесь. В одном из вариантов осуществления композиция представляет собой фармацевтическую композицию.

[0426] Композиции может находиться в форме таблеток, жевательных таблеток, капсул, растворов, парентеральных растворов, пастилок, суппозиторий и суспензий и т.п. Композиции можно формулировать так, чтобы они содержали суточную дозу или подходящую часть суточной дозы в единице дозирования, которая может представлять собой одну таблетку или капсулу, или подходящий объем жидкости. В одном из вариантов осуществления растворы получают из водорастворимых солей, такой как гидрохлоридная соль. Как правило, все композиции получают известными в фармацевтической химии способами. Капсулы можно получать смешиванием ингибитора TOR-киназы с подходящим носителем или разбавителем и внесением надлежащего количества смеси в капсулы. Общепринятые носители и разбавители включают, но не ограничиваются ими, инертные порошкообразные вещества, такие как крахмал многих различных типов, порошкообразная целлюлоза, в частности кристаллическая и микрокристаллическая целлюлоза, сахара, такие как фруктоза, маннит и сахароза, типы зерновой муки и аналогичные пищевые порошки.

[0427] Таблетки можно получать прямым прессованием, влажным гранулированием или сухим гранулированием. Их составы, как правило, содержат разбавители, связывающие средства, смазочные средства и дезинтегрирующие средства, а также соединение. Характерные разбавители включают, например, различные типы крахмала, лактозу, маннит, каолин, фосфат кальция или сульфат, неорганические соли, такие как хлорид натрия и сахарную пудру. Также пригодными являются порошкообразные производные целлюлозы. В одном из вариантов

осуществления фармацевтическая композиция не содержит лактозу. Характерные связывающие средства для таблеток представляют собой вещества, такие как крахмал, желатин и сахара, такие как лактоза, фруктоза, глюкоза и т.п. Также подходящими являются природные и синтетические камеди, включая гуммиарабик, альгинаты, метилцеллюлозу, поливинилпирролидин и т.п. Полиэтиленгликоль, этилцеллюлоза и воска также могут служить в качестве связывающих средств.

[0428] Смазочное средство может являться необходимым для формулирования таблетки для предотвращения прилипания в прессе таблетки и пуансонов. Смазочное средство можно выбирать из таких способствующих скольжению твердых веществ, как тальк, стеарат магния и кальция, стеариновая кислота и гидрогенизированные растительные масла. Дезинтегрирующие средства для таблеток представляют собой вещества, которые увеличиваются в объеме при намокании с разламыванием таблетки и выделением соединения. Они включают крахмалы, глины, различные типы целлюлозы, альгины и камеди. Более конкретно можно использовать, например, кукурузный и картофельный крахмалы метилцеллюлозу, агар, бентонит, древесную целлюлозу, порошкообразную природную губку, катионообменные смолы, альгиновую кислоту, гуаровую камедь, цитрусовую пульпу и карбоксиметилцеллюлозу, а также лаурилсульфат натрия. Таблетки можно покрывать сахаром в качестве вкусоароматической добавки и уплотнителя или образующими пленку защитными средствами для модификации свойств растворения таблетки. Композиции также можно формулировать в виде жевательных таблеток, например, с использованием в составе веществ, таких как маннит.

[0429] Когда желательно вводить ингибитор TOR-киназы в виде суппозитория, можно использовать общепринятые основы. Масло какао представляет собой общепринятую основу для суппозитория, которую можно модифицировать путем добавления восков для небольшого повышения ее температуры плавления. Широко используют смешивающиеся с водой основы для суппозитория, в частности, содержащие полиэтиленгликоли различных молекулярных масс.

[0430] Действие ингибитора TOR-киназы можно замедлять или пролонгировать посредством подходящего состава. Например, можно получать медленно растворимую гранулу ингибитора TOR-киназы и вводить в таблетку или капсулу, или в виде имплантируемого устройства с замедленным высвобождением. Способ также включает получение гранул с несколькими различными скоростями растворения и наполнения капсул смесью осадков. Таблетки или капсулы можно покрывать пленкой, которая препятствует растворению в течение predetermined периода времени. Даже парентеральные препараты можно получать с длительным действием посредством растворения или суспендирования ингибитора TOR-киназы в масляных или эмульгированных носителях, которые обеспечивают его медленное распределение в сыворотке.

4.7 НАБОРЫ

[0431] В определенных вариантах осуществления в настоящем описании предоставлены наборы, содержащие ингибитор TOR-киназы. В конкретных вариантах осуществления в настоящем описании предоставлены наборы, содержащие стандартную лекарственную форму, содержащую ингибитор TOR-киназы в герметичном контейнере, где стандартная лекарственная форма содержит приблизительно от 1 мг приблизительно до 100 мг ингибитора TOR-киназы. В конкретных вариантах осуществления в настоящем описании предоставлены наборы, содержащие стандартную лекарственную форму, содержащую ингибитор TOR-киназы в герметичном контейнере, где стандартная лекарственная форма содержит приблизительно 5 мг, приблизительно 20 мг или приблизительно 50 мг ингибитора TOR-киназы.

[0432] В других вариантах осуществления в настоящем описании предоставлены наборы, содержащие ингибитор TOR-киназы и средства для мониторинга ответа у пациента на введение указанного ингибитора TOR-киназы. В определенных вариантах осуществления пациент страдает солидной опухолью, неходжкинской лимфомой или множественной миеломой. В конкретных вариантах осуществления измеряемые ответ у пациента представляет собой ингибирование прогрессирования заболевания, ингибирование роста опухоли, уменьшение первичной и/или вторичной опухоли(ей),

ослабление связанных с опухолью симптомов, улучшение качества жизни, ингибирование секретируемых опухолью факторов (включая секретируемые опухолью гормоны, такие как гормоны, которые способствуют карциноидному синдрому), замедленное появление первичной и/или вторичной опухоли(ей), замедленное развитие первичной и/или вторичной опухоли(ей), сниженную частоту появления первичной и/или вторичной опухоли(ей), замедленную или сниженную тяжесть вторичных проявлений заболевания, блокированный рост опухоли и/или регрессию опухолей.

[0433] В других вариантах осуществления в настоящем описании предоставлены наборы, содержащие ингибитор TOR-киназы и средства для мониторинга ответа у пациента на введение указанного ингибитора TOR-киназы, где указанный ответ представляет собой критерии оценки ответа солидных опухолей (RECIST 1.1), международные экспертные критерии (IWC) для NHL, международные единые критерии ответа для множественной миеломы (IURC), оценку общего состояния согласно Восточной объединенной онкологической группе (ECOG) или оценку ответа для нейроонкологии (RANO) рабочей группы по GBM.

[0434] В других вариантах осуществления в настоящем описании предоставлены наборы, содержащие ингибитор TOR-киназы и средства для измерения количество ингибирования фосфорилирования S6RP, 4E-BP1 и/или АКТ у пациента. В определенных вариантах осуществления наборы содержат средства для измерения ингибирования фосфорилирования S6RP, 4E-BP1 и/или АКТ в циркулирующей крови или опухолевых клетках и/или биопсиях кожи, или биопсиях/асpirатах опухоли пациента. В определенных вариантах осуществления в настоящем описании предоставлены наборы, содержащие ингибитор TOR-киназы и средства для мониторинга количества ингибирования фосфорилирования, как оценивают посредством сравнения количества фосфо-S6RP, фосфо-4E-BP1 и/или фосфо-АКТ до, во время и/или после введения ингибитора TOR-киназы. В определенных вариантах осуществления пациент страдает солидной опухолью (например, нейроэндокринной опухолью, немелкоклеточным раком легких, мультиформной глиобластомой, печеночно-клеточной карциномой, раком молочной

железы, колоректальным раком, раком слюнных желез, раком поджелудочной железы, аденокистозным раком или злокачественной опухолью надпочечников), неходжкинской лимфомой или множественной миеломой. В другом варианте осуществления солидная опухоль представляет собой рак пищевода, злокачественную опухоль почки, лейомиосаркому или параганглиому.

[0435] В других вариантах осуществления в настоящем описании предоставлены наборы, содержащие ингибитор TOR-киназы и средства для измерения количества ингибирования активности ДНК-зависимой протеинкиназы (ДНК-РК) у пациента. В определенных вариантах осуществления наборы содержат средства для измерения количества ингибирования активности ДНК-зависимой протеинкиназы (ДНК-РК) в образце кожи и/или биопсии/аспирате опухоли пациента. В одном из вариантов осуществления наборы содержат средства для измерения количества фосфоДНК-РК S2056 в образце кожи и/или биопсии/аспирате опухоли пациента. В одном из вариантов осуществления образец кожи облучают УФ-излучением. В определенных вариантах осуществления в настоящем описании предоставлены наборы, содержащие ингибитор TOR-киназы и средства для измерения количества ингибирования активности ДНК-зависимой протеинкиназы (ДНК-РК) до, во время и/или после введения ингибитора TOR-киназы. В определенных вариантах осуществления в настоящем описании предоставлены наборы, содержащие ингибитор TOR-киназы и средства для измерения количества фосфорилированной ДНК-РК S2056 до, во время и/или после введения ингибитора TOR-киназы. В определенных вариантах осуществления пациент страдает солидной опухолью (например, нейроэндокринной опухолью, немелкоклеточным раком легких, мультиформной глиобластомой, печечно-клеточной карциномой, раком молочной железы, колоректальным раком, раком слюнных желез, раком поджелудочной железы, аденокистозным раком или злокачественной опухолью надпочечников), неходжкинской лимфомой или множественной миеломой. В другом варианте осуществления солидная опухоль представляет собой рак пищевода, злокачественную опухоль почки, лейомиосаркому или

параганглиому.

[0436] Ингибирование фосфорилирования S6RP, 4E-BP1 и/или АКТ можно измерять в крови, коже, опухоли и/или циркулирующих в крови опухолевых клетках (СТС) различными способами, включая проточную цитометрию, ELISA, иммуногистохимию (IHC) с использованием специфических к фосфорилированию антител. Ингибирование активности ДНК-РК можно измерять в крови, коже и/или циркулирующих в крови опухолевых клетках (СТС) путем мониторинга фосфорилирования субстратов ДНК-РК, таких как сама ДНК-РК и XRCC4. Ингибирование активности ДНК-РК также можно измерять путем мониторинга накопления повреждений двойной цепи ДНК в тканях и/или клетках, таких как указанные выше ткани и клетки.

[0437] В определенных вариантах осуществления предоставленные в настоящем описании наборы содержат количество ингибитора TOR-киназы, эффективное для лечения или профилактики солидной опухоли (например, нейроэндокринной опухоли, немелкоклеточного рака легких, мультиформной глиобластомы, печечно-клеточной карциномы, рака молочной железы, колоректального рака, рака слюнных желез, рака поджелудочной железы, аденокистозного рака или злокачественной опухоли надпочечников), неходжкинской лимфомы или множественной миеломы. В другом варианте осуществления солидная опухоль представляет собой рак пищевода, злокачественную опухоль почки, лейомиосаркому или параганглиому. В определенных вариантах осуществления предоставленные в настоящем описании наборы содержат ингибитор TOR-киназы с молекулярной формулой $C_{16}H_{16}N_8O$. В определенных вариантах осуществления предоставленные в настоящем описании наборы содержат соединение 1.

[0438] В определенных вариантах осуществления предоставленные в настоящем описании наборы дополнительно содержат инструкции по применению, такие как по введению ингибитора TOR-киназы и/или мониторингу ответа у пациента на введение ингибитора TOR-киназы.

5. ПРИМЕРЫ

5.1 БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

5.1.1 Биохимические анализы

[0439] **Анализ HTR-FRET mTOR.** Ниже приведен пример анализа, который можно использовать для определения активности ингибирования TOR-киназы тестируемого соединения. Ингибиторы TOR-киназы растворяли в DMSO и получали в виде 10 мМ исходных растворов, и разбавляли соответствующим образом для экспериментов. Реагенты получали так, как указано ниже:

[0440] "Простой буфер TOR" (используемый для разбавления фракции TOR с высоким содержанием глицина): 10 мМ Tris pH 7,4, 100 мМ NaCl, 0,1% Tween-20, 1 мМ DTT. В этом буфере разбавляли mTOR от Invitrogen (кат. №PV4753) до анализируемой концентрации 0,200 мкг/мл.

[0441] Раствор АТФ/субстрат: 0,075 мМ АТФ, 12,5 мМ $MnCl_2$, 50 мМ HEPES, pH 7,4, 50 мМ β -GDP, 250 нМ микроцистин-LR, 0,25 мМ EDTA, 5 мМ DTT и 3,5 мкг/мл GST-p70S6.

[0442] Раствор реагента для детекции: 50 мМ HEPES, pH 7,4, 0,01% Triton X-100, 0,01% BSA, 0,1 мМ EDTA, 12,7 мкг/мл Cy5- α GST Amersham (кат. №PA92002V), 9 нг/мл α -фосфо-p70S6 (Thr389) (Cell Signaling Mouse Monoclonal №9206L), 627 нг/мл α -mouse Lance Eu (Perkin Elmer кат. №AD0077).

[0443] К 20 мкл простого буфера mTor добавляют 0,5 мкл тестируемого соединения в DMSO. Для инициации реакции добавляли 5 мкл раствора АТФ/субстрат к 20 мкл раствора простого буфера TOR (контроль) и к получаемому выше раствору соединения. Анализ останавливали через 60 минут добавлением 5 мкл 60 мМ раствора EDTA, затем добавляли 10 мкл раствора реагента для детекции и оставляли смесь осаждаться в течение по меньшей мере 2 часов перед анализом на микропланшетном спектрофотометре Perkin-Elmer Envision, настроенном для детекции LANCE Eu TR-FRET (возбуждение при 320 нм и испускание при 495/520 нм).

[0444] В анализе HTR-FRET mTor тестировали ингибиторы TOR-киназы и было выявлено, что в нем они обладают активностью, где определенные соединения обладали в анализе IC_{50} менее 10 мкМ, где некоторые соединения обладают IC_{50} от 0,005 нМ до 250 нМ, другие обладают IC_{50} от 250 нМ до 500 нМ, другие обладают IC_{50} от 500 нМ до 1 мкМ, и другие обладают IC_{50} от 1 мкМ до 10 мкМ.

[0445] **Анализ ДНК-РК.** Анализы ДНК-РК проводили способами, предоставляемыми в наборе Promega DNA-PK assay (каталожный №V7870). Фермент ДНК-РК приобретали от Promega (Promega кат. №V5811).

[0446] Выбранные TORKi обладают, или предполагают, что они обладают, IC₅₀ менее 10 мкМ в этом анализе, где некоторые TORKi обладают IC₅₀ менее 1 мкМ, и другие обладают IC₅₀ менее 0,10 мкМ.

5.1.2 Основанные на клетках анализы

[0447] **Вещества и способы.** Линии клеток и культура клеток: линии клеток глиобластомы человека и рака легких приобретают от Американской коллекции типовых культур (ATCC) и поддерживают в RPMI 1640 плюс 10% телячья сыворотка (ЭТС) или в рекомендуемой специальной среде для культивирования. Клетки немелкоклеточного рака легких могут включать следующие линии клеток: NCI-H460, NCI-H838, NCI-H1792, NCI-H520, NCI-H1993, NCI-H1944, NCI-H1975, NCI-H1395, A549, NCI-H2122, NCI-H1703, NCI-H1299, NCI-H647, NCI-H358, SK-LU-1, NCI-H1734, NCI-H1693, NCI-H226, NCI-H23, NCI-H2030, NCI-H1755, Calu-6, Calu-1, SW1573, NCI-H2009, NCI-H441, HOP92, NCI-H2110, NCI-H727, NCI-H1568, Calu-3, NCI-H2228, NCI-H2444, NCI-H1563, NCI-H1650, NCI-H1437, NCI-H650, NCI-H1838, NCI-H2291, NCI-H28 и NCI-H596. Дополнительные линии клеток, на которых можно тестировать ингибиторы TOR-киназы, включают HT-3, HeLaSF, Hela S3, SKG-IIIa, SiHa, MS751, BOKU, C-33-A, C-4-II, Ca-Ski, DoTc2-4510, ME-180, OMC-1, SW756 и TC-YIK.

[0448] Линии клеток глиобластомы, получаемые, например, от ATCC (например, клетки A-172, T98G, DBTRG-05MG, M059K, M059J, LN18, LN-229, TIME, G44 и U87 MG, U-118 MG, U-138 MG) можно конструировать известными в данной области способами таким образом, чтобы они экспрессировали мутацию EGFRvIII или сверхэкспрессировали EGFR. Линии клеток также можно конструировать, чтобы они экспрессировали EGFRvIII или сверхэкспрессировали EGFR и одновременно экспрессировали PTEN. Кроме того, линии клеток со сверхэкспрессией EGFR и мутацией EGFRvIII можно выводить из опухолей человека (образцов

пациента). (См. например, A. Lai et al., Cancer Res., 62:3335 (2002), J.J. Kelly et al., Stem Cells, 27(8): 1722 (2009), M.Y. Wang et al., Cancer Res., 66:7864 (2006)).

[0449] **Анализ выживаемости клеток для линий NSCLC.** Выживаемость клеток оценивали с использованием Cell Titer-Glo Luminescent Cell Viability от Promega. Анализ представляет собой гомогенный способ определения количества жизнеспособных клеток в культуре на основе количественного определения содержащегося аденозинтрифосфата (АТФ), показателя метаболически активных клеток. Способ гомогенного анализа включает добавление одного реагента (реагент Cell Titer-Glo) непосредственно в клетки, культивируемые в среде с добавлением сыворотки. Клетки высевали на 96-луночный плоскодонный планшет (Costar каталожный номер 33595) в плотностях, которые предварительно оптимизировали для каждой линии клеток. Клетки инкубировали в течение ночи в 5% CO₂ при 37°C. На следующие сутки получали разбавления соединения и анализировали все концентрации в трех повторениях. Клетки инкубировали с соединением 1 (0,03 мкМ, 0,1 мкМ, 0,3 мкМ, 1 мкМ, 3 мкМ, 10 мкМ и 30 мкМ для клеток NSCLC) в 5% CO₂ при 37°C в течение 3 суток. После инкубационного периода в течение 3 суток к каждой лунке добавляли 100 мкл реагента Cell Titer-Glo в течение 2 минут при перемешивании и дополнительно инкубировали в течение 10 минут (без перемешивания) при комнатной температуре для стабилизации сигнала. Люминесценцию измеряли на многофункциональном планшетном анализаторе VICTOR X2. Процент ингибирования роста рассчитывали с использованием ответа в контроле DMSO в том же планшете (без соединения) как 100% клеточный рост. Среднее значение трех повторений наносили на график для получения значений IC₅₀ с использованием программного обеспечения XLfit от IDBS. Формула, используемая для определения IC₅₀ в XLfit, представляла собой модель номер 205, в которой используют логистическую модель с 4 параметрами или сигмоидальную модель зависимости доза-эффект для вычисления значений IC₅₀. Все значения IC₅₀ представлены в виде среднего значения двух независимых экспериментов или одного эксперимента. Результаты

для соединения 1 для выбранных линий клеток NSCLC приведены в таблице 1.

Таблица 1

линия клеток NSCLC	IC ₅₀ мкМ
NCI-H1568	0.226
NCI-H2228	0.264
NCI-H727	0.288
Calu-3	0.302
NCI-H460	0.37
NCI-H838	0.39
NCI-H2110	0.456

линия клеток NSCLC	IC ₅₀ мкМ
NCI-H520	0.499
NCI-H520	0.50
NCI-H1993	0.50
NCI-H1792	0.54
NCI-H1944	0.55
NCI-H1395	0.60
NCI-H549	0.77
NCI-H2444	0.778
NCI-H2122	0.90
NCI-H1703	0.92
NCI-H1975	0.96
NCI-H1437	0.975
NCI-H1299	1.23
NCI-H647	1.36
NCI-H358	1.42
SK-LU-1	1.44
NCI-H1734	1.55
NCI-H1693	1.58
NCI-H226	1.75
HOP62	2.007
NCI-H596	2.196
NCI-H23	2.21
NCI-H2030	2.23
NCI-H1755	3.03
Calu-6	4.52
Calu-1	4.74

линия клеток NSCLC	IC ₅₀ мкМ
SW1573	7.21
NCI-H2009	26.01
NCI-H441	>30
HOP92	>30
NCI-H1563	>30
NCI-H1650	>30
NCI-H1838	>30
NCI-H2291	>30
NCI-H28	>30
NCI-H650	>30

[0450] Анализ ингибирования роста для линий НСС и NHL. Все линии клеток НСС и NHL поддерживали и тестировали в средах для культивирования, указанных в таблице 2 и 3. Плотность высевания для каждой линии клеток оптимизировали для обеспечения линейной зависимости анализа в 384-луночных планшетах.

[0451] Соединение 1 растворяли в диметилсульфоксиде (DMSO) с получением 10 мМ исходного раствора. Проводили серийное титрование с получением рабочего диапазона концентрации от 1,5 мкМ до 10 мМ. Для получения конечных концентраций от 1,5 нМ до 10 мкМ аликвоты вносили посредством звукового дозатора (EDC ATS-100) в пустой 384-луночный планшет. Соединение 1 вносили в планшет способом 10-точечного серийного разведения (3-кратное разбавление) в двух повторениях. Концентрацию DMSO сохраняли постоянной в виде конечной анализируемой концентрации 0,1% DMSO. Повторно получали планшеты для использования с различными линиями клеток и периодов тестирования. После повторного получения планшетов с соединением все планшеты герметизировали (Agilent ThermoLoc) и хранили при -20°C до 1 месяца. Повторное тестирование соединения 1 на контрольной линии клеток (A549) приводило к согласующимся значениям GI₅₀ и IC₅₀ независимо от последовательности повторного получения планшетов или времени

хранения при -20°C , свидетельствуя, что соединение 1 является стабильным в используемых условиях хранения в настоящем исследовании в течение по меньшей мере 1 месяца. Когда все было готово для тестирования, планшеты извлекали из морозильной камеры, оттаивали и распечатывали непосредственно перед добавлением тестируемых клеток. Перед тестированием во флаконах для культивирования выращивали и размножали клетки для обеспечения достаточных количеств исходного вещества. Затем клетки разбавляли до подходящих величин плотности и добавляли непосредственно в 384-луночные планшеты с нанесенным соединением. Клетки оставляли расти в течение 96 часов при $37^{\circ}\text{C}/5\% \text{CO}_2$. В момент времени, когда добавляли соединение (t_0), оценивали исходное количество клеток анализом выживаемости (Cell Titer-Glo) посредством количественного определения уровня люминесценции, генерируемой АТФ, содержащейся в жизнеспособных клетках. Через 96 часов оценивали выживаемость клеток, обработанных соединениями посредством измерения Cell Titer-Glo и люминесценции. Линии клеток анализировали на ингибирование роста соединением 1 по меньшей мере в 3 независимых тестах. В каждый из анализов включали контрольную линию клеток (линия клеток рака легкого, A549). С большой точностью наблюдали за ответом соединения против этой контрольной линии клеток для обеспечения возможности сравнения данных, получаемых в течение анализируемого периода. Все данные нормализовали и представляли в виде процента от клеток, обработанных DMSO. Затем результаты выражали в виде значения GI_{50} . Значение GI_{50} корректировали для подсчета клеток в момент времени ноль. Кроме того, рассчитывали значение IC_{50} соединения 1 для каждой линии клеток. Результаты для соединения 1 для выбранных линий клеток НСС приведены в таблице 2.

Таблица 2

линия клеток НСС	GI ₅₀ мкМ	IC ₅₀ мкМ	Среда для выращивания
Нер3В	0.26 ± 0.07	0.34 ± 0.11	DMEM + 10% FBS
НерG2	0.24 ± 0.06	0.32 ± 0.13	DMEM + 10% FBS
HuH-7	0.07 ± 0.03	0.10 ± 0.04	DMEM + 10% FBS
PLC-PRF-5	0.31 ± 0.07	0.43 ± 0.07	DMEM + 10% FBS
SK-HEP-1	0.27 ± 0.04	0.33 ± 0.07	DMEM + 10% FBS
SNU-182	0.08 ± 0.03	0.26 ± 0.1	RPMI 1640 + 10% FBS
SNU-387	1.26 ± 0.47	2.47 ± 0.93	RPMI 1640 + 10% FBS
SNU-398	0.28 ± 0.06	0.29 ± 0.05	RPMI 1640 + 10% FBS
SNU-423	0.30 ± 0.05	0.48 ± 0.06	RPMI 1640 + 10% FBS
SNU-449	0.37 ± 0.07	0.48 ± 0.11	RPMI 1640 + 10% FBS
SNU-475	0.46 ± 0.09	0.69 ± 0.14	RPMI 1640 + 10% FBS

DMEM=модифицированная Дульбекко среда Игла;

FBS=эмбриональная телячья сыворотка.

[0452] **Анализ апоптоза для линий NHL.** Перед тестированием во флаконах для культивирования выращивали и размножали клетки для обеспечения достаточных количеств исходного вещества. Затем клетки разбавляли до желаемых величин их плотности и добавляли непосредственно в 384-луночные планшеты с нанесенным соединением. Клетки оставляли расти в течение 24 часов в 5% CO₂ при 37°C. Апоптозный ответ оценивали посредством количественного определения активности каспазы 3 и каспазы 7 (Caspase 3/7-Glo) в обработанных клетках и контрольных клетках в момент времени 24 часа. Все данные нормализовали и представляли в виде значения относительно обработанных DMSO клеток. Затем результаты выражали в виде CaIX, что представляет собой минимальную концентрацию соединения, необходимую для удвоения уровней каспазы 3/7 относительно уровней обработанных DMSO клетках клетки во время их периода обработки.

[0453] Результаты для соединения 1 для ингибирования пролиферации выбранных линий клеток NHL приведены в таблице 3 и для соединения 1 и соединение 2 на миг. 1A и миг. 1B, и

результаты для соединения 1 и соединение 2 для апоптоза выбранных линий клеток NHL представлены на фиг. 2. Как можно видеть, соединение 1 и соединение 2 индуцирует апоптоз во многих линиях NHL клеток *in vitro*.

Таблица 3

			Пролиферация (n ≥ 3)		Апоптоз (n = 1)	
Линия клеток	Заболевание	Подтип	GI₅₀	IC₅₀	CalX	Апоптозный
KARPAS-422	NHL	DLBCL	0.02 ± 0.01	0.02 ± 0.01	5.16	N/Y
RIVA	NHL	DLBCL	0.02 ± 0.01	0.1 ± 0.05	3.84	N/Y
KASUMI-1	Лейкоз	M-AML	0.04 ± 0.02	0.12 ± 0.03	6.52	N/Y
WSU-NHL	NHL	FL	0.05 ± 0	0.07 ± 0	0.16	Y
KG-1	Лейкоз	M-AML	0.06 ± 0.02	0.37 ± 0.04	10	N
JEKO-1	NHL	MCL	0.07 ± 0.04	0.1 ± 0.05	0.56	Y
Toledo	NHL	DLBCL	0.07 ± 0.02	0.44 ± 0.02	3.48	N/Y
KARPAS-1106P	NHL	DLBCL	0.07 ± 0.03	0.07 ± 0.03	0.25	Y
NU-DHL-1	NHL	DLBCL	0.08 ± 0.03	0.11 ± 0.05	0.41	Y
RC-K8	NHL	DLBCL	0.08 ± 0.01	0.15 ± 0.03	6.51	N/Y
SU-DHL-8	NHL	DLBCL	0.08 ± 0.04	0.1 ± 0.04	0.07	Y
Pfeiffer	NHL	DLBCL	0.09 ± 0.04	0.19 ± 0.07	10	N
WSU-DLCL2	NHL	DLBCL	0.09 ± 0.02	0.09 ± 0.02	0.19	Y

			Пролиферация (n ≥ 3)		Апоптоз (n = 1)	
Линия клеток	Заболевание	Подтип	GI₅₀	IC₅₀	CalX	Апоптозный
MOLM-13	Лейкоз	M-AML	0.11 ± 0.02	0.14 ± 0.02	7.24	N/Y
SU-DHL-16	NHL	DLBCL	0.11 ± 0.02	0.11 ± 0.02	0.11	Y
HT	NHL	DLBCL	0.11 ± 0.04	0.17 ± 0.05	5.62	N/Y
U-2940	NHL	DLBCL	0.11 ± 0.07	0.18 ± 0.1	0.43	Y
SU-DHL-4	NHL	DLBCL	0.11 ± 0.04	0.12 ± 0.05	5.15	N/Y
DOHH-2	NHL	FL	0.13 ± 0.02	0.16 ± 0.03	0.14	Y
OCI-LY-10	NHL	DLBCL	0.14 ± 0.04	0.19 ± 0.04	0.7	Y
DB	NHL	DLBCL	0.15 ± 0.1	0.17 ± 0.09	5.44	N/Y
WSU-FSCCL	NHL	FL	0.16 ± 0.04	0.19 ± 0.04	0.16	Y
SU-DHL-6	NHL	DLBCL	0.16 ± 0.04	0.2 ± 0.06	10	N
SC-1	NHL	FL	0.18 ± 0.01	0.2 ± 0.01	10	N
OCI-LY-7	NHL	DLBCL	0.19 ± 0.03	0.25 ± 0.03	0.07	Y
SU-DHL-10	NHL	DLBCL	0.2 ± 0.02	0.2 ± 0.03	0.54	Y
REC-1	NHL	MCL	0.2 ± 0.04	0.26 ± 0.05	0.79	Y
OCI-LY-3	NHL	DLBCL	0.21 ± 0.06	0.29 ± 0.07	0.67	Y
OCI-LY-19	NHL	DLBCL	0.22 ± 0.06	0.35 ± 0.08	1.13	Y
THP-1	Лейкоз	M-AML	0.23 ± 0.11	0.57 ± 0.16	7.57	N/Y
SU-DHL-5	NHL	DLBCL	0.23 ± 0.13	0.26 ± 0.14	0.59	Y
HL-60	Лейкоз	M-AML	0.24 ± 0.06	0.38 ± 0.13	10	N
JVM-2	NHL	MCL	0.26 ± 0.05	0.44 ± 0.18	3.2	N/Y
Farage	NHL	DLBCL	0.27 ± 0.03	0.28 ± 0.04	0.47	Y
U-2932	NHL	DLBCL	0.3 ± 0.03	0.45 ± 0.01	2.04	Y
SU-DHL-1	ALCL	T-клетки	0.32 ± 0.02	0.39 ± 0.03	10	N
KARPAS-299	ALCL	T-клетки	0.33 ± 0.12	0.47 ± 0.22	9.61	N/Y
Mino	NHL	MCL	0.37 ± 0.13	0.48 ± 0.1	0.53	Y
Granta-519	NHL	MCL	0.38 ± 0.08	0.96 ± 0.1	10	N
JVM-13	NHL	MCL	1.77 ± 1.61	3.49 ± 2.48	4.27	N/Y

[0454] **Клеточная пролиферация и анализ выживаемости для линий MM.** Перед использованием клетки промывали и поддерживали в среде в течение 5 суток. Клетки высевали в плотности $0,3 \times 10^6$ клеток/мл в 12-луночный планшет и обрабатывали соединением 1 или соединением 2 в течение 5 суток. В этом анализе использовали детекцию 7AAD проточной цитометрией с активируемой флуоресценцией сортировки клеток (FACS). Результаты представлены на фиг. 3-6 и в таблицах 4-5.

Таблица 4

Пролиферация

Линия клеток	Соединение 1 IG ₅₀ мкМ	Соединение 2 IG ₅₀ мкМ
H929	0.19	0.13
KMS34	0.1	0.07
DF15	0.1	0.05
LP-1	0.22	0.16
RPMI	0.17	0.15
MM1.S	0.44	0.037
CAG	0.8	0.41
Anbl 6		0.37
U266	0.56	0.32
OPM2	0.33	0.37

Таблица 5

Выживаемость

Линия клеток	Соединение 1 IG ₅₀ мкМ	Соединение 2 IG ₅₀ мкМ
H929	0.73 мкМ	0.40 мкМ
KMS34	0.42	0.12
DF15	0.85	0.57
LP-1		0.83
RPMI	1.1	0.45
MM1.S	1.01	0.85
CAG	2.6	1.5
Anbl 6		0.78
U266		4.29
OPM2	0.6	0.51

[0455] **Анализ ингибирование роста рака молочной железы (BC) (соединение 1).** Все линии клеток рака молочной железы поддерживали и тестировали в подходящих средах для культивирования. Плотность высевания для каждой линии клеток оптимизировали для обеспечения линейной зависимости анализа в 384-луночных планшетах.

[0456] Увеличивающиеся концентрации соединения 1 наносили посредством звукового дозатора (EDC ATS-100) в пустой 384-луночный планшет. Соединение 1 наносили на планшет в виде 10-точечного серийного разведения (3-кратное разбавление) в двух повторениях. Концентрацию диметилсульфоксида (DMSO) сохраняли постоянной в виде конечной анализируемой концентрации 0,1% DMSO. Повторно получали планшеты для использования с различными линиями клеток и периодами тестирования. После повторного получения планшетов с соединением все планшеты герметизировали (Agilent ThermoLoc) и хранили при -20°C до 1 месяца. Когда все было готово для тестирования, планшеты извлекали из морозильной камеры, оттаивали и распечатывали непосредственно перед добавлением тестируемой клетки.

[0457] Перед тестированием во флаконах для культивирования выращивали и размножали клетки для обеспечения достаточных количеств исходного вещества. Затем клетки разбавляли до желаемых величин их плотности и непосредственно добавляли в 384-луночный планшеты с нанесенным соединением 1. Клетки оставляли расти в течение 96 часов при $37^{\circ}\text{C}/5\% \text{CO}_2$. В момент времени внесения (t_0) оценивали исходное количество клеток посредством анализа выживаемости (Cell Titer-Glo) и снимали показания люминесценции. Через 96 часов оценивали выживаемость клеток, обработанных соединением 1, посредством Cell Titer-Glo и снимали показания люминесценции.

[0458] Линии клеток анализировали в отношении ингибирования роста соединением 1 по меньшей мере в двух независимых тестах. Все данные нормализовали и представляли в виде процента от обработанных DMSO контрольных клеток. Затем результаты выражали в виде GI_{50} , что представляет собой концентрацию соединения, которая необходима для ингибирования

роста клеток в обработанных клетках до 50% роста необработанных контрольных клеток во время 96 часов обработки (таблица 6). Активность соединения 1 в линиях клеток различных подтипов рака молочной железы представлена на фиг. 7А, тогда как корреляция чувствительности соединения 1 к статусу ER, HER, PIK3CA и TP53 представлена на фиг. 7В. Как можно видеть из данных, активность соединения 1 строго коррелирует с люминальным типом клеток в раке молочной железы.

Таблица 6

Линия клеток рака молочной железы	ER	Her2	Молекул. подтип	Подтип опухоли	PTEN	PIK3CA	TP53	GI ₅₀ (мкМ)	SD
BT-483	+	-	Люми- нальный	ER+	+	E542K	M246I или mut	0.0217	
HCC1500	+	-	Люми- нальный	ER+	+	WT	WT	0.0248	0.0045
ZR-75-1	+	-	Люми- нальный	ER+	-	WT	WT	0.0321	0.0098
MDA-MB- 175-VII	+	-	Люми- нальный	ER+	+	WT	WT	0.0408	0.0332
T47D	+	-	Люми- нальный	ER+	+	H1047R	L194F	0.0553	0.0196
EFM-19	+	-	Люми- нальный	ER+	+	H1047L	H193R	0.0572	0.0171
KPL-1	+	-	Люми- нальный	ER+	+	E545K	WT	0.0973	0.0071
HCC1428	+	-	Люми- нальный	ER+	+	WT	WT	0.0984	0.0095
MDA-MB- 134-VI	+	-	Люми- нальный	ER+	+	WT	E285K или WT	0.101	0.0423
CAMA-1	+	-	Люми- нальный	ER+	+	WT	R280T	0.1458	0.0899
MDA-MB- 415	+	-	Люми- нальный	ER+	-	WT	Y236C	0.1691	0.0192
MCF7	+	-	Люми- нальный	ER+	+	E545K	WT	0.1807	0.0909
HCC202	-	+	Люми- нальный	Her2+	+	E545K	283>FS	0.0201	0.0196
UACC-812	+	+	Люми- нальный	Her2+	+	WT	WT	0.0478	0.016
ZR-75-30	+	+	Люми- нальный	Her2+	+	WT	WT	0.0634	0.0098
MDA-MB- 361	+	+	Люми- нальный	Her2+	+	E545K, K567R	E56X или S166* или WT	0.0657	0.0345

Линия клеток рака молочной железы	ER	Her2	Молекул. подтип	Подтип опухоли	PTEN	PIK3CA	TP53	GI ₅₀ (мкМ)	SD
SK-BR-3	-	+	Люми- нальный	Her2+	+	WT	R175H	0.1212	0.0553
MDA-MB- 453	-	+	Люми- нальный	Her2+	+	H1047R	H368del или WT	0.1432	0.0295
EFM-192A	+	+	Люми- нальный	Her2+	+	C420R	270fs	0.1922	0.0375
HCC1954	-	+		Her2+	+	H1047R	Y163C	0.1972	0.0899
AU565	-	+	Люми- нальный	Her2+	+	WT	R175H или WT	0.213	
BT-474	+	+	Люми- нальный	Her2+	+	K111N or WT	E285K	0.2261	
HCC1569	-	+	Базальный	Her2+	-	WT	E294* и 227fs	0.3557	0.3023
MCF12A	-	-	Базальный	TN	+	WT	unk	0.0444	0.0221
CAL-51	-	-	Базальный	TN	-	E542K	WT	0.119	0.0224
MCF10A	-	-	Базальный	TN	+	WT	WT	0.1471	0.172
BT-549	-	-	Базальный	TN	-	WT	R249S	0.1492	0.104
HCC70	-	-	Базальный	TN	-	WT	R248Q или WT	0.1716	0.1492
MDA-MB- 435	-	-	Базальный	TN	-	WT	G266E	0.222	0.1168
CAL-85-1	-	-	Базальный	TN	+	WT	K132E	0.253	0.0027
BT-20	-	-	Базальный	TN	-	H1047R and P539R	K132Q или WT	0.33	
HCC1143	-	-	Базальный	TN	+	WT	R248Q или WT	0.3427	0.2513
HS578T	-	-	Базальный	TN	+	WT	V157F	0.3429	0.0046

Линия клеток рака молочной железы	ER	Her2	Молекул. подтип	Подтип опухоли	PTEN	PIK3CA	TP53	GI ₅₀ (мкМ)	SD
HCC2157	-	-	Базальный	TN	-	WT	R248Wили WT	0.3992	0.322
HCC1187	-	-	Базальный	TN	+	WT	G108del	0.5674	0.2614
HCC1937	-	-	Базальный	TN	-	WT	R306*	0.697	0.3973
CAL-120	-	-	Базальный	TN	+	WT	mutили WT	0.7002	0.0835
MDA-MB- 231	-	-	Базальный	TN	+	WT	R280K	0.7105	0.0544
NCI/ADR- RES	-	-	Базальный	TN	+	WT	unk	0.9441	0.2325
DU4475	-	-	Базальный	TN	-	WT	WT	1.2392	0.5476
MDA-MB- 468	-	-	Базальный	TN	-	WT	R273H	1.8556	0.038
HCC38	-	-	Базальный	TN	-	WT	R273L	2.9544	0.0419
MDA-MB- 436	-	-	Базальный	TN	-	WT	R273Hили 202fs	2.9873	0.018
MDA-MB- 157	-	-	Базальный	TN	+	WT	A88fs*52 или S261del	4.341	1.1704

ER = эстрогеновый рецептор

Her2 = рецептор эпидермального фактора роста 2 человека

TN = тройной негативный (эстроген-рецептор-отрицательный, прогестерон-рецептор-отрицательный, рецептор эпидермального фактора роста 2 человека-отрицательный)

WT = статус дикого типа

Mut = мутант

Unk = неизвестный

SD = стандартное отклонение.

[0459] Анализ ингибирования роста для линии клеток с различной чувствительностью к рапамицину (соединению 1). Клетки высевали в 96-луночные планшеты в плотности, определяемой для каждой линии клеток, и обрабатывали на следующие сутки соединением 1 в диапазоне концентраций. Клетки инкубировали в течение 3 суток при 37°C, а затем к каждой лунке добавляли 20

мл WST-1 (Roche) для PC-3, A549, HCT 116, U87-MG, MDA-MB-231 и NCI-H23 или 100 мл реагента Cell Titer-Glo (Promega) для NCI-H460, T47D и проводили анализ в соответствии с протоколами производителя. Процент ингибирования при каждой концентрации соединения нормализовали на значения контроля DMSO. Процент ингибирования определяли для каждого повторения, а затем получали среднее 3 значений для каждой 3 серии лунок в трех повторениях. Все данные анализировали с использованием XLfit от IDBS. Формула, используемая для определения IC_{50} в XLfit, представляла собой модель номер 205, в которой используют логистическую модель с 4 параметрами или сигмоидальную модель зависимости доза-эффект для вычисления значений IC_{50} . Значения IC_{50} приведены в виде среднего.

[0460] Эффекты рапамицина на пролиферацию, как правило, выходили на плато в большинстве линий клеток. Чувствительность к рапамицину определяли по уровню ингибирования, в случае если возникает такое плато, и оценивали, как указано ниже: чувствительные 100-55% ингибирования; частично чувствительные 54-31% ингибирования и нечувствительные 0-30%. Как можно видеть на фиг. 8, соединение 1 проявляет эффективное ингибирование клеточного роста, включая все типы, которые являются частично чувствительными или нечувствительными к рапамицину.

5.1.3 Анализы in vivo

[0461] **Модель роста опухоли NCI-H441 NSCLC in vivo.** Исследование с использованием ксенотрансплантата проводили на мышах, несущих опухоль NCI-H441. Мышам SCID подкожно инокулировали клетки NCI-H441 в область паха выше правой задней конечности. После инокуляции животных перед случайным распределением опухоли оставляли расти приблизительно до 100 мм³. На 14 сутки после инокуляции опухолевых клеток мышей, несущих опухоль NCI-H441 в диапазоне от 87 до 136 мм³, объединяли вместе и распределяли в случайном порядке на различные группы лечения. Соединение 1 формулировали в 0,5% СМС и 0,25% Tween 80 в воде (в виде суспензии). Животным перорально вводили носитель (СМС-Tween) или соединение 1 два раза в сутки (BID) в течение 26 суток. Дозы соединения 1 находились в

диапазоне от 1 до 10 мг/кг. Положительный контроль рапамицином (4 мг/кг, один раз в 3 суток) вводили интраперитонеальным (и/п) путем. Рапамицин получали в виде раствора в 2% этаноле, 45% полиэтиленгликоле 400 и 53% физиологическом растворе. Опухоли измеряли два раза в неделю с использованием штангенциркулей и рассчитывали объемы опухолей с использованием формулы $W^2 \times L / 2$. Статистический анализ проводили с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с последующим апостериорным сравнением с использованием критерия Даннетта с контрольной группой, получавшей обработку носителем. Результаты приведены на фиг. 9, где показано, что Соединение 1 значительно ингибировало рост опухоли NCI-H441 NSCLC *in vivo*.

[0462] **Оценка *in vivo* соединения 1 на моделях опухолевого трансплантата низкого пассажа немелкоклеточного рака легких (NSCLC).** Задачей исследования являлась оценка эффективности соединения 1, вводимого в качестве единственного средства, на моделях немелкоклеточного рака легких (NSCLC). Противоопухолевую активность соединения 1 оценивали на моделях опухолевых трансплантатов низкого пассажа немелкоклеточного рака легких (NSCLC). Опухолевые трансплантаты получали путем прямого имплантирования фрагментов опухоли человека мышам с ослабленным иммунитетом, а затем пассивовали *in vivo*. Опухоли из этих первичных опухолевых трансплантатов сохраняли биологические и морфологические характеристики исходных опухолей человека. Противоопухолевую активность соединения 1 оценивали при трех уровнях дозирования (1,5 и 10 мг/кг) при дозировании один раз в сутки в течение 28 суток. Во время исследования противоопухолевую активность оценивали путем измерения опухолей. Соединение 1 значительно ингибировало рост первичного опухолевого трансплантата NSCLC *in vivo*.

[0463] **Модель ксенотрансплантата глиобластомы U87MG (соединение 1).** Исследования эффективности: группам самок мышей SCID, несущим опухоли U87MG (n=8-10/группа) перорально дозировали носитель или соединение 1 на всем протяжении исследования, начиная с момента, когда объемы опухолей

достигали приблизительно 200 мм³. Группе с дозированием два раза в сутки (BID) дозирование проводили с 10-часовым интервалом между утренними и вечерними дозами. В группе положительного контроля рапамицин вводили один раз в 3 суток интраперитонеальным (и/п) путем. В конце каждого исследования собирали образцы плазмы и/или опухоли.

Таблица 7А

План исследования эффективности с дозированием два раза в сутки в течение 18 суток

Группа дозирования	Схема дозирования	Продолжительность дозирования
Носитель (n=9)	BID	18 суток
Рапамицин 4 мг/кг (n=7)	один раз в 3 суток	18 суток
Соединение 1 5 мг/кг (n=9)	BID	18 суток
Соединение 1 10 мг/кг (n=9)	BID	18 суток
Соединение 1 25 мг/кг (n=9)	один раз в 2 суток	18 суток

Таблица 7В

План исследования эффективности с дозированием один раз в сутки в течение 3 недель

Группа дозирования	Схема дозирования	Продолжительность дозирования
Носитель (n=10)	один раз в сутки	3 недели
Рапамицин 4 мг/кг (n=6)	один раз в 3 суток	3 недели
Соединение 1 0,5 мг/кг (n=10)	один раз в сутки	3 недели
Соединение 1 1 мг/кг (n=10)	один раз в сутки	3 недели
Соединение 1 3 мг/кг (n=10)	один раз в сутки	3 недели
Соединение 1 5 мг/кг (n=10)	один раз в сутки	3 недели

[0464] Линия и культура клеток. Линию клеток U87MG

получали от Американской коллекции типовых культур (ATCC) (Gaithersberg, MD) и выращивали в среде для выращивания, содержащей MEM, 2 mM L-глутамин, 0,1 mM аминокислот, не относящихся к незаменимым аминокислотам, и 1 mM пирувата натрия и 10% эмбриональной телячьей сыворотки (FBS). Клетки открепляли от флаконов для тканевых культур с использованием трипсина-EDTA. После центрифугирования клеточные осадки суспендировали в фосфатно-солевом буфере (PBS) и подсчитывали с использованием гемоцитометра. Конечные объем довели до 5×10^6 клеток/0,1 мл PBS.

[0465] Инокуляция опухолевых клеток. Мышей анестезировали ингаляционным изофлураном, а затем им подкожно инокулировали опухолевые клетки U87MG в правую заднюю конечность с 0,1 мл суспензии отдельных клеток в PBS с использованием стерильного 1 мл шприца, оснащенного иглой 26 калибра. После инокуляции мышей возвращали в клетки-микроизоляторы.

[0466] Распределение животных в случайном порядке. После инокуляции перед распределением в случайном порядке опухоли оставляли расти приблизительно до 200 мм³. Характерное число суток, необходимое для того, чтобы опухоли достигали 200 мм³, составляло 14-15 суток. Измеряли опухоль каждого животного и включали в исследование животных с опухолями в диапазоне 175-250 мм³. Затем животных из всей совокупности распределяли в случайном порядке в различные клетки и распределяли клетки в случайном порядке в группы носителя, положительного контроля или тестируемого препарата. Всей мышей метили металлической биркой для уха на правом ухе.

[0467] Получение тестируемого препарата и введение. Суспензии соединения 1 получали в водном 0,5% СМС и 0,25% Tween-80. Составы гомогенизировали с использованием пестика Teflon™ и ступки (измельчителя ткани Potter-Elvehjem). Между дозированиями получаемое соединение хранили при постоянном перемешивании с использованием магнитной мешалки при 4°C в темноте. Тестируемый препарат и носитель вводили посредством перорального принудительного кормления. Положительный контроль

рапамицин получали в виде раствора в 2% этаноле, 45% полиэтиленгликоле 400 и 53% физиологическом растворе и вводили посредством и/п инъекции. Для введения соединения использовали стерильные шприцы и иглы для принудительного кормления. Все процедуры, включая инъекции, проводили в боксах с биозащитой, обеззараживаемых 70% этанолом перед использованием.

[0468] Измерения опухолей. До начала лечения определяли объемы опухолей и рассматривали их как начальные объемы. В дальнейшем измеряли опухоли дважды в неделю в течение всей продолжительности исследования. Большие и малые оси каждой опухоли измеряли с использованием цифрового штангенциркуля в миллиметрах. Объемы опухолей рассчитывали с использованием формулы: $\text{ширина}^2 \times \text{длина} / 2$. Объемы опухолей выражали в кубических миллиметрах (мм^3).

[0469] Расчеты замедления роста опухоли (TGD). Замедление роста опухоли представляет собой разницу в сутках до достижения объема 1000 мм^3 для обрабатываемых в сравнении с контрольными опухолями. TGD рассчитывали на основании данных, нанесенных в графическом формате.

[0470] Измерения массы тела. До начала лечения с использованием цифровых весов регистрировали начальные массы тела. Процент изменения массы тела во время исследования рассчитывали с использованием измерений начальной массы тела. Массы тела каждого животного измеряли дважды в неделю одновременно с измерениями опухолей. Массы тела измеряли чаще, если во время исследования отмечали значительные снижения.

[0471] Исследования механизма действия. Для определения механизма действия соединения 1 мышам, несущим опухоли U87MG приблизительно от 500 мм^3 , перорально дозировали носитель или соединение 1 при 5 мг/кг BID в течение 4 суток. Положительный контроль рапамицин дозировали при 4 мг/кг один раз в 3 суток в течение 4 суток. Через два часа после 7-ой дозы соединения 1 на 4 сутки животных подвергали эвтаназии и вырезали опухоли, и быстро замораживали в жидком азоте. В группе, получавшей лечение рапамицином, опухоли собирали через 2 часа после 2-ой

дозы на 4 сутки. Опухоли обрабатывали для иммуногистохимии (IHC) или TUNEL.

[0472] Иммуногистохимия. Для IHC использовали криостатные срезы толщиной от пяти до десяти микрон (5-10 (мкм)). Посредством IHC оценивали экспрессию маркера клеточной пролиферации Ki67 с использованием антитела против Ki67. Для определения плотности кровеносных сосудов использовали антитело против CD31, и это является измерением опухолевого ангиогенеза. Замороженные срезы фиксировали в 4% параформальдегиде в течение 10 минут при комнатной температуре, промывали PBS, блокировали и пермеабелизировали нормальной козьей сывороткой и triton X-100. Затем срезы инкубировали с первичным антителом (в течение ночи) с последующей инкубацией вторичным антителом (60 минут). Срезы промывали, контрастно окрашивали красителем Хехст и помещали в реагент против выцветания. Для способов двойного мечения (Ki67 и CD31) для инкубации использовали смеси первичных и вторичных антител. В каждый анализ включали положительные и отрицательные контроли. Положительные контроли содержали срезы, для которых было известно, что они взаимодействуют с антителом. В отрицательных контролях отсутствовало первичное или вторичное антитело. Срезы визуализировали с использованием микроскопа Nikon E800, оснащенного оборудованием для детекции флуоресценции и цифровой камерой, присоединенной к компьютеру.

[0473] Анализ апоптоза TUNEL. Для детекции апоптотических клеток флуоресценция использовали набор для детекции гибели клеток *in situ* (Roche Biosciences). Криостатные срезы толщиной от пяти до десяти микрон (5-10 мкм) фиксировали в 4% параформальдегиде в течение 15 минут при комнатной температуре, промывали, пермеабелизировали 0,3% triton X-100 и 0,1% цитратом натрия в PBS в течение 10 минут. Затем срезы промывали в PBS и инкубировали с раствором для мечения, содержащим фермент TdT, в течение 1 часа при 37°C в темноте. Срезы промывали в PBS, контрастно окрашивали красителем Хехст (0,4 (мкг/мл) при комнатной температуре в течение 10 минут и помещали в реагент против обесцвечивания Prolong Gold.

[0474] Количественные определения иммуногистохимии. В срезах тканей, обрабатываемых для определения апоптоза или окрашенных с использованием иммунной метки на пролиферирующие клетки (Ki67) или кровеносные сосуды проводили количественные определения с использованием программного обеспечения Metamorph. С использованием 20X объектива для количественного определения использовали 5 различных полей из каждого среза, 2-4 среза из каждой опухоли и 3-4 опухоли из каждой группы лечения или контрольной группы. Представляющую интерес область выражали в виде области порога в процентах от всей области.

[0475] Результаты. Изначально противоопухолевую активность соединения 1 тестировали при 5 и 10 мг/кг BID и 25 мг/кг один раз в 2 суток (фиг. 10А). Дозирование начинали на 14 сутки, когда объемы опухолей находились в диапазоне 230-250 мм³, и продолжали до суток 31. На 31 сутки в группе, обрабатываемой носителем, измеряли 2404±185,6 мм³. Все животные в группе положительного контроля, которые получали рапамицин (4 мг/кг, один раз в 3 суток), имели достоверно ($p < 0,001$) меньшие опухоли по сравнению с группой носителя на 31 сутки. В начале периода дозирования во всех группах, обрабатываемых соединением 1, выявляли регрессию опухоли, и она сохранялась до конца периода дозирования на 31 сутки. Средние объемы опухолей в группе, обрабатываемой соединением 1, на 24 сутки являлись меньше, чем их соответствующие начальные объемы на 14 сутки (149±9, 96±4 и 101±8 мм³ на 24 сутки в сравнении с 231±4, 235±4 и 238±5 мм³ на 14 сутки для 5 и 10 мг/кг BID и 25 мг/кг один раз в 2 суток соответственно). Средние объемы опухолей групп, обрабатываемых соединением 1, на 31 сутки являлись меньше, чем их соответствующие начальные объемы на 14 сутки (208±31, 96±13 и 116±15 мм³ на 31 сутки в сравнении с 231±4, 235±4 и 238±5 мм³ на 14 сутки для 5 и 10 мг/кг два раза в сутки и 25 мг/кг один раз в 2 суток соответственно). Объемы опухолей у животных, обрабатываемых соединением 1 5 и 10 мг/кг два раза в сутки и 25 мг/кг один раз в 2 суток, уменьшались на 91, 96 и 95% соответственно по сравнению с контрольной группой носителя. На 31 сутки контрольных животных в группе носителя подвергали

эвтаназии. Животных в группах, обрабатываемых соединением 1 и рапамицином, оставляли выживать без какого-либо дальнейшего дозирования для наблюдения кинетики вторичного роста опухолей после прекращения введения тестируемого препарата. Сразу же после прекращения дозирования рост опухоли возобновлялся. Животных в каждой группе подвергали эвтаназии, когда объемы опухолей достигали приблизительно 2000 мм³. Задержка роста опухоли (TGD) составляла 11, 20 и 17 суток для групп 5 мг/кг BID, 10 мг/кг два раза в сутки и 25 мг/кг один раз в 2 суток соответственно. Не наблюдали значительного изменения масса тела в группах, которым дозировали носитель, соединение 1 при 5 мг/кг BID или положительный контроль. Обрабатываемые соединением 1 мыши (10 мг/кг два раза в сутки и 25 мг/кг один раз в 2 суток) теряли приблизительно 10% от своей начальной массы тела к концу первого цикла ($p < 0,01$). Сразу же после прекращения дозирования животные немедленно набирали массу (фиг. 11). Заключение: обработка соединением 1 значительно ингибировала рост опухоли глиобластомы U87MG *in vivo*.

[0476] Для определения наименьшей эффективной дозы соединения 1 при дозировании один раз в сутки и соответствующей концентрации в плазме (выражаемой в виде AUC) планировали второе исследование на модели ксенотрансплантата опухоли U87MG (фиг. 10B). Дозирование начинали на 14 сутки, когда средние объемы опухолей находились в диапазоне от 171 мм³ до 179 мм³. К концу 3-недельного периода дозирования на 34 сутки обрабатываемые носителем, опухоли достигали среднего объема 2308 ± 240 мм³. Рапамицин значительно ингибировал рост опухоли ($p < 0,001$) на 34 сутки. После обработки соединением 1 наблюдали дозозависимую противоопухолевую активность. Достоверное ($p < 0,001$) уменьшение объема опухолей получали при всех тестируемых уровнях дозирования. Наименьшая эффективная доза, как определяли по 65% ингибированию объема опухоли, составляла 1 мг/кг один раз в сутки. В исследовании не наблюдали статистически значимого изменения массы тела ни в одной из групп.

[0477] Апоптотическая активность соединения 1. Для

определения, индуцирует ли соединение 1 апоптоз в опухолях U87MG, срезы опухолей, обработанные носителем, соединением 1 и рапамицином, подготавливали для анализа TUNEL, который выявляет апоптотические клетки. В этом анализе терминальная дезоксинуклеотидилтрансфераза (TdT) встраивается в меченые FITC нуклеотиды на концах разрывов цепи ДНК *in situ* (Gavrieli Y et al., J. Cell Biol., 119:493-501 (1992)). Меченые FITC нуклеотиды (представляющие собой клетки с разрывами цепи ДНК, признак апоптоза) можно детектировать с использованием микроскопа, оснащенного устройством для детекции флуоресценции. В обрабатываемых носителем опухолях U87MG наблюдали относительно мало (<0,1%) TUNEL-положительных клеток (фиг. 10C). Число TUNEL-положительных клеток в опухолях, обрабатываемых соединением 1 и рапамицином, являлось сопоставимым (фиг. 10C). Наблюдали более чем 4-кратное увеличение TUNEL-положительных клеток в опухолях, обрабатываемых соединением 1, по сравнению с опухолями, обрабатываемыми контрольным носителем. Эти данные позволяют предположить, что апоптоз способствует наблюдаемой противоопухолевой активности соединения 1 *in vivo*.

[0478] Антипролиферативная и антиангиогенная активность соединения 1. Для определения, ингибирует ли соединение 1 рост опухоли путем блокирования пролиферации опухолевых клеток *in vivo*, использовали иммуногистохимию с антителом против Ki67. Ki67 представляет собой ядерный антиген, экспрессируемый в пролиферирующих клетках. Продемонстрирована строгая корреляция между фракцией клеток в S-фазе и показателем Ki67 (Vielh P. et al., Am. J. Clin. Pathol., 94:681-686 (1990); Gasparini G. et al., Int. J. Cancer, 57:822-829 (1994)). Для определения антиангиогенной активности соединения срезы опухолей совместно окрашивали антителом против CD31. Антитело против CD31 (также называемое PECAM-1) распознает молекулу CD31, которая экспрессируется на мембранах эндотелиальных клеток и участвует в их адгезивных взаимодействиях (DeLisser H.M. et al., Am. J. Pathol., 151(3):671-677 (1997)). Ядра контрастно окрашивали красителем Хехст. Пролиферирующие клетки и микрососуды

количественно определяли с использованием программного обеспечения Metamorph и выражали в виде процента от пороговой области. В опухолях U87MG, обрабатываемых носителем, наблюдали, что значительное число клеток (приблизительно 20%, выражаемых как Ki67-положительная пороговая область) являлись пролиферирующими (фиг. 10D). Наблюдали 59% уменьшение ($p < 0,001$) числа пролиферирующих клеток в опухолях, обрабатываемых соединением 1, по сравнению с опухолями, обрабатываемыми носителем. Приблизительно 11% пороговой области содержало CD31-положительные сосуды в срезах опухолей U87MG в группе контроля носителем, как определяли иммуногистохимией на CD31. Число CD31-положительных кровеносных сосудов в опухолях U87MG, обрабатываемых соединением 1, значительно уменьшалось (50%, $p < 0,001$) по сравнению с опухолями, обрабатываемыми носителем (фиг. 10E). Эти данные позволяют предположить, что соединение 1 ингибирует пролиферацию опухолевых клеток U87MG и ангиогенез в опухолях.

[0479] **Модель ксенотрансплантата глиобластомы U87MG человека (соединение 2).** Исследования эффективности: на всем протяжении исследования группам самок мышей SCID, несущим опухоли U87MG ($n=8-10$ /группе) перорально дозировали носитель или соединение 2 (дозы находились в диапазоне от 0,05 до 1 мг/кг), начиная, когда объемы опухолей достигали приблизительно 170–180 мм³. Группам с дозированием два раза в сутки (BID) дозирование проводили с интервалом 10 часов между утренними и вечерними дозами. В группе положительного контроля рапамицин вводили один раз в трое суток (Q3D) интраперитонеальным (и/п) путем. В конце каждого исследования собирали образцы плазмы и/или опухолей.

Таблица 8

План исследования эффективности

Исследование	Группа дозирования (n)	Схема дозирования	Продолжительность дозирования
А	Носитель (n=9)	QD	3 недели
	Рапамицин 4 мг/кг	Q3D	3 недели

	(n=6)		
	Соединение 2 0,1 мг/кг (n=9)	QD	3 недели
	Соединение 2 0,5 мг/кг (n=9)	QD	3 недели
	Соединение 2 1 мг/кг (n=9)	QD	3 недели
В	Носитель (n=9)	BID	3 недели
	Рапамицин 4 мг/кг (n=6)	Q3D	3 недели
	Соединение 2 0,05 мг/кг (n=9)	BID	3 недели
	Соединение 2 0,1 мг/кг (n=9)	BID	3 недели
	Соединение 2 0,3 мг/кг (n=9)	BID	3 недели

BID = два раза в сутки; Q3D = один раз в 3 суток; QD = один раз в сутки.

[0480] Линия и культура клеток. Линию клеток U87MG получали от Американской коллекции типовых культур (ATCC) (Gaithersburg, MD) и растили в среде для выращивания, содержащей MEM, 2 mM L-глутамин, 0,1 mM аминокислот, не относящихся к незаменимым аминокислотам, и 1 mM пирувата натрия плюс 10% FBS. Клетки открепляли от флаконов для тканевых культур с использованием трипсина-EDTA. После центрифугирования клеточные осадки суспендировали в PBS и подсчитывали клетки с использованием гемоцитометра. Конечные объем довели до 5×10^6 клеток/0,1 мл PBS.

[0481] Инокуляция опухолевых клеток. Мышей анестезировали ингаляционным изофлураном, а затем им подкожно инокулировали опухолевые клетки U87MG выше правой задней конечности с 0,1 мл суспензии отдельных клеток в PBS с использованием стерильного 1 мл шприца, оснащенного иглой 26 калибра. После инокуляции мышей возвращали в клетки-микроизоляторы.

[0482] Распределение животных в случайном порядке. После инокуляции животных перед распределением в случайном порядке

мышей опухоли оставляли расти приблизительно до 200 мм³. Характерное число суток, необходимое для того, чтобы опухоли достигали 200 мм³, составляло 14-15 суток. Измеряли опухоль каждого животного и включали в исследование животных с опухолями в диапазоне от 175 до 180 мм³. Затем животных из всей совокупности распределяли в случайном порядке в различные клетки и распределяли клетки в случайном порядке в группы носителя, положительного контроля или тестируемого препарата. Всей мышей метили металлической ушной биркой на правом ухе. Характерная группа состояла из 9-10 животных.

[0483] Получение тестируемого препарата и введение. Суспензии соединения 2 получали в водном 0,5% СМС и 0,25% Tween-80. Составы гомогенизировали с использованием пестика Teflon™ и ступки (измельчителя ткани Potter-Elvehjem). Для различных уровней дозирования получаемое соединение разбавляли от самого высокого уровня дозирования до наименьшего. Между дозированиями получаемое соединение хранили при постоянном перемешивании с использованием магнитной мешалки при 4°C в темноте. Тестируемый препарат и носитель вводили посредством перорального принудительного кормления. Положительный контроль рапамицин получали в виде раствора в 2% этаноле, 45% полиэтиленгликоле 400 и 53% физиологическом растворе и вводили посредством и/п инъекции. Для введения соединения использовали стерильные шприцы и иглы для принудительного кормления. Все процедуры, включая инъекции, проводили в боксах с биозащитой, обеззараживаемых 70% этанолом перед использованием.

[0484] Измерения опухолей. До начала лечения определяли объемы опухолей и рассматривали их как начальные объемы. В дальнейшем измеряли опухоли дважды в неделю в течение все продолжительности исследования. Большие и малые оси каждой опухоли измеряли с использованием цифрового штангенциркуля в миллиметрах. Объемы опухолей рассчитывали с использованием формулы: ширина²×длина/2. Объемы опухолей выражали в мм³.

[0485] Измерения массы тела. До начала лечения с использованием цифровых весов регистрировали начальные массы

тела. Процент изменения массы тела во время исследования рассчитывали с использованием измерений начальной массы тела. Массы тела каждого животного измеряли дважды в неделю одновременно с измерениями опухолей. Массы тела измеряли чаще, если во время исследования отмечали значительные снижения.

[0486] Результаты. Противоопухолевую активность соединения 2 тестировали при дозировании один раз в сутки при 0,1, 0,5 и 1 мг/кг (фиг. 12). Дозирование начинали на 14 сутки, когда объемы опухолей находились в диапазоне от 170 до 180 мм³, и продолжали до суток 34. На 34 сутки в группе, обрабатываемой носителем, измеряли 2309±240 мм³. Все животные в группе положительного контроля, которые получали рапамицин (4 мг/кг, один раз в 3 суток) имели достоверно ($p<0,001$) меньшие опухоли по сравнению с группой носителя на 34 сутки. Ингибирование опухоли в каждой группе обработки представлено на фиг. 10 в виде процента и представляет собой разницу средних объемов опухоли мышей, обрабатываемых соединением 2, и мышей, обрабатываемых носителем, на 34 сутки. С использованием соединения 2 получали дозозависимое ингибирование опухоли. На 34 сутки средние объемы опухолей всех групп, обрабатываемых соединением 2, являлись достоверно меньше ($p<0,001$), чем у контрольных мышей, обрабатываемых носителем. Наименьшую эффективную дозу, как определено по приблизительно 65% ингибированию объема опухоли, наблюдали при уровне дозирования 0,5 мг/кг.

[0487] Противоопухолевую активность соединения 2 тестировали при дозировании два раза в сутки при 0,05, 0,1 и 0,3 мг/кг (фиг. 13). Дозирование начинали на 15 сутки, когда средние объемы опухолей находились в диапазоне от 170 до 180 мм³. К концу 3-недельного периода дозирования на 35 сутки обрабатываемые носителем опухоли достигали среднего объема 2155±245 мм³. Положительный контроль рапамицин значительно ингибировал опухоли ($p<0,001$) на 35 сутки по сравнению с контролем носителем. С использованием соединения 2 получали дозозависимое ингибирование опухоли (фиг. 13). На 35 сутки средние объемы опухолей всех групп, обрабатываемых соединением 2, являлись достоверно меньше ($p<0,001$) чем в группе контроля

носителем. Ингибирование опухоли, представленное на фиг. 13, для каждой обрабатываемой группы представляет собой разницу в процентах средних объемов опухолей мышей, обрабатываемых соединением 2, и мышей, обрабатываемых носителем, на 35 сутки. Наименьшую эффективную дозу, которая обеспечивала приблизительно 65% ингибирование объема опухоли, наблюдали для уровня дозирования от 0,1 до 0,3 мг/кг.

[0488] **Модель внутрочерепной глиобластомы U87MG (соединение 1).** Исследование внутрочерепной глиобластомы проводили с использованием клеток U87MG, трансфицированных люциферазой (U87-MG-Luc). Бестимусным мышам в головной мозг интаркраниально инокулировали клетки U87MG-Luc. После инокуляции животных опухоли оставляли расти в течение 7 суток. На 7 сутки после инокуляции опухолевых клеток у мышей проводили визуализацию с использованием системы визуализации Xenogen. Мышей с опухолями со средним потоком в диапазоне от $6,29 \times 10^7$ до $1,59 \times 10^8$ фотонов/секунду объединяли вместе и распределяли случайным образом в различные группы обработки. Соединение 1 формулировали в 0,5% СМС и 0,25% Tween 80 в воде (в виде суспензии). Животным перорально вводили носитель (СМС-Tween) или соединение 1 один раз в сутки (QD) в течение 6 недель. Дозы соединения 1 находились в диапазоне от 2,5 до 20 мг/кг. Положительный контроль темозоломид (10 мг/кг, один раз в сутки) вводили интраперитонеальным (и/п) путем. Темозоломид формулировали в 5% N-метилпирролидоне, 45% PEG400 и 50% физиологическом растворе. У животных проводили визуализацию биoluminesценции один раз в неделю с использованием системы визуализации Xenogen и наблюдали за выживаемостью. Статистический анализ проводили с использованием логарифмического рангового критерия для группы, обрабатываемой соединением, и контрольной группы, обрабатываемой носителем. Соединение 1 достоверно увеличивало продолжительность жизни мышей с внутрочерепной глиобластомой (см. фиг. 14).

[0489] **Модель внутрочерепной глиобластомы, получаемой из опухолевых стволовых клеток G144 (соединение 1).** Исследование

внутричерепной глиобластомы проводили с использованием клеток глиобластомы G144, трансфицированных люциферазой (G144-Luc). Бестимусным мышам в головной мозг интракраниально инокулировали клетки G144-Luc. После инокуляции животных опухоли оставляли расти в течение 5 недель. По окончании 5 недель после инокуляции опухолевых клеток у мышей проводили визуализацию с использованием системы визуализации Xenogen. Мышей с опухолями со средним потоком в диапазоне от $3,71 \times 10^6$ до $3,87 \times 10^7$ фотонов/секунду объединяли вместе и распределяли случайным образом в различные группы обработки. Соединение 1 формулировали в 0,5% СМС и 0,25% Tween 80 в воде (в виде суспензии). Животным перорально вводили носитель (СМС-Tween) или соединение 1 один раз в сутки (QD) в течение 6 недель. Использовали дозы соединения 1 10 мг/кг и 20 мг/кг. Положительный контроль темозоломид (TMZ) (10 мг/кг, один раз в сутки) вводили интраперитонеальным (и/п) путем. Темозоломид формулировали в 5% N-метилпирролидоне, 45% PEG400 и 50% физиологическом растворе. У животных наблюдали за ростом опухоли посредством визуализации биолюминесценции один раз в неделю с использованием системы для визуализации Xenogen. Статистический анализ проводили с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с последующим апостериорным сравнением с использованием критерия Даннетта с контрольными группами, обрабатываемыми носителем. Соединение 1 значительно ингибировало рост внутричерепной опухоли (см. фиг. 15).

[0490] **Модель внутричерепной глиобластомы U87MG (соединение 2).** Исследование внутричерепной глиобластомы проводили с использованием клеток U87MG, трансфицированных люциферазой (U87-MG-Luc). Бестимусным мышам в головной мозг интракраниально инокулировали клетки U87MG-Luc. После инокуляции животных опухоли оставляли расти в течение 7 суток. На 7 сутки после инокуляции опухолевых клеток у мышей проводили визуализацию с использованием системы визуализации Xenogen. Мышей с опухолями со средним потоком в диапазоне от $2,94 \times 10^7$ до $1,89 \times 10^8$ фотонов/секунду объединяли вместе и распределяли

случайным образом в различные группы обработки. Соединение 2 формулировали в 0,5% СМС и 0,25% Tween 80 в воде (в виде суспензии). Животным перорально вводили носитель (СМС-Tween) или соединение 2 один раз в сутки (QD) в течение 6 недель. Дозы соединения 2 находились в диапазоне от 0,5 до 5 мг/кг. Положительный контроль темозоломид (10 мг/кг, один раз в сутки) вводили интраперитонеальным (и/п) путем. Темозоломид формулировали в 5% N-метилпирролидоне, 45% PEG400 и 50% физиологическом растворе. У животных один раз в неделю проводили визуализацию биолюминесценции с использованием системы визуализации Xenogen и наблюдали за выживаемостью. Статистический анализ проводили с использованием логарифмического рангового критерия для группы, обрабатываемой соединением 2, и контрольной группы, обрабатываемой носителем. Соединение 2 достоверно увеличивало продолжительность жизни мышей с внутричерепной глиобластомой (см. фиг. 16).

[0491] **Ортотопическое исследование печеночно-клеточной карциномы (Нер3В2.1-7).** Опухолевые клетки печени Нер3В2.1-7 человека культивировали в среде для культивирования клеток RPMI 1640 с добавлением 10% FBS, 1% глутамакса и 1% пенициллина-стрептомицина. Клетки собирали посредством трипсинизации, дважды промывали в HBSS и подсчитывали. Затем клетки ресуспендировали в HBSS:Matrigel™ (1:1, об./об.) до конечной концентрации 2×10^8 клеток/мл. Перед инокуляцией (при этом животное анестезировали инъеклируемым анестетиком кетамилем (10 мг/мл)/ксилазилом (0,9 мг/мл)) кожу на месте разреза протирали спиртом и проводили разрез на коже прямо над печенью, чтобы обнажить основную долю печени. В основную долю печени вводили иглу, куда вливали 2×10^6 клеток Нер3В2.1-7 (в 10 мкл с 50% Matrigel™). Через четырнадцать суток после инокуляции отбирали сателлитную группу мышей для оценки наличия опухолей в печени.

[0492] Порошок соединения 1 суспендировали в 0,5% СМС/0,25% Tween80 с получением исходной концентрации 2 мг/мл. В кратком изложении, соединение 1 взвешивали и добавляли объем 0,5% СМС/0,25% Tween80 для получения 2 мг/мл исходного

раствора. Затем смесь перемешивали вихревым способом с последующей гомогенизацией с использованием ступки и пестика с получением тонкодисперсной суспензии. Для каждого дозирования получали свежий исходный раствор и разбавляли 0,5% СМС/0,25% Tween80 для получения необходимой концентрации для дозирования.

[0493] Мыши в каждой группе ежедневно получали пероральную (п/о) обработку контрольным носителем (0,5% СМС/0,25% Tween80, группа 1) или соединением 1 (1, 5 или 10 мг/кг, группы 4, 5 и 6 соответственно). Обработки начинали на 0 сутки и продолжали в течение трех недель.

[0494] Контрольный носитель и тестируемые препараты вводили в объеме дозирования 5 мл/кг. Непосредственно перед дозированием измеряли массу тела каждого животного. Рассчитывали объем дозируемого раствора, вводимого каждому животному, и регулировали в зависимости от индивидуальной массы тела.

[0495] В конце исследования или ранее, если мышей отбраковывали по этическим причинам, собирали образцы. Через один час после последней дозы у всех мышей, получавших контрольный носитель (группа 1) и соединение 1 (группы 4-6 включительно) собирали кровь при умерщвлении путем кровотоечения из сердца в содержащие литий-гепарин пробирки для сбора образцов. Образцы центрифугировали (2000 rcf) в течение 15 минут при 4°C. В свежие криопробирки собирали компоненты плазмы и хранили при -80°C. Вырезали и взвешивали интактную печень и опухоль. Опухоль удаляли из печени и отдельно взвешивали. Каждую опухоль разрезали на три части, одну часть хранили в 10% нейтральном забуференном формалине для заливки в парафин, а оставшиеся две части быстро замораживали в жидком азоте и хранили при -80°C. Для соединения 1 демонстрировали значительное ингибирование роста опухоли при 10 мг/кг (см. фиг. 17-18).

[0496] **Исследование плазматических клеток миеломы (NCI-H929) человека.** В начале исследования возраст самок мышей SCID (Fox Chase SCID®, CB17/Icr-Prkdc^{scid}, Charles River) составлял 8 недель. Животным обеспечивали свободный доступ к воде

(установка обратного осмоса, 1 м.д. Cl) и модифицированному и облученному корму для лабораторных животных NIH 31 (NIH 31 Modified and Irradiated Lab Diet®), состоящему из 18,0% неочищенного белка, 5,0% неочищенного жира и 5,0% сырой клетчатки.

[0497] Плазматические миеломные клетки NCI-H929 получали от Американской коллекции типовых культур и поддерживали в Piedmont в виде экспоненциально растущих суспензионных культур в среде RPMI 1640 с добавлением 20% эмбриональной телячьей сыворотки, 2 мМ глутамин, 100 ед./мл пенициллина-G-натрия, 100 мкг/мл стрептомицина сульфата, 25 мкг/мл гентамицина и 50 мкМ β-меркаптоэтанола. Опухолевые клетки выращивали во флаконах для тканевых культур в увлажненном инкубаторе при 37°C, в атмосфере 5% CO₂ и 95% воздуха.

[0498] Используемые для имплантации опухолевые клетки NCI-H929 собирали во время фазы логарифмического роста и ресуспендировали в концентрации 5×10⁷ клеток/мл в 50% Matrigel (BD Biosciences). Каждой мышши SCID инъецировали подкожно в правый пах 1×10⁷ опухолевых клеток NCI-H929 (0,2 мл клеточной суспензии). Опухоли измеряли штангенциркулем в двух направлениях для наблюдения за ростом, как только их средний объем приближался к 100–150 мм³. Размер опухоли в мм³ рассчитывали на основании:

$$\text{объем опухоли} = \frac{w^2 \times l}{2}$$

где w = ширина и l = длина в мм опухоли. Массу опухоли определяли при условии, что 1 мг является эквивалентом 1 мм³ объема опухоли.

[0499] Через четырнадцать суток после имплантации опухолевых клеток на 1 сутки (D1) исследования мышшей разделяли на группы обработки. Во время исследования опухоли измеряли штангенциркулем дважды в неделю.

[0500] Соединение 1 представляло собой порошок, который хранили в обезвоженном состоянии при комнатной температуре, защищая от света. Для дозирования его суспендировали в 0,5%

карбоксиметилцеллюлозе:0,25% Tween®80 в деионизованной воде (носителе). Суспензии соединения 1 получали через сутки между обработками, соединение хранили в суспензии при 4°C посредством постоянного магнитного перемешивания, защищая от света.

[0501] Соединение 1 вводили посредством перорального принудительного кормления (п/о) один раз в сутки в течение двадцати восьми суток (один раз в сутках×28). Эффективность лечения определяли на основании вычисляемых объемов опухолей на 12 сутки. Для каждой группы определяли MTV(n) медианный объем опухоли в совокупности животных n, оцениваемый на сутки анализа. Процент ингибирования роста опухоли (%TGI) определяли как разницу между MTV контрольной группы и MTV группы, получавшей лечение лекарственным средством, выражали в виде процента от MTV контрольной группы:

$$\%TGI = \left(\frac{MTV_{\text{контроль}} - MTV_{\text{после обработки лекарственным средством}}}{MTV_{\text{контроль}}} \right) \times 100 = [1 - (MTV_{\text{после обработки лекарственным средством}} / MTV_{\text{контроль}})] \times 100$$

[0502] Каждое животное необходимо было подвергать эвтаназии, когда его неоплазия достигала объема конечной точки (2000 мм³). Для каждого животного, у которого опухоль достигала объема конечной точки, период времени до конечной точки (TTE) рассчитывали по следующему уравнению:

$$TTE = \frac{\log_{10} (\text{объем конечной точки}) - b}{m}$$

где, TTE выражали в сутках, объем конечной точки выражают в мм³, b представляет собой отсекаемый отрезок, и m представляет собой угол наклона линии, получаемой линейной регрессией совокупности данных роста опухоли после логарифмического преобразования.

[0503] На 1-5 сутки животных ежесуточно взвешивали, затем дважды в неделю до завершения исследования. На 14 сутки за 1 час до введения 14-ой дозы у мышей в каждой группы отбирали 0,25 мл образца крови из нижнечелюстной вены без анестезии и с гепарином натрия в качестве антикоагулянта. Тех же самых мышей подвергали эвтаназии через 1 час после введения 14-ой дозы и

собирали полный объем крови посредством пункции сердца под анестезией CO₂. Из крови выделяли плазму, которую хранили при -80°C. У каждого подвергнутого эвтаназии животного вырезали опухоли, делили на три части и быстро замораживали три части в жидком N₂ в отдельных контейнерах. Наблюдала значительное ингибирование роста опухоли для 10 мг/кг соединения 1 (см. фиг. 19). Наблюдала значительную задержку роста опухоли для 3 мг/кг и 10 мг/кг соединения 1 (см. фиг. 19).

[0504] **Модель ксенотрансплантата колоректального рака НСТ-116 человека.** Линию клеток НСТ-116 получали от Американской коллекции типовых культур (ATCC) (Gaithersburg, MD) и растили в среде для выращивания, содержащей среду МакКоя 5А 2 мМ L-глутамина, доведенную до содержания 90% и 10% эмбриональной телячьей сыворотки. Клетки открепляли от флаконов для тканевых культур с использованием трипсина-EDTA. После центрифугирования клеточные осадки суспендировали в фосфатно-солевом буфере (PBS) и подсчитывали с использованием гемоцитометра. К клеточной суспензии добавляли Matrigel для доведения до конечного объема 2×10⁶ клеток/0,1 мл 1:1 смеси Matrigel:PBS.

[0505] Самок мышей CB17 SCID в возрасте 6-8 недель с массой тела 17-20 г получали от Charles River Laboratories. Мышей анестезировали ингаляционным изофлураном, а затем подкожно инокулировали опухолевые клетки НСТ-116 в правую заднюю конечность с 0,1 мл суспензии одиночных клеток с использованием стерильного 1 мл шприца, оснащенного иглой 26 калибра. После инокуляции мышей возвращали в клетки-микроизоляторы. Перед распределением в случайном порядке опухоли оставляли расти приблизительно до 100 мм³. Характерное число суток, необходимое для того, чтобы опухоли достигали 100 мм³, составляло от 7 до 8 суток. Измеряли опухоли каждого животного и в исследование включали животных с опухолями в диапазоне от 100 до 150 мм³. Животных распределяли в случайном порядке в различные клетки и клетки распределяли в случайном порядке в группы носителя, положительного контроля или тестируемого препарата. Всех мышей метили металлической биркой

для уха на правом ухе. Характерная группа состояла от 8 до 10 животных.

[0506] Соединение 1 формулировали в 0,5% СМС и 0,25% Tween 80 в воде (в виде суспензии). Составы гомогенизировали с использованием тефлонового пестика и ступки (измельчителя ткани Potter-Elvehjem). Между дозированиями получаемое соединение хранили при постоянном перемешивании с использованием магнитной мешалки при 4°C в темноте. Тестируемый препарат и носитель вводили посредством перорального принудительного кормления. Положительный контроль (рапамицин) получали в виде раствора в 2% этаноле, 45% полиэтиленгликоле 400 и 53% физиологическом растворе и вводили посредством и/п инъекции. Носитель и тестируемый препарат дозировали в объеме 5 мл/кг. Положительный контроль рапамицин дозировали в объеме 10 мл/кг. Для введения соединения использовали стерильные шприцы и иглы для принудительного кормления. Все процедуры, включая инъекции, проводили в боксах с биозащитой, опрыскиваемых этанолом перед использованием.

[0507] Группы самок мышей SCID, несущих мыши опухоли НСТ-116 (n=9-10/группе), дозировали перорально носителем или соединением 1 (от 1 мг/кг до 50 мг/кг) два раза в сутки (BID), один раз в сутки (QD), один раз в двое суток (Q2D), один раз в трое суток (Q3D) или один раз в 5 суток (Q5D) на всем протяжении исследования, начинавшегося, когда объемы опухолей достигали приблизительно 100 мм³. Группы с дозами два раза в сутки дозировали с интервалом в 10 часов между утренними и вечерними дозами. В группе положительного контроля рапамицин (n=6/группе) вводили интраперитонеальным (и/п) путем один раз в 3 суток. В конце каждого исследования собирали образцы плазмы и/или опухоли.

[0508] Перед началом лечения определяли объемы опухолей и рассматривали их как начальные объемы. В дальнейшем, опухоли измеряли два раза в неделю в течение всей продолжительности исследования. Длинные и короткие оси каждой опухоли измеряли с использованием цифрового штангенциркуля в миллиметрах. Объемы опухолей рассчитывали с использованием следующей формулы:

ширина²×длина/2 (с использованием большой [L] и малой [W] осей опухолей). Объемы опухолей выражали в кубических миллиметрах (мм³). Данные объема опухоли выражают в виде среднего значения ± SE. Разницу объема опухоли между группой носителя и группой обработки выражали в процентах уменьшения объема = 100-объем опухоли группы обработки/объем опухоли контроля×100. Статистический анализ проводили с использованием Graphpad Prism. Сравнение между многими группами проводили с использованием однофакторного дисперсионного анализа ANOVA с апостериорным критерием Ньюмена-Кеулса с уровнем значимости 95%.

[0509] До начала обработки регистрировали начальные массы тела с использованием цифровых весов. Изменение массы тела в процентах во время исследования рассчитывали с использованием начальной массы тела. Массы тела каждого животного измеряли два раза в неделю одновременно с проведением измерений опухоли. Массы тела измеряли чаще, если во время исследования отмечали значительные снижения. Статистический анализ массы тела проводили с использованием однофакторного дисперсионного анализа ANOVA с последующим сравнением с использованием критерия Даннетта с начальной массой тела для каждой группы.

[0510] Противоопухолевую активность соединения 1 тестировали в дозах 1 мг/кг, 5 мг/кг и 10 мг/кг два раза в сутки и 25 мг/кг один раз в сутки и один раз в 2 суток, и она представлена на фиг. 20. Дозирование начинали на 11 сутки, когда объемы опухолей находились в диапазоне от 75 до 125 мм³. К концу периода дозирования на 25 сутки обрабатываемая носителем группа достигала среднего объема 2132±182 мм³. На последние сутки у всех животных в группе положительного контроля, которые получали рапамицин (4 мг/кг, один раз в 3 суток), выявляли значительно ($p<0,001$) меньшие опухоли по сравнению с носителем. Наблюдали значительное ($p<0,001$) ингибирование роста опухоли для соединения 1 при 5 мг/кг (два раза в сутки), 10 мг/кг (два раза в сутки) и 25 мг/кг (один раз в сутки и один раз в 2 суток). При схеме дозирования два раза в

сутки ингибирование роста опухоли находилось в соответствии с эффектом дозы, что заключалось в том, что повышение дозы приводило к повышенному ингибированию роста опухоли. Минимальная доза, необходимая для получения >65% уменьшения объема опухоли по сравнению с контролем носителем, составляла 25 мг/кг один раз в сутки. Наблюдали приблизительно 50% уменьшение объема опухоли при уровне дозирования 10 мг/кг два раза в сутки. Наблюдали потерю массы тела для групп дозирования 10 мг/кг два раза в сутки (16,9%) и 25 мг/кг один раз в сутки (14%). Не наблюдали значительных изменений массы тела в какой-либо другой группе. Исследования демонстрируют, что обработка соединением 1 значительно ингибирует рост колоректальной опухоли НСТ-116 дозозависимым и зависящим от схемы дозирования образом.

5.2 КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

5.2.1 Мультицентровое открытое исследование 1/2 фазы по подбору дозы для оценки безопасности, переносимости, фармакокинетики и предварительной эффективности соединения 1, вводимого перорально индивидуумам с солидными опухолями на поздней стадии, неходжкинской лимфомой или множественной миеломой

[0511] Соединение 1 вводят перорально индивидуумам с солидными опухолями, неходжкинской лимфомой или множественной миеломой. Исследование планируют в виде испытания 1/2 фазы, состоящего из двух частей: повышения дозы (часть А) и оптимизации дозы (часть В).

[0512] Соединение 1 вводят перорально для определения безопасной и переносимой дозы и для определения непереносимой дозы (NTD) и максимальной переносимой дозы (MTD).

[0513] Оценки включают степень ингибирования фосфорилирования S6RP (Ser235/236 и/или Ser240/244) и/или 4EB-P1 (Thr37/46) для активности mTORC1 и AKT (Ser473) и/или других релевантных биомаркеров активности mTORC2 в образцах периферической крови и биопсиях опухоли после лечения соединением 1 и степень эффективности соединения 1.

[0514] Исследуемая популяция состоит из мужчин и женщин в

возрасте 18 лет или старше NHL, MM, нейроэндокринными опухолями на поздней стадии развития (последние также включают индивидуумов в возрасте 12 лет или старше) или неоперабельными солидными опухолями на поздней стадии, включая индивидуумов, у которых отмечали прогрессирование (или которые неспособны переносить) при стандартной терапии или для которых не существует стандартной противоопухолевой терапии.

[0515] Для обеих частей повышения дозы и оптимизации дозы этого протокола критерии включения представляют собой: (1) понятый и добровольно подписанный документ информированного согласия до проведения любых связанных с исследованием оценок/процедур; (2) мужчины и женщины в возрасте 18 лет или старше с гистологически или цитологически подтвержденной NHL, MM на поздней стадии или неоперабельными солидными опухолями на поздней стадии, включая индивидуумов, у которых отмечали прогрессирование (или которые неспособны переносить) при стандартной противоопухолевой терапии или для которых не существует стандартной противоопухолевой терапии; (3) оценки общего состояния согласно Восточной объединенной онкологической группе (ECOG) PS 0 или 1 для индивидуумов с солидными опухолями и 0-2 для гематологических злокачественных новообразований; (4) индивидуумы должны иметь следующие данные лабораторных анализов: абсолютное число нейтрофилов (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин (Hgb) ≥ 9 г/дл, тромбоциты (plt) $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$, калий в пределах нормы или корректируемый добавками, AST/SGOT и ALT/SGPT $\leq 2,5 \times$ верхняя граница нормы (ULN) или $\leq 5,0 \times \text{ULN}$ при наличии опухоли печени, сывороточный билирубин $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ или $\leq 2 \times \text{ULN}$ при наличии опухоли печени, сывороточный креатинин $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ или 24-часовой клиренс ≥ 50 мл/мин, отрицательный тест на беременность сыворотки или мочи в течение 48 часов до начала исследуемого вида лечения у женщин детородного возраста, и (5) способность соблюдать схему визитов исследования и другие требования протокола.

[0516] Для части оптимизации дозы (части В) этого протокола критерии включения представляют собой: (1) получение

фиксированных в формалине, погруженных в парафин (FFPE) архивных образцов опухолевой ткани в виде блоков опухоли или нарезанных на срезы/приготовленных препаратов для анализа мутации генов и/или анализа ИНС биомаркеров для всех опухолей за исключением ММ. Только в исключительных случаях для других типов опухолей спонсор может давать согласие на отказ от исключения; (2) Достаточный скрининг биопсии для генной мутации и/или ИНС анализа биомаркеров для доступных опухолей для всех опухолей за исключением NSCLC и NET (необязательно) и GBM; (3) Гистологически подтвержденные опухоли следующих ниже типов, все с измеряемым заболеванием. Конкретные для типов критерии представляют собой в дополнение к указанным выше критериям или вместо них, где они применимы: (а) мультиформную глиобластому (GBM) или глиосаркому, за исключением олигоастроцитомы IV степени ВОЗ (для которой ранее проводили лечение, включая облучение и/или химиотерапию, где облучение завершали >12 недель до 1 суток; запланированная "спасительная" хирургическая резекция опухоли на сутки 15±7 суток, для которой предполагают удаление ≥200 мг опухолевой ткани; отсутствие введенного ранее или запланированного имплантата Gliadel® wafer, за исключением тех случаев, когда область оценки и планируемая резекция находится вне области, в которой ранее проводили имплантацию; отсутствие интерстициальной брахитерапии или стереотаксической радиохирургии, за исключением тех случаев, когда область оценки и планируемая резекция находится вне области, для которой ранее проводили лечение; отсутствие содержащих фермент противоэпилептических лекарственных средств (EIAED), таких как карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал или примидон, за 14 суток до суток 1; способность подвергаться повторным сканированиям магнитно-резонансной томографии (МРТ); возможность получения соответствующего архивного образца вещества опухоли FFPE (для биомаркеров PD); (b) печеночно-клеточную карциному (НСС) (подсчет тромбоцитов $\geq 60 \times 10^9/\text{л}$ при наличии портальной гипертензии; классификация по Чайльду-Пью менее чем 10 (т.е. функционирование печени класса В печень или лучше); по меньшей

мере 4 недели после последней дозы α -интерферона и/или рибавирина; по меньшей мере 4 недели после вводимой ранее чрескожной инъекции этанола, радиочастотной абляции, трансартериальной эмболизации или криотерапии с документированием прогрессирования или рецидива заболевания); (с) желудочно-кишечную нейроэндокринную опухоль (NET), не относящуюся к поджелудочной железе, (местно неоперабельную или умеренно метастатическую, или хорошо дифференцированную, низкой (степени 1) или средней (степени 2) степени злокачественности, не относящуюся к поджелудочной железе NET кишечного происхождения или неизвестной первичной; исключают панкреатическую, бронхиальную и другую NET с происхождением в органах выше диафрагмы (например, гортани, глотки, щитовидной железы), феохромоцитомы, параганглиомы, аденокарциному и карциноидные опухоли из бокаловидных клеток и слабодифференцированные, с высокой степенью злокачественности (например, мелкоклеточные или крупноклеточные); индивидуумов в возрасте 12 лет или старше; включают симптоматические гормонально-активные или неактивные опухоли; необходима сопутствующая терапия аналогами (индивидуум должен получать стабильную дозу в течение по меньшей мере двух месяцев с документированным прогрессирующим заболеванием на терапии); рентгенологическое подтверждение прогрессирования заболевания в течение 12 месяцев до цикла 1, 1 сутки; отсутствие направленной на рецептор терапии с радиоактивной меткой в течение 3 месяцев до цикла 1, 1 сутки; отсутствие направленной на печень терапии с течение 4 недель до цикла 1, 1 сутки, за исключением случаев, когда существует очаг измеряемого заболевания отличный от очага, для которого проводят лечение; в этой когорте скрининг и биопсия опухолей во время исследования являются необязательными; следует проводить сбор архивных образцов опухоли, но необязательно в этой когорте); (d) гормональный рецептор-положительный рак молочной железы (HRPBC) (неоперабельную местнораспространенную или метастатическую карциному молочной железы; ER-позитивную и HER2/neu-отрицательную (0 или 1+) опухоль; измеряемое заболевание

согласно RECIST v1.1; необходимо получение по меньшей мере одной до линии гормональной терапии или по меньшей мере одного года терапии на основе ароматазы в сочетании со вспомогательными средствами, или шесть месяцев терапии ингибиторами ароматазы для метастатического заболевания; в стабильных дозах допустимы бисфосфонаты или деносумаб; когорту можно увеличивать для включения как минимум 5 индивидуумов, каждый с опухолями, содержащими мутации PIK3CA; (e) множественную миелому (ММ) (измеряемые уровни миеломного парапротеина в сыворотке ($>0,5$ г/дл) или моче ($>0,2$ г выделившегося за 24-часа собранного образца); абсолютное число нейтрофилов (ANC) $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$; тромбоциты (plt) $\geq 60 \times 10^9/\text{л}$ у индивидуумов, у которых $<50\%$ мононуклеарных клеток костного мозга представляют собой плазматические клетки, или $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$ у индивидуумов, у которых $\geq 50\%$ мононуклеарных клеток костного мозга представляют собой плазматические клетки); (f) диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL) (гистологически подтвержденную диффузную В-крупноклеточную неходжкинскую лимфому; тромбоциты (plt) $\geq 60 \times 10^9/\text{л}$ для индивидуумов, у которых $<50\%$ мононуклеарных клеток костного мозга представляют собой лимфомные клетки, или $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$ для индивидуумов, у которых $>50\%$ мононуклеарных клеток костного мозга представляют собой лимфомные клетки; по меньшей мере 4 недели от последней дозы терапевтических глюкокортикостероидов; допустимы заместительные дозы глюкокортикостероидов при надпочечниковой недостаточности (до эквивалентного количества 10 мг ежедневно преднизона)).

[0517] Для обеих частей повышения дозы и оптимизации дозы этого протокола критерии исключения представляют собой: (1) манифестирующие метастазы в центральной нервной системе (за исключением GBM; допускаются индивидуумы с метастазами в головном мозге, которые ранее получали лечение и являются стабильными в течение 6 недель); (2) известный острый или хронический панкреатит; (3) индивидуумов с любой периферической нейропатией ≥ 2 степени СТСАЕ NCI; (4) индивидуумов с упорной диареей или синдромом пониженного всасывания ≥ 2 степени СТСАЕ

NCI, несмотря на лечение; (5) нарушенную сердечную функцию или клинически значимые заболевания сердца, включая любое из следующих ниже: LVEF<45%, как определено сканированием MUGA или ЭСНО, полную блокаду левой ножки предсердно-желудочкового пучка или бифасцикулярную блокаду, врожденный синдром удлинения интервала QT, хроническую или клинически значимую желудочковую аритмию или фибрилляцию предсердий, QTcF >460 миллисекунд на ЭКГ скрининге (среднее значение записей в трех повторениях), нестабильную стенокардию или инфаркт миокарда ≤ 3 месяцев до начала введения соединения 1, другое клинически значимое заболевание сердца, такое как застойная сердечная недостаточность, требующая лечения, или неконтролируемая гипертензия (артериальное давление $\geq 160/95$ мм рт.ст.); (6) индивидуумов с диабетом на активном лечении или индивидуумов с любым из следующих параметров: (a) уровень глюкозы в крови натощак ≥ 126 мг/дл (7,0 ммоль/л) или (b) HbA1c $\geq 6,5\%$; (7) другие конкурирующие тяжелые и/или неконтролируемые сопутствующие медицинские состояния (например, активная или неконтролируемая инфекция), которые могут вызывать неприемлемые риски безопасности или нарушать соблюдение протокола; (8) ≤ 5 периодов полувыведения или 4 недели перед системным направленным на злокачественную опухоль лечением или исследовательскими видами лечения, независимо от того, какой является короче, до начала введения исследуемого лекарственного средства, или тех, кто не восстановился от побочных эффектов такой терапии; (9) индивидуумов, которые претерпели полостную операцию за ≤ 2 недели до начала введения исследуемого лекарственного средства, или которые не восстановились от побочных эффектов такой терапии; (10) женщин, которые беременны или кормят грудью; взрослых репродуктивного возраста, не использующих две формы контроля рождаемости: (a) женщины, способные к деторождению, должны соглашаться использовать одновременно две подходящие формы способов контрацепции (один из них должен быть негормональным) от момента времени подписания информированного согласия до срока 28 суток после последней дозы соединения 1. Женщины, способные к деторождению,

определяемые как половозрелые женщины, которые не подвергались гистерэктомии или двусторонней овариэктомии, или которые не находились в состоянии естественной менопаузы (т.е. у которых полностью отсутствовала менструация) в течение по меньшей мере 24 последовательных месяцев; (b) мужчины (с партнерами, которые представляют собой женщин, способных к деторождению, должны соглашаться, что они и их партнеры используют по меньшей мере два эффективных способа контрацепции (включая один барьерный способ) при поддержании сексуальной активности с возможностью зачатия на всем протяжении исследования, и избегают зачатия в течение 28 суток после принятия последней дозы соединения 1; (11) индивидуумов с известной инфекцией ВИЧ; (12) известную хроническую инфекцию вирусом гепатита В или С (HBV/HCV), за исключением случаев сопутствующего заболевания у индивидуумов с НСС; (13) любое значимое медицинское состояние, отклонения от нормы в лабораторных анализах или психическую болезнь, которая препятствует индивидууму участвовать в исследовании; (14) любое состояние, включая наличие отклонений от нормы лабораторных анализов, которое подвергает индивидуума неприемлемому риску, если он/она собиралась участвовать в исследовании; (15) любое состояние, которое затрудняет возможность интерпретации данных исследования.

[0518] Для части оптимизации дозы (части В) этого протокола критерии исключения представляют собой: (1) сопутствующее активное второе злокачественно новообразование, от которого пациент получает терапию, за исключением немеланомного рака кожи или карциномы *in situ* шейки матки.

[0519] Соединение 1 поставляют в соответствующих дозировках (например, 2,5 мг, 10 мг и 20 мг), содержащих только активный фармацевтический ингредиент в красновато-коричневых желатиновых капсулах для перорального введения. Не используют другие эксципиенты при получении капсул.

[0520] Соединение 1 вводят перорально по непрерывной схеме один раз в сутки без перерывов между циклами. Доза 7,5 мг/сутки соединения 1 в этом протоколе представляет собой начальную дозу. Каждую дозу принимают по утрам, где индивидуум

воздерживается от пищи в течение ночи (минимально 6 часов). Потребление пищи откладывают по меньшей мере на один час после дозирования на сутки приема соединения 1 дома. На сутки визита в клинику соединение 1 вводят в клинике после проведения любых тестов перед приемом препарата. Пищу принимают после проведения всех тестов натощак, но в любом случае не ранее чем через 60 минут после дозирования (3 часа после дозирования на 8 сутки). В случае, когда причиняющие беспокойство симптомы GI, усталость или другие симптомы сохраняются после окончания цикла 1, дозирование можно переносить на конец суток, при условии, что индивидиум может сохранять перерыв по меньшей мере в 3 часа между последним приемом пищи и введением соединения 1. Соединение 1 можно принимать позже в срок до 12 часов, если дозирование отложили на одни сутки; в противном случае дозирование в эти сутки необходимо отменить.

[0521] В части А индивидиумы получают однократные и многократные возрастающие уровни дозирования соединения 1 для измерения фармакокинетики (PK) и идентификации максимальной переносимой дозы (MTD). Для определения начальной токсичности используют модифицированный план ускоренного титрования (Simon R., Freidlin B., Rubinstein L. et al., Accelerated Titration Designs for Phase I Clinical. Trials in Oncology, Journal of the National Cancer Institute, (1997) Vol. 89, No. 15.). Во время ускоренного курса начальные когорты из одного индивидиума получают соединение 1 с шагом повышения дозы 100% до первого случая 2 степени или более высокой степени токсичности первого курса, в этот момент часть ускоренного повышения дозы завершают, и эту конкретную когорту увеличивают до 6 индивидиумов. Затем для определения непереносимой дозы (NTD) и MTD начинают стандартную повышающую схему дозирования с шагом повышения дозы приблизительно 50% и 6 индивидиумами в когорте. Также можно оценивать меньший шаг повышения дозы и дополнительных индивидиумов в когорте дозирования.

[0522] Предполагают, что доза является непереносимой, если 2 оцениваемых индивидиума в когорте дозирования испытывают ограничивающую дозу токсичность (DLT). Когда NTD определена,

повышение дозы прекращают. MTD определяют как тестируемую последнюю дозу ниже NTD с 0 или 1 из 6 оцениваемых индивидуумов, испытывающих DLT во время цикла 1. Для более точного определения MTD необходимой может являться промежуточная доза (т.е. доза между NTD и последним уровнем дозирования до NTD) или дополнительные индивидуумы в любой когорте дозирования.

[0523] В части В индивидуумы могут начинать принимать соединение 1 при MTD и/или более низком уровне дозирования в зависимости от данных о безопасности, PK и PD из части А. Приблизительно 150 индивидуумов подвергаются лечению и оценки в отношении безопасности и предварительной противоопухолевой активности после каждого двух циклов терапии. Типы опухолей включают немелкоклеточный рак легких (NSCLC), мультиформную глиобластому (GBM), печеночно-клеточную карциному (HCC), желудочно-кишечную нейроэндокринную опухоль, не относящуюся к поджелудочной железе (NET), диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), множественную миелому (MM) и гормональный рецептор-положительный рак молочной железы (HRPBC). В каждый тип опухоли включают до 20 индивидуумов.

[0524] Во время первого цикла только в части А индивидууму вводят однократную дозу соединения 1 (сутки -1) с последующим наблюдением в течение 48 часов и периодом взятия проб для PK с последующим на сутки 1 ежесуточным непрерывным дозированием в течение 28 суток (цикл 1=30 суток). В последующих циклах части А индивидуумы получают лечение в течение циклов длительностью 28 суток с непрерывным дозированием от 1 до 28 суток. В части В индивидуумы получают непрерывное дозирование в течение 28 суток от начала, отсутствует начальный период наблюдения в течение 48 часов или сбор образцов для PK.

[0525] Терапию можно прерывать, если наблюдают признаки прогрессирования заболевания, но индивидуумы могут продолжать получать соединение 1 при условии, что исследователь считает, что они получают положительный результат от лечения. Терапию прерывают, если существует неприемлемая токсичность, или если индивидуум решает выйти из исследования.

[0526] Когда показано снижение дозы, выбирают следующий более низкий уровень дозирования. Допустимыми являются два снижения дозы. Для начального уровня дозирования (7,5 мг) в части А снижение дозы проводят с шагом 2,5 мг. В части В начальный уровень дозирования составляет 45 мг один раз в сутки, допускают снижение дозы до 30 мг и 15 мг один раз в сутки. Если какой-либо индивидуум продолжает испытывать неприемлемую токсичность после 2 снижений дозы в части А, введение соединения 1 окончательно прекращают. В части В индивидуумам можно снижать дозу до 2 уровней (т.е. до 15 мг) и вновь повышать, если это клинически приемлемо; допустимы последующие снижения дозы, в случае повторяющейся токсичности, но при таких обстоятельствах повторное повышение дозы является не допустимым.

[0527] Индивидуумов оценивают в отношении эффективности каждые 2 цикла до 6 цикла и каждые 3 цикла в дальнейшем. Первичная переменная эффективности представляет собой ответ. Во время скрининга проводят оценки опухолей, включая сканирование (СТ, МРТ и/или PET) грудной клетки и брюшной полости и других отделов при необходимости. Индивидуумам с очагами в головном мозге также проводят сканирование головного мозга при скрининге и во время последующих оценок опухоли. После скрининга проводят оценки опухоли (для всех опухолей за исключением множественной миеломы) по окончании циклов 2, 4 и 6 (т.е. на циклы 3, 5 и 7/сутки 1 ± 7 суток), а затем каждые 3 месяца в дальнейшем (например, цикл 10 и 13/сутки 1 ± 7 суток). Оценки опухоли (для множественной миеломы и только NHL/DLBCL с известным или предполагаемым поражением костного мозга) (аспирация и биопсия костного мозга, с анализом биомаркеров PD, цитогенетическим анализом, если при скрининге они являлись аномальными) проводят только по окончании циклов 4, 8, 12 и 16 (т.е. на циклы 5, 9, 13 и 17/сутки 1 ± 7 суток). Цитогенетические анализы не требуется повторять, если они являлись нормальными при скрининге. Ответ опухоли основан на критериях оценки ответа солидных опухолей (RECIST 1.1), международных экспертных критериях (IWC) для NHL/DLBCL или международных единых критериев ответа для

множественной миеломы (IURC) и RANO для GBM с использованием пострезекционного МРТ-сканирования в качестве фонового уровня. Учитывая трудность в оценке ответа опухоли после "спасительной хирургической операции", первичная конечная точка эффективности для GBM представляет собой отношение индивидуумов без прогрессирования на 6 месяц от суток 1 к индивидуумам с оцениваемой эффективностью в типе GBM. Индивидуумов оценивают в отношении ответа опухоли по окончании 2, 4, 6 и т.д. Исследователь обеспечивает описательный анализ подтверждений противоопухолевой активности на основании клинических и рентгенологических оценок, которые включают оценку целевого очага, нецелевого очага, новых очагов и общий ответ.

[0528] Представляющая интерес переменная эффективности для части А представляет собой лучший общий ответ. Другие переменные предварительной эффективности суммируют с использованием табличных данных частот для категориальных переменных или описательной статистики для непрерывных переменных.

[0529] Для части В подлежащие анализу переменные эффективности включают ответ опухоли в конце лечения, соотношение индивидуумов, оставшихся в живых и без прогрессирования заболевания, и продолжительность ответа. Переменные эффективности полностью готовы, когда последнего индивидуума из группы или когорты оценки исключают из исследования или завершают 6 циклов.

[0530] Коэффициенты выживаемости без прогрессирования заболеваемости вычисляют с использованием оценок Каплана-Мейера. Также описывают продолжительность ответа у индивидуумов, которые отвечают, с использованием конкретных критериев оценки. В зависимости от типа опухоли предоставляют двусторонний 90% CI частоты ответов и частоты PFS в момент времени каждой запланированной оценки ответа (т.е. циклы 2, 4, 6 и т.д.).

[0531] Другие переменные предварительной эффективности, включая общее состояние ECOG, СТС и результаты PET, суммируют с использованием табличных данных частот для категориальных

переменных или описательной статистики для непрерывных переменных.

[0532] Исследуемые параметры включают ингибирование биомаркеров mTOR в крови и опухоли, гистопатологический ответ, корреляции с фармакогенными результатами и процентом ингибирования фосфо-AKT (Ser473), фосфо-S6RP (Ser235/236 и/или Ser240/244), фосфо-4EB-P1 (Thr37/46) и/или других подходящих биомаркеров в образцах периферической крови и опухоли, нежелательные явления и клинический исход. В это исследование включают измерения показателей фармакодинамики (PD) для оценки целевого ингибирования сигнальных путей mTORC1 и mTORC2, последствий такого ингибирования и взаимосвязи PK/PD. В частях А и В анализ биомаркеров включает измерение фосфо-AKT (mTORC2) в белковых лизатах, получаемых из выделенных тромбоцитов. Уровни фосфо-4EB-P1 и фосфо-S6RP (mTORC1) и фосфо-AKT (mTORC2) измеряют на проточной цитометрии с использованием образцов цельной крови. Аналогично, в частях А и В измеряют фосфо-AKT, фосфо-4EB-P1, фосфо-S6, Ki67 и/или другие подходящие маркеры для оценки активности соединения 1 в серийных биопсиях опухоли у индивидуумов по возможности с доступным заболеванием. Изменения каждого биомаркера определяют, сравнивая уровни биомаркеров в образцах до лечения и после него, и по возможности устанавливают корреляцию этих уровней с концентрацией лекарственного средства в крови и ткани, если они доступны, и ответами опухолей в течение длительного периода времени. Полное подробное описание всех статистических анализов и моделирований таких исходов описаны в плане статистического анализа и заключительным отчете по исследованию.

[0533] Переменные безопасности для этого исследования представляют собой нежелательные явления, клинические лабораторные переменные, ЭКГ в 12-ти отведениях (оцениваемые в центральной лаборатории), оценки LVEF, медицинские осмотры и показатели жизненно-важных функций. В части А решение об оценке более высокого уровня дозирования или о признании MTD принимает Комитет по рассмотрению вопросов безопасности (SRC) каждый раз, когда все данные о безопасности клинических и лабораторных

анализов для данной когорты являются доступным для рассмотрения. SRC также определяет дозу, дозирование или план, подходящий для части В. Во время части В SRC продолжает регулярно анализировать данные о безопасности и выдает рекомендации о продолжительности исследования при необходимости.

[0534] В определенных вариантах осуществления у пациентов, к которым применяют клинический протокол, предоставленный в настоящем описании, выявляют положительный ответ опухоли, такой как ингибирование роста опухоли или уменьшение размера опухоли. В определенных вариантах осуществления у пациентов, к которым применяют клинический протокол, предоставленный в настоящем описании, выявляют улучшение состояния очагов в головном мозге, такое как уменьшение числа и размера. В определенных вариантах осуществления у пациентов, к которым применяют клинический протокол, предоставленный в настоящем описании, обеспечивают критерии оценки ответа солидных опухолей (RECIST 1.1) полного ответа, частичного ответа или стабильного заболевания. В определенных вариантах осуществления у пациентов, к которым применяют клинический протокол, предоставленный в настоящем описании, предотвращают критерии оценки ответа солидных опухолей (RECIST 1.1) прогрессирующего заболевания. В определенных вариантах осуществления у пациентов, к которым применяют клинический протокол, предоставленный в настоящем описании, выявляют улучшение международных экспертных критериев (IWC) или международных единых критериев ответа для множественной миеломы (IURC). В определенных вариантах осуществления у пациентов, к которым применяют клинический протокол, предоставленный в настоящем описании, выявляют улучшение критериев рабочей группы оценки ответа для нейроонкологии (RANO). В определенных вариантах осуществления у пациентов, к которым применяют клинический протокол, предоставленный в настоящем описании, выявляют улучшение общего статуса ECOG или результатов PET.

[0535] **Измерения биомаркеров сигнального пути TOR в цельной крови.** Образцы крови, получаемые из мест проведения

клинического исследования, разделяли на аликвоты в 96-луночный планшет с глубоким дном в лунках и оставляли в течение 1 часа при 37°C. Образцы стимулировали антителом против IgD и LPS в течение 15 минут при 37°C. Эритроциты лизировали и лейкоциты фиксировали буфером Lyse/Fix BD при соотношении 15:1 буфера к крови в течение 10 минут при 37°C. Планшеты центрифугировали, аспирировали и добавляли 1 мл ледяного метанола к лункам, содержащим фиксированные лейкоциты, чтобы пермеабиллизировать клетки для внутриклеточного окрашивания. Планшеты хранили в течение ночи при -80°C. Планшеты размораживали, центрифугировали, аспирировали и дважды промывали PBS+0,5% BSA. Клетки окрашивали антителами, специфическими к поверхностным маркерам CD3, CD14 и CD19 и к маркерам сигнального пути mTOR, включая фосфо-S6 (S235/236), p4EBP1 (T37/46) и фосфо-AKT (S473). Клетки дважды отмывали PBS и фиксировали 1,6% PFA.

[0536] Анализ образцов: Образцы анализировали на цитометре с возможностью регистрации 8 цветов. При анализе образца во многих точках считывали данные контрольных лунок с многоцветными частицами с 8 пиками излучения (Spherotech Libertyville, IL). Для каждого маркера вычисляли среднюю интенсивность флуоресценции (MFI) на основании уровней интенсивности флуоресценции в Т-клетках, В-клетках и моноцитах. MFI нормализовали с использованием многоцветных частиц с 8 пиками излучения и представляли в виде ERF (эквивалентные числа эталонных флуорофоров). ERF рассчитывали из MFI с использованием линейного регрессионного преобразования, проводимого на двойной логарифмической шкале с использованием многоцветных калибровочных частиц с 8 интенсивностями по 8 цветам. Для каждого пациента определяли процент изменения от исходного уровня для фосфо-S6, p4EBP1 и фосфо-AKT в стимулированных и нестимулированных Т-клетках, В-клетках и моноцитах. Исходная величина представляла собой среднее двух визитов (скрининга и цикла 1/сутки -1 при 0 часов перед дозированием), по мере доступности.

[0537] **Часть А: Результаты ускоренного повышения дозы.** Для 28 индивидуумов проводили лечение при 5 уровнях дозирования:

7,5 (n=1), 15 (n=2), 30 (n=9), 45 (n=7) и 60 мг (n=8). Исходные характеристики являлись характерными для онкологических испытаний 1 фазы. Хотя ECOG 2 являлась пониженной, >95% индивидуумов имели ECOG 0 или 1. В исследование включали различные типы опухолей с наибольшим преобладанием CRC, рака молочной железы и рака поджелудочной железы. Половина пациентов ранее получала более 3 видов терапии (см. фиг. 21).

[0538] Оценивали пять уровней дозирования. Впервые связанную со 2 степенью токсичность наблюдали на 3-ем уровне дозирования (30 мг) и в дальнейшем когорты увеличивали как минимум до 6 индивидуумов с 50% шагом повышения дозы. Дополнительных индивидуумов обратно включали во все когорты за исключением уровня дозирования 1. Гипергликемию 3 степени описывали как DLT при 30 мг и сыпь 3 степени как DLT при 45 мг. В результате этого модифицировали критерии DLT протокола, чтобы обеспечивать возможность лечения сыпи и гипергликемии до того, как расценивать эти события как DLT у последующих пациентов. Усталость и воспаление слизистой оболочки описывали как DLT при 60 мг и эту дозу расценивали как NTD; MTD определяли как равную 45 мг один раз в сутки, и она являлась дозой, которую принимали в дальнейшем в части В. (см. фиг. 22)

[0539] Наиболее часто встречающиеся связанные с соединением 1 события (>20%), а также все связанные со степенью 3/4 события представлены на фиг. 22. Усталость, токсичность GI (включая воспаление слизистой оболочки/стоматит), гипергликемия, сыпь и артралгия представляли собой наиболее часто встречающиеся события. Возникал один случай интерстициального пневмонита 3 степени, требующий госпитализации. Дозирование соединения 1 сохраняли, и пневмонит поддавался лечению стероидами. Максимальная переносимая доза (MTD) составляла 45 мг один раз в сутки. (см. фиг. 23).

[0540] Наиболее часто описывали гипергликемию с началом, как правило, приходившимся на время 1 цикла. Гипергликемия была ассоциирована с повышением инсулина и с-пептида (фиг. 24) и являлась дозозависимой. В начале испытания проводили ежедневный мониторинг уровня глюкозы при взятии крови из

пальца с быстрым введением метформина и/или инсулина при первом возникновении гипергликемии. Гипергликемия, как правило, поддавалась лечению, и пациенты были способны продолжать лечение соединением 1 при аналогичной или сниженной дозе.

[0541] Наблюдали пропорциональную дозу концентрацию лекарственного средства, хотя существовал очень высокий уровень вариабельности концентрации между индивидуумами. При уровнях дозирования 30 мг и выше на основании доклинических моделей ксенотрансплантатов предполагают, что концентрации, превышающие уровни, обеспечивают >50% ингибирование сигнальных путей TORC1 (фосфо-S6) и TORC2 (фосфо-AKT) по меньшей мере в течение 8 часов после дозирования. Наблюдали только минимальное накопление лекарственного средства через 15 суток после дозирования. Наблюдали дозозависимую концентрацию с конечным периодом полувыведения от 4 до 8 часов (средняя равновесная C_{max} 485 нг/мл, AUC_{0-24} 2371 нг×час/мл при 45 мг) (см. фиг. 25).

[0542] В образцах крови наблюдали ингибирование биомаркеров сигнального пути TOR с использованием стимуляционного анализа (фиг. 26). Ингибирование TORC1 наблюдали посредством измерения изменений фосфо-4EBP1 и фосфо-S6 и TORC2 фосфо-Akt. Данные получали после первого дозирования соединения 1, и моменты времени получения образцов представляли собой перед дозированием, 1, 5, 3 и 5 часов после дозирования. Ингибирование биомаркеров наблюдали в В-клетках, Т-клетках, и моноцитах и для демонстрации выбирали тип клеток с наиболее последовательными результатами. Соответствующее ингибирование обоих биомаркеров TORC1 и TORC2 наблюдали до 5 часов после дозирования соединения 1 в дозах 30 мг и выше, т.к. теоретически рассчитано на основании доклинического моделирования и получаемых концентраций у человека. Как правило, ингибирование маркера TORC1, фосфо-S6 являлось более полным и продолжительным, чем у маркера фосфо-4EBP1. Ингибирование фосфо-Akt подтверждало активность соединения 1, направленную против сигнальных путей TORC2, и отличает это средство от рапалогов, которые представляют собой

преимущественно ингибиторы TORC1, и для которых было продемонстрировано, что они инициируют обратную положительную регуляцию фосфо-Akt. Анализ PK/PD демонстрировал дозозависимую взаимосвязь концентрации соединения 1 и ингибирования mTOR-киназы.

[0543] У пятнадцати индивидуумов демонстрировали ответы целевых очагов в стабильном диапазоне (см. фиг. 28), где для 1 индивидуума с раком молочной железы выявляли более чем 30% регрессию целевых очагов (см. фиг. 27). 2 индивидуума с наибольшей регрессией опухоли страдали ER+раком молочной железы. Для одного индивидуума с раком молочной железы проводили более 11 циклов исследуемого лечения и демонстрировали подтвержденную PR, тогда как для второго индивидуума с ER+раком молочной железы проводили приблизительно 6 циклов исследуемого лечения и демонстрировали SD во время сканирования при первом повторном определении стадии (после 2 циклов лечения).

[0544] Уровень дозирования, продолжительность лечения и лучший общий ответ представлен на фиг. 29. Для одного индивидуума с раком молочной железы демонстрировали полную PR и проводили более 11 циклов исследуемого лечения. Для индивидуума проводили повышение дозы от 30 до 45 мг. Восемь индивидуумов имели стабильное заболевание во время сканирования при первом повторном определении их стадии (после 2 циклов лечения). Наибольшая продолжительность SD составляла 24 недели. Опухоли с SD включали NSCLC (2), молочной железы, рак слюнных желез, рак поджелудочной железы, аденокситозный рак, злокачественные опухоли надпочечников и колоректальный рак (CRC). SD наблюдали при дозах в диапазоне от 15 до 60 мг.

[0545] У индивидуума с ER+/Her2-раком молочной железы, у которого получали частичный ответ (см. фиг. 27) после по меньшей мере 11 месяцев и проведения более 11 циклов исследуемого лечения, демонстрировали 30% уменьшение целевых очагов при первом повторном определении стадии после 2 циклов терапии, демонстрировали дальнейшую регрессию в каждый момент времени последующего повторного определения стадия при

максимальном 50% уменьшении после 10 циклов терапии, а затем его исключали из исследования вследствие манифестации клинического прогрессирования в результате усугубления легочных симптомов во время 12-ого цикла. Продолжительность частичного ответа от первого сканирования при повторном определении стадии до последнего сканирования составляла 220 суток (7,2 месяцев или 7,9 циклов), и продолжительность частичного ответа от первого сканирования при повторном определении стадии до последнего дозирования составляла 271 суток (8,9 месяцев или 9,7 циклов). Период времени до прогрессирования от первой дозы до последнего сканирования составлял 277 суток (9,1 месяцев или 9,9 циклов), и период времени до прогрессирования от первой дозы до последней дозы составляло 328 суток (10,8 месяцев или 11,7 циклов).

[0546] Соединение 1 являлось хорошо переносимым с токсичностями, сравнимыми с другими лекарственными средствами, направленными на эти сигнальные пути. Наблюдали проявления ингибирования сигнальных путей TORC1/TORC2, а также предварительные признаки противоопухолевой активности, включая частичный ответ и стабильное заболевание, описанные выше. Увеличение когорт в выбранных гематологических и солидных опухолях обеспечивает оценку соединения 1 при MTD 45 мг один раз в сутки.

[0547] **Часть В: Результаты повышения дозы** (на основании результатов от 20 сентября, 2012 года).

[0548] **Ингибирование биомаркеров сигнального пути TOR:** Во всех когортах наблюдали ингибирование TORC1 и TORC2 в крови, как измерено по ингибированию образования фосфо-Akt и фосфо-4EPB1 при измерении на исходном уровне (среднее значение скрининга и цикла 1/сутки 1 (t=0 часов) и на цикле 1/сутки 1 (t=1,5 часа после дозирования) и в цикле 1/сутки 15 (t=0 часов и 1,5 часа). Данные анализировали посредством парного t-критерия и получали значение $P < 0,001$ при сравнении исходного уровня и цикла 1/сутки 1 (t=1,5 часа после дозирования) и между циклом 1/сутки 15 (t=0 часов) и циклом 1/сутки 15 (t=1,5 часа).

[0549] **Пациенты с NSCLC:** у большинства пациентов наблюдали

ингибирование TORC1 (как измерено по проценту изменения от исходного уровня для p4EPB1) и ингибирование TORC2 (как измерено по проценту изменения от исходного уровня для фосфо-Akt/tAkt). У пациентов с NSCLC наблюдали ясные признаки клинической активности. У 17 оцениваемых пациентов наблюдали наибольшие ответы целевых очагов до 35% уменьшения, где 11 пациентов соответствовали по меньшей мере стабильному заболеванию и 1 пациент соответствовал критериям частичного ответа RECIST 1.1. Для четырех пациентов проводили по меньшей мере 6 циклов исследуемого лечения, и один пациент остается на исследуемом лекарственном средстве после 11 циклов.

[0550] **Пациенты с НСС:** у большинства пациентов наблюдали ингибирование TORC1 (как измерено по проценту изменения от исходного уровня для p4EPB1) и ингибирование TORC2 (как измерено по проценту изменения от исходного уровня для фосфо-Akt/tAkt). У пациентов с НСС наблюдали некоторые признаки клинической активности. У 14 оцениваемых пациентов наблюдали наибольшие ответы целевых очагов до 47% уменьшения, где 5 пациентов соответствовали по меньшей мере стабильному заболеванию, и 2 пациента соответствовали критериям RECIST 1.1 частичного ответа. Для восьми пациентов проводили по меньшей мере 4 цикла исследовательского лечения.

[0551] **Пациенты с DLBCL:** у первого анализируемого пациента наблюдали ингибирование TORC1 (как измерено по проценту изменения от исходного уровня для фосфо-4EPB1) и ингибирование TORC2 (как измерено по проценту изменения от исходного уровня для фосфо-Akt). У пациентов с DLBCL наблюдали некоторые признаки клинической активности. У 11 оцениваемых пациентов наблюдали наибольшие ответы целевых очагов до 75% уменьшения, где 1 пациент соответствовал по меньшей мере стабильному заболеванию, и 2 пациента соответствовали критериям RECIST 1.1 частичного ответа. Для большинства индивидуумов, для которых проводили лечение, оценки повторного определения стадии опухоли находятся на рассмотрении. Девять пациентов остаются на исследуемом лекарственном средстве и продолжают получать до 6 циклов.

[0552] **Пациенты с GBM:** у большинства пациентов наблюдали ингибирование TORC1 (как измерено по проценту изменения от исходного уровня для фосфо-4EPB1) и ингибирование TORC2 (как измерено по проценту изменения от исходного уровня для фосфо-Akt). У 10 оцениваемых пациентов с GBM не наблюдали признаков клинической активности, определяемой как выживаемость без прогрессирования в течение 6 месяцев.

[0553] **Пациенты с MM:** У 2 пациентов наблюдали ингибирование TORC1 (как измерено по проценту изменения от исходного уровня для фосфо-4EPB1) и ингибирование TORC2 (как измерено по проценту изменения от исходного уровня для фосфо-Akt). У пациентов с MM не наблюдали ответов опухоли. Из 11 оцениваемых пациентов ни один не соответствовал частичному ответу с использованием критериев IURCMM после 9 циклов лечения. Два пациента остаются на исследуемом лекарственном средстве после 9 циклов.

[0554] **Пациенты с NET:** У пациентов с NET наблюдали некоторые признаки клинической активности. Шесть пациентов при достаточном последующем наблюдении соответствовали критериям RECIST 1.1 стабильного заболевания. Тринадцать пациентов остаются на исследуемом лекарственном средстве и продолжают получать до 5 циклов. Предварительные признаки активности включают улучшения связанных с карциноидным синдромом симптомов у некоторых пациентов со стойкими исходными симптомами, снижение гормональных маркеров поджелудочной железы (хромогранина, гастрин, серотонин, глюкагон) у некоторых пациентов и уменьшение метаболической активности опухоли, как измерено посредством визуализации PET у большинства индивидуумов.

[0555] **Пациенты с раком молочной железы:** в фазе оптимизации пять индивидуумов начали прием исследуемого лекарственного средства. Собирают информацию о биомаркерах и ответе.

5.2.2 Мультицентровое открытое исследование фазы 1A/1B по подбору дозы для оценки безопасности, переносимости, фармакокинетики и предварительной эффективности соединения 2, вводимого перорально индивидуумам с мультиформной глиобластомой

или глиосаркомой

[0556] Соединение 2 вводят перорально индивидуумам с мультиформной глиобластомой или глиосаркомой. В этом исследовании оценивают безопасность и переносимость соединения 2 для людей, а также эффективность. Исследование проводят в двух частях: повышения дозы (часть А) и оптимизации дозы (часть В). Индивидуумов включают последовательно в часть А. Включение в часть В стратифицируют по типу опухоли.

[0557] Основные задачи этого исследования представляют собой: А. Определение безопасности и переносимости соединения 2 при введении перорально и определение NTD и MTD. В. Определение PK соединения 2. Дополнительные задачи этого исследования представляют собой: А. Оценку степени ингибирования фосфорилирования S6RP и/или 4E-BP1 для активности mTORC1 и АКТ и/или других подходящих биомаркеров активности mTORC2 в крови, коже и/или биопсиях/аспиратах опухоли по мере доступности до и во время лечения соединением 2. В. Оценку активности ДНК-PK в образцах кожи, облучаемых УФ-излучением и/или биопсиях/аспиратах опухоли с использованием фосфо-ДНК-PK S2056 и/или других подходящих биомаркеров путей повреждения ДНК до и во время введения соединения 2. С. Предоставление информации об эффективности соединения 2.

[0558] Соединение 2 доступно в четырех дозировках (0,25 мг, 1,0 мг, 5,0 мг и 10 мг), содержащихся в желатиновых капсулах, содержащих только активный фармацевтический ингредиент. Капсулы упаковывают во флаконы из полиэтилена повышенной плотности (HDPE), снабженные запечатываемыми пленками и полипропиленовым укупорочным средством, недоступным для открывания детьми.

[0559] Первичные конечные точки этого исследования представляют собой: а) следующие ниже конечные точки безопасности: DLT, NTD и MTD, оцениваемые с использованием критериев NCI CTCAE версия 4; b) конечные точки PK: C_{max} , AUC, t_{max} , $t_{1/2}$, CL/F, Vz/F и показатель накопления соединения 2. Вторичные конечные точки этого исследования представляют собой: а) ингибирование биомаркеров, определяемое по изменению уровней

фосфорилирования S6RP и/или 4E-BP1, и/или АКТ и/или других подходящих биомаркеров в крови, коже и/или биопсиях/аспиратах опухоли, по мере доступности; b) ингибирование индуцированной УФ-излучением активности ДНК-РК, определяемой по уровням фосфо-ДНК-РК и/или других подходящих биомаркеров в коже и/или биопсиях/аспиратах опухоли, по мере доступности; c) противоопухолевую эффективность, определяемую по частоте ответов каждого типа опухоли с использованием соответствующих типу опухоли критериев ответа.

[0560] В часть А, планируемую для определения начальной токсичности включают от 30 до 60 индивидуумов.

[0561] Часть В включает приблизительно 100 индивидуумов с предварительно установленными солидными опухолями на поздней стадии, такими как мультиформная глиобластома, для последующей оценки профиля безопасности соединения 2 и подтверждения информации об эффективности. Частоту ответов опухоли оценивают в зависимости от типа опухоли и уровня дозирования. Популяцию части В определяют по эффективности, наблюдаемой в части А и по данным из проходящих доклинических исследований.

[0562] Общий план исследования состоит из периода скрининга (от суток -28 до суток 1), периода лечения и оценки (от цикла в 28 суток один раз в сутки (и/или два раза в сутки) до прогрессирования опухоли, неприемлемой токсичности или решения индивидуума/лечащего врача прекратить введение соединения 2) и конца лечения и периода последующего наблюдения (конец лечебных процедур в течение 21 суток после последней дозы; последующее наблюдение в течение 28 суток после последней дозы для конечной оценки безопасности).

[0563] Индивидуумы начинают дозирование соединения 2 один раз в сутки или два раза в сутки (или по другой подходящей схеме лечения) на сутки 1 цикла 1 и получают ежесуточно лечение в течение циклов продолжительностью 28 суток. Можно прекращать прием соединения 2, когда наблюдают признаки прогрессирования опухоли, но индивидуумы могут продолжать получать исследуемое лекарственное средство при условии, что исследователь считает, что они получают пользу от этого. Введение соединения 2 можно

прекращать, когда наблюдают неприемлемую токсичность, или индивидиуум решает выйти из исследования.

[0564] Соединение 2 можно вводить перорально один раз или два раза в сутки (или при другом подходящем режиме дозирования) без перерывов между циклами. Каждую дозу один раз в сутки принимают по утрам по меньшей мере с 200 мл воды, где индивидиуум воздерживается от приема пищи в течение ночи (минимально 6 часов). Потребление пищи откладывают по меньшей мере на 90 минут после дозирования в сутки, когда соединение 2 принимают дома. На сутки визита в клинику утреннюю дозу соединения 2 вводят в клинике после проведения любых тестов пред дозированием. Пищу можно принимать после проведения всех тестов натошак, но ни в коем случае не ранее чем через 90 минут после дозирования (3 часов после дозирования на сутки 15). Для индивидиуумов, получающих соединение 2 один раз в сутки, в случае если причиняющие беспокойство связанные с GI симптомы, усталость или другие симптомы сохраняются к концу цикла 1, дозирование можно переносить на сутки при условии, что индивидиуум может сохранять перерыв в 3 часа между введением соединения 2 и последним приемом пищи и задержку в 90 минут до следующего приема пищи. Соединение 2 можно принимать позже в период до 12 часов, если дозирование откладывают на одни сутки, в ином случае дозу следует отменять.

[0565] Соединение 2 изначально можно вводить как схему лечения один раз в сутки.

[0566] Дозы вводят повышающим способом после достаточной проверки данных о безопасности более низких доз. Между повышениями дозы проходит как минимум 28 суток после введения первой дозы последнему индивидиууму. Для оценки начальной токсичности в каждой когорте включение отсрочивают таким образом, чтобы проходило как минимум 24 часа между сутками 1 цикла 1 для каждого индивидиуума.

[0567] Каждый цикл соединения 2 длится 28 суток и не существует перерыва между циклами. Индивидиуумов можно исключать, когда существуют подтверждения прогрессирования заболевания, но индивидиуумы могут продолжать принимать

соединение 2 при условии, что они получают положительный результат от лечения по усмотрению исследователя. Введение соединения 2 можно прекращать, когда наблюдают неприемлемую токсичность или если индивидуум решает выйти из исследования.

[0568] В части А когорты индивидуумов изначально получают один раз в сутки повышающиеся дозы соединения 2 для измерения PK и для определения MTD. В части А 0,5 мг один раз в сутки представляет собой начальную дозу соединения 2. Для оценки начальной токсичности используют модифицированный план с повышающимся титрованием (Simon R., Freidlin B., Rubinstein L. et al., Accelerated titration designs for Phase I clinical trials in oncology, J. Nat. Cane Institute, 1997, 89, (15): 1138-1147). Во время фазы повышения дозы исходные когорты из одного индивидуума получают соединение 2 с шагом повышения дозы 100% до первого случая первой токсичности цикла степени 2 или более высокой токсичности, для которой полагают, что она связана с лекарственным средством, в этот момент фазу повышения прекращают и эту конкретную когорту увеличивают в целом до 6 индивидуумов. Затем для определения NTD и MTD начинают стандартную схему дозирования для оптимизации дозы приблизительно с 50% шагом повышения дозы и 6 индивидуумами в когорте. Также при необходимости можно оценивать меньшие шаги повышения дозы и дополнительных индивидуумов в когорте дозирования в зависимости от токсичности, результатов PK/PD или результатов биопсии опухоли.

[0569] В зависимости от промежуточных результатов PK и PD от когорт начальной дозы в части А также оценивают режим дозирования два раза в сутки (BID). Его начинают в когортах из 6 индивидуумов при уровне общей суточной дозы, для которой уже показано, что она является переносимой, или ниже этого уровня, но разделенной на две равные дозы, вводимые отдельно с перерывом приблизительно 12 часов. В дальнейшем повышение дозы для когорт с дозированием один раз в сутки и два раза в сутки можно проводить независимо. Для оценки также можно рассматривать периодические схемы дозирования сравнимой или более низкой интенсивности дозы, чем непрерывное ежесуточное

дозирование.

[0570] Считают, то доза является непереносимой, если 2 или более из 6 оцениваемых индивидуумов испытывают DLT во время цикла 1. Когда NTD определена, повышение дозы можно прекращать. MTD определяют как последнюю тестируемую дозу ниже NTD, где 0 или 1 из 6 оцениваемых индивидуумов испытывают DLT во время цикла 1. Для более точного определения MTD необходимыми могут быть промежуточные дозы (т.е. доза между NTD и последним уровнем дозирования до NTD) или дополнительные индивидуумы в любой когорте дозирования, т.к. можно изменять схемы лечения, если поступающие результаты PK-PD подтверждают, что они могут являться подходящими.

[0571] В части В индивидуумы могут начинать прием соединения 2 по схеме лечения один раз в сутки или два раза в сутки при MTD и/или более низких уровнях дозирования на основании данных о безопасности, PK и PD из части А. В части В оценивают приблизительно 100 индивидуумов в отношении безопасности и противоопухолевой активности после каждого двух циклов терапии.

[0572] Всех индивидуумов, которые получают по меньшей мере одну дозу соединения 2, оценивают в отношении безопасности. В части А индивидуума, которого оценивают в отношении ограничивающей дозу токсичности (DLT) определяют как индивидуума, который в первые 28 суток после дозирования цикла 1 начинал (а) получать по меньшей мере 21 из запланированных 28 доз соединения 2 при дозе, определяемой в когорте, и для которой существуют достаточные данные оценки безопасности SRC, или (b) испытывал связанную с исследуемым лекарственным средством DLT. В когорте дозирования не заменяют ни одного индивидуума, для которого провели оценку. В части В индивидуум, у которого оценивали эффективность в отношении ответа опухоли, определяют как индивидуума, который получал по меньшей мере один цикл соединения 2, и для которого проводили оценку исходного уровня и по меньшей мере одну оценку эффективности после исходного уровня.

[0573] В частях А и В снижения дозы являются допустимыми

на любом цикле, включая цикл 1. Снижения доз, которые возникают в цикле 1 во время части А, составляют DLT, но индивидуумам позволяют продолжать принимать исследуемое лекарственное средство при сниженной дозе. Для оценки степени АЕ используют критерии общей терминологии Национального института онкологии США для оценки нежелательных явлений (NCI CTCAE) версия 4 2009 года.

[0574] В случаях, когда показано снижение дозы, выбирают следующий более низкий уровень дозирования по схеме один раз в сутки или два раза в сутки. Для снижения доз два раза в сутки ниже начальной дозы 10 мг два раза в сутки выбирают 8 мг два раза в сутки и 4 мг два раза в сутки. Допустимыми являются два снижения дозы. При модифицированном уровне(ях) дозирования можно проводить дополнительные оценки РК для характеристики профилей РК между индивидуумами с альтернативными дозами.

[0575] В части А в цикле недопустимым является повышение дозы между индивидуумами выше дозы, изначально назначенной индивидууму. Для индивидуумов, продолжающих принимать соединение 2 в цикле 1 можно повышать уровень дозирования при условии, что было продемонстрировано, что альтернативный уровень является хорошо переносимым по меньшей мере одной когортой других индивидуумов в этом исследовании. В таких случаях можно проводить дополнительные оценки РК при более высоком уровне дозирования. В части В не допустимым является повышение дозы выше MTD.

[0576] В дальнейшем проводят статистические анализы посредством исследования фазы, уровня дозирования, режима дозирования и когорты опухоли по мере необходимости или по мере возможности.

[0577] Определения популяции исследования представляют собой следующие: (а) популяцию всех индивидуумов, включенных в исследование (ITT) – все индивидуумы, которые принимали по меньшей мере одну дозу соединения 2; (b) популяцию для оценки безопасности – все индивидуумы, которые принимали по меньшей мере одну дозу соединения 2, которая является такой же как популяция ITT для этого исследования; (с) популяция для оценки

эффективности (ЕЕ) – все индивидуумы ITT, которые соответствуют критериям отбора, прошедшие по меньшей мере один цикл соединения 2, и имеют исходную оценку и по меньшей мере одну действующую оценку эффективности после исходного уровня.

[0578] Отбор индивидуумов прекращают, когда до 20 оцениваемых индивидуумов были включены в каждый тип опухоли и уровень дозирования/схему лечения. В целом в части В размеры образца не основаны на статистическом расчете, а на клинических эмпирических и практических рассматриваемых факторах, общепринято используемых для исследований фазы 1 такого рода.

[0579] Всех индивидуумов, оцениваемых в отношении эффективности на этапе части В, включают в анализ эффективности. Эффективность анализируют по каждому типу опухоли после того, как всех индивидуумов досрочно исключили из исследования, или они завершили 6 циклов. В зависимости от типа опухоли предоставляют двусторонние доверительные интервалы девяносто пять процентов. Предоставляют описание каждого отдельного случая всех индивидуумов, которые испытывали полный или частичный ответ во время этапа части А. На основании клинических, рентгенологических и биологических оценок эффективности предоставляют описательный анализ других подтверждений противоопухолевой активности.

[0580] Всех получавших лечение индивидуумов включают в анализ эффективности. Первичная переменная эффективности представляет собой ответы опухолей на основании оценки исследователя с использованием критериев RANO, с использованием МРТ сканирования после резекции в качестве исходного уровня. Учитывая трудность оценки ответов опухоли после "спасительной" хирургической операции, первичные конечные точки эффективности для GBM представляют собой соотношение индивидуумов без прогрессирования в течение 6 месяцев от суток 1 относительно индивидуумов, у которых оценивали эффективность, в типе GBM. Другие дополнительные переменные эффективности, включая оценки СТС, суммируют с использованием табличных данных частоты для категориальных переменных или описательной статистики для непрерывных переменных.

[0581] Для обеих частей повышения дозы и оптимизации дозы этого протокола критерии включения представляют собой: (a) понятый и добровольно подписанный документ информированного согласия до проведения любых связанных с исследованием оценок/процедур; (b) мужчины и женщины в возрасте 18 лет или старше с гистологически или цитологически подтвержденной мультиформной глиобластомой или глиосаркомой, включая индивидуумов, у которых отмечали прогрессирование (или которые неспособны переносить) при стандартной противоопухолевой терапии или для которых не существует стандартной противоопухолевой терапии; (c) согласие на скрининговые биопсии опухоли (необязательная в части А; обязательная в части В за исключением тех случаев, как указано для отдельных типов опухоли ниже); (d) PS ECOG 0 или 1; (e) следующие величины лабораторных анализов: (1) абсолютное число нейтрофилов (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$; (2) гемоглобин (Hgb) ≥ 9 г/дл; (3) тромбоциты (plt) $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$; (4) калий в пределах нормы или корректируемый добавками; (5) AST/SGOT и ALT/SGPT $\leq 2,5 \times$ верхняя граница нормы (ULN) или $\leq 5,0 \times \text{ULN}$ при наличии опухоли печени; (6) общий сывороточный билирубин $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ или $\leq 2 \times \text{ULN}$ при наличии опухоли печени; (7) сывороточный креатинин $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ или 24-часовой клиренс ≥ 50 мл/мин и (8) отрицательный тест на беременность сыворотки или мочи в течение 72 часов до начала исследуемого лечения у женщин детородного возраста, и (f) способность соблюдать схему визитов исследования и другие требования протокола.

[0582] Для части оптимизации (части В) этого протокола критерии включения представляют собой: (a) индивидуум согласен на восстановление фиксированных в формалине, погруженных в парафин (FFPE) архивных образцов опухолевой ткани виде блоков опухолей или в виде срезов/гистологических препаратов, и (b) гистологически подтвержденную мультиформную глиобластому или глиосаркому, за исключением олигоастроцитомы степени IV согласно ВОЗ (для которых ранее проводили лечение, включая облучение и/или химиотерапию, при облучении, проводимом >12

недель до суток 1; планируемая "спасительная" хирургическая резекция опухоли на сутки 15 ± 7 суток, для которой предполагают удаление ≥ 300 мг опухолевой ткани. Не требуется скрининг биопсий опухоли; отсутствие введенного ранее или запланированного имплантата Gliadel® wafer, за исключением тех случаев, когда область оценки и планируемая резекция находится вне области, в которой ранее проводили имплантацию; отсутствие интерстициальной брахитерапии или стереотаксической радиохирургии, за исключением тех случаев, когда область оценки и планируемая резекция находится вне области, для которой ранее проводили лечение; отсутствие содержащих фермент противосудорожных лекарственных средств (EIAED), таких как карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал или примидон, за 14 суток до суток 1; и способность подвергаться повторным сканированиям магнитно-резонансной томографии (МРТ).

[0583] Для обеих частей повышения дозы и оптимизации дозы этого протокола критерии исключения представляют собой: (a) симптоматические метастазы в центральной нервной системе; (b) известный острый или хронический панкреатит; (c) любую периферическую нейропатию ≥ 2 степени СТCAE NCI; (d) устойчивую диарею или синдром пониженного всасывания ≥ 2 степени СТCAE NCI, несмотря на медицинское лечение. Нарушенную способность глотания; (e) нарушенную сердечную функцию или клинически значимые заболевания сердца; (f) сахарный диабет в стадии активного лечения; (g) другие конкурирующие тяжелые и/или неконтролируемые сопутствующие медицинские состояния (например, активную или неконтролируемую инфекцию), которые могут вызывать неприемлемые риски безопасности или нарушать соблюдение протокола; (h) ≤ 5 периодов полувыведения или 4 недель ранее проводимых системных видов лечения, направленного на злокачественную опухоль или исследовательских видов лечения, независимо от того, какой является короче, до начала введения исследуемого лекарственного средства, или тех, кто не восстановились от побочных эффектов такой терапии; (i) полостную операцию за ≤ 2 недели до начала введения исследуемого лекарственного средства, или которые не восстановились от

побочных эффектов такой терапии; (j) беременность или кормление грудью; (k) взрослых репродуктивного возраста, не применяющих две формы контроля деторождения; (l) известную инфекцию ВИЧ; (m) известную хроническую инфекцию вирусом гепатита В или С (HBV/HCV), за исключением случаев, когда это является сопутствующим заболеванием у индивидуумов с НСС; (n) любое значимое медицинское состояние, отклонения от нормы в лабораторных анализах или психическую болезнь, включая неспособность проглатывать капсулы, которая препятствует индивидууму участвовать в исследовании; (o) любое патологическое состояние, включая наличие отклонения от нормы в лабораторных анализах, которое подвергает индивидуумов неприемлемому риску, если они примут участие в исследовании; (p) любое состояние, которое затрудняет интерпретацию данных исследования или (q) конкурирующее активное второе злокачественно новообразование, от которого индивидуум получает терапию, за исключением немеланомного рака кожи или карциномы *in situ* шейки матки.

[0584] Для части оптимизации (части В) этого протокола критерии исключения представляют собой: ранее проводимое лечение средствами, направленными на сигнальные пути обоих комплексов mTOR (двойные ингибиторы TORC1+TORC2) и/или PI3K/AKT. Однако в обеих частях этого исследования допустимым является ранее проводимое лечение отдельными ингибиторами TORC1 (например, рапалогам).

[0585] В определенных вариантах осуществления у пациентов, к которым применяют клинический протокол, предоставленный в настоящем описании, выявляют положительный ответ опухоли, такой как ингибирование роста опухоли или уменьшение размера опухоли. В определенных вариантах осуществления у пациентов, к которым применяют клинический протокол, предоставленный в настоящем описании, выявляют улучшение критериев оценки ответов рабочей группы для нейрооноклогии (RANO) по отношению глиомам высокой степени злокачественности.

[0586] **Эффект соединения 2 на стимулированную ультрафиолетовым излучением В кожу человека.** Ингибирующее

действие соединения 2 на ДНК-РК оценивали посредством оценки состояния фосфорилирования ДНК-РК S2056 после УФ-облучения кожи человека до и во время лечения соединением 2. Во время скрининга для каждого индивидуума определяли минимальную эритемную дозу (MED). Для определения MED каждый индивидуум получал УФ-облучение в 6 областях на ягодице. Дозу УФ-облучения каждой области постепенно повышали по сравнению с предшествовавшей дозой. Начальная доза УФ-облучения зависела от типа кожи индивидуума в соответствии с классификацией Фицпатрика. Спектр УФ-облучения представляет собой спектр В УФ-облучения (UVB). Определение MED проводили приблизительно от 22 до 24 часов после воздействия UVB.

[0587] Во время скрининга и после определения MED индивидуумы получали 2X дозу MED УФ-облучения на один участок на ягодице. Отбирали две пункционной биопсии (приблизительно 4 мм диаметром на 0,8 мм толщиной) одну из облученного УФ-излучением участка и одну из расположенной рядом не облученной УФ-излучением кожи. Пункционные биопсии отбирали через 4 ($\pm$ 15 минут) часов после воздействия УФ-излучением. На сутки 1-22 цикла 1 индивидуумы получали 2X дозу MED УФ-облучения на один участок на противоположной ягодице. Отбирали две пункционные биопсии (приблизительно 4 мм диаметром на 0,8 мм толщиной), одну из участка, облученного УФ-излучением, и одну из расположенной рядом не облученной УФ-излучением кожи. Пункционные биопсии отбирали через 4 ($\pm$ 15 минут) часов после воздействия УФ-излучением и через 2 ($\pm$ 15 минут) часа после дозирования соединением 2. Все образцы кожи немедленно помещали в 10% формалин, фиксировали в течение 24 часов, а затем переносили в 70% этанол. Образцы погружали в парафин на 48-72 часов. Образцы кожи из биопсий анализировали на фосфо-ДНК-РК анализом ИНС. Количественное определение фосфо-ДНК-РК проводили с использованием комбинации субъективных оценочных шкал процентного содержания и интенсивности и/или объективной оценки с использованием автоматизированной системы, т.е. Aperio, с ядерным алгоритмом для оценки окрашивания.

[0588] Оборудование для воздействия УФ-облучением: В

установке DermaPal UV (поставляемой Daavlin) используют флуоресцентную лампу солнечного света FS и экспозицию регулировали посредством встроенного цифрового таймера. DermaPal адаптировали к положению пенопластовой кофейной чашки массой 12 унций над лампами, которая, таким образом, становилась устройством, определяющим все расстояния воздействия и предотвращающим нежелательное воздействие. Отдельное устройство, состоящее из шести ступенчатых нейтральных светофильтров, поставляли для обеспечения ступенчатых серий доз УФ-облучения для определения MED каждого пациента. В комбинации с этим устройством использовали фильтр Kodacel.

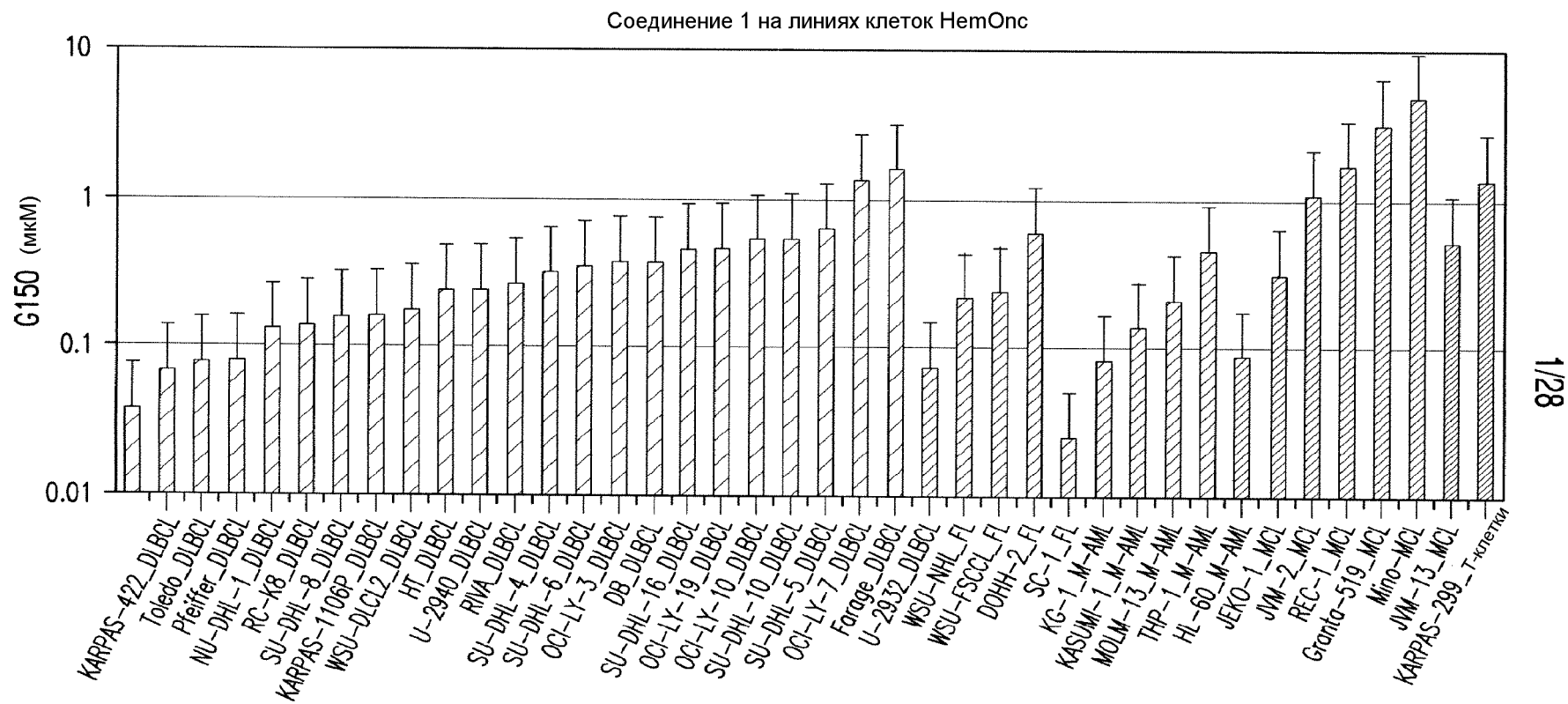
[0589] Прочитирован ряд ссылочных документов, описания которых полностью включено в настоящее описание посредством ссылки. Предполагают, что описываемые в настоящем описании варианты осуществления не ограничены в объеме конкретными вариантами осуществления, раскрытыми в примерах, которые служат в качестве иллюстраций некоторых аспектов раскрытых вариантов осуществления, и в объем настоящего изобретения входят любые варианты осуществления, которые являются функционально эквивалентными. Фактически, различные модификации вариантов осуществления, описываемых в настоящем описании в дополнение к демонстрируемым и описываемым в настоящем описании вариантам осуществления, будут понятны специалистам в данной области, и предполагают, что они входят в объем прилагаемой формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

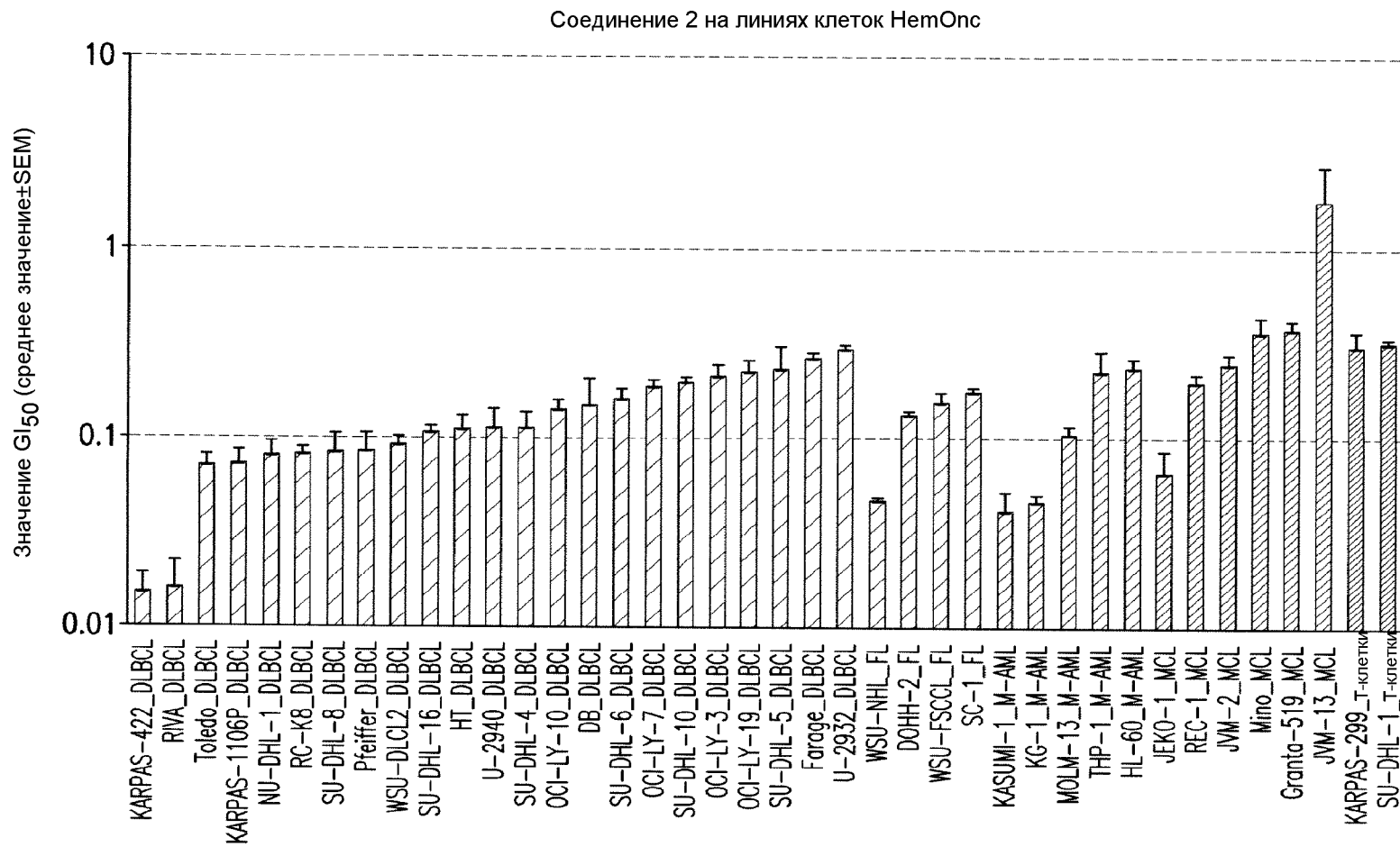
1. Способ лечения солидной опухоли, включающий введение эффективного количества 7-(6-(2-гидроксипропан-2-ил) пиридин-3-ил)-1-(*транс*-4-метоксициклогексил)-3,4-дигидропиразино[2,3-*b*]пиразин-2(1H)-она или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера пациенту, страдающему солидной опухолью, где солидная опухоль представляет собой печечно-клеточную карциному.

2. Способ получения полного ответа, частичного ответа или стабильного заболевания, как определено критериями оценки ответа солидных опухолей (RECIST 1.1), у пациента, включающий введение эффективного количества 7-(6-(2-гидроксипропан-2-ил) пиридин-3-ил)-1-(*транс*-4-метоксициклогексил)-3,4-дигидропиразино[2,3-*b*]пиразин-2(1H)-она или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера пациенту, страдающему солидной опухолью, где солидная опухоль представляет собой печечно-клеточную карциному.

По доверенности



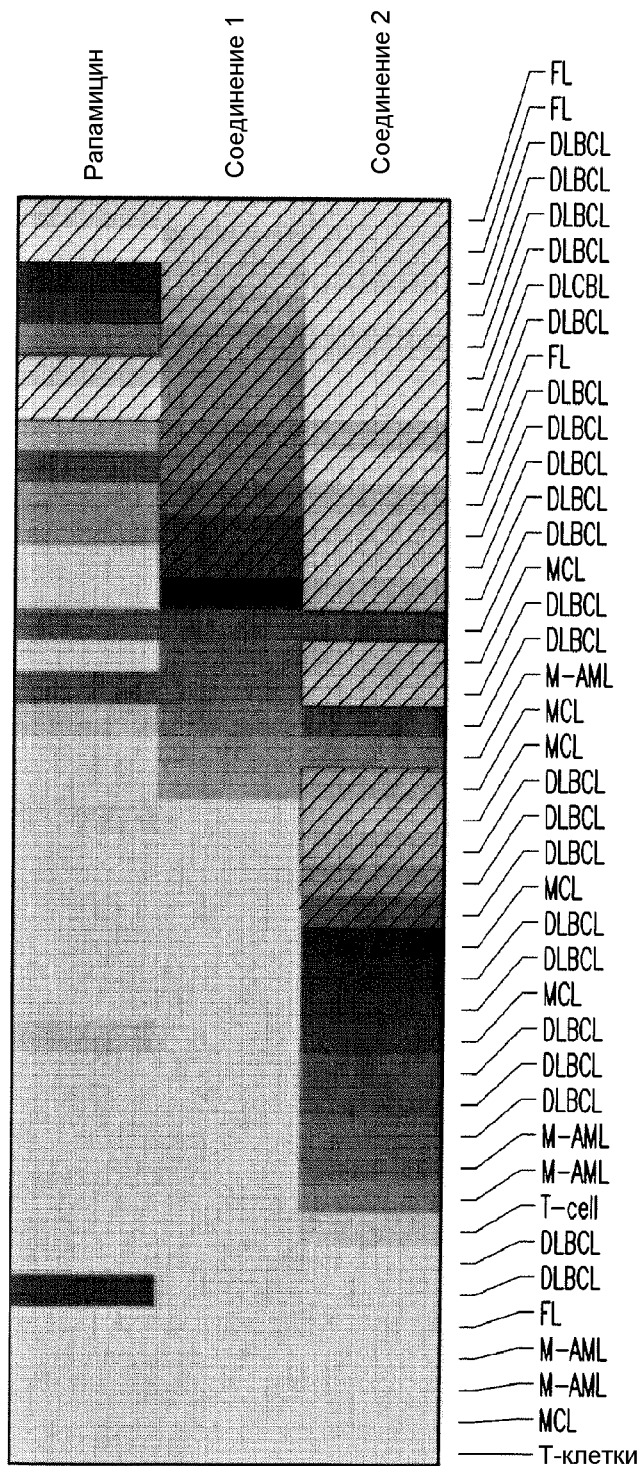
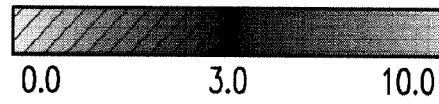
Фиг.1А



Фиг.1 В

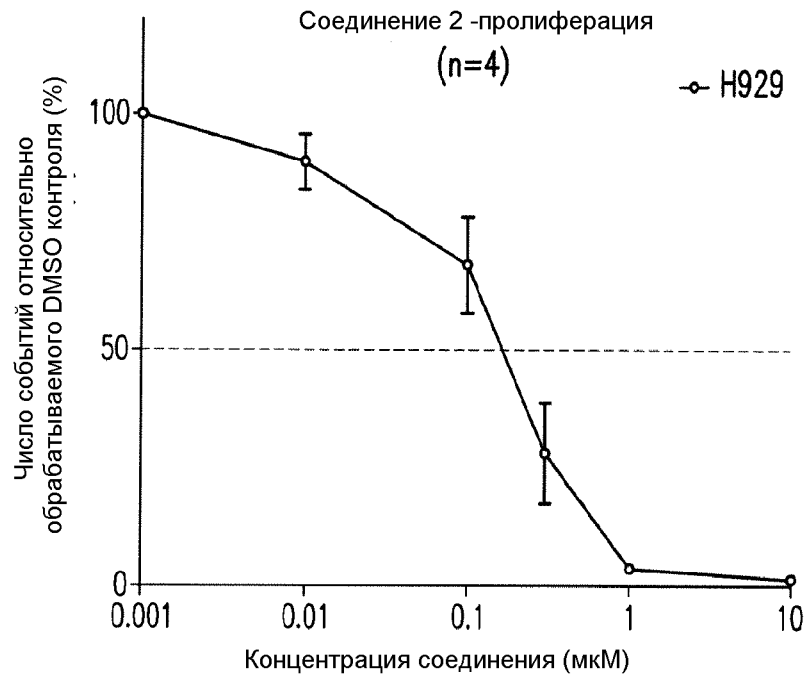
3/28

Апоптоз

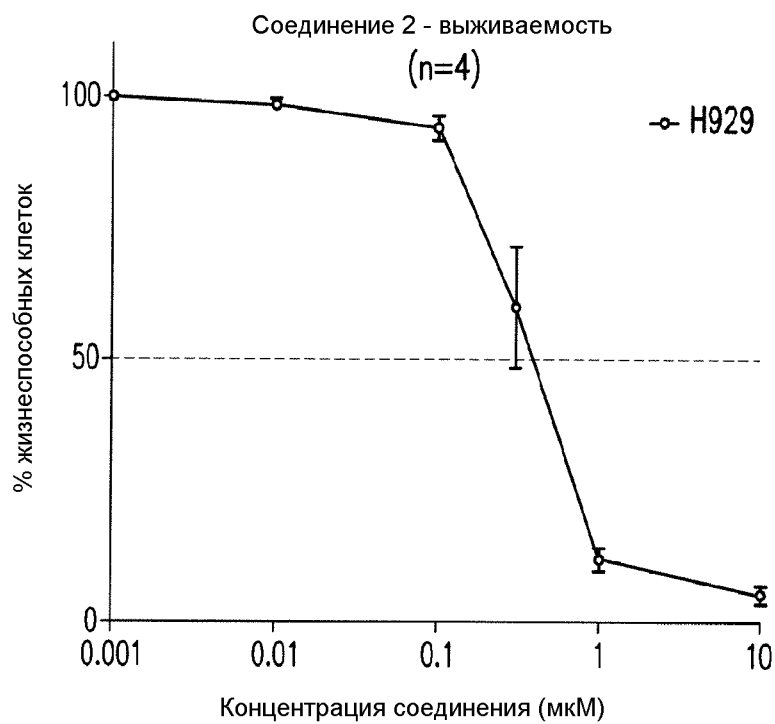


Фиг. 2

4/28

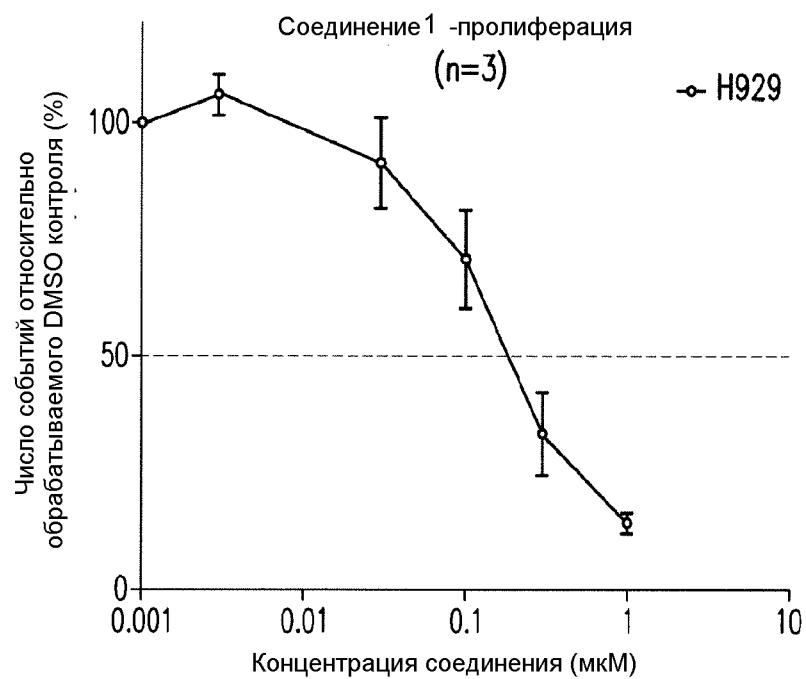


Фиг. 3А

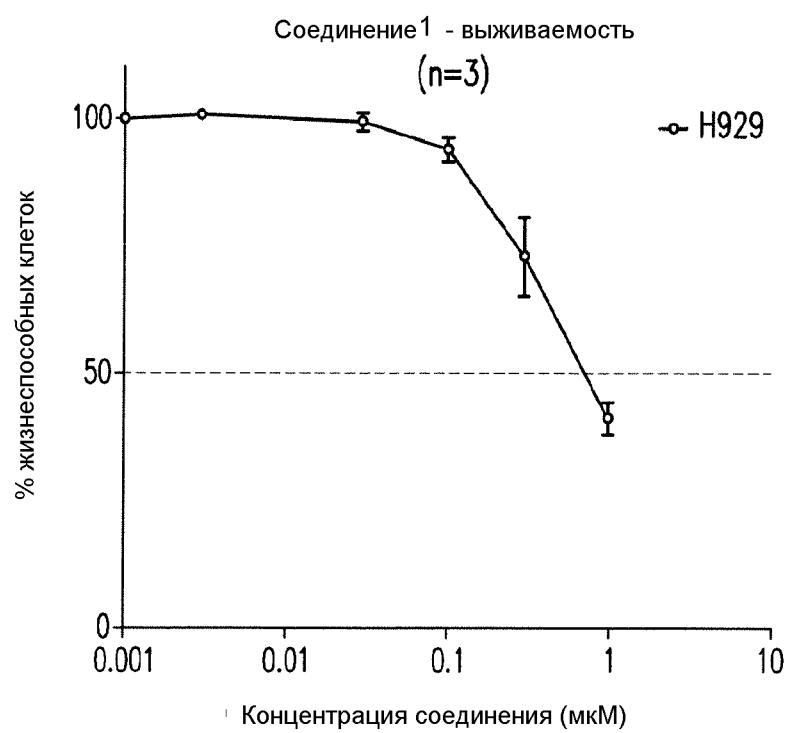


Фиг. 3В

5/28

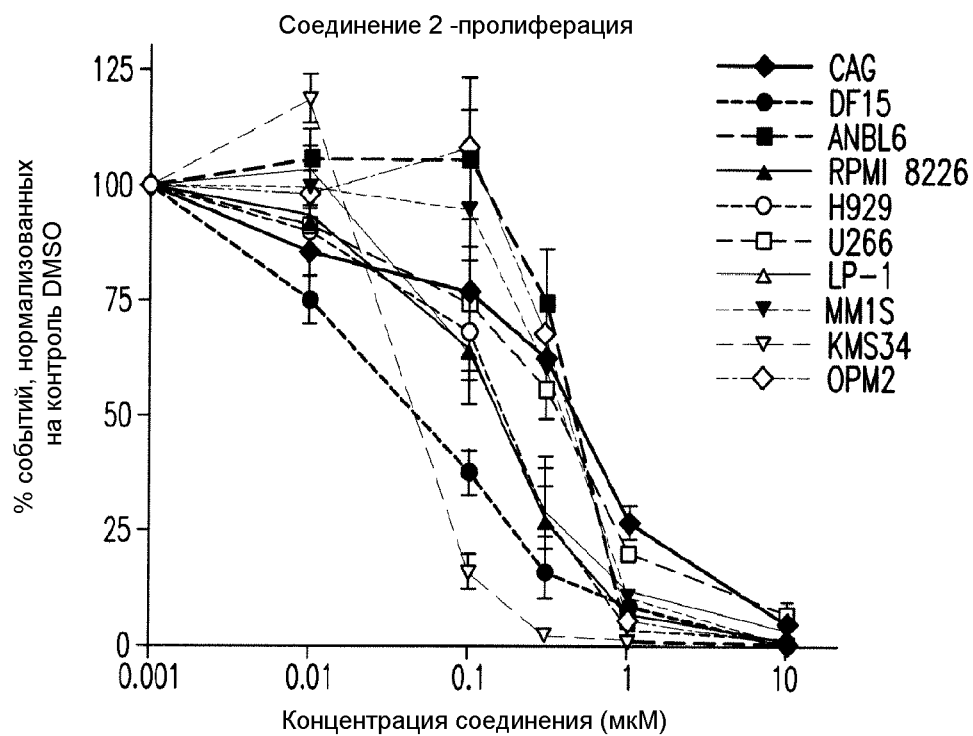


Фиг. 4А

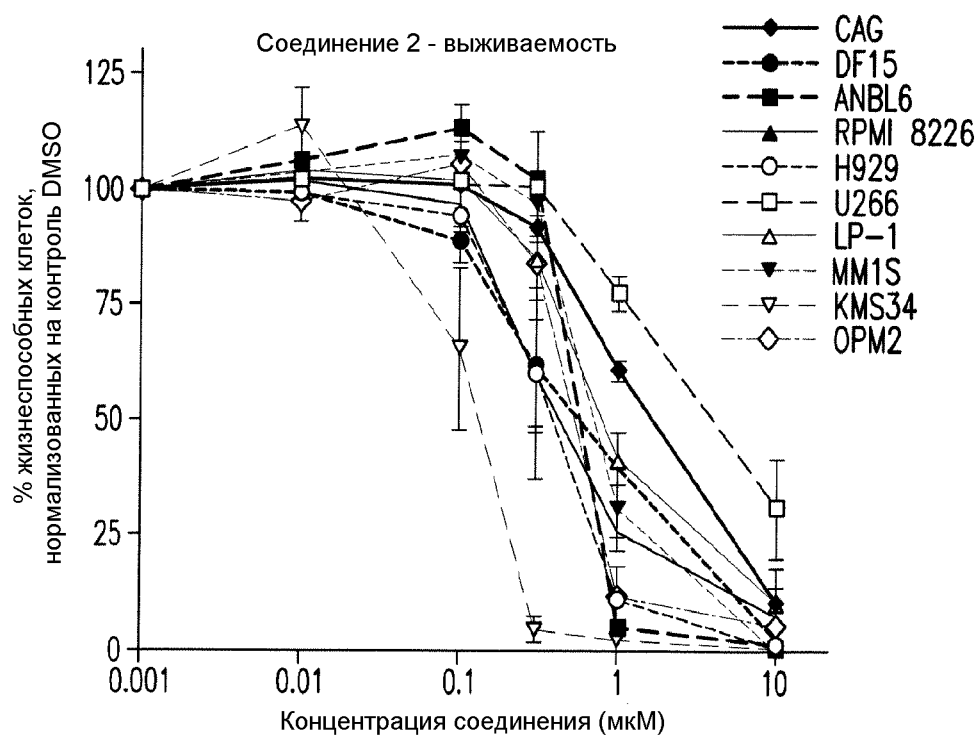


Фиг. 4В

6/28

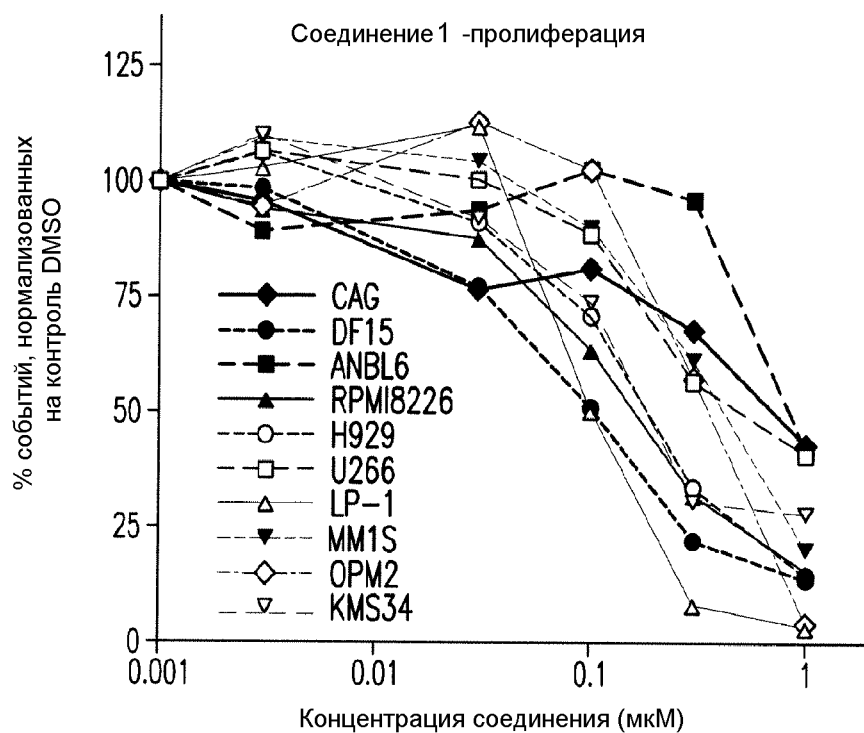


Фиг. 5А

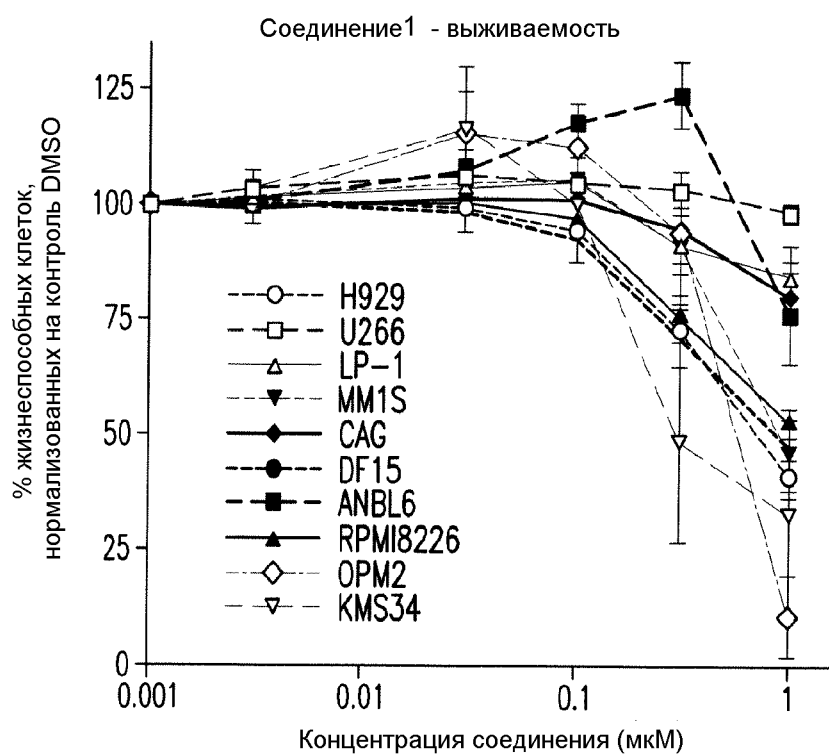


Фиг. 5В

7/28

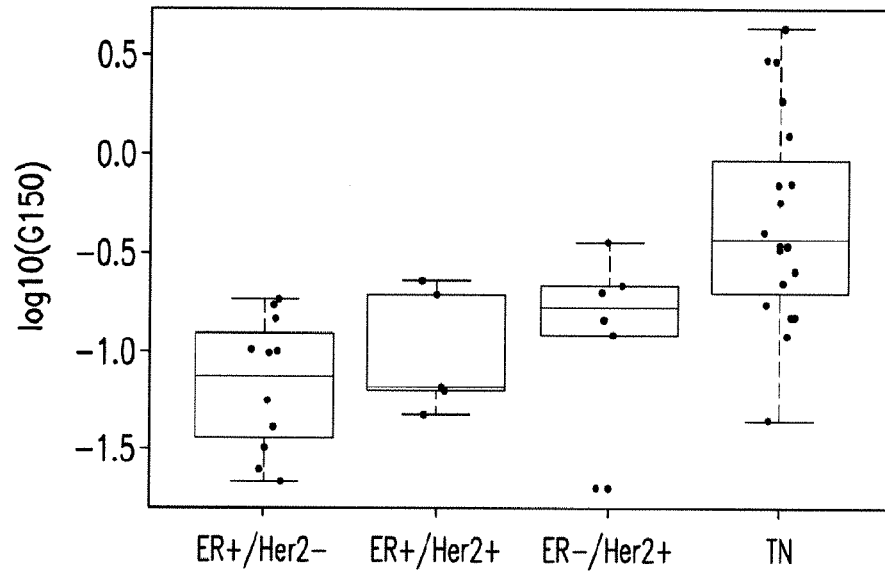


Фиг. 6А

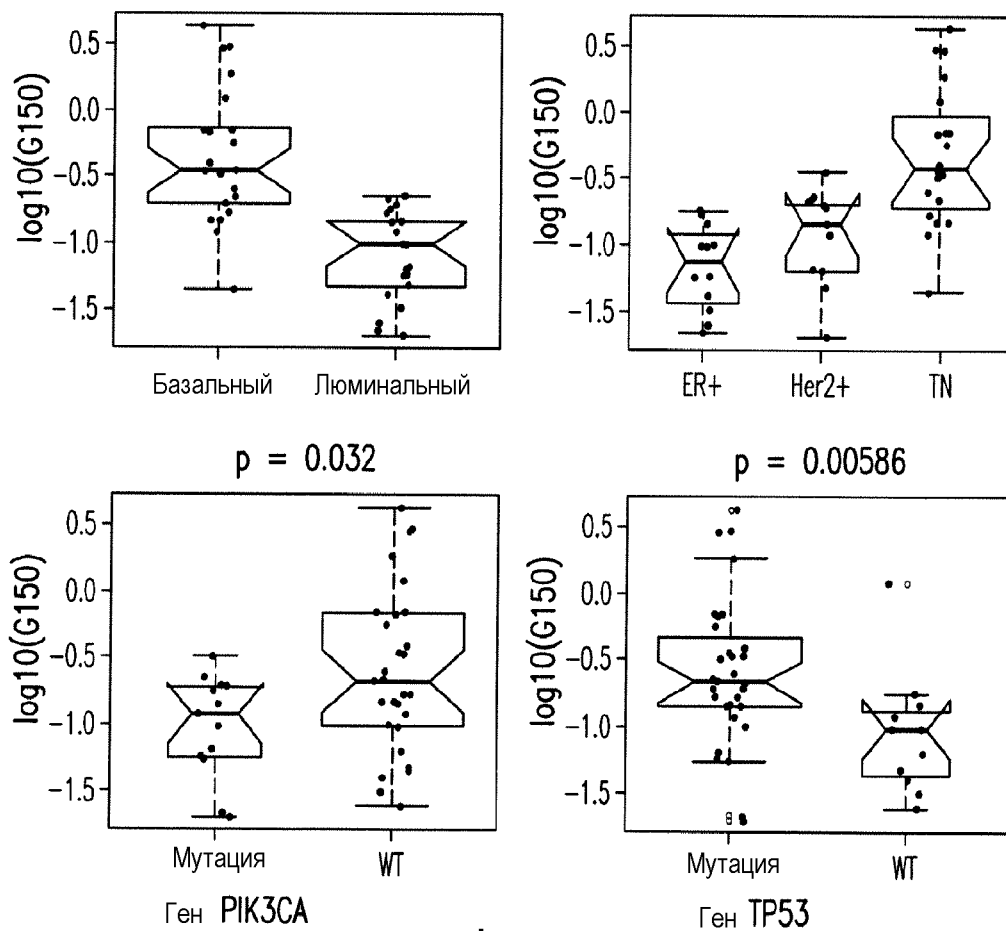


Фиг. 6В

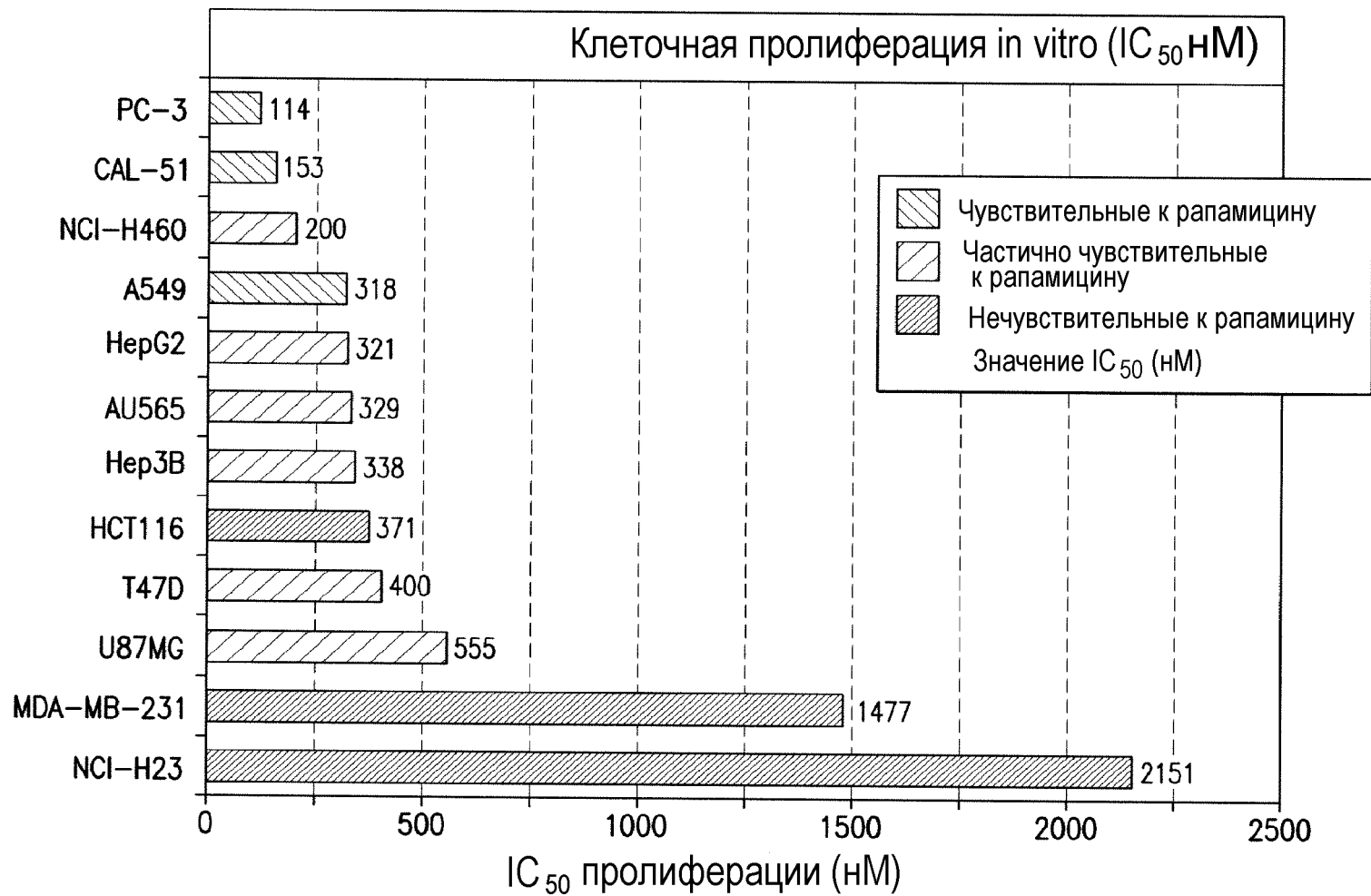
8/28



Фиг.7А



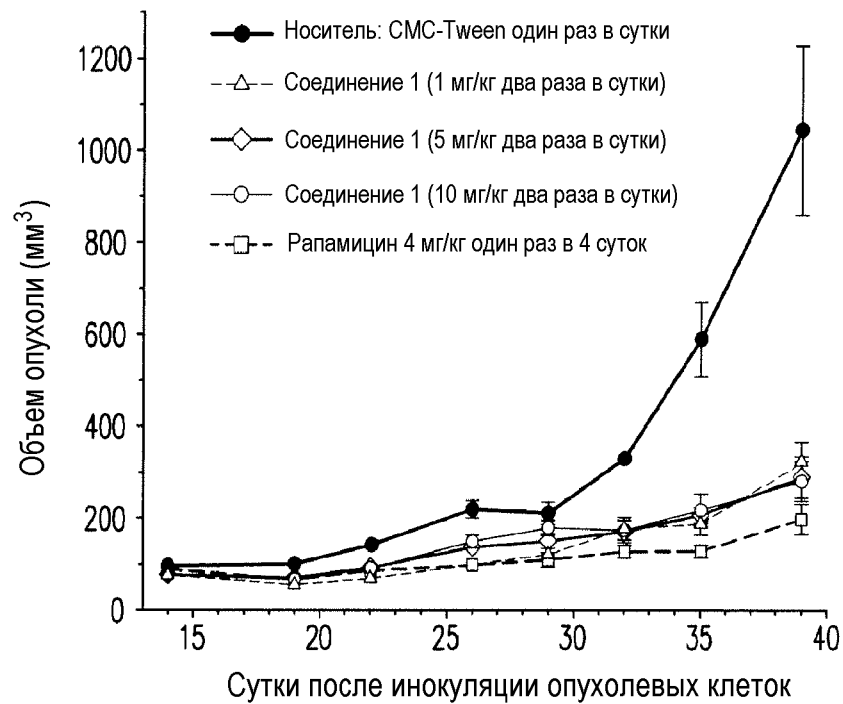
Фиг.7В



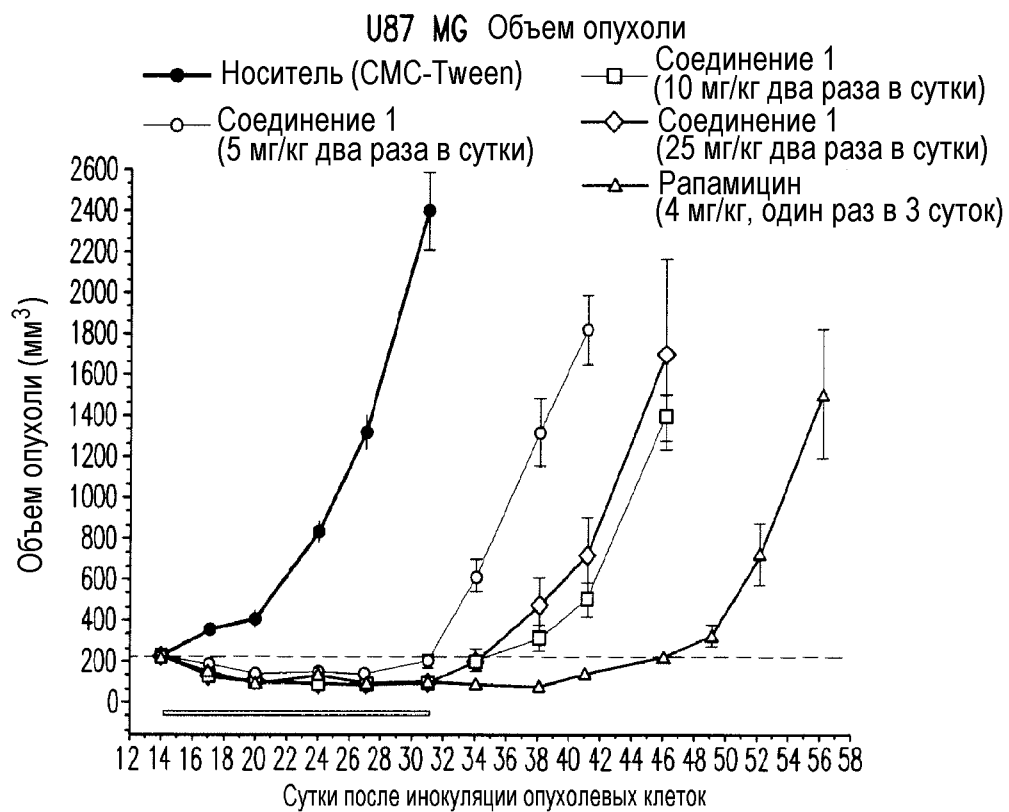
9/28

Фиг. 8

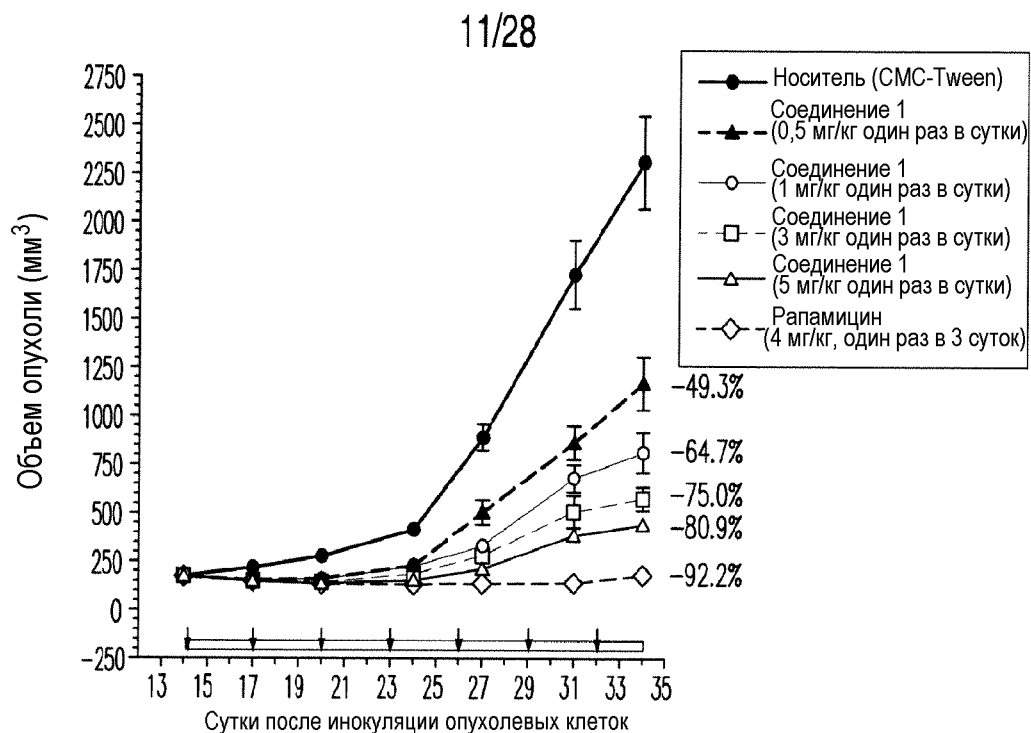
10/28



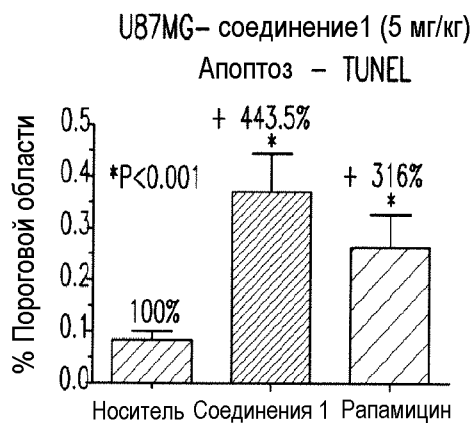
Фиг. 9



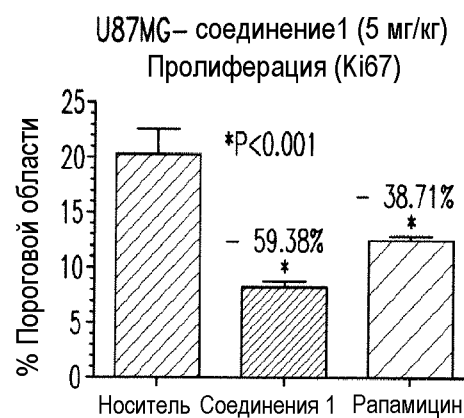
Фиг.10А



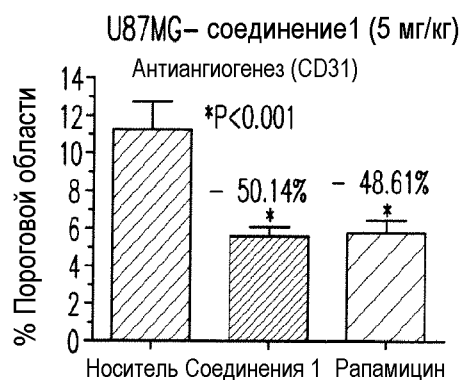
Фиг. 10В



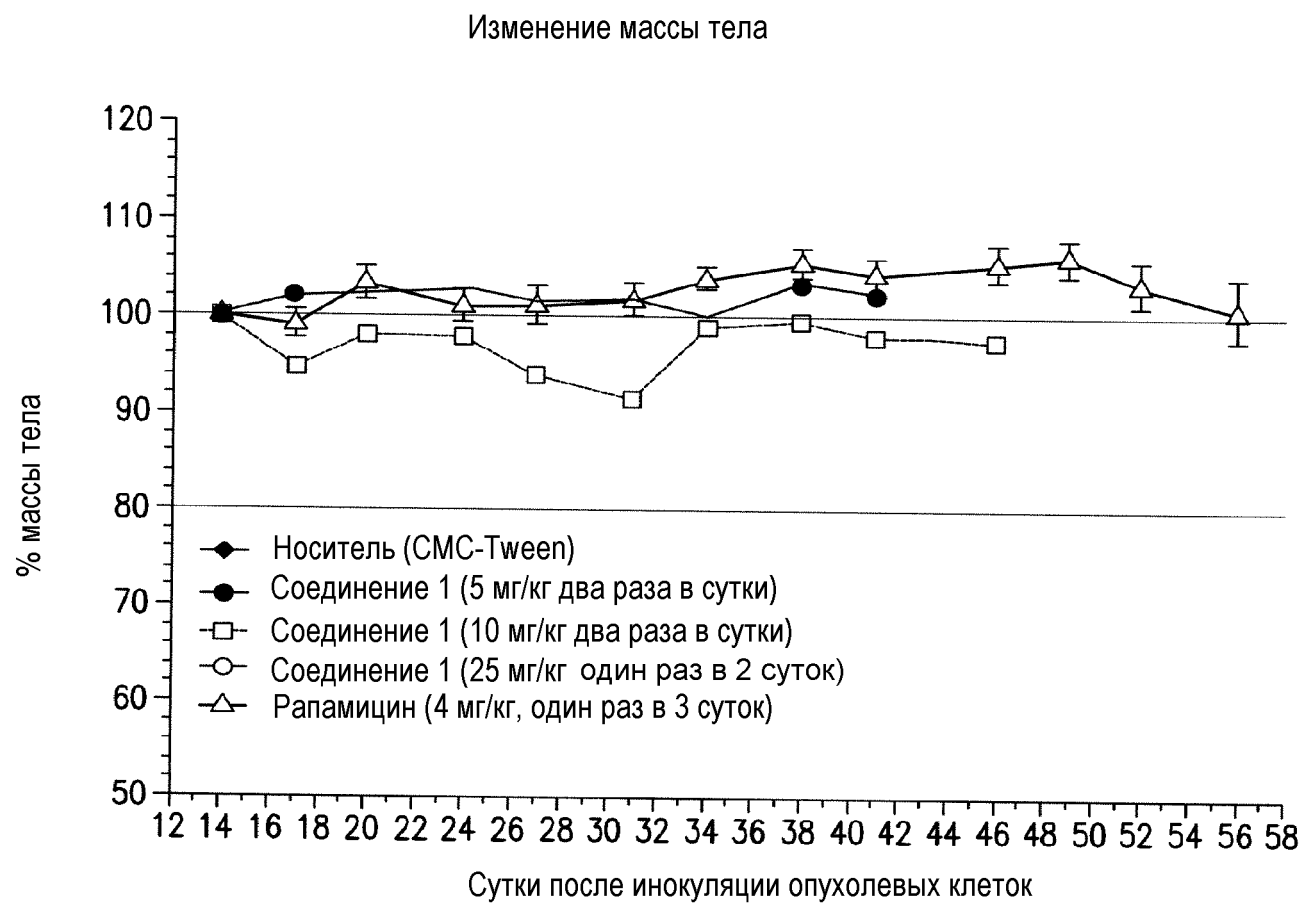
Фиг. 10С



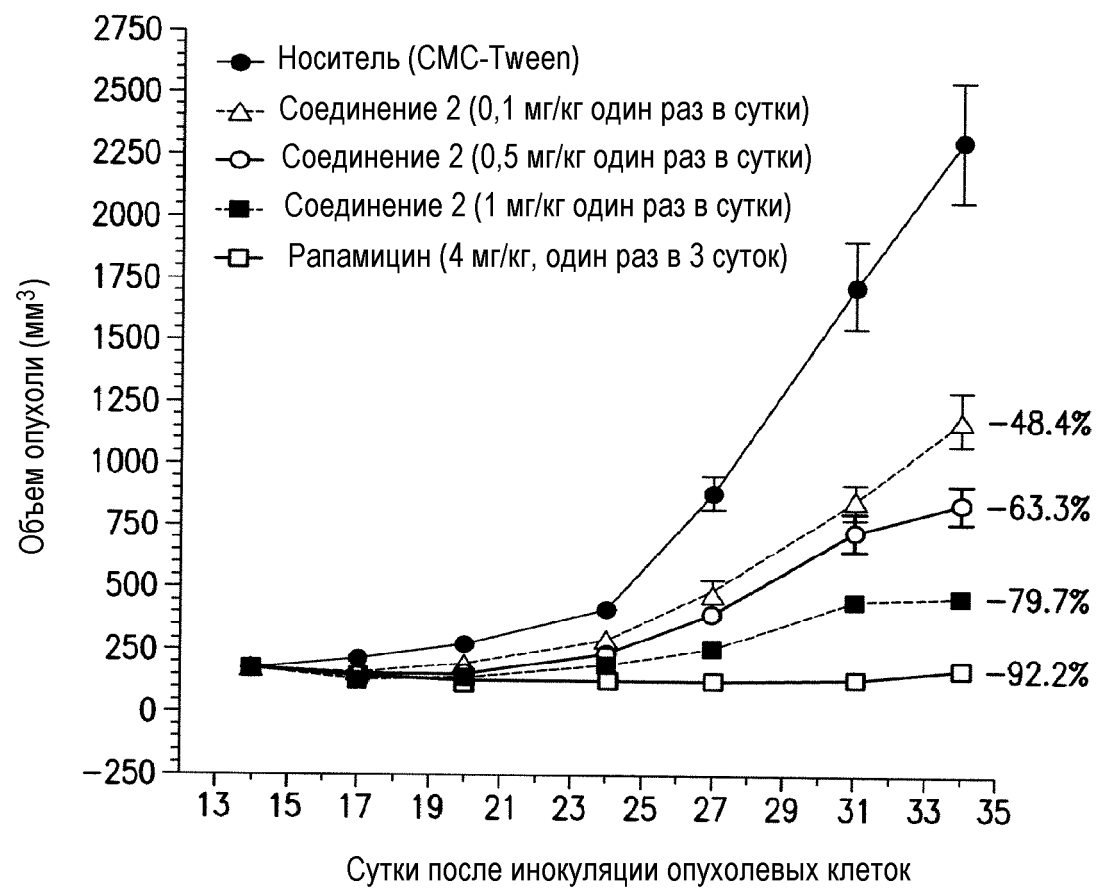
Фиг. 10D



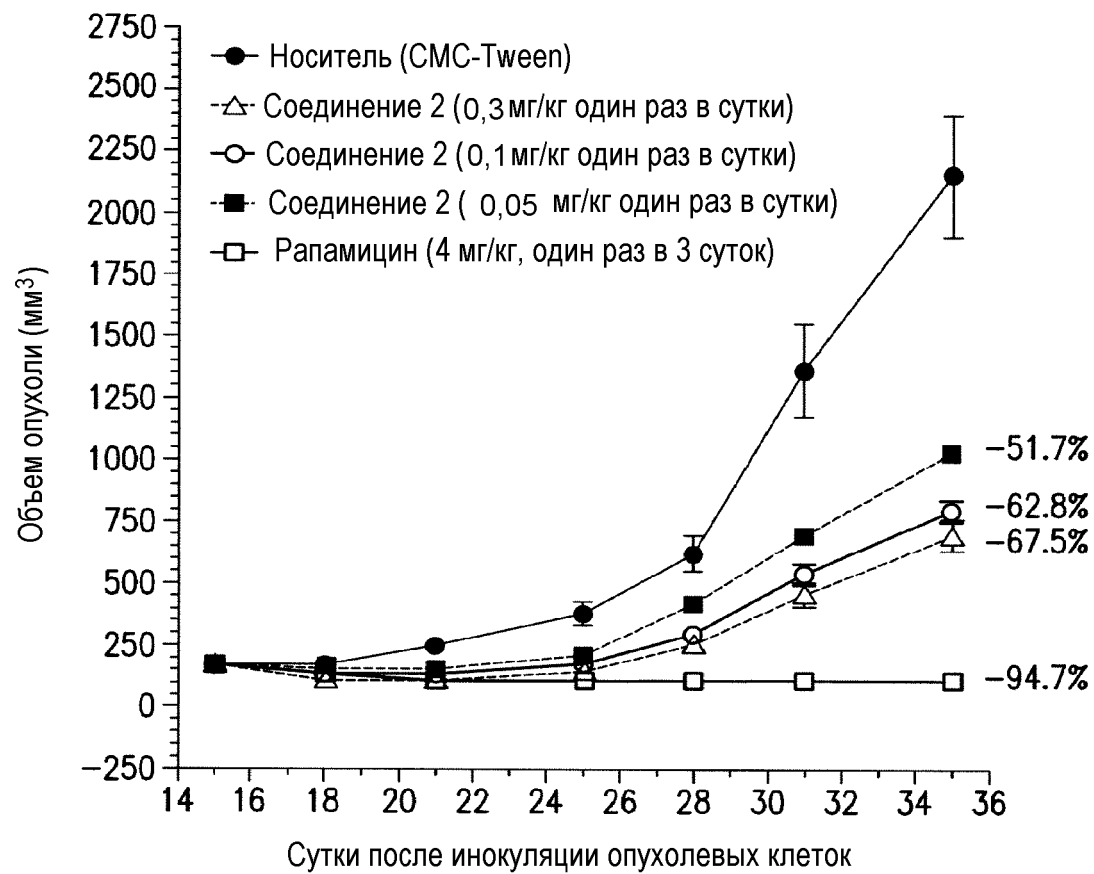
Фиг. 10Е



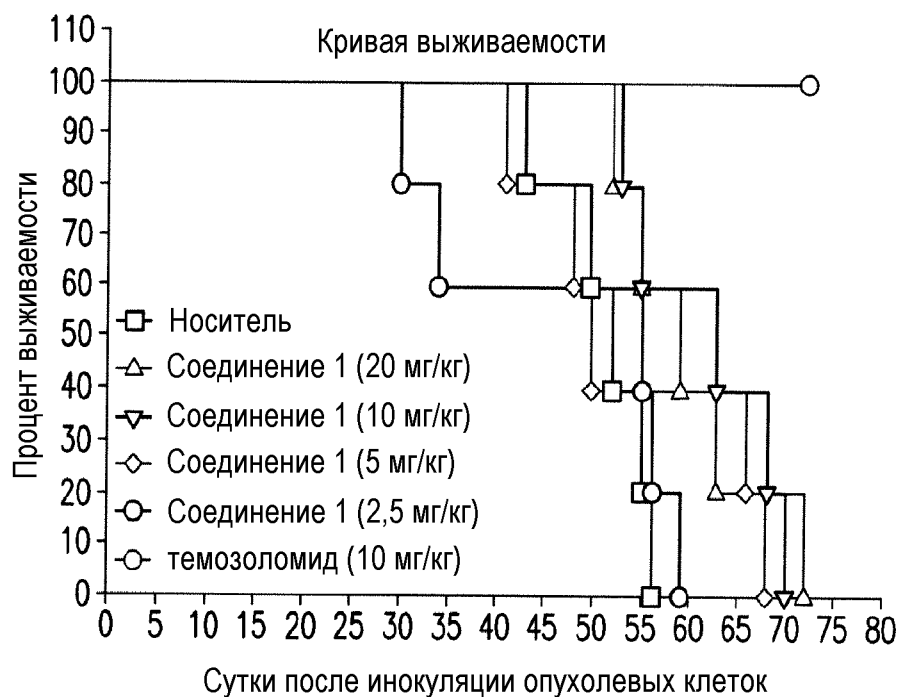
Фиг.11



Фиг.12



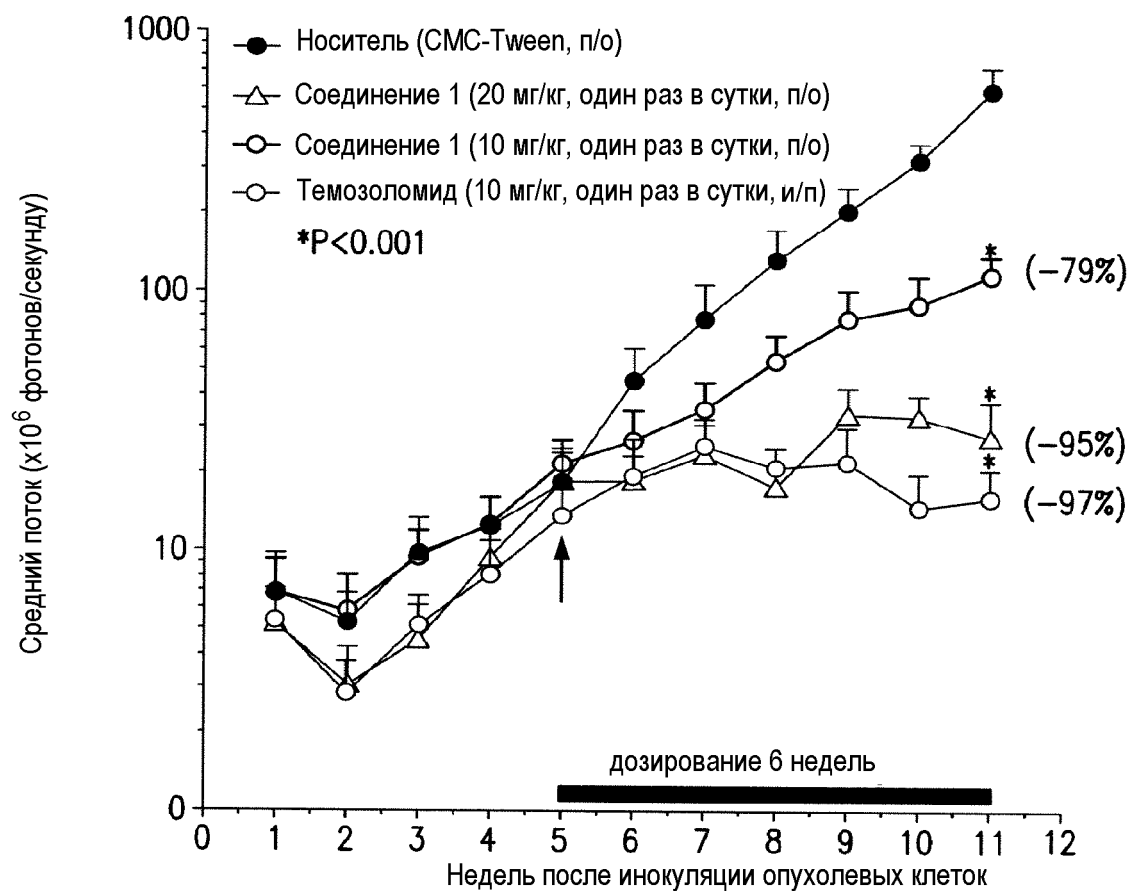
Фиг. 13



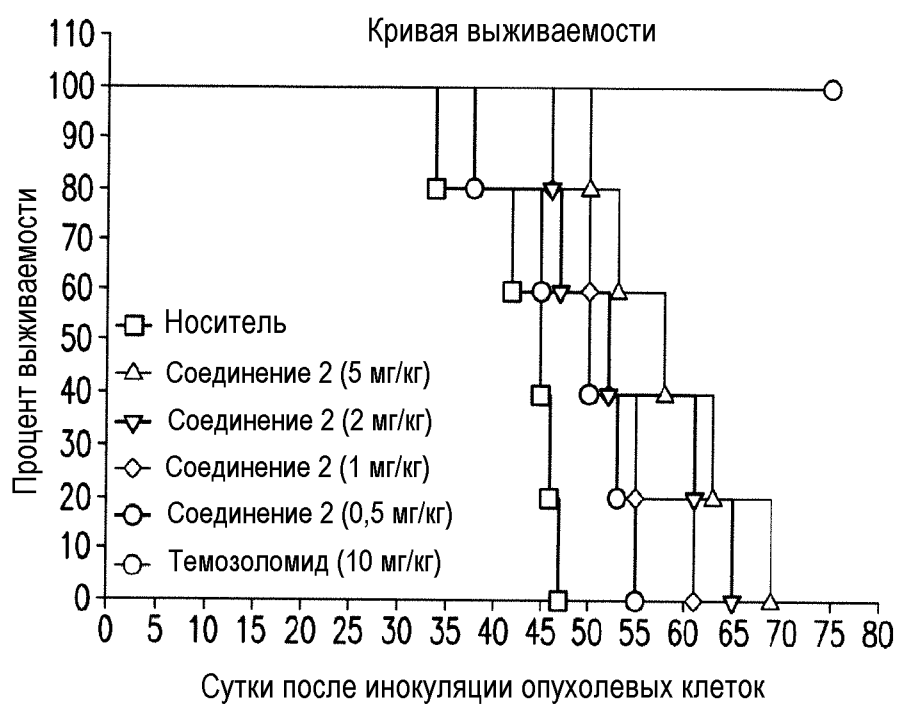
Группа	Средняя выживаемость	р-значение
Носитель	52 сутки	
Соед. 1 (20 мг/кг)	59 сутки	<0.05
Соед. 1 (10 мг/кг)	63 сутки	<0.05
Соед. 1 (5 мг/кг)	50 сутки	NS
Соед. 1 (2,5 мг/кг)	55 сутки	NS
темозоломид	>75 сутки	TBD

Фиг. 14

Внутричерепная глиобластома, получаемая
из стволовых клеток G144-luc



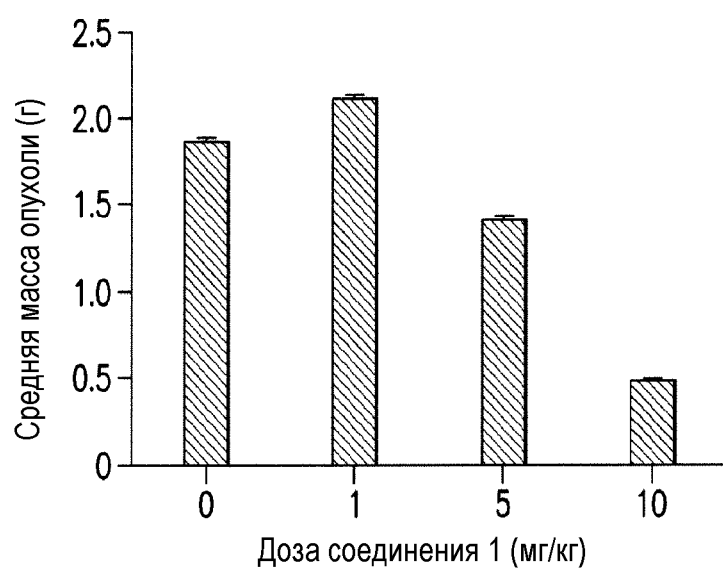
Фиг.15



Группа	Средняя выживаемость	p-значение (логарифмический ранговый критерий)
Носитель	45 сутки	
Соединение 2 (5 мг/кг)	58 сутки	0.0018
Соединение 2 (2 мг/кг)	52 сутки	0.018
Соединение 2 (1 мг/кг)	52 сутки	0.0088
Соединение 2 (0,5 мг/кг)	50 сутки	нет выживших
темозоломид	подлежит определению	подлежит определению

Фиг.16

18/28



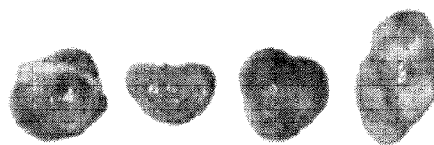
Фиг.17

Доза соединения 1 (мг/кг)

0



1



5



10



Фиг.18

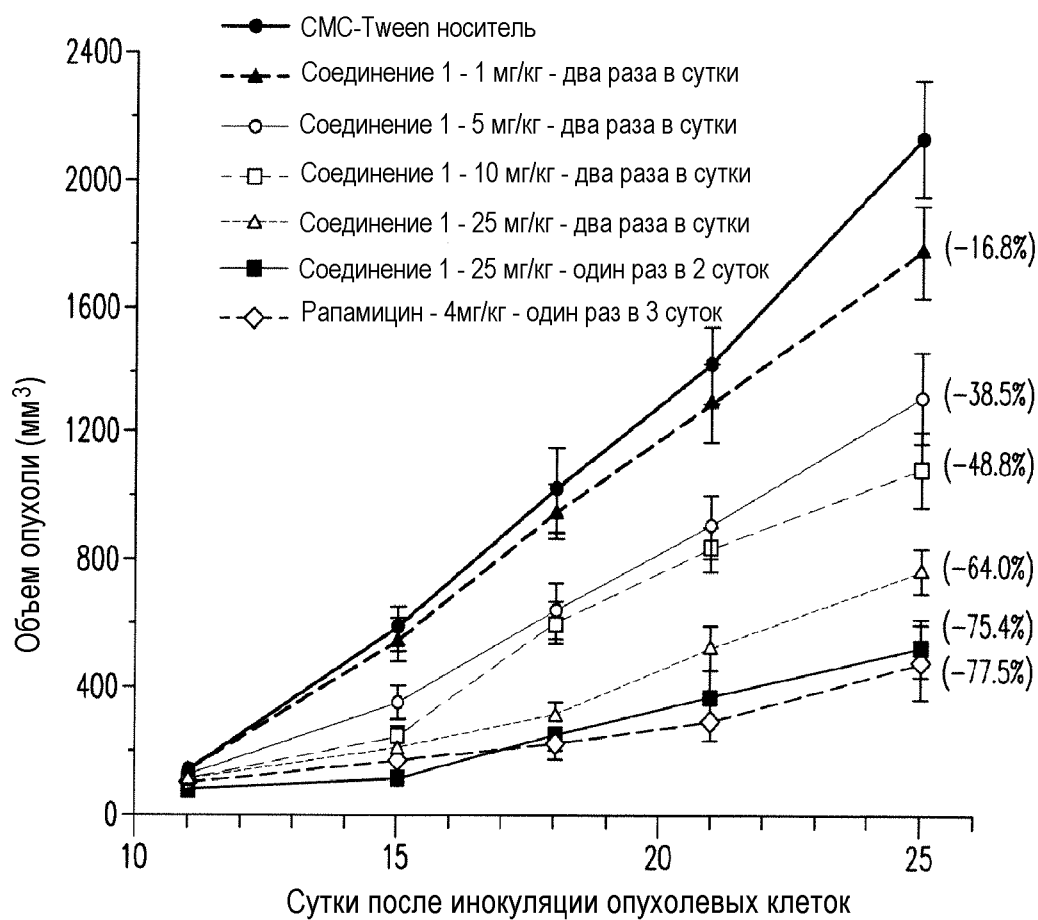
19/28

Замедление роста опухоли (Среднее время до конечной точки
в сравнении с контрольной группой)

Доза соединения 1 (мг/кг)	% ингибирования роста опухоли (сутки 12)	% замедления роста опухоли
0	—	—
0.3	-8	4
3	44	25
10	73	76

* статистически значимое

Фиг. 19

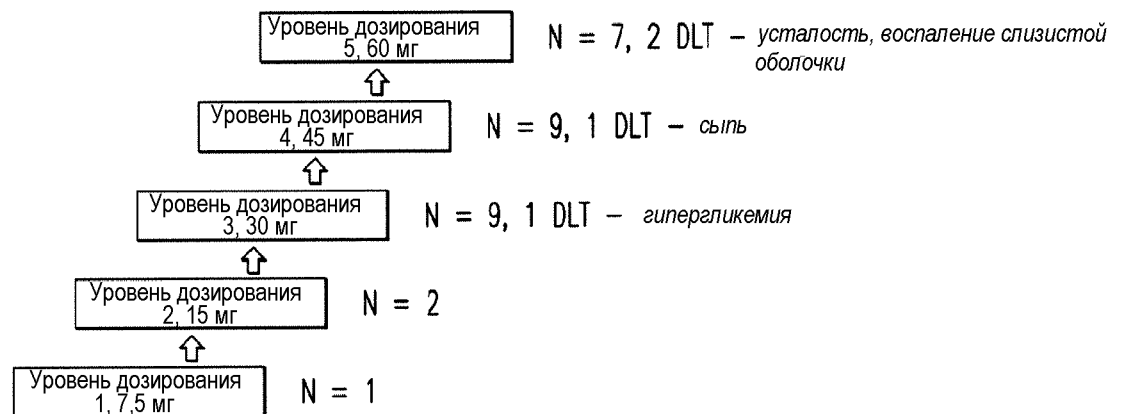


Фиг. 20

Средний возраст (диапазон)	50	25–80
Пол (n, %)		
М	9	32
Ж	19	68
ECOG (n, %)		
0	16	57
1	11	39
2	1	4
Тип опухоли (n, %)		
CRC	6	21
рак молочных желез	3	11
рак поджелудочной железы	3	11
NSCLC	2	7
GBM	2	7
HCC	2	7
рак слюнных желез	2	7
Другие* (каждый 1)	8	29
Число получаемых ранее видов терапии (n, %)		
1–3	14	50
>3	14	50

Фиг.21

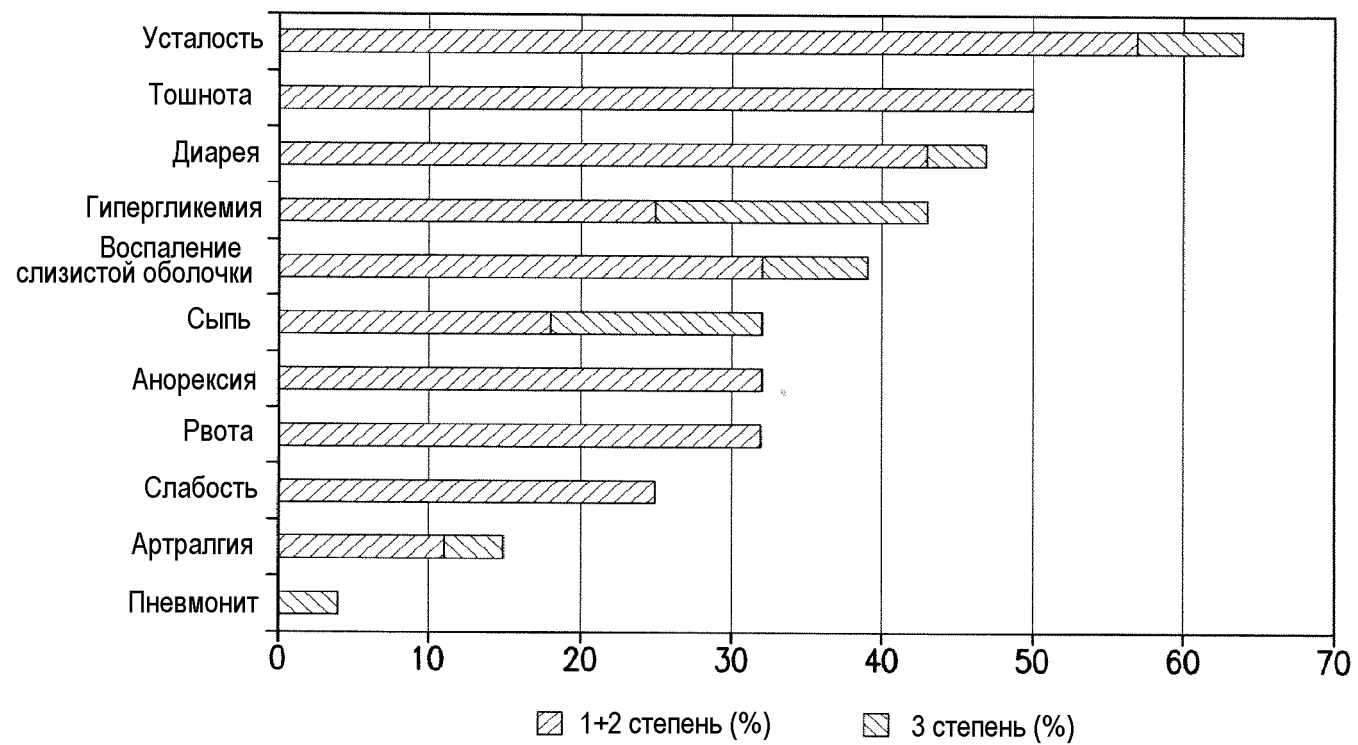
Часть А: Ускоренное (1+5) повышение дозы



Определение DLT

степень ≥ 3 АЕ, связанная с соединением 1, за исключением сыпи ≤ 4 суток, диареи/рвоты < 3 суток
 гипергликемия натощак: 2 степень > 14 суток, 3 степени > 4 суток
 гомологические показатели: F&N, 4 степень ANC или тромбоциты > 7 суток,
 3/4 степень тромбоциты с кровотечением
 печень: 3 степень, не ассоциированная с PD в печени, и 4 степень

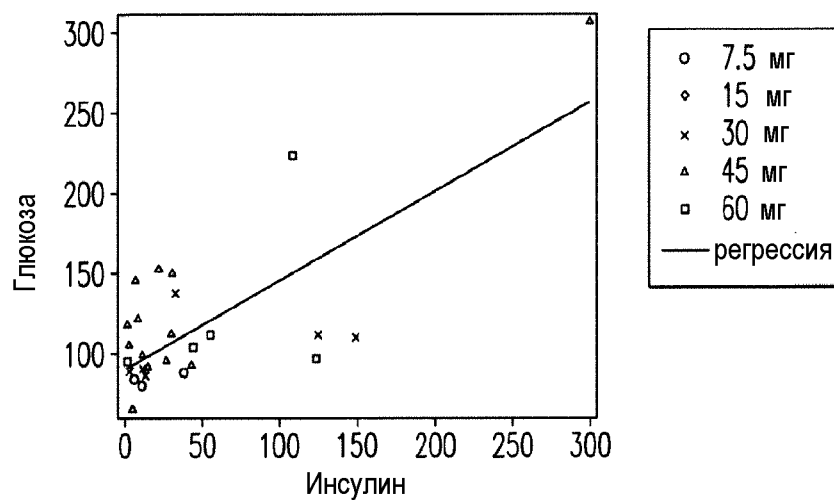
Фиг. 22



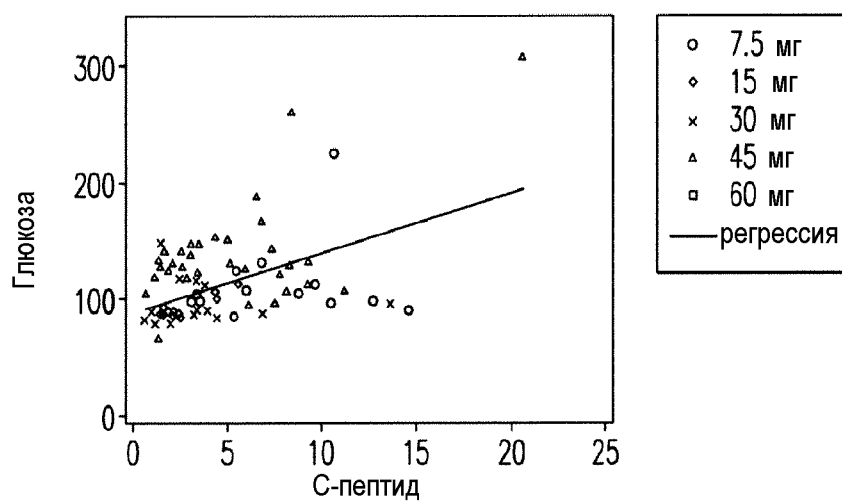
Фиг. 23

23/28

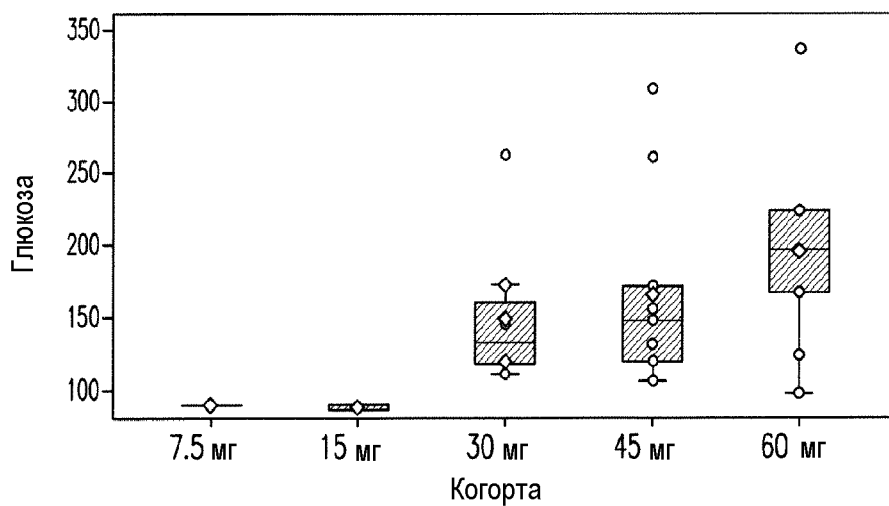
Глюкоза в сравнении с инсулином (1 цикл сутки 8)



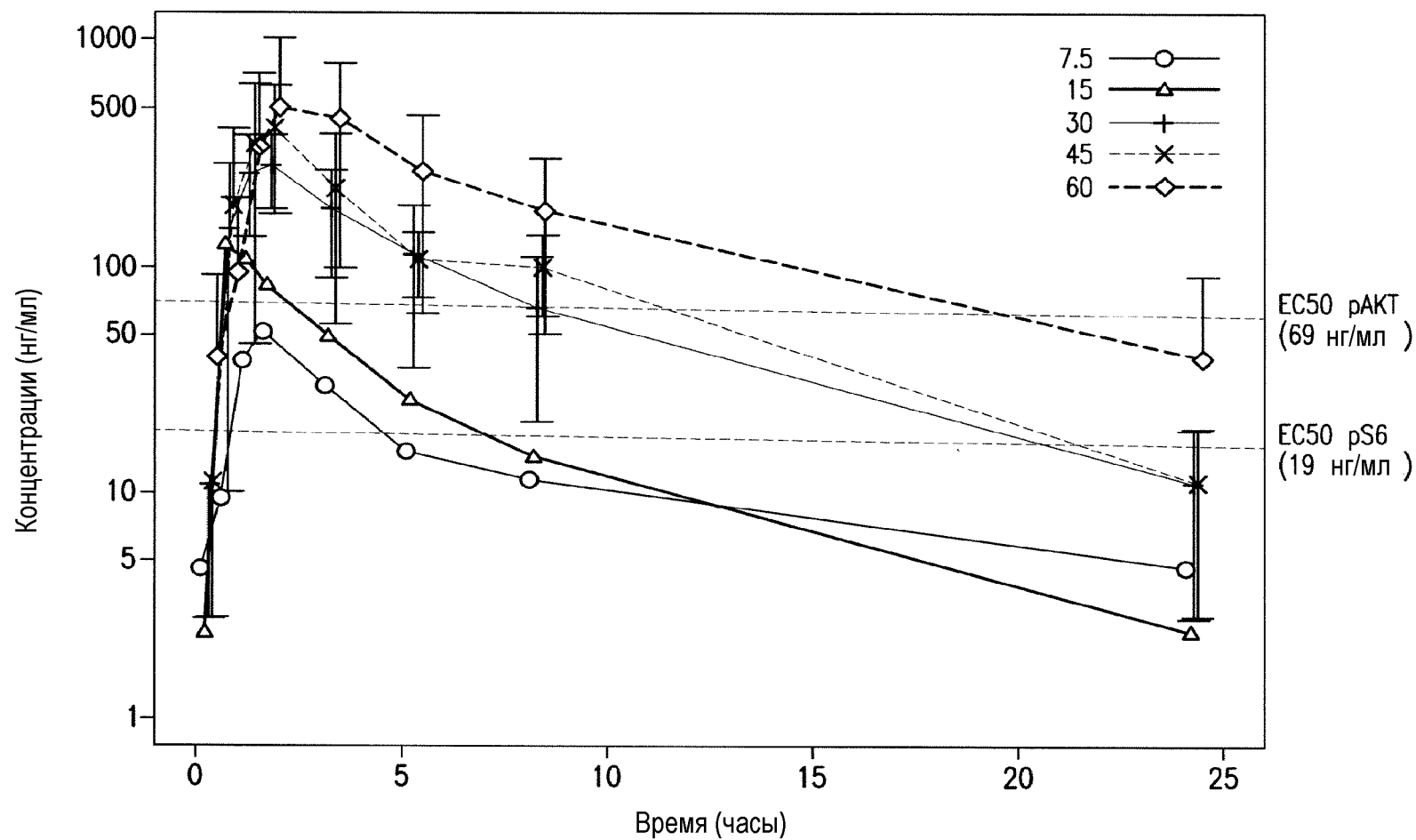
Глюкоза в сравнении с С-пептидом (все визиты)



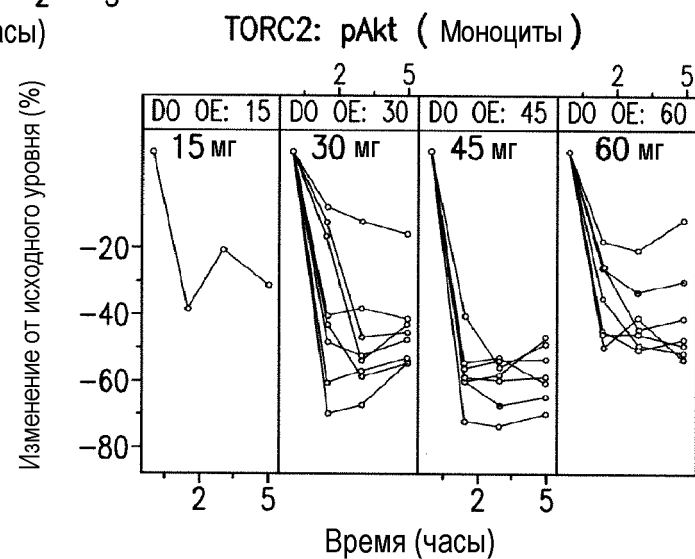
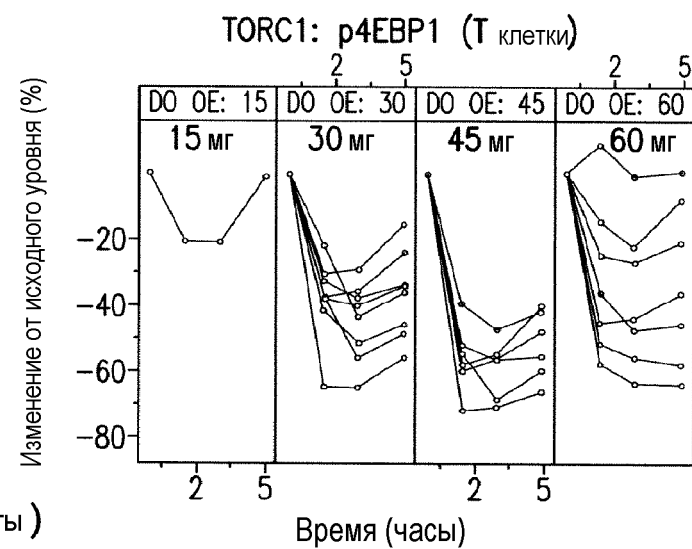
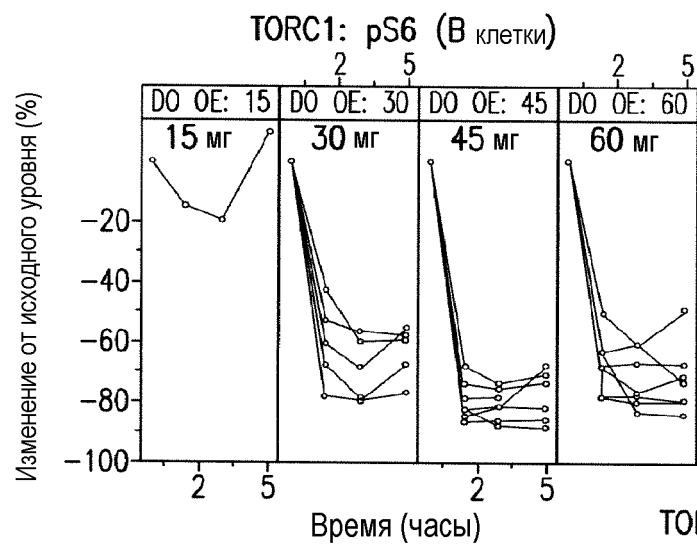
Глюкоза (наибольшее значение) в сравнении с дозой



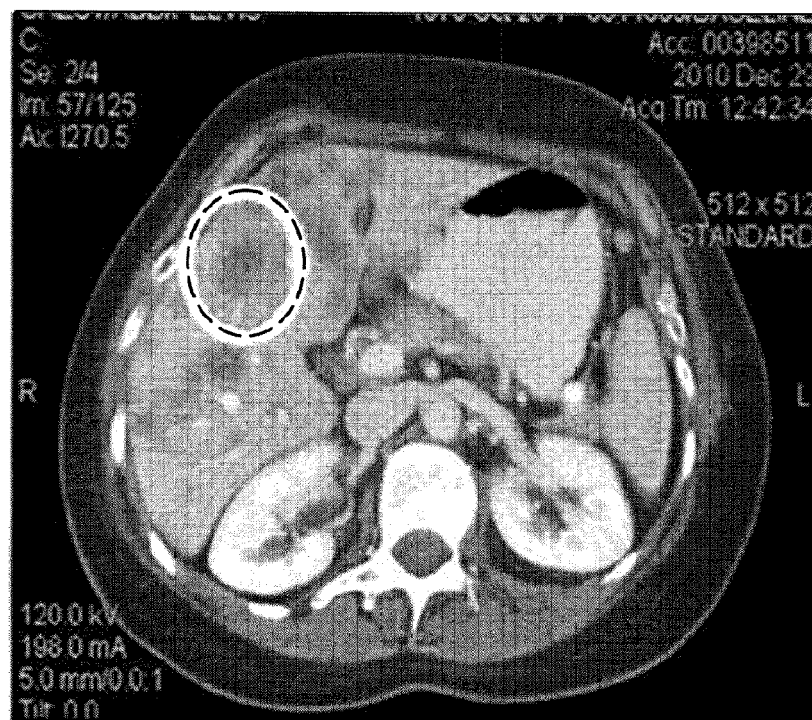
Фиг. 24



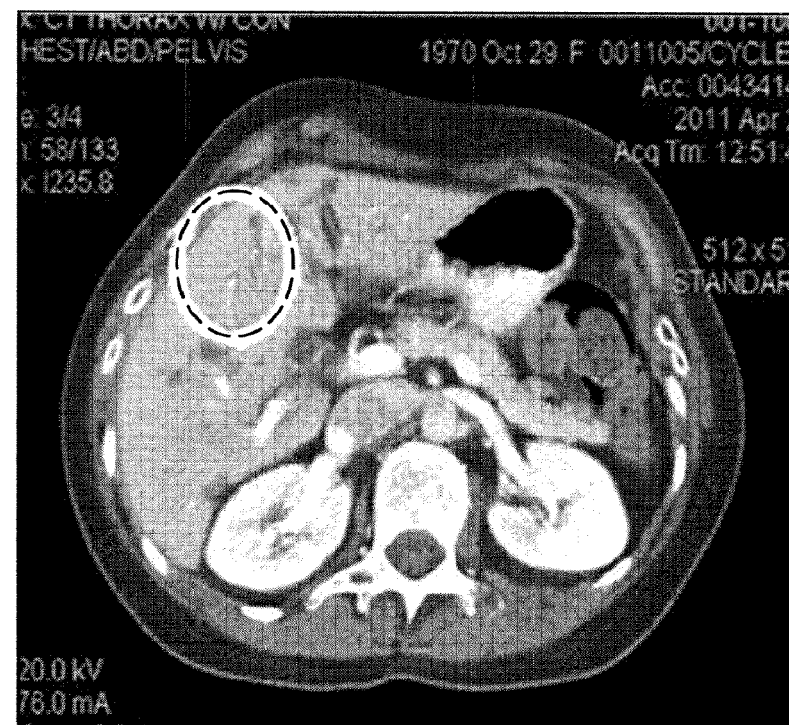
Фиг. 25



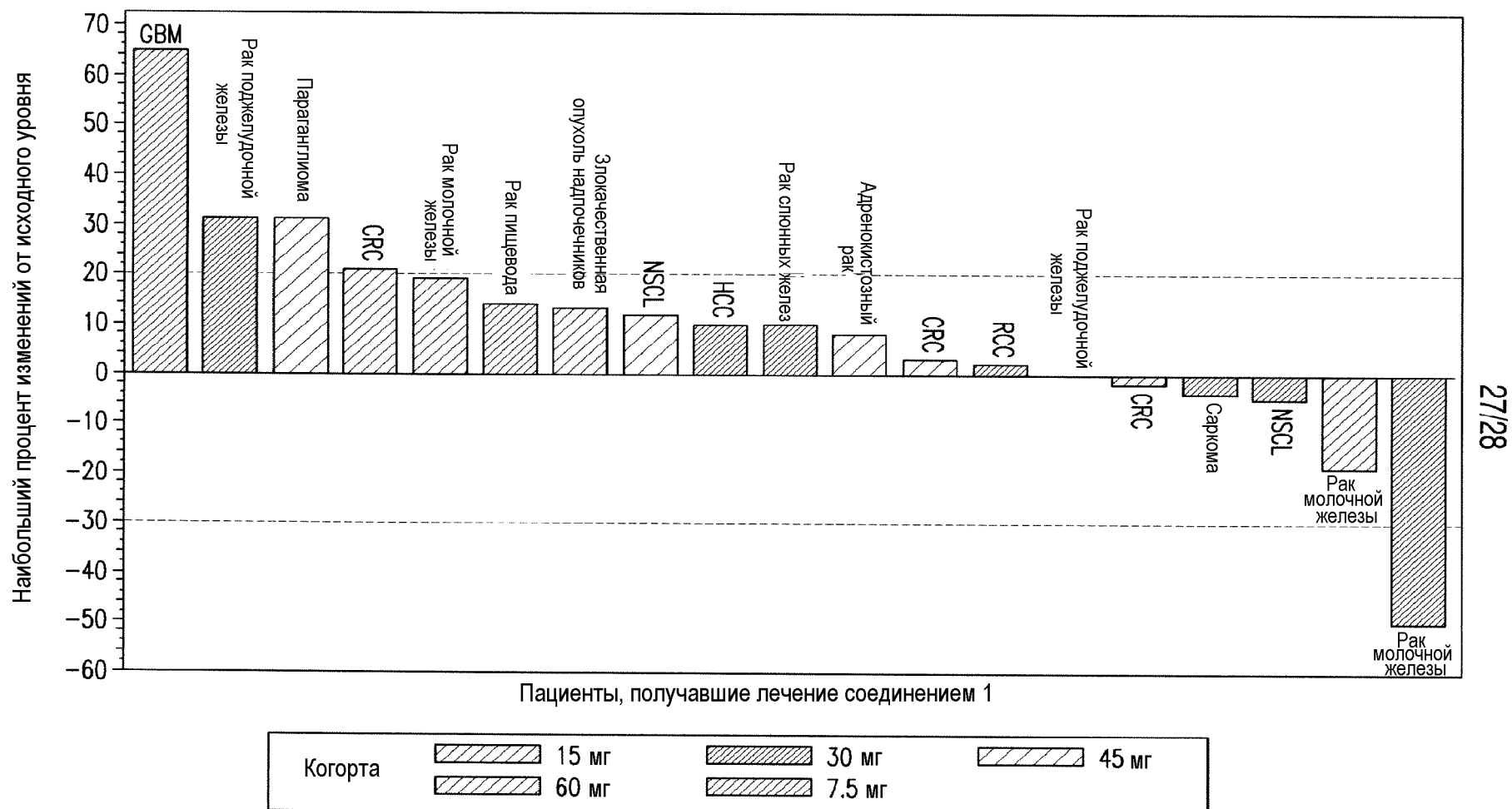
Фиг. 26



Фиг.27А



Фиг.27В



Фиг.28

Циклы лечения		C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8-C12
7.5 мг	1-001	Рак пищевода		PD					
15 мг	1-002	Рак молочной железы						SD	
15 мг	1-007	GBM		PD					
30 мг	1-003	NSCLC		SD					
30 мг	2-002	Рак поджелудочной железы	PD (Гипергликемия DLT)						
30 мг	1-004	Рак почки	PD						
30-45 мг	1-005	Рак молочной железы							PR
30 мг	2-004	Лейомиосаркома	PD						
30 мг	1-006	HCC		NE					
30 мг	1-010	HCC		PD					
30/45 мг	1-008	Рак слюнных желез					SD		
45 мг	2-005	CRC		PD					
45 мг	2-006	Параганглиома		PD					
45 мг	1-009	Нейроэндокринная опухоль		PD					
45 мг	2-007	Рак поджелудочной железы						SD (DLT сыпь)	
45 мг	2-008	MM	NE						
45 мг	1-012	NSCLC					SD		
45 мг	2-009	CRC	NE						
45 мг	2-015	Адено-кистозный рак		SD					
45 мг	2-016	GBM	NE						
60/45 мг	2-010	CRC		PD (DLT усталость)					
60 мг	2-011	CRC	NE						
60/45 мг	1-013	CRC		NE					
60 мг	1-014	Злокачественная опухоль надпочечников	PD						
60/30 мг	1-017	Рак молочной железы	PD (DLT воспаление слизистых оболочек)						
60/45 мг	2-013	Злокачественная опухоль надпочечников					SD		
60 мг	2-014	CRC		SD					

*Пациент 2-01 исключали (нарушение протокола после одной дозы)

Фиг. 29