



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **114194** (13) **C2**
(51) МПК (2017.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61P 35/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2014 11214	(72) Винахідник(и):	Сюй Шуйчань (US), Хедж Крістен Мей (US), Реймон Хітер (US), Цудзі Тосія (US), Сапіносо Ліза (US)
(22) Дата подання заявки:	14.03.2013	(73) Власник(и):	СІГНАЛ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ЕлЕлСі, 10300 Campus Point Drive, Suite 100, San Diego, CA 92121, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	10.05.2017	(74) Представник:	Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	61/611,428, 61/715,327	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2010/062571 A1, 03.06.2010 LORI BERK ET AL. "Analysis of the pharmacodynamic activity of the mTOR inhibitor ridaforolimus (AP23573, MK-8669) in a phase 1 clinical trial", CANCER CHEMOTHERAPY AND PHARMACOLOGY, SPRINGER, BERLIN, DE, 2012-01-10, vol. 69, no. 5, PAGE 1369-1377
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	15.03.2012, 18.10.2012		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US, US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	26.01.2015, Бюл.№ 2		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.05.2017, Бюл.№ 9		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2013/031217, 14.03.2013		

(54) ЛІКУВАННЯ РАКУ ІНГІБІТОРОМ TOR КІНАЗИ**(57) Реферат:**

Винахід стосується застосування 1-етил-7-(2-метил-6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-ону або його фармацевтично прийнятної солі, стереоізомеру або таутомеру для виготовлення лікарського засобу для лікування кастраційно-резистентного раку передміхурової залози із надекспресією фактора транскрипції E двадцять шість (ETS).

UA 114194 C2

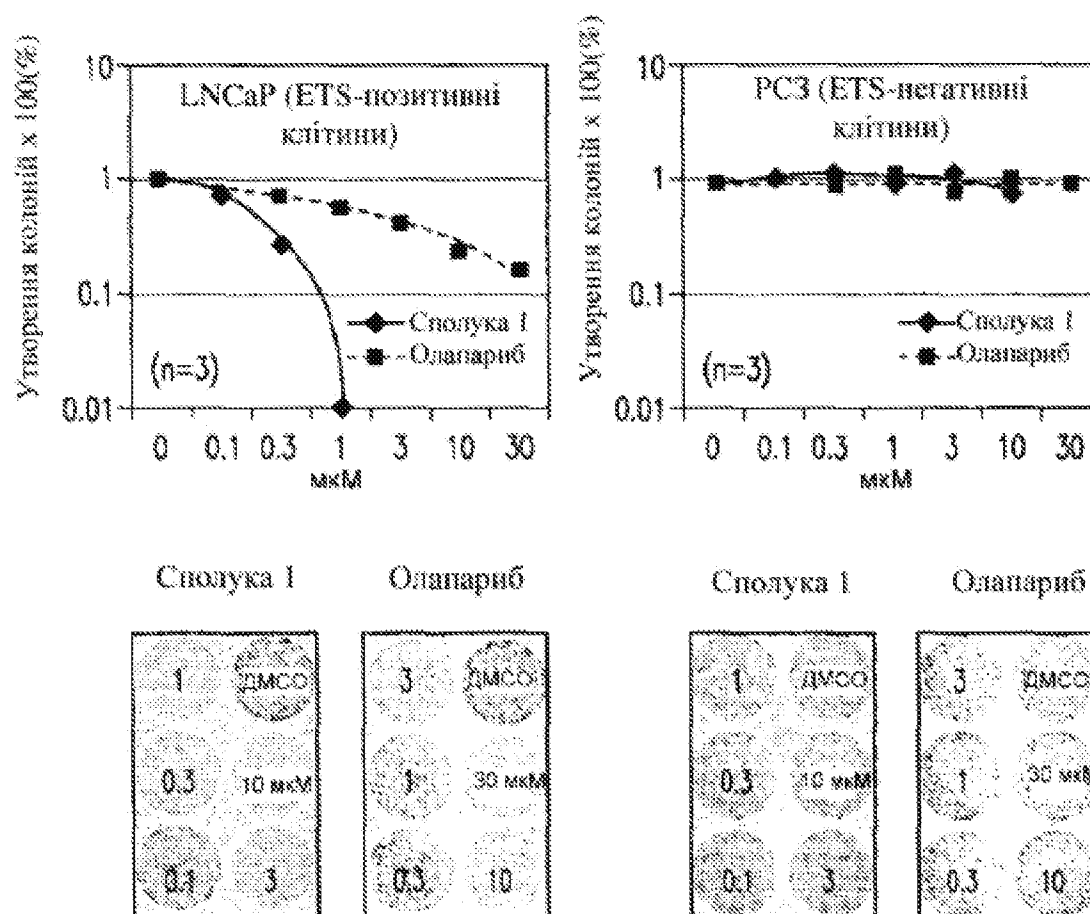


Fig. 1A

За даною заявкою запитується пріоритет відповідно до попередньої заявки на видачу патенту США № 61/611428, поданої 15 березня 2012 року, і відповідно до попередньої заявки на видачу патенту США № 61/715327, поданої 18 жовтня 2012 року, повний зміст кожної з яких включено в даний документ за допомогою посилання.

5 1. ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ, ДО ЯКОЇ НАЛЕЖИТЬ ВІНАХІД

У даному документі представлені способи лікування або профілактики кастраційно-резистентного раку передміхурової залози із надекспресією фактора транскрипції ETS, які включають введення ефективної кількості інгібітора TOR кінази пацієнту з кастраційно-резистентним раком передміхурової залози із надекспресією фактора транскрипції ETS.

10 2. ПЕРЕДУМОВИ СТВОРЕННЯ ДАНОГО ВІНАХОДУ

Зв'язок між аномальним фосфорилюванням білка і причиною або наслідком захворювань відома протягом більше 20 років. Відповідно, протеїнкінази стали дуже важливою групою мішеней для ліків (див. Cohen, Nature, 1:309-315 (2002)). Різні інгібітори протеїнкіназ використовують у клініці для лікування широкого ряду захворювань, таких, як рак і хронічні запальні захворювання, включаючи цукровий діабет і інсульт (див. Cohen, Eur. J. Biochem., 268:5001-5010 (2001), Protein Kinase Inhibitors for the Treatment of Disease: The Promise and the Problems, Handbook of Experimental Pharmacology, Springer Berlin Heidelberg, 167 (2005)).

Протеїнкінази являють собою велике і різноманітне сімейство ферментів, що каталізують фосфорилювання білків і відіграють ключову роль у передачі сигналу клітинами. Протеїнкінази можуть виявляти позитивні або негативні регуляторні ефекти, залежно від їх білка-мішені. Протеїнкінази беруть участь у специфічних шляхах передачі сигналу, що регулюють функції клітин, такі, як, без обмеження, метаболізм, послідовність клітинного циклу, адгезія клітин, васкулярна функція, апоптоз і ангіогенез. Порушення функції передачі сигналу клітинами були асоційовані з багатьма захворюваннями, найбільш охарактеризовані з яких включають рак і цукровий діабет. Регулювання передачі сигналів за допомогою цитокінів і асоціація сигнальних молекул із протоонкогенами і генами-супресорами пухлин переконливо підтверджені документальними доказами. Подібним же чином був продемонстрований зв'язок між цукровим діабетом і супутніми станами і розрегульованими рівнями протеїнкіназ (див., наприклад, Sridhar et al. Pharmaceutical Research, 17(11):1345-1353 (2000)). Вірусні інфекції і пов'язані з ними стани також були асоційовані з регулюванням протеїнкіназ (Park et al. Cell 101(7):777-787 (2000)).

Оскільки протеїнкінази регулюють майже кожен клітинний процес, включаючи метаболізм, проліферацію клітин, диференціювання клітин і виживання клітини, вони є привабливими мішенями для терапевтичного впливу при різних хворобливих станах. Наприклад, регуляція клітинного циклу й ангіогенез, у яких протеїнкінази відіграють визначальну роль, являють собою клітинні процеси, асоційовані з множиною хворобливих станів, таких, як, без обмеження, рак, запальні захворювання, аномальний ангіогенез і пов'язані з ним захворювання, атеросклероз, макулярна дегенерація, цукровий діабет, ожиріння і біль.

Протеїнкінази стали привабливими мішенями при лікуванні раку (Fabbro et al., Pharmacology & Therapeutics 93:79-98 (2002)). Було висловлене припущення, що залучення протеїнкіназ у розвиток у людини злоякісних пухлин може здійснюватися за допомогою: (1) геномних перебудов (наприклад, BCR-ABL при хронічному мієлогенному лейкозі), (2) мутацій, що приводять до постійно активної функції кіназ, як, наприклад, при гострому мієлогенному лейкозі і пухлинах шлунково-кишкового тракту, (3) дерегуляції функції кіназ шляхом активації онкогенів або втрати супресуючих пухлину функцій, як, наприклад, при раку з онкогенним RAS, (4) дерегуляції функції кіназ шляхом надекспресії, як у випадку EGFR, і (5) ектопічної експресії факторів росту, що можуть робити внесок у розвиток і збереження неопластичного фенотипу (Fabbro et al., Pharmacology & Therapeutics 93:79-98 (2002)).

Розкриття заплутаності протеїнкіназних шляхів і складність взаємовідносин і взаємодій між різними протеїнкіназами і протеїнкіназними шляхами підкреслює важливість розробки фармацевтичних засобів, здатних діяти як модулятори, регулятори або інгібітори протеїнкіназ, що впливають на множину кіназ або множину протеїнкіназних шляхів. Відповідно, залишається потреба в нових модуляторах кіназ.

Білок, який називається mTOR (мішень рапаміцину в клітинах ссавців), що також називають FRAP, RAFTI або RAPT1, являє собою Ser/Thr-протеїнкіназу, що складається з 2549 амінокислот, яка, як було показано, є одним з найбільш значущих білків у шляху передачі сигналу mTOR/PI3K/Akt, що регулює ріст і проліферацію клітини (Georgakis and Younes Expert Rev. Anticancer Ther. 6(1):131-140 (2006)). mTOR існує у вигляді двох комплексів, mTORC1 і mTORC2. Хоча mTORC1 чутливий до аналогів рапаміцину (таких, як темсиролімус або еверолімус), mTORC2 переважно нечутливий до рапаміцину. Примітно, що рапаміцин не є інгібітором TOR кінази. Відносно декількох інгібіторів mTOR проводилися або проводяться

клінічні випробування на предмет лікування раку. Темсиролімус був схвалений у 2007 році для застосування при нирково-клітинній карциномі, і сиролімус був схвалений у 1999 році для профілактики відторгнення ниркового трансплантата. Еверолімус був схвалений у 2009 році для пацієнтів з нирково-клітинною карциномою, стан яких поліпшувалося на інгібіторах рецептора фактора росту ендотелію судин, у 2010 році - для субependимальної гігантоклітинної астроцитомі (SEGA), асоційованої з туберозним склерозом (TS), у пацієнтів, які потребують терапії, але не є кандидатами для хірургічної резекції, і в 2011 році - для прогресуючих нейроендокринних пухлин панкреатичного походження (PNET) у пацієнтів з неоперабельним, місцево розповсюдженим або метастатичним захворюванням. Залишається потреба в додаткових інгібіторах TOR кінази.

Цитування якого-небудь посилання або вказівка на яке-небудь посилання в розділі 2 даної заявки не потрібно витлумачувати як визнання факту, що посилання являє собою відомий рівень техніки відносно даної заявки.

3. КОРОТКИЙ ОПИС ДАНОГО ВИНАХОДУ

У даному документі представлені способи лікування або профілактики кастраційно-резистентного раку передміхурової залози із надекспресією фактора транскрипції E двадцять шість (ETS), які включають введення ефективної кількості інгібітора TOR кінази пацієнту з кастраційно-резистентним раком передміхурової залози із надекспресією фактора транскрипції ETS.

Відповідно до визначених варіантів здійснення, у даному документі представлені способи поліпшення в пацієнта критеріїв, розроблених 2-ою робочою групою з простатоспецифічного антигену для раку передміхурової залози, що включають введення ефективної кількості інгібітора TOR кінази пацієнту з кастраційно-резистентним раком передміхурової залози із надекспресією фактора транскрипції ETS.

Відповідно до деяких варіантів здійснення, інгібітор TOR кінази являє собою сполуку, описану в даному документі.

Варіанти здійснення даного винаходу стануть зрозумілі більш повно з урахуванням докладного опису і прикладів, що призначені для пояснення необмежувальних варіантів здійснення.

4. ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

4.1. ВИЗНАЧЕННЯ

"Алкільна" група являє собою насичений, частково насичений або ненасичений, нерозгалужений або розгалужений нециклічний вуглеводень, що містить від 1 до 10 атомів вуглецю, звичайно від 1 до 8 атомів вуглецю або, відповідно до деяких варіантів здійснення, від 1 до 6, від 1 до 4 або від 2 до 6 атомів вуглецю. Типові алкільні групи включають -метил, -етил, -н-пропіл, -н-бутил, -н-пентил і -н-гексил; при цьому насичені розгалужені алкіли включають -ізопропіл, -втор-бутил, -ізобутил, -трет-бутил, -ізопентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 2,3-диметилбутил і т. п. Приклади ненасичених алкільних груп включають без обмеження серед інших вініл, аліл, $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$ і $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$. Алкільна група може бути заміщеною або незаміщеною. Відповідно до визначених варіантів здійснення, якщо описані в даному винаході алкільні групи зазначені як "заміщені", то вони можуть бути заміщені будь-яким замісником або замісниками, що представлені в типових сполуках і розкриті у даному описі варіантах здійснення, а також галогеном (хлором, йодом, бромом або фтором); гідроксиллом; алкокси; алкоксіалкілом; аміно; алкіламіно; карбокси; нітро; ціано; тіолом; тіоефіром; іміном; імідом; амідом; гуанідом; енаміном; амінокарбонілом; ациламіно; фосфонато; фосфіном; тіокарбонілом; сульфонілом; сульфоном; сульфонамідом; кетоном; альдегідом; складним ефіром; сечовиною; уретаном; оксимом; гідроксиламіном; алкоксіаміном; аралкоксіаміном; N-оксидом; гідразином; гідразидом; гідразоном; азидом; ізоціанатом; ізотіоціанатом; ціанатом; тіоціанатом; $\text{B}(\text{OH})_2$ або $\text{O}(\text{алкіл})\text{амінокарбонілом}$.

"Алкенільна" група являє собою нерозгалужений або розгалужений нециклічний вуглеводень, що містить від 2 до 10 атомів вуглецю, звичайно від 2 до 8 атомів вуглецю, і містить щонайменше один подвійний вуглець-вуглецевий зв'язок. Типові нерозгалужені і розгалужені $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ алкєніли включають -оніл, -аліл, -1-бутеніл, -2-бутеніл, -ізобутиленіл, -1-пентеніл, -2-пентеніл, -3-метил-1-бутеніл, -2-метил-2-бутеніл, -2,3-диметил-2-бутеніл, -1-гексеніл, -2-гексеніл, -3-гексеніл, -1-гептеніл, -2-гептеніл, -3-гептеніл, -1-октеніл, -2-октеніл, -3-октеніл і т. п. Подвійний зв'язок алкенільної групи може бути некон'югований або кон'югований з іншою ненасиченою групою. Алкенільна група може бути незаміщеною або заміщеною.

"Циклоалкільна" група являє собою насичену, частково насичену або ненасичену циклічну алкільну групу з 3-10 атомів вуглецю, що містить просте циклічне кільце або кілька конденсованих кілець або кілець із внутрішнім містком, що необов'язково можуть бути заміщені 1-3 алкільними групами. Відповідно до деяких варіантів здійснення, циклоалкільна група містить від 3 до 8 кільцевих атомів, тоді як відповідно до інших варіантів здійснення, число кільцевих атомів вуглецю знаходиться в діапазоні від 3 до 5, від 3 до 6 або від 3 до 7. Такі циклоалкільні групи включають, як приклад, прості кільцеві структури, такі, як циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, 1-метилциклопропіл, 2-метилциклопентил, 2-метилциклооктил і т. п., або структури з множини кілець або структури кілець із внутрішнім містком, такі, як адамантил і т. п. Приклади ненасичених циклоалкільних груп включають серед інших циклогексеніл, циклопентеніл, циклогексадієніл, бутадієніл, пентадієніл, гексадієніл. Циклоалкільна група може бути заміщеною або незаміщеною. Такі заміщені циклоалкільні групи включають, як приклад, циклогексанон і т. п.

"Арильна" група являє собою ароматичну карбоциклічну групу з 6-14 атомів вуглецю, що містить просте кільце (наприклад, феніл) або кілька конденсованих кілець (наприклад, нафтил або антріл). Відповідно до деяких варіантів здійснення, арильні групи містять 6-14 атомів вуглецю, і відповідно до інших варіантів здійснення - від 6 до 12 або навіть від 6 до 10 атомів вуглецю в кільцевих частинах груп. Конкретні арили включають феніл, біфеніл, нафтил і т. п. Арильна група може бути заміщеною або незаміщеною. Фраза "арильні групи" також включає групи, що містять конденсовані кільця, такі, як конденсовані ароматичні/аліфатичні кільцеві системи (наприклад, інданіл, тетрагідронафтил і т. п.).

"Гетероарильна" група являє собою арильну кільцеву систему, що містить у гетероароматичній кільцевій системі від одного до чотирьох гетероатомів як кільцеві атоми, де атоми, що залишилися, являють собою атоми вуглецю. Відповідно до деяких варіантів здійснення, гетероарильні групи містять від 5 до 6 кільцевих атомів, і відповідно до інших варіантів здійснення - від 6 до 9 або навіть від 6 до 10 атомів у кільцевих частинах груп. Придатні гетероатоми включають кисень, сірку й азот. Відповідно до визначених варіантів здійснення, гетероарильна кільцева система є моноциклічною або біциклічною. Необмежувальні приклади включають без обмеження групи, такі, як піролільні, піразолільні, імідазолільні, триазолільні, тетразолільні, оксазолільні, ізоксазолільні, тіазолільні, піролільні, піридинільні, піридазинільні, піримідинільні, піразинільні, тіофенільні, бензотіофенільні, фуранільні, бензофуранільні (наприклад, ізобензофуран-1,3-діімінові), індолільні, азаіндолільні (наприклад, піролопіридинільні або 1H-піроло[2,3-b]піридинільні), індазолільні, бензімідазолільні (наприклад, 1H-бензо[d]імідазолільні), імідазопіридинільні (наприклад, азабензімідазолільні, 3H-імідазо[4,5-b]піридинільні або 1H-імідазо[4,5-b]піридинільні), піразолопіридинільні, триазолопіридинільні, бензотриазолільні, бензоксазолільні, бензотіазолільні, бензотіадіазолільні, ізоксазолопіридинільні, тіанафталенільні, пуринільні, ксантинільні, аденінільні, гуанінільні, хінолінільні, ізохінолінільні, тетрагідрохінолінільні, хіноксалінільні і хіназолінільні групи.

"Гетероцикліл" являє собою ароматичний (який також називається гетероарилом) або неароматичний циклоалкіл, у якому від одного до чотирьох кільцевих атомів вуглецю незалежно замінені гетероатомом із групи, яка складається з O, S і N. Відповідно до деяких варіантів здійснення, гетероциклільні групи містять від 3 до 10 кільцевих атомів, при цьому такі інші групи містять від 3 до 5, від 3 до 6 або від 3 до 8 кільцевих атомів. Гетероцикліли можуть бути також зв'язані з іншими групами при будь-якому кільцевому атомі (тобто при будь-якому атомі вуглецю або гетероатомі гетероциклічного кільця). Гетероциклілалкільна група може бути заміщеною або незаміщеною. Гетероциклільні групи охоплюють ненасичені, частково насичені і насичені кільцеві системи, такі, як, наприклад, імідазолільні, імідазолінільні і імідазолідинільні групи. Вираз "гетероцикліл" включає фрагменти з конденсованим кільцем, включаючи фрагменти, що містять конденсовані ароматичні і неароматичні групи, такі, як, наприклад, бензотриазоліл, 2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл і бензо[1,3]діоксоліл. Вираз також включає з'єднані містчковим зв'язком поліциклічні кільцеві системи, що містять гетероатом, такі, як без обмеження хінуклідил. Типові приклади гетероциклільної групи включають без обмеження азиридинільні, азетидинільні, піролідинільні, імідазолідинільні, піразолідинільні, тіазолідинільні, тетрагідротіофенільні, тетрагідрофуранільні, діоксолільні, фуранільні, тіофенільні, піролільні, піролінільні, імідазолільні, імідазолінільні, піразолільні, піразолінільні, триазолільні, тетразолільні, оксазолільні, ізоксазолільні, тіазолільні, тіазолінільні, ізотіазолільні, тіадіазолільні, оксадіазолільні, піперидинільні, піперазинільні, морфолінільні, тіоморфолінільні, тетрагідропіранільні (наприклад, тетрагідро-2H-піранільні), тетрагідротіопіранільні, оксатіанові, діоксильні, дитіанільні, піранільні, піридинільні, піримідинільні, піридазинільні, піразинільні, триазинільні, дигідропіридинільні, дигідродитінільні, дигідродитіонільні, гомопіперазинільні,

хінуклідильні, індолільні, індолінільні, ізоіндолільні, азаіндолільні (піролопіридилільні), індазолільні, індолізинільні, бензотриазолільні, бензімідазолільні, бензофуранільні, бензотіофенільні, бензтіазолільні, бензоксадіазолільні, бензоксазинільні, бензодитінільні, бензоксатінільні, бензотіазинільні, бензоксазолільні, бензотіазолільні, бензотіадіазолільні, бензо[*l*, 3]діоксолільні, піразолопіридилільні, імідазопіридилільні (азабензімідазолільні; наприклад, 1*H*-імідазо[4,5-*b*]піридилільні або 1*H*-імідазо[4,5-*b*]піридин-2(3*H*)-онільні), триазолопіридилільні, ізоксазолопіридилільні, пуринільні, ксантинільні, аденінільні, гуанінільні, хінолінільні, ізохінолінільні, хінолізинільні, хіноксалинільні, хіназолінільні, цинолінільні, фталазинільні, нафтиридинільні, птеридинільні, тіанафталенільні, дигідробензотіазинільні, дигідробензофуранільні, дигідроіндолільні, дигідробензодіоксинільні, тетрагідроіндолільні, тетрагідроіндазолільні, тетрагідробензімідазолільні, тетрагідробензотриазолільні, тетрагідропіролопіридилільні, тетрагідропіразолопіридилільні, тетрагідроімідазопіридилільні, тетрагідротриазолопіридилільні і тетрагідрохінолінільні групи. Типові заміщені гетероциклільні групи можуть бути монозаміщеними або заміщеними більше одного разу, наприклад, без обмеження, піридинільні або морфолінільні групи, що є 2-, 3-, 4-, 5- або 6-заміщеними або дизаміщеними різними замісниками, такими, як замісники, перераховані нижче.

"Циклоалкілалкільна" група являє собою радикал формули -алкіл-циклоалкіл, де алкіл і циклоалкіл визначені вище. Заміщені циклоалкілалкільні групи можуть бути заміщені за алкільною, циклоалкільною або алкільною і циклоалкільною частинами групи. Типові циклоалкілалкільні групи включають без обмеження циклопентилметил, циклопентилетил, циклогексилметил, циклогексилетил і циклогексилпропіл. Типові заміщені циклоалкілалкільні групи можуть бути монозаміщеними або заміщеними більше одного разу.

"Аралкільна" група являє собою радикал формули -алкіл-арил, де значення алкілу й арилу визначені вище. Заміщені аралкільні групи можуть бути заміщені за алкільною, арильною або алкільною і арильною частинами групи. Типові аралкільні групи включають без обмеження бензильні і фенетильні групи і конденсовані (циклоалкіларил)алкільні групи, такі, як 4-етилінданіл.

"Гетероцикліалкільна" група являє собою радикал формули -алкіл-гетероцикліл, де значення алкілу і гетероциклілу визначені вище. Заміщені гетероцикліалкільні групи можуть бути заміщені за алкільною, гетероциклільною або алкільною і гетероциклільною частинами групи. Типові гетероцикліалкільні групи включають без обмеження 4-етил-морфолініл, 4-пропілморфолініл, фуран-2-ілметил, фуран-3-ілметил, піридин-3-ілметил, (тетрагідро-2*H*-піран-4-іл)метил, (тетрагідро-2*H*-піран-4-іл)етил, тетрагідрофуран-2-ілметил, тетрагідрофуран-2-ілетил і індол-2-ілпропіл.

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

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

"Алкокси" група являє собою -О-(алкіл), де значення алкілу визначене вище.

"Алкокіалкільна" група являє собою -(алкіл)-О-(алкіл), де значення алкілу визначене вище.

"Аміно" група являє собою радикал формули -NH₂.

"Алкіламіно" група являє собою радикал формули -NH-алкіл або -N(алкіл)₂, де кожне значення алкілу незалежно визначено вище.

"Карбокси" група являє собою радикал формули -C(O)OH.

"Амінокарбонільна" група являє собою радикал формули -C(O)N(R[#])₂, -C(O)NH(R[#]) або -C(O)NH₂, де кожен R[#] незалежно являє собою визначену в даному описі заміщену або незаміщену алкільну, циклоалкільну, арильну, аралкільну, гетероциклільну або гетероциклільну групу.

"Ациламіно" група являє собою радикал формули -NHC(O)(R[#]) або -N(алкіл)C(O)(R[#]), де кожне значення алкілу і R[#] незалежно визначено вище.

"Алкілсульфоніламіно" група являє собою радикал формули -NHSO₂(R[#]) або -N(алкіл)SO₂(R[#]), де кожне значення алкілу і R[#] визначено вище.

Група "сечовини" являє собою радикал формули -N(алкіл)C(O)N(R[#])₂, -N(алкіл)C(O)NH(R[#]), -N(алкіл)C(O)NH₂, -NHC(O)N(R[#])₂, -NHC(O)NH(R[#]) або -NH(CO)NHR[#], де кожне значення алкілу і R[#] визначено вище.

Якщо описані в даному винаході групи, за винятком алкільної групи, зазначені як "заміщені", то вони можуть бути заміщені будь-яким придатним замісником або замісниками. Типовими прикладами замісників є замісники, що представлені в типових сполуках і розкритих у даному описі варіантах здійснення, а також галоген (хлор, йод, бром або фтор); алкіл; гідроксил; алкокси; алкокіалкіл; аміно; алкіламіно; карбокси; нітро; ціано; тіол; тіоефір; імін; імід; амідин; гуанідин; енамін; амінокарбоніл; ациламіно; фосфонато; фосфін; тіокарбоніл; сульфоніл;

сульфон; сульфонамід; кетон; альдегід; складний ефір; сечовина; уретан; оксим; гідроксиламін; алкоксіамін; аралкоксіамін; N-оксид; гідразин; гідразид; гідразон; азид; ізоціанат; ізотіоціанат; ціанат; тіоціанат; кисень ($=O$); $B(OH)_2$, $O(алкіл)амінокарбоніл$; циклоалкіл, що може бути моноциклічним або конденсованим або неконденсованим поліциклічним (наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил або циклогексил), або гетероцикліл, що може бути моноциклічним або конденсованим або неконденсованим поліциклічним (наприклад, піролідил, піперидил, піперазиніл, морфолініл або тіазиніл); моноциклічний або конденсований або неконденсований поліциклічний арил або гетероарил (наприклад, феніл, нафтил, піроліл, індоліл, фураніл, тіофеніл, імідазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, триазоліл, тетразоліл, піразоліл, піридиніл, хінолініл, ізохінолініл, акридиніл, піразиніл, піридазиніл, піримідиніл, бензімідазоліл, бензотіофеніл або бензофураніл) арилокси; аралкілокси; гетероциклілокси і гетероциклілалкокси.

Використовуваний у даному описі термін "фармацевтично прийнятна(і) сіль(солі)" стосується солі, отриманої з фармацевтично прийнятної нетоксичної кислоти або основи, включаючи неорганічну кислоту і основу й органічну кислоту і основу. Придатні фармацевтично прийнятні основно-адитивні солі інгібіторів TOR кінази включають, без обмеження, солі металів, отримані з алюмінію, кальцію, літію, магнію, калію, натрію і цинку, або органічні солі, отримані з лізину, N, N'-добензилетилендіаміну, хлорпрокаїну, холіну, діетаноламіну, етилендіаміну, меглюміну (N-метилглюкаміну) і прокаїну. Придатні нетоксичні кислоти включають без обмеження неорганічні й органічні кислоти, такі, як оцтова, альгінова, антранілова, бензолсульфонова, бензойна, камфорсульфонова, лимонна, етенсульфонова, мурашина, фумарова, фуранкарбонова, галактуринова, глюконова, глюкуронова, глутамінова, гліколева, бромистоводнева, соляна, ізетіонова, молочна, малеїнова, яблучна, мигдальна, метансульфонова, муцинова, азотна, пामова, пантотенова, фенілоцтова, фосфорна, пропіонова, саліцилова, стеаринова, бурштинова, сульфанілова, сірчана, виннокам'яна кислота і пара-толуолсульфонова кислота. Конкретні нетоксичні кислоти включають соляну, бромистоводневу, фосфорну, сірчану і метансульфову кислоти. Таким чином, приклади конкретних солей включають гідрохлориди і мезилати. Інші солі добре відомі з галузі техніки (див., наприклад, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1990) або Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th eds., Mack Publishing, Easton PA (1995).

Якщо не зазначене інше, то використовуваний у даному документі термін "клатрат" означає інгібітор TOR кінази або його сіль у формі кристалічних решіток, що містить простори (наприклад, канал), у якому міститься захоплена усередину гостьова молекула (наприклад, розчинника або води), або кристалічні решітки, де гостьовою молекулою є інгібітор TOR кінази.

Якщо не зазначене інше, то використовуваний у даному документі термін "сольват" означає інгібітор TOR кінази або його сіль, що додатково містять стехіометричну або нестехіометричну кількість розчинника, зв'язаного нековалентними міжмолекулярними силами. Відповідно до одного варіанта здійснення, сольват являє собою гідрат.

Якщо не зазначене інше, то використовуваний у даному документі термін "гідрат" означає інгібітор TOR кінази або його сіль, що додатково містять стехіометричну або нестехіометричну кількість води, зв'язаної нековалентними міжмолекулярними силами.

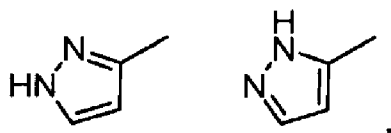
Якщо не зазначене інше, то використовуваний у даному документі термін "проліки" означає похідне інгібітора TOR кінази, що може гідролізуватися, окислюватися або іншим способом взаємодіяти при біологічних умовах (*in vitro* або *in vivo*) з одержанням активної сполуки, зокрема, інгібітора TOR кінази. Приклади проліків включають без обмеження похідні і метаболіти інгібітора TOR кінази, що включають біологічно гідролізовані фрагменти, такі, як біологічно гідролізовані аміді, біологічно гідролізовані складні ефіри, біологічно гідролізовані карбамати, біологічно гідролізовані карбонати, біологічно гідролізовані уреїди і біологічно гідролізовані фосфатні аналоги. Відповідно до визначених варіантів здійснення, проліки сполук з карбоксильними функціональними групами являють собою нижчі складні алкільні ефіри карбонової кислоти. Карбоксилатні складні ефіри зручно одержують шляхом естерифікації будь-якого фрагмента карбонової кислоти, що міститься в молекулі. Проліки звичайно можуть бути отримані з використанням добре відомих способів, таких, які описані у Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery 6th ed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley) і Design and Application of Prodrugs (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers Gmfh).

Якщо не зазначене інше, то використовуваний у даному документі термін "стереоізомер" або "стереомерно чистий" означає один стереоізомер інгібітора TOR кінази, що по суті не містить інших стереоізомерів цієї сполуки. Наприклад, стереомерно чиста сполука, що містить один хіральний центр, по суті не буде містити протилежний енантіомер сполуки. Стереомерно

чиста сполука з двома хіральними центрами по суті не буде містити інших діастереомерів сполуки. Типова стереомерно чиста сполука містить приблизно більш ніж 80 % мас. одного стереоізомера сполуки і приблизно менш ніж 20 % мас. інших стереоізомерів сполуки, приблизно більш ніж 90 % мас. одного стереоізомера сполуки і приблизно менш ніж 10 % мас. інших стереоізомерів сполуки, приблизно більш ніж 95 % мас. одного стереоізомера сполуки і приблизно менш ніж 5 % мас. інших стереоізомерів сполуки, або приблизно більш ніж 97 % мас. одного стереоізомера сполуки і приблизно менш ніж 3 % мас. інших стереоізомерів сполуки. Інгібітори TOR кінази можуть містити хіральні центри і можуть існувати у вигляді рацематів, окремих енантіомерів або діастереомерів і їх сумішей. Усі такі ізомерні форми, включаючи їх суміші, включені в розкриті в даному документі варіанти здійснення. Використання стереохімічно чистих форм таких інгібіторів TOR кінази, а також використання сумішей цих форм, охоплюються розкритими в даному документі варіантами здійснення. Наприклад, суміші, що містять однакові або неоднакові кількості енантіомерів конкретного інгібітора TOR кінази, можуть бути використані в розкритих у даному документі способах і композиціях. Ці ізомери можуть бути асиметрично синтезовані або розщеплені з використанням стандартних методик, таких, як хіральні колонки або хіральні розщеплювальні агенти (див., наприклад, Jacques, J., et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley-Interscience, New York, 1981); Wilen, S. H., et al., *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E.L., *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); і Wilen, S.H., *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972)).

Також потрібно зазначити, що інгібітори TOR кінази можуть містити E і Z ізомери або їх суміші, і цис- і транс-ізомери або їх суміші. Відповідно до визначених варіантів здійснення, інгібітори TOR кінази виділені або у вигляді цис- або транс-ізомеру. Відповідно до інших варіантів здійснення, інгібітори TOR кінази являють собою суміші цис- і транс-ізомерів.

"Таутомери" стосуються ізомерних форм сполуки, що знаходяться в рівновазі одна з одною. Концентрації ізомерних форм будуть залежати від навколишнього середовища, у якому виявлена сполука, і можуть відрізнятися залежно, наприклад, від того, чи буде сполука твердою або буде знаходитися в органічному або водному розчині. Наприклад, у водному розчині піразоли можуть виявляти наступні ізомерні форми, що називають таутомерами один одного:



Як зовсім очевидно фахівцю в даній галузі техніки, широкий ряд функціональних груп і інших структур можуть виявляти таутомерію, і всі таутомери інгібіторів TOR кінази потрапляють під об'єм даного винаходу.

Потрібно зазначити, що інгібітори TOR кінази можуть містити неприродні пропорції ізоотопів одного або декількох атомів. Наприклад, такі сполуки можуть бути позначені радіоактивними ізоотопами, такими, як, наприклад, тритій (^3H), йод-125 (^{125}I), сірка-35 (^{35}S) або вуглець-14 (^{14}C), або можуть бути збагачені ізоотопами, такими, як дейтерій (^2H), вуглець-13 (^{13}C) або азот-15 (^{15}N). Використовуваний у даному документі термін "ізоотополог" являє собою ізоотопно збагачену сполуку. Термін "ізоотопно збагачений" стосується атома, що характеризується ізоотопною композицією, відмінною від природної ізоотопної композиції такого атома. Термін "ізоотопно збагачений" також може стосуватися сполуки, що містить щонайменше один атом, що характеризується ізоотопною композицією, відмінною від природної ізоотопної композиції такого атома. Термін "ізоотопна композиція" стосується кількості кожного ізоотопу, що присутні для даного атома. Мічені радіоактивними ізоотопами і ізоотопно збагачені сполуки застосовні як терапевтичні засоби, наприклад, терапевтичні засоби проти раку і запалення, дослідницькі реагенти, наприклад, реагенти для аналізу зв'язування, і діагностичні засоби, наприклад, засоби візуалізації *in vivo*. Мається на увазі, що всі описані в даному документі ізоотопні варіації інгібіторів TOR кінази, поза залежністю від їх радіоактивності, потрапляють під об'єм варіантів здійснення, представлених у даному документі. Відповідно до деяких варіантів здійснення, представлені ізоотопологи інгібіторів TOR кінази, наприклад, ізоотопологи являють собою інгібітори TOR кінази, збагачені дейтерієм, вуглецем-13 або азотом-15.

Використовуваний у даному документі термін "лікування" означає полегшення, повністю або частково, кастраційно-резистентного раку передміхурової залози із надекспресією фактора транскрипції ETS, або його симптому, або уповільнення або зупинку подальшого прогресування

або погіршення кастраційно-резистентного раку передміхурової залози із надекспресією фактора транскрипції ETS.

Використовуваний у даному документі термін "профілактика" означає запобігання початку, рецидиву або поширенню, повністю або частково, кастраційно-резистентного раку передміхурової залози із надекспресією фактора транскрипції ETS, або його симптому.

Щодо інгібітора TOR кінази термін "ефективна кількість" означає кількість, здатну полегшити, повністю або частково, симптоми, асоційовані з кастраційно-резистентним раком передміхурової залози із надекспресією фактора транскрипції ETS, або сповільнити або зупинити подальшу прогресію або погіршення таких симптомів, або вилікувати або запобігти кастраційно-резистентному раку передміхурової залози із надекспресією фактора транскрипції ETS. Ефективна кількість інгібітора TOR кінази, наприклад, у фармацевтичній композиції, може знаходитися на рівні, що зробить бажаний ефект; наприклад, приблизно від 0,005 мг/кг маси тіла суб'єкта приблизно до 100 мг/кг маси тіла пацієнта в стандартній лікарській формі як для перорального, так і для парентерального введення. Як буде очевидним фахівцям у даній галузі техніки, очікується, що ефективна кількість інгібітора TOR кінази, розкритого в даному документі, може варіювати залежно від важкості симптому, що підлягає лікуванню.

Використовувані в даному документі терміни "пацієнт" і "суб'єкт" включають тварину, включаючи, без обмеження, таку тварину, як корова, мавпа, кінь, вівця, свиня, курка, індик, перепел, кішка, собака, миша, щур, кролик або морська свинка, відповідно до одного варіанта здійснення, ссавця, і відповідно до іншого варіанта здійснення, людину. Відповідно до одного варіанта здійснення, "пацієнт" або "суб'єкт" являє собою людину з кастраційно-резистентним раком передміхурової залози із надекспресією фактора транскрипції ETS. Відповідно до одного варіанта здійснення, пацієнт являє собою людину з гістологічно або цитологічно підтвердженням кастраційно-резистентним раком передміхурової залози із надекспресією фактора транскрипції ETS, включаючи суб'єктів, що пройшли (або не були здатні перенести) стандартну протиракову терапію або для яких не існує стандартної протиракової терапії.

У контексті кастраційно-резистентного раку передміхурової залози із надекспресією фактора транскрипції ETS, лікування може бути, серед інших, визначене як інгібування прогресії захворювання, інгібування росту пухлини, зменшення первинної(их) і/або вторинної(их) пухлини(пухлин), полегшення пов'язаних з пухлиною симптомів, поліпшення якості життя, інгібування секретованих пухлиною факторів (включаючи простатоспецифічний антиген або PSA), відстрочене виникнення первинної(их) і/або вторинної(их) пухлини(пухлин), уповільнений розвиток первинної(их) і/або вторинної(их) пухлини(пухлин), знижене число появ первинної(их) і/або вторинної(их) пухлини(пухлин), уповільнена або знижена важкість вторинних ефектів захворювання, зупинка росту пухлини і/або регресія пухлин. Відповідно до визначених варіантів здійснення, лікування кастраційно-резистентного раку передміхурової залози із надекспресією фактора транскрипції ETS може бути визначене як інгібування фосфорилування S6RP, 4E-BP1 і/або AKT у циркулюючій крові і/або клітинах пухлини і/або шкірних біоптатах або пухлинних біоптатах/аспіратах, до, під час і/або після обробки інгібітором TOR кінази. Відповідно до інших варіантів здійснення, лікування кастраційно-резистентного раку передміхурової залози із надекспресією фактора транскрипції ETS може бути визначене як інгібування активності ДНК-залежної протейнінази (DNA-PK) у зразках шкіри і/або пухлинних біоптатах/аспіратах, наприклад, за допомогою оцінки кількості pDNA-PK S2056 як біомаркера шляхів ушкодження ДНК до, під час і/або після обробки інгібітором TOR кінази. Відповідно до одного варіанта здійснення, зразок шкіри опромінюють УФ-світлом. У крайньому випадку, повне інгібування в даному документі називають профілактикою або хіміопрофілактикою. У цьому контексті, термін "профілактика" включає або повне запобігання початку клінічно очевидного кастраційно-резистентного раку передміхурової залози із надекспресією фактора транскрипції ETS, або запобігання початку преклінічно очевидної стадії кастраційно-резистентного раку передміхурової залози із надекспресією фактора транскрипції ETS. Мається на увазі, що цим визначенням також охоплюється профілактика трансформації клітин у злоякісні або зупинка або зворотна прогресія трансформації передпухлинних клітин у злоякісні клітини. Цей термін включає профілактичне лікування пацієнтів з ризиком розвитку кастраційно-резистентного раку передміхурової залози із надекспресією фактора транскрипції ETS.

4.2 КОРОТКИЙ ОПИС КРЕСЛЕНЬ

На фіг. 1 А-С представлені результати аналізу інгібування сполукою 1 клонального росту ETS-позитивних і ETS-негативних ліній клітин.

На фіг. 2 представлені результати аналізу каспаз у методі оцінки індукованого сполукою 1 апоптозу для ETS-позитивних і ETS-негативних ліній клітин.

На фіг. 3 преставлені результати аналізу інвазії клітин для ETS-позитивних і ETS-негативних ліній клітин.

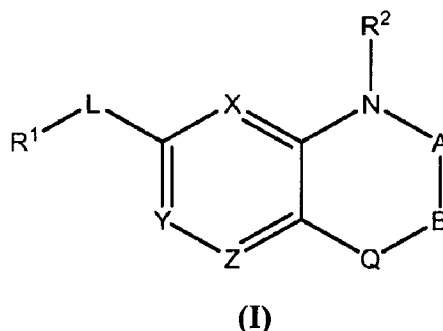
На фіг. 4 представлені результати кометного аналізу на посилення сполукою 1 ушкодження ДНК у ETS-позитивних клітин.

На фіг. 5 представлена протипухлинна активність сполуки 1 у моделі кастраційно-резистентного раку передміхурової залози LNCaP (LNCaP-HR).

4.3 ІНГІБІТОРИ TOR КІНАЗИ

Сполуки, представлені в даному документі, у загальному називають "інгібітором(ами) TOR кінази". Відповідно до конкретного варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази не включають рапаміцин і аналоги рапаміцину (рапалоги).

Відповідно до одного варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази включають сполуки наступної формули (I):



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

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

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

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

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

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

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

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

Відповідно до одного варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (I) являють собою інгібітори, у яких -A-B-Q- утворюють разом -CH₂C(O)NH-.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (I) являють собою інгібітори, у яких -A-B-Q- утворюють разом -C(O)CH₂NH-.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (I) являють собою інгібітори, у яких -A-B-Q- утворюють разом -C(O)NH-.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (I) являють собою інгібітори, у яких -A-B-Q- утворюють разом -CH₂C(O)O-.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (I) являють собою інгібітори, у яких -A-B-Q- утворюють разом -C(O)CH₂O-.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (I) являють собою інгібітори, у яких -A-B-Q- утворюють разом -C(O)O-.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (I) являють собою інгібітори, у яких -A-B-Q- утворюють разом -C(O)NR³-.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (I) являють собою інгібітори, у яких Y являє собою CR³.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (I) не включають сполуки, де X і Z обидва являють собою N, і Y являє собою CH, -A-B-Q- являє собою -C(O)NH-, L являє собою простий зв'язок, R¹ являє собою заміщений або незаміщений арил, або заміщений або незаміщений гетероарил, і R² являє собою C₁₋₈алкіл, заміщений заміщеним або

незаміщеним арилом, або заміщеним або незаміщеним гетероарилом.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (I) не включають сполуки, де X і Z обидва являють собою N, і Y являє собою CH, -A-B-Q- являє собою -C(O)NH-, L являє собою простий зв'язок, R¹ являє собою феніл, нафтил, інданіл або біфеніл, кожний з яких може бути необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно

вибраними з групи, яка складається із заміщеного або незаміщеного C₁₋₈алкілу, заміщеного або незаміщеного C₂₋₈алкенілу, заміщеного або незаміщеного арилу, заміщеного або незаміщеного циклоалкілу або заміщеного або незаміщеного гетероцикліалкілу.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (I) не включають сполуки, де X і Z обидва являють собою N, і Y являє собою CH, -A-B-Q- являє собою -C(O)NH-, L являє собою простий зв'язок, R¹ являє собою феніл, нафтил або біфеніл, кожний з яких може бути необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно вибирають із групи, яка складається з C₁₋₄алкілу, аміно, аміноC₁₋₁₂алкілу, галогену, гідрокси, гідроксiC₁₋₄алкілу, C₁₋₄алкілоксiC₁₋₄алкілу, -CF₃, C₁₋₁₂алкокси, арилокси, арилC₁₋₁₂алкокси, -CN, -OCF₃, -COR_g, -COOR_g, -CONR_gR_h, -NR_gCOR_h, -SO₂R_g, -SO₃R_g або -SO₂NR_gR_h, де кожний з R_g і R_h незалежно вибирають із групи, яка складається з водню, C₁₋₄алкілу, C₃₋₆циклоалкілу, арилу, арилC₁₋₆алкілу, гетероарилу або гетероарилC₁₋₆алкілу; або A являє собою 5-6-членне моноциклічне гетероароматичне кільце, що містить один, два, три або чотири гетероатоми, незалежно вибраних із групи, яка складається з N, O і S, причому це моноциклічне гетероароматичне кільце може бути необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно вибирають з групи, яка складається з C₁₋₆алкілу, аміно, аміноC₁₋₁₂алкілу, галогену, гідрокси, гідроксiC₁₋₄алкілу, C₁₋₄алкілоксiC₁₋₄алкілу, C₁₋₁₂алкокси, арилокси, арил-C₁₋₁₂алкокси, -CN, -CF₃, -OCF₃, -COR_i, -COOR_i, -CONR_iR_j, -NR_iCOR_j, -NR_iSO₂R_j, -SO₂R_i, -SO₃R_i або -SO₂NR_iR_j, де кожний з R_i і R_j незалежно вибирають із групи, яка складається з водню, C₁₋₄алкілу, C₃₋₆циклоалкілу, арилу, арилC₁₋₆алкілу, гетероарилу або гетероарилC₁₋₆алкілу; або A являє собою 8-10-членне біциклічне гетероароматичне кільце, що містить один, два, три або чотири гетероатоми, вибраних із групи, яка складається з N, O і S, і може бути необов'язково заміщене одним, двома або трьома замісниками, кожний з яких незалежно вибирають із групи, яка складається з C₁₋₆алкілу, аміно, аміноC₁₋₁₂алкілу, галогену, гідрокси, гідроксiC₁₋₄алкілу, C₁₋₄алкілоксiC₁₋₄алкілу, C₁₋₁₂алкокси, арилокси, арил-C₁₋₁₂алкокси, -CN, -CF₃, -OCF₃, -COR_k, -COOR_k, -CONR_kR_l, -NR_kCOR_l, -NR_kSO₂R_l, -SO₂R_k, -SO₃R_k або -SO₂NR_kR_l, де кожний з R_k і R_l незалежно вибирають із групи, яка складається з водню, C₁₋₄алкілу, C₃₋₆циклоалкілу, арилу, арилC₁₋₆алкілу, гетероарилу або гетероарилC₁₋₆алкілу, і R² являє собою C₁₋₈алкіл, заміщений заміщеним або незаміщеним арилом, або заміщеним або незаміщеним гетероарилом.

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

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

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

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

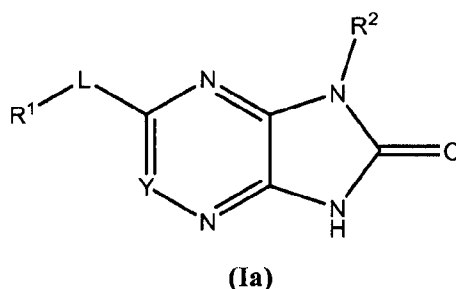
Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (I) не включають сполуки, де X і Z обидва являють собою N, і Y являє собою CH, -A-B-Q- являє собою -C(O)NH-, R¹ являє собою H, C₁₋₈алкіл, C₂₋₈алкеніл, арил або циклоалкіл, і L являє собою NH.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (I) не включають сполуки, де X і Z обидва являють собою N, і Y являє собою CH, -A-B-Q- являє собою -C(O)NR³-, R² являє собою H, заміщений або незаміщений C₁₋₈алкіл, заміщений або незаміщений феніл, заміщений або незаміщений циклоалкіл, або заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл, і L являє собою NH.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (I) не включають сполуки, де R¹ являє собою заміщений або незаміщений оксазолідинон.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (I) не включають одну або кілька наступних сполук: 1,7-дигідро-2-феніл-8H-пурин-8-он, 1,2-дигідро-3-феніл-6H-імідазо[4,5-e]-1,2,4-триазин-6-он, 1,3-дигідро-6-(4-піридиніл)-2H-імідазо[4,5-b]піридин-2-он, 6-(1,3-бензодіоксол-5-іл)-1,3-дигідро-1-[(1S)-1-фенілетил]-2H-імідазо[4,5-b]піразин-2-он, 3-[2,3-дигідро-2-оксо-3-(4-піридинілметил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-5-іл]-бензамід, 1-[2-(диметиламіно)етил]-1,3-дигідро-6-(3,4,5-триметоксифеніл)-2H-імідазо[4,5-b]піразин-2-он, N-[5-(1,1-диметилетил)-2-метоксифеніл]-N'-[4-(1,2,3,4-тетрагідро-2-оксопіrido[2,3-b]піразин-7-іл)-1-нафталеніл]сечовину, N-[4-(2,3-дигідро-2-оксо-1H-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл)-1-нафталеніл]-N'-[5-(1,1-диметилетил)-2-метоксифеніл]сечовину, 1,3-дигідро-5-феніл-2H-імідазо[4,5-b]піразин-2-он, 1,3-дигідро-5-феноксі-2H-імідазо[4,5-b]піридин-2-он, 1,3-дигідро-1-метил-6-феніл-2H-імідазо[4,5-b]піридин-2-он, 1,3-дигідро-5-(1H-імідазол-1-іл)-2H-імідазо[4,5-b]піридин-2-он, 6-(2,3-дигідро-2-оксо-1H-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл)-8-метил-2(1H)-хінолінон і 7,8-дигідро-8-оксо-2-феніл-9H-пурин-9-оцтову кислоту.

Відповідно до одного варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази включають сполуки наступної формули (Ia):



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

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

Y являє собою N або CR³;

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

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

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

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

Відповідно до одного варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (Ia) являють собою інгібітори, у яких R¹ являє собою заміщений арил, такий, як заміщений феніл.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (Ia) являють собою інгібітори, у яких R¹ являє собою заміщений або незаміщений арил, такий, як заміщений або незаміщений феніл, або заміщений або незаміщений нафтил.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (Ia) являють собою інгібітори, у яких R¹ являє собою заміщений або незаміщений гетероарил, такий, як заміщений або незаміщений хінолін, заміщений або незаміщений піридин, заміщений або незаміщений піримідин, заміщений або незаміщений індол, або заміщений або незаміщений тіофен.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (Ia) являють собою інгібітори, у яких R¹ являє собою H.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (Ia) являють собою інгібітори, у яких R^2 являє собою заміщений C_{1-8} алкіл.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (Ia) являють собою інгібітори, у яких R^2 являє собою метил або етил, заміщений заміщеним або незаміщеним арилом, заміщеним або незаміщеним гетероарилом, заміщеним або незаміщеним циклоалкілом, або заміщений або незаміщеним гетероцикліалкілом.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (Ia) являють собою інгібітори, у яких R^2 являє собою заміщений або незаміщений циклоалкіл, або заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (Ia) являють собою інгібітори, у яких R^2 являє собою заміщений або незаміщений арил, такий, як заміщений або незаміщений феніл.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (Ia) являють собою інгібітори, у яких R^2 являє собою H.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (Ia) являють собою інгібітори, у яких Y являє собою CH.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (Ia) являють собою інгібітори, у яких L являє собою простий зв'язок.

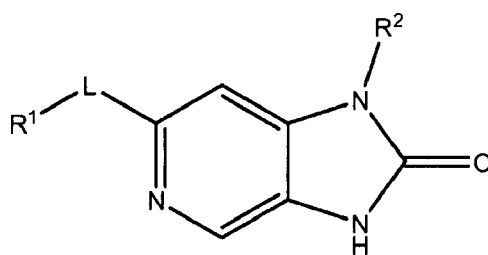
Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (Ia) являють собою інгібітори, у яких R^1 являє собою заміщений або незаміщений арил, і R^2 являє собою незаміщений C_{1-8} алкіл.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (Ia) являють собою інгібітори, у яких R^1 являє собою заміщений або незаміщений арил, і R^2 являє собою C_{1-8} алкіл, заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з алкокси, аміно, гідрокси, циклоалкілу або гетероцикліалкілу.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (Ia) являють собою інгібітори, у яких R^1 являє собою заміщений або незаміщений арил, і R^2 являє собою заміщений або незаміщений циклоалкіл, або заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (Ia) не включають сполуки, де Y являє собою CH, L являє собою простий зв'язок, R^1 являє собою заміщений або незаміщений арил, або заміщений або незаміщений гетероарил, і R^2 являє собою C_{1-8} алкіл, заміщений заміщеним або незаміщеним арилом, або заміщеним або незаміщеним гетероарилом.

Відповідно до одного варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази включають сполуки наступної формули (Ib):



(Ib)

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

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

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

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

Відповідно до одного варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (Ib) являють собою інгібітори, у яких R^1 являє собою заміщений арил, такий, як заміщений феніл.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (Ib) являють собою інгібітори, у яких R^1 являє собою заміщений або незаміщений арил, такий, як заміщений або незаміщений феніл, або заміщений або незаміщений нафтил.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (Ib) являють собою інгібітори, у яких R^1 являє собою заміщений або незаміщений гетероарил, такий, як заміщений або незаміщений хінолін, заміщений або незаміщений піридин, заміщений або незаміщений піримідин, заміщений або незаміщений індол, або заміщений або незаміщений тіофен.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (Ib) являють собою інгібітори, у яких R^1 являє собою H.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (Ib) являють собою інгібітори, у яких R^2 являє собою заміщений C_{1-8} алкіл.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (Ib) являють собою інгібітори, у яких R^2 являє собою метил або етил, заміщений заміщенням або незаміщенням арилом, заміщенням або незаміщенням гетероарилом, заміщенням або незаміщенням циклоалкілом, або заміщенням або незаміщенням гетероцикліалкілом.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (Ib) являють собою інгібітори, у яких R^2 являє собою заміщений або незаміщений циклоалкіл, або заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (Ib) являють собою інгібітори, у яких R^2 являє собою заміщений або незаміщений арил, такий, як заміщений або незаміщений феніл.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (Ib) являють собою інгібітори, у яких R^2 являє собою H.

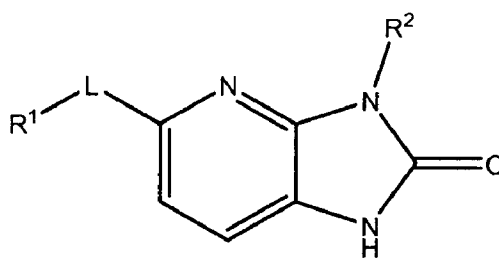
Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (Ib) являють собою інгібітори, у яких L являє собою простий зв'язок.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (Ib) являють собою інгібітори, у яких R^1 являє собою заміщений або незаміщений арил, і R^2 являє собою незаміщений C_{1-8} алкіл.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (Ib) являють собою інгібітори, у яких R^1 являє собою заміщений або незаміщений арил, і R^2 являє собою C_{1-8} алкіл, заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з алкокси, аміно, гідрокси, циклоалкілу або гетероцикліалкілу.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (Ib) являють собою інгібітори, у яких R^1 являє собою заміщений або незаміщений арил, і R^2 являє собою заміщений або незаміщений циклоалкіл, або заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл.

Відповідно до одного варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази включають сполуки наступної формули (Ic):



(Ic)

40

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

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

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

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

Відповідно до одного варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (Ic) являють собою інгібітори, у яких R^1 являє собою заміщений арил, такий, як заміщений феніл.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (Ic) являють собою інгібітори, у яких R^1 являє собою заміщений або незаміщений арил, такий, як заміщений або незаміщений феніл, або заміщений або незаміщений нафтил.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (Ic) являють собою інгібітори, у яких R^1 являє собою заміщений або незаміщений гетероарил, такий, як заміщений або незаміщений хінолін, заміщений або незаміщений піридин, заміщений або незаміщений піримідин, заміщений або незаміщений індол, або заміщений або незаміщений тіофен.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (Ic) являють собою інгібітори, у яких R^1 являє собою H.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (Ic) являють собою інгібітори, у яких R^2 являє собою заміщений C_{1-8} алкіл.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (Ic) являють собою інгібітори, у яких R^2 являє собою метил або етил, заміщений заміщенням або незаміщенням арилом, заміщенням або незаміщенням гетероарилом, заміщенням або незаміщенням циклоалкілом, або заміщенням або незаміщенням гетероцикліалкілом.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (Ic) являють собою інгібітори, у яких R^2 являє собою заміщений або незаміщений циклоалкіл, або заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (Ic) являють собою інгібітори, у яких R^2 являє собою заміщений або незаміщений арил, такий, як заміщений або незаміщений феніл.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (Ic) являють собою інгібітори, у яких R^2 являє собою H.

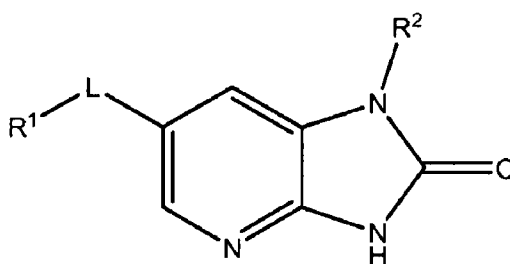
Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (Ic) являють собою інгібітори, у яких L являє собою простий зв'язок.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (Ic) являють собою інгібітори, у яких R^1 являє собою заміщений або незаміщений арил, і R^2 являє собою незаміщений C_{1-8} алкіл.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (Ic) являють собою інгібітори, у яких R^1 являє собою заміщений або незаміщений арил, і R^2 являє собою C_{1-8} алкіл, заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з алкокси, аміно, гідрокси, циклоалкілу або гетероцикліалкілу.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (Ic) являють собою інгібітори, у яких R^1 являє собою заміщений або незаміщений арил, і R^2 являє собою заміщений або незаміщений циклоалкіл, або заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл.

Відповідно до одного варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази включають сполуки наступної формули (Id):



(Id)

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

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

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

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

Відповідно до одного варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (Id) являють собою інгібітори, у яких R^1 являє собою заміщений арил, такий, як заміщений феніл.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (Id) являють собою інгібітори, у яких R^1 являє собою заміщений або незаміщений арил, такий, як заміщений або незаміщений феніл, або заміщений або незаміщений нафтил.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (Id) являють собою інгібітори, у яких R^1 являє собою заміщений або незаміщений гетероарил, такий, як заміщений або незаміщений хінолін, заміщений або незаміщений піридин, заміщений або незаміщений піримідин, заміщений або незаміщений індол, або заміщений або незаміщений тіофен.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (Id) являють собою інгібітори, у яких R^1 являє собою H.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (Id) являють собою інгібітори, у яких R^2 являє собою заміщений C_{1-8} алкіл.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (Id) являють собою інгібітори, у яких R^2 являє собою метил або етил, заміщений заміщенням або незаміщенням арилом, заміщенням або незаміщенням гетероарилом, заміщенням або незаміщенням циклоалкілом, або заміщенням або незаміщенням гетероцикліалкілом.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (Id) являють собою інгібітори, у яких R^2 являє собою заміщений або незаміщений циклоалкіл, або заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (Id) являють собою інгібітори, у яких R^2 являє собою заміщений або незаміщений арил, такий, як заміщений або незаміщений феніл.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, гетероарильні сполуки формули (Id) являють собою інгібітори, у яких R^2 являє собою H.

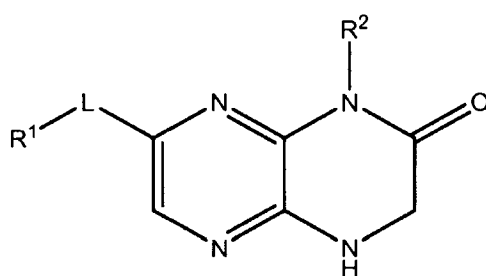
Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (Id) являють собою інгібітори, у яких L являє собою простий зв'язок.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (Id) являють собою інгібітори, у яких R^1 являє собою заміщений або незаміщений арил, і R^2 являє собою незаміщений C_{1-8} алкіл.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (Id) являють собою інгібітори, у яких R^1 являє собою заміщений або незаміщений арил, і R^2 являє собою C_{1-8} алкіл, заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з алкокси, аміно, гідрокси, циклоалкілу або гетероцикліалкілу.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (Id) являють собою інгібітори, у яких R^1 являє собою заміщений або незаміщений арил, і R^2 являє собою заміщений або незаміщений циклоалкіл, або заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл.

Відповідно до одного варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази включають сполуки наступної формули (Ie):



(Ie)

40

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

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

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

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

Відповідно до одного варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (Ie) являють собою інгібітори, у яких R^1 являє собою заміщений арил, такий, як заміщений феніл.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (Ie) являють собою інгібітори, у яких R^1 являє собою заміщений або незаміщений арил, такий, як заміщений або

незаміщений феніл, або заміщений або незаміщений нафтил.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (Ie) являють собою інгібітори, у яких R^1 являє собою заміщений або незаміщений гетероарил, такий, як заміщений або незаміщений хінолін, заміщений або незаміщений піридин, заміщений або незаміщений піримідин, заміщений або незаміщений індол, або заміщений або незаміщений тіофен.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (Ie) являють собою інгібітори, у яких R^1 являє собою H.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (Ie) являють собою інгібітори, у яких R^2 являє собою заміщений C_{1-8} алкіл.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (Ie) являють собою інгібітори, у яких R^2 являє собою метил або етил, заміщений заміщеним або незаміщеним арилом, заміщеним або незаміщеним гетероарилом, заміщеним або незаміщеним циклоалкілом, або заміщений або незаміщеним гетероцикліалкілом.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (Ie) являють собою інгібітори, у яких R^2 являє собою заміщений або незаміщений циклоалкіл, або заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (Ie) являють собою інгібітори, у яких R^2 являє собою заміщений або незаміщений арил, такий, як заміщений або незаміщений феніл.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (Ie) являють собою інгібітори, у яких R^2 являє собою H.

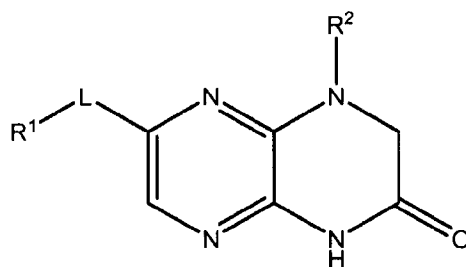
Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (Ie) являють собою інгібітори, у яких L являє собою простий зв'язок.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (Ie) являють собою інгібітори, у яких R^1 являє собою заміщений або незаміщений арил, і R^2 являє собою незаміщений C_{1-8} алкіл.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (Ie) являють собою інгібітори, у яких R^1 являє собою заміщений або незаміщений арил, і R^2 являє собою C_{1-8} алкіл, заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з алкокси, аміно, гідрокси, циклоалкілу або гетероцикліалкілу.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (Ie) являють собою інгібітори, у яких R^1 являє собою заміщений або незаміщений арил, і R^2 являє собою заміщений або незаміщений циклоалкіл, або заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл.

Відповідно до одного варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази включають сполуки наступної формули (If):



(If)

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

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

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

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

Відповідно до одного варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (If) являють собою інгібітори, у яких R^1 являє собою заміщений арил, такий, як заміщений феніл.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (If) являють собою інгібітори, у яких R^1 являє собою заміщений або незаміщений арил, такий, як заміщений або незаміщений феніл, або заміщений або незаміщений нафтил.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (If) являють собою інгібітори, у яких R^1 являє собою заміщений або незаміщений гетероарил, такий, як заміщений або незаміщений хінолін, заміщений або незаміщений піридин, заміщений або незаміщений піримідин, заміщений або незаміщений індол, або заміщений або незаміщений тіофен.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (If) являють собою інгібітори, у яких R^1 являє собою H.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (If) являють собою інгібітори, у яких R^2 являє собою заміщений C_{1-8} алкіл.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (If) являють собою інгібітори, у яких R^2 являє собою метил або етил, заміщений заміщеним або незаміщеним арилом, заміщеним або незаміщеним гетероарилом, заміщеним або незаміщеним циклоалкілом, або заміщений або незаміщеним гетероцикліалкілом.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (If) являють собою інгібітори, у яких R^2 являє собою заміщений або незаміщений циклоалкіл, або заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (If) являють собою інгібітори, у яких R^2 являє собою заміщений або незаміщений арил, такий, як заміщений або незаміщений феніл.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (If) являють собою інгібітори, у яких R^2 являє собою H.

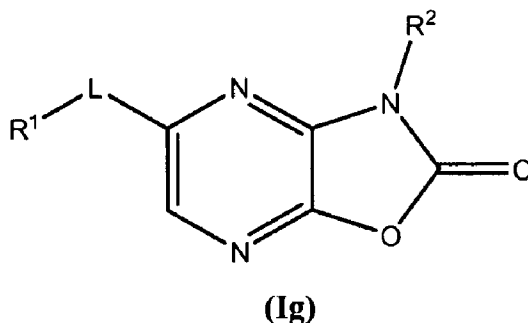
Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (If) являють собою інгібітори, у яких L являє собою простий зв'язок.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (If) являють собою інгібітори, у яких R^1 являє собою заміщений або незаміщений арил, і R^2 являє собою незаміщений C_{1-8} алкіл.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (If) являють собою інгібітори, у яких R^1 являє собою заміщений або незаміщений арил, і R^2 являє собою C_{1-8} алкіл, заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з алкокси, аміно, гідрокси, циклоалкілу або гетероцикліалкілу.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (If) являють собою інгібітори, у яких R^1 являє собою заміщений або незаміщений арил, і R^2 являє собою заміщений або незаміщений циклоалкіл, або заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл.

Відповідно до одного варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази включають сполуки наступної формули (Ig):



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

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

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

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

Відповідно до одного варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (Ig) являють собою інгібітори, у яких R¹ являє собою заміщений арил, такий, як заміщений феніл.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (Ig) являють собою інгібітори, у яких R¹ являє собою заміщений або незаміщений арил, такий, як заміщений або незаміщений феніл, або заміщений або незаміщений нафтил.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (Ig) являють собою інгібітори, у яких R¹ являє собою заміщений або незаміщений гетероарил, такий, як заміщений або незаміщений хінолін, заміщений або незаміщений піридин, заміщений або незаміщений піримідин, заміщений або незаміщений індол, або заміщений або незаміщений тіофен.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (Ig) являють собою інгібітори, у яких R¹ являє собою H.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (Ig) являють собою інгібітори, у яких R² являє собою заміщений C₁₋₈-алкіл.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (Ig) являють собою інгібітори, у яких R² являє собою метил або етил, заміщений заміщенням або незаміщенням арилом, заміщенням або незаміщенням гетероарилом, заміщенням або незаміщенням циклоалкілом, або заміщенням або незаміщенням гетероцикліалкілом.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (Ig) являють собою інгібітори, у яких R² являє собою заміщений або незаміщений циклоалкіл, або заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (Ig) являють собою інгібітори, у яких R² являє собою заміщений або незаміщений арил, такий, як заміщений або незаміщений феніл.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (Ig) являють собою інгібітори, у яких R² являє собою H.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (Ig) являють собою інгібітори, у яких L являє собою простий зв'язок.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (Ig) являють собою інгібітори, у яких R¹ являє собою заміщений або незаміщений арил, і R² являє собою незаміщений C₁₋₈-алкіл.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (Ig) являють собою інгібітори, у яких R¹ являє собою заміщений або незаміщений арил, і R² являє собою C₁₋₈-алкіл, заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з алкокси, аміно, гідрокси, циклоалкілу або гетероцикліалкілу.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (Ig) являють собою інгібітори, у яких R¹ являє собою заміщений або незаміщений арил, і R² являє собою заміщений або незаміщений циклоалкіл, або заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл.

Типові інгібітори TOR кінази формули (I) включають:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

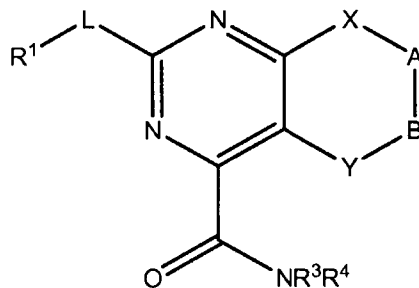
- 6-(2-фторфеніл)-1-(1-фенілетил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 1-(1-фенілетил)-6-(хінолін-6-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 1-(піперидин-4-ілметил)-6-(хінолін-5-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 1-(1-(піридин-2-іл)етил)-6-(хінолін-5-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 5 1-(1-(піридин-3-іл)етил)-6-(хінолін-5-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 1-((1s, 4s)-4-(гідроксиметил)циклогексил)-6-(хінолін-5-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 N-(4-(2-оксо-3-(1-фенілетил)-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-b]піразин-5-іл)феніл)метансульфонамід;
 6-(3-(метилсульфоніл)феніл)-1-(1-фенілетил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 10 6-(3-амінофеніл)-1-(1-фенілетил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 6-(3-(диметиламіно)феніл)-1-(1-фенілетил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 1-феніл-6-(хінолін-5-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 1-(1-фенілетил)-6-(4-(трифторметил)феніл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 N-(3-(2-оксо-3-(1-фенілетил)-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-b]піразин-5-іл)феніл)метансульфонамід;
 15 6-(4-(метилсульфоніл)феніл)-1-(1-фенілетил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 3-(1-фенілетил)-5-(хінолін-5-іл)оксазол[5,4-b]піразин-2(3H)-он;
 1-(циклопентилметил)-6-(4-гідроксифеніл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 6-(4-гідроксифеніл)-1-ізопропіл-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 20 6-(4-гідроксифеніл)-1-ізобутил-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 6-(4-гідроксифеніл)-1-((тетрагідро-2H-піран-3-іл)метил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 1-(циклогексилметил)-6-(4-гідроксифеніл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 5-(3-гідроксифеніл)-3-(2-метоксифеніл)-1H-імідазо[4,5-b]піридин-2(3H)-он;
 4-(3-(3-метоксибензил)-2-оксо-2,3-дигідрооксазол[5,4-b]піразин-5-іл)-N-метилбензамід;
 25 1-циклопентил-6-(4-гідроксифеніл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 1-циклогексил-6-(4-гідроксифеніл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 4-(3-(циклогексилметил)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-b]піразин-5-іл)бензамід;
 метил-4-(3-(циклогексилметил)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-b]піразин-5-іл)бензоат;
 1-(циклогексилметил)-6-(піридин-4-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 30 4-(3-(циклогексилметил)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-b]піразин-5-іл)-N-метилбензамід;
 1-(циклогексилметил)-6-(4-(гідроксиметил)феніл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 1-(циклогексилметил)-6-(піридин-3-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 3-(циклогексилметил)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-b]піразин-5-іл)бензонітрил;
 1-(циклогексилметил)-6-(1H-індол-5-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 35 4-(3-(циклогексилметил)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-b]піразин-5-іл)-N-ізопропілбензамід;
 1-(2-гідроксіетил)-6-(4-гідроксифеніл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 1-(циклогексилметил)-6-(1H-індол-6-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 3-(3-(циклогексилметил)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-b]піразин-5-іл)бензамід;
 40 6-(4-(амінометил)феніл)-1-(циклогексилметил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 6-(4-гідроксифеніл)-1-((1-метилпіперидин-4-іл)метил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 4-(3-(циклогексилметил)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-b]піразин-5-іл)бензонітрил;
 1-((1s, 4s)-4-гідроксициклогексил)-6-(4-гідроксифеніл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 1-(циклогексилметил)-6-(піридин-2-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 45 4-(3-(циклогексилметил)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-b]піразин-5-іл)-N-етилбензамід;
 1-(циклогексилметил)-6-(4-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 1-(циклогексилметил)-6-(4-гідрокси-2-метилфеніл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 4-(3-(циклогексилметил)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-b]піразин-5-іл)бензойну кислоту;
 6-(4-гідроксифеніл)-1-(2-метоксіетил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 50 6-(4-гідроксифеніл)-1-(3-метоксипропіл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 6-(4-гідроксифеніл)-4-(3-метоксибензил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 6-(4-гідроксифеніл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 6-(4-гідроксифеніл)-1-фенетил-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 1-((1r, 4r)-4-гідроксициклогексил)-6-(4-гідроксифеніл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 55 6-(4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-(циклогексилметил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 1-(циклогексилметил)-6-феніл-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 1-(циклогексилметил)-6-(1H-піразол-5-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 1-(циклогексилметил)-6-(1H-піразол-4-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 1-(циклогексилметил)-6-(1-оксоізоіндолін-5-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 60 6-(3-(1H-тетразол-5-іл)феніл)-1-(циклогексилметил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;

- 1-(циклогексилметил)-6-(2-оксоіндолін-5-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 1-(циклогексилметил)-6-(1H-індазол-5-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 1-(циклогексилметил)-6-(6-метоксипіридин-3-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 6-(4-гідроксифеніл)-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 5 6-(4-гідроксифеніл)-1-(піперидин-4-ілметил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 1-(((1r, 4r)-4-аміноциклогексил)метил)-6-(4-гідроксифеніл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 1-(циклогексилметил)-6-(6-гідроксипіридин-3-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 1-(циклогексилметил)-6-(2-метоксипіридин-4-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 4-(3-((1r, 4r)-4-гідроксициклогексил)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-b]піразин-5-
 10 іл)бензамід;
 2-(4-(3-(циклогексилметил)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-b]піразин-5-іл)феніл)оцтову
 кислоту;
 2-(4-(3-(циклогексилметил)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-b]піразин-5-іл)феніл)ацетамід;
 1-(циклогексилметил)-6-(2-оксоіндолін-6-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 15 4-(циклогексилметил)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-b]піразин-5-іл)-3-метилбензойну
 кислоту;
 N-метил-4-(2-оксо-3-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-b]піразин-5-
 іл)бензамід;
 4-(2-оксо-3-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-b]піразин-5-
 20 іл)бензамід;
 7-(4-гідроксифеніл)-1-(3-метоксибензил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 6-(4-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл)-1-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-1H-імідазо[4,5-
 b]піразин-2(3H)-он;
 6-(1H-індол-5-іл)-1-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 25 6-(4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-1H-імідазо[4,5-
 b]піразин-2(3H)-он;
 6-(1H-бензо[d]імідазол-5-іл)-1-(циклогексилметил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 4-(2-оксо-3-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-b]піразин-5-
 іл)бензамід;
 30 6-(3-(2H-1,2,3-триазол-4-іл)феніл)-1-(циклогексилметил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 6-(4-(1H-імідазол-1-іл)феніл)-1-(циклогексилметил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 6-(4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-((1r, 4r)-4-гідроксициклогексил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-
 2(3H)-он;
 6-(4-(2H-тетразол-5-іл)феніл)-1-(циклогексилметил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 35 1-(циклогексилметил)-6-(2-гідроксипіридин-4-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 6-(4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-1H-імідазо[4,5-
 b]піразин-2(3H)-он;
 6-(4-(1H-імідазол-2-іл)феніл)-1-(циклогексилметил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 6-(4-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)феніл)-1-(циклогексилметил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 40 6-(4-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-1H-імідазо[4,5-
 b]піразин-2(3H)-он;
 1-(циклогексилметил)-6-(4-(5-метил-1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-
 2(3H)-он;
 6-(4-(1H-піразол-3-іл)феніл)-1-(циклогексилметил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 45 6-(4-(1H-піразол-4-іл)феніл)-1-(циклогексилметил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 6-(4-(5-амінометил)-1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-(циклогексилметил)-1H-імідазо[4,5-
 b]піразин-2(3H)-ону гідрохлорид;
 1-(циклогексилметил)-6-(4-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1H-імідазо[4,5-
 b]піразин-2(3H)-он;
 50 6-(4-гідроксифеніл)-1-((1r, 4r)-4-метоксициклогексил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 6-(4-гідроксифеніл)-1-((тетрагідрофуран-2-іл)метил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 6-(3-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-(циклогексилметил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 1-((1r, 4r)-4-(гідроксиметил)циклогексил)-6-(4-гідроксифеніл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-
 он;
 55 6-(4-гідроксифеніл)-1-((1s, 4s)-4-метоксициклогексил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 6-(4-гідроксифеніл)-1-((1r, 4r)-4-(метоксиметил)циклогексил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-
 он;
 6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-1-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-
 2(3H)-он;

- 1-(((1r, 4r)-4-гідроксициклогексил)метил)-6-(4-гідроксифеніл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 6-(4-гідроксифеніл)-1-((тетрагідрофуран-3-іл)метил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 1-(((1s, 4s)-4-гідроксициклогексил)метил)-6-(4-гідроксифеніл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 6-(1H-бензо[d]імідазол-5-іл)-1-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-ону гідрохлорид;
 6-(4-(5-(морфолінометил)-1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 6-(4-гідроксифеніл)-1-(3-(2-оксопіролідін-1-іл)пропіл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 6-(4-гідроксифеніл)-1-(2-морфоліноетил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-ону гідрохлорид;
 1-(циклогексилметил)-6-(4-(оксазол-5-іл)феніл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 6-(2-метил-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)-1-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-ону гідрохлорид;
 6-(4-(5-(метоксиметил)-1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 1-((1s, 4s)-4-(гідроксиметил)циклогексил)-6-(4-гідроксифеніл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 6-(3-метил-1H-піразол-4-іл)-1-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 6-(1H-піразол-4-іл)-1-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 6-(2-аміно-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)-1-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-ону дигідрохлорид;
 6-(4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 6-(4-(5-ізопропіл-1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 4-(2-метокси-1-(2-морфоліноетил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-6-іл)бензаміда гідрохлорид;
 4-(1-((1s, 4s)-4-гідроксициклогексил)-2-метокси-1H-імідазо[4,5-b]піразин-6-іл)бензамід;
 6-(4-гідроксифеніл)-1-((1s, 4s)-4-(метоксиметил)циклогексил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 6-(3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл)-1-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 1-(2-(2,2-диметилтетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-6-(4-гідроксифеніл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 6-(4-(1H-піразол-1-іл)феніл)-1-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 6-(4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-(2-морфоліноетил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 6-(4-(1H-бензо[d]імідазол-2-іл)феніл)-1-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 6-(4-(1H-імідазол-2-іл)феніл)-1-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-ону гідрохлорид;
 6-(4-(5-(гідроксиметил)-1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 6-(4-(1H-імідазол-5-іл)феніл)-1-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-ону гідрохлорид;
 6-(4-гідроксифеніл)-1-((5-оксопіролідін-2-іл)метил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 6-(4-(4,5-диметил-1H-імідазол-2-іл)феніл)-1-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 6-(4-(1H-1,2,4-триазол-5-іл)феніл)-1-(((1s, 4s)-4-метоксициклогексил)метил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 6-(4-(1H-1,2,4-триазол-5-іл)феніл)-1-(((1r, 4r)-4-метоксициклогексил)метил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 6-(6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-1-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 6-(4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-(2-(2-оксопіролідін-1-іл)етил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 6-(4-(5-((диметиламіно)метил)-1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 6-(4-гідроксифеніл)-1-(піролідін-2-ілметил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-ону гідрохлорид;

- 6-(2-амінобензімідазол-5-іл)-1-(циклогексилметил)-4-імідазоліно[4,5-b]піразин-2-ону дигідрохлорид;
- 6-(2-(диметиламіно)-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)-1-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
- 5 6-(4-гідроксифеніл)-1-(піперидин-3-ілметил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
- 6-(4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-(2-(піперидин-1-іл)етил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-ону гідрохлорид;
- 1-(циклогексилметил)-6-(2-(метиламіно)піримідин-5-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
- 6-(3-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
- 10 1-(циклогексилметил)-6-(2-(2-метоксіетиламіно)піримідин-5-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
- 6-(4-(5-((метиламіно)метил)-1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
- 15 6-(4-(5-оксопіролідин-2-іл)феніл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
- 6-(4-(5-метил-1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
- 6-(4-(1H-імідазол-2-іл)феніл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
- 20 6-(4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-(2-метил-2-морфолінопропіл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
- 6-(4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-(1-морфолінопропан-2-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
- 25 6-(4-(піролідин-2-іл)феніл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
- 6-(4-(5-(амінометил)-1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
- 6-(5-(гідроксиметил)тіофен-2-іл)-1-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
- 30 (1r, 4r)-4-(6-(4-гідроксифеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-b]піразин-1-іл)циклогексанкарбоксамід;
- (1s, 4s)-4-(6-(4-гідроксифеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-b]піразин-1-іл)циклогексанкарбоксамід;
- 35 6-(4-(5-метил-1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-(2-морфоліноетил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
- 6-(4-(5-оксопіролідин-3-іл)феніл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
- 40 6-(4-(піролідин-3-іл)феніл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
- 6-(1H-бензо[d]імідазол-5-іл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
- 6-(3-(гідроксиметил)тіофен-2-іл)-1-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
- 45 6-(5-(2-гідроксіетил)тіофен-2-іл)-1-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
- 1-(циклогексилметил)-6-(піримідин-5-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
- 6-(6-фторпіридин-3-іл)-1-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
- 6-(6-амінопіридин-3-іл)-1-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
- 50 6-(4-(5-метил-1H-імідазол-2-іл)феніл)-1-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
- 6-(4-(5-метил-1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-(2-(2-оксопіролідин-1-іл)етил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
- 6-(6-(метиламіно)піридин-3-іл)-1-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
- 55 6-(2-амінопіримідин-5-іл)-1-(циклогексилметил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
- 6-(4-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл)-1-(((1r, 4r)-4-метоксициклогексил)метил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
- 6-(4-гідроксифеніл)-1-((1-метилпіперидин-3-іл)метил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;

- 6-(2-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 1-(циклогексилметил)-6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 5 6-(4-(гідроксиметил)тіофен-2-іл)-1-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 6-(1H-бензо[d]імідазол-6-іл)-1-(((1r, 4r)-4-метоксициклогексил)метил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 10 6-(4-(4,5-диметил-1H-імідазол-2-іл)феніл)-1-(2-морфоліноетил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-1-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 15 6-(4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-(2-морфоліно-2-оксоетил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 6-(4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-3-(циклогексилметил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 20 6-(4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-1H-імідазо[4,5-b]піридин-2(3H)-он;
 (R)-6-(4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-(1-фенілетил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 (S)-6-(4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-(1-фенілетил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 (1r, 4r)-4-(6-(4-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-b]піразин-1-іл)циклогексанкарбоксамід;
 25 6-(3-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 6-(4-(1H-імідазол-2-іл)феніл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 6-(4-(5-(амінометил)-1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 30 6-(1H-бензо[d]імідазол-5-іл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 6-(2-амінопіримідин-5-іл)-1-(циклогексилметил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 6-(4-гідроксифеніл)-1-((1-метилпіридин-2-іл)метил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-ону
 35 гідрохлорид;
 6-(3-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 1-(циклогексилметил)-6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 40 6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-1-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 6-(4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-(2-морфоліно-2-оксоетил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 45 (R)-6-(4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-3-(циклогексилметил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 (R)-6-(4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-(1-фенілетил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 (S)-6-(4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-(1-фенілетил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он;
 50 (1r, 4r)-4-(6-(4-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-b]піразин-1-іл)циклогексанкарбоксамід; і
 6-(4-(5-метил-1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-1H-імідазо[4,5-b]піразин-2(3H)-он,
 і їх фармацевтично прийнятні солі, клатрати, сольвати, стереоізомери, таутомери і проліки.
 55 Відповідно до одного варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази включають сполуки наступної формули (II):



(II)

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

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

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

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

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

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

Відповідно до одного варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (II) являють собою інгібітори, у яких -X-A-B-Y- утворюють разом $-N(R^2)CH_2C(O)NH-$.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (II) являють собою інгібітори, у яких -X-A-B-Y- утворюють разом $-N(R^2)C(O)CH_2NH-$.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (II) являють собою інгібітори, у яких -X-A-B-Y- утворюють разом $-N(R^2)C(O)NH-$.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (II) являють собою інгібітори, у яких -X-A-B-Y- утворюють разом $-N(R^2)C=N-$.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (II) являють собою інгібітори, у яких -X-A-B-Y- утворюють разом $-C(R^2)=CHNH-$.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (II) являють собою інгібітори, у яких L являє собою простий зв'язок.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (II) являють собою інгібітори, у яких R^1 являє собою заміщений арил, такий, як заміщений феніл.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (II) являють собою інгібітори, у яких R^1 являє собою заміщений або незаміщений гетероарил, такий, як заміщений або незаміщений піридин, заміщений або незаміщений індол, або заміщений або незаміщений хінолін.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (II) являють собою інгібітори, у яких R^1 являє собою заміщений або незаміщений циклоалкіл, такий, як заміщений або незаміщений циклопентил.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (II) являють собою інгібітори, у яких -X-A-B-Y- утворюють разом $-N(R^2)C(O)NH-$, і R^1 являє собою заміщений арил, такий, як феніл.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (II) являють собою інгібітори, у яких -X-A-B-Y- утворюють разом $-N(R^2)C(O)NH-$, і R^1 являє собою заміщений або незаміщений гетероарил, такий, як заміщений або незаміщений піридин, заміщений або незаміщений індол, або заміщений або незаміщений хінолін.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (II) являють собою інгібітори, у яких -X-A-B-Y- утворюють разом $-N(R^2)C(O)NH-$, і R^1 являє собою заміщений або незаміщений циклоалкіл, такий, як заміщений або незаміщений циклопентил.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (II) являють собою інгібітори, у яких R^2 являє собою заміщений C_{1-8} -алкіл, такий, як $-CH_2C_6H_5$.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (II) являють собою інгібітори, у яких R^2 являє собою незаміщений C_{1-8} -алкіл, такий, як незаміщений метил.

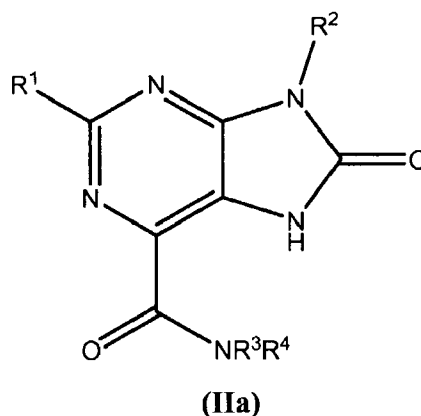
(2-гідроксіетил)-2-(проп-1-еніл)-9H-пурин-6-карбоксамід, 9-(2-гідроксіетил)-2-феніл-9H-пурин-6-карбоксамід, 9-(3-гідроксипропіл)-2-метил-9H-пурин-6-карбоксамід, 9-(3-гідроксипропіл)-2-(трифторметил)-9H-пурин-6-карбоксамід, 2-метил-9-фенілметил-9H-пурин-6-карбоксамід або 2-метил-9-β-D-рибофуранозил-9H-пурин-6-карбоксамід.

5 Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (II) не включають сполуки, де R² являє собою заміщений фуранозид.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (II) не включають сполуки, де R² являє собою заміщений або незаміщений фуранозид.

10 Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (II) не включають (2'R)-2'-дезоксигуанозил-2'-фтор-2'-C-метилнуклеозиди.

Відповідно до одного варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази включають сполуки наступної формули (IIa):



15

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

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

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

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

25 Відповідно до одного варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (IIa) являють собою інгібітори, у яких R¹ являє собою заміщений арил, заміщений або незаміщений гетероарил, такий, як заміщений феніл.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (IIa) являють собою інгібітори, у яких R¹ являє собою заміщений або незаміщений гетероарил, такий, як заміщений або незаміщений піридин, заміщений або незаміщений індол, або заміщений або незаміщений хінолін.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (IIa) являють собою інгібітори, у яких R¹ являє собою заміщений або незаміщений циклоалкіл, такий, як заміщений або незаміщений циклопентил.

35 Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (IIa) являють собою інгібітори, у яких R² являє собою заміщений C₁₋₈-алкіл, такий, як -CH₂C₆H₅.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (IIa) являють собою інгібітори, у яких R² являє собою незаміщений C₁₋₈-алкіл, такий, як незаміщений метил.

40 Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (IIa) являють собою інгібітори, у яких R² являє собою заміщений або незаміщений арил, такий, як заміщений або незаміщений феніл.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (IIa) являють собою інгібітори, у яких R² являє собою заміщений арил, такий, як феніл, заміщений галогеном, галогеналкілом або алкокси.

45 Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (IIa) являють собою інгібітори, у яких R² являє собою заміщений або незаміщений циклоалкіл, такий, як заміщений або незаміщений циклогексил, або заміщений або незаміщений циклогептил.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (IIa) являють собою інгібітори, у яких R^2 являє собою заміщений гетероцикліалкіл, такий, як заміщений піперидин.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (IIa) являють собою інгібітори, у яких R^3 і R^4 являють собою H.

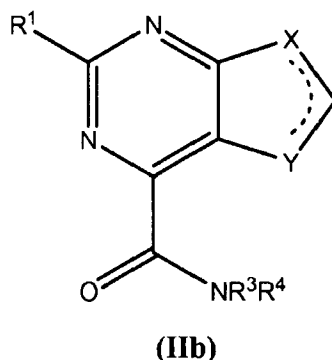
Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (IIa) не включають 8,9-дигідро-8-оксо-9-феніл-2-(3-піридиніл)-7Н-пурин-6-карбоксамід, 8,9-дигідро-8-оксо-9-феніл-2-(3-піридиніл)-7Н-пурин-6-карбоксамід, 8,9-дигідро-8-оксо-9-феніл-2-(3-піридиніл)-7Н-пурин-6-карбоксамід, 2-(4-ціанофеніл)-8-оксо-9-феніл-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід,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

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (IIa) не включають сполуки, де R^2 являє собою заміщений фуранозид.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (IIa) не включають сполуки, де R^2 являє собою заміщений або незаміщений фуранозид.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (IIa) не включають (2'R)-2'-дезоксид-2'-фтор-2'-С-метилнуклеозиди.

Відповідно до одного варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази включають сполуки наступної формули (IIb):



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



являє собою $-C(R^2)=CH-NH-$ або $-N(R^2)-CH=N-$;

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

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

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

Відповідно до одного варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (IIb) являють собою інгібітори, у яких R^1 являє собою заміщений арил, такий, як заміщений феніл.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (IIb) являють собою інгібітори, у яких R^1 являє собою заміщений або незаміщений гетероарил, такий, як заміщений або незаміщений піридин, заміщений або незаміщений індол, або заміщений або незаміщений хінолін.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (IIb) являють собою інгібітори, у яких R^1 являє собою заміщений або незаміщений циклоалкіл, такий, як заміщений або незаміщений циклопентил.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (IIb) являють собою інгібітори, у яких R^2 являє собою заміщений C_{1-8} алкіл, такий, як $-CH_2C_6H_5$.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (IIb) являють собою інгібітори, у яких R^2 являє собою незаміщений C_{1-8} алкіл, такий, як незаміщений метил.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (IIb) являють собою інгібітори, у яких R^2 являє собою заміщений або незаміщений арил, такий, як заміщений або незаміщений феніл.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (IIb) являють собою інгібітори, у яких R^2 являє собою заміщений арил, такий, як феніл, заміщений галогеном, галогеналкілом або алкокси.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (IIb) являють собою інгібітори, у яких R^2 являє собою заміщений або незаміщений циклоалкіл, такий, як заміщений або незаміщений циклогексил, або заміщений або незаміщений циклогептил.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (IIb) являють собою інгібітори, у яких R^2 являє собою заміщений гетероцикліалкіл, такий, як заміщений піперидин.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (IIb) являють собою інгібітори, у яких R^3 і R^4 являють собою H.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (IIb) являють

собою такі, у яких  являє собою $-C(R^2)=CH-NH-$, і R^2 являє собою заміщений арил, такий, як заміщений феніл.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (IIb) являють

собою такі, у яких  являє собою $-N(R^2)-CH=N-$, і R^2 являє собою заміщений арил, такий, як заміщений феніл.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (IIb) являють собою інгібітори, у яких R^1 являє собою заміщений арил, такий, як феніл, і R^2 являє собою заміщений арил, такий, як заміщений феніл.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (IIb) не включають 9-бензил-9H-пурин-2,6-дикарбоксамід, 9-[2,3-біс[(бензоїлокси)метил]циклобутил]-2-метил-9H-пурин-6-карбоксамід, 9-бензил-2-метил-9H-пурин-6-карбоксамід, 9-(2-гідроксіетил)-2-метил-9H-пурин-6-карбоксамід, 9-(2-гідроксіетил)-2-(трифторметил)-9H-пурин-6-карбоксамід, 9-(2-гідроксіетил)-2-(проп-1-еніл)-9H-пурин-6-карбоксамід, 9-(2-гідроксіетил)-2-феніл-9H-пурин-6-карбоксамід, 9-(3-гідроксипропіл)-2-метил-9H-пурин-6-карбоксамід, 9-(3-гідроксипропіл)-2-(трифторметил)-9H-пурин-6-карбоксамід, 9-фенілметил-9H-пурин-2,6-дикарбоксамід, 2-метил-9-фенілметил-9H-пурин-6-карбоксамід або 2-метил-9-β-D-рибофуранозил-9H-пурин-6-карбоксамід.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (IIb) не включають

сполуки, де R^2 являє собою заміщений циклобутил, якщо  являє собою $-N(R^2)-CH=N-$.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (IIb) не включають

сполуки, де R^2 являє собою заміщений фуранозид, якщо  являє собою $-N(R^2)-CH=N-$.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (IIb) не включають

сполуки, де R^2 являє собою заміщений піримідин, якщо  являє собою $-C(R^2)=CH-NH-$.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (IIb) не включають

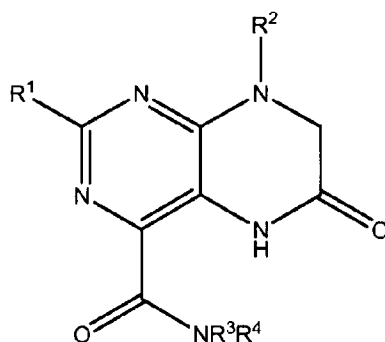
сполуки, де R^2 являє собою заміщений оксетан, якщо  являє собою $-N(R^2)-CH=N-$.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (IIb) не включають сполуки, де R^2 являє собою заміщений циклопентил або гетероциклопентил, якщо

 являє собою $-N(R^2)-CH=N-$.

Відповідно до одного варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази включають сполуки наступної формули (IIc):

50



(IIc)

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

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

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

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

Відповідно до одного варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (IIc) являють собою інгібітори, у яких R^1 являє собою заміщений арил, такий, як заміщений феніл.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (IIc) являють
15 собою інгібітори, у яких R^1 являє собою заміщений або незаміщений гетероарил, такий, як заміщений або незаміщений піридин, заміщений або незаміщений індол, або заміщений або незаміщений хінолін.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (IIc) являють собою інгібітори, у яких R^1 являє собою заміщений або незаміщений циклоалкіл, такий, як
20 заміщений або незаміщений циклопентил.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (IIc) являють собою інгібітори, у яких R^2 являє собою заміщений C_{1-8} алкіл, такий, як $-CH_2C_6H_5$.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (IIc) являють собою інгібітори, у яких R^2 являє собою незаміщений C_{1-8} алкіл, такий, як незаміщений метил.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (IIc) являють
25 собою інгібітори, у яких R^2 являє собою заміщений або незаміщений арил, такий, як заміщений або незаміщений феніл.

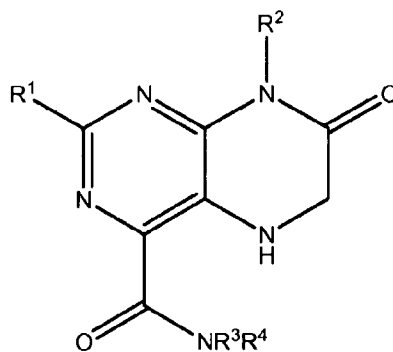
Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (IIc) являють собою інгібітори, у яких R^2 являє собою заміщений арил, такий, як феніл, заміщений галогеном,
30 галогеналкілом або алкокси.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (IIc) являють собою інгібітори, у яких R^2 являє собою заміщений або незаміщений циклоалкіл, такий, як заміщений або незаміщений циклогексил, або заміщений або незаміщений циклогептил.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (IIc) являють
35 собою інгібітори, у яких R^2 являє собою заміщений гетероцикліалкіл, такий, як заміщений піперидин.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (IIc) являють собою інгібітори, у яких R^3 і R^4 являють собою H.

Відповідно до одного варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази включають сполуки
40 наступної формули (IId):



(IIId)

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

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

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

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

Відповідно до одного варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (IIId) являють собою інгібітори, у яких R^1 являє собою заміщений арил, такий, як заміщений феніл.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (IIId) являють собою інгібітори, у яких R^1 являє собою заміщений або незаміщений гетероарил, такий, як заміщений або незаміщений піридин, заміщений або незаміщений індол, або заміщений або незаміщений хінолін.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (IIId) являють собою інгібітори, у яких R^1 являє собою заміщений або незаміщений циклоалкіл, такий, як заміщений або незаміщений циклопентил.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (IIId) являють собою інгібітори, у яких R^2 являє собою заміщений C_{1-8} -алкіл, такий, як $-CH_2C_6H_5$.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (IIId) являють собою інгібітори, у яких R^2 являє собою незаміщений C_{1-8} -алкіл, такий, як незаміщений метил.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (IIId) являють собою інгібітори, у яких R^2 являє собою заміщений або незаміщений арил, такий, як заміщений або незаміщений феніл.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (IIId) являють собою інгібітори, у яких R^2 являє собою заміщений арил, такий, як феніл, заміщений галогеном, галогеналкілом або алкокси.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (IIId) являють собою інгібітори, у яких R^2 являє собою заміщений або незаміщений циклоалкіл, такий, як заміщений або незаміщений циклогексил, або заміщений або незаміщений циклогептил.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (IIId) являють собою інгібітори, у яких R^2 являє собою заміщений гетероцикліалкіл, такий, як заміщений піперидин.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази формули (IIId) являють собою інгібітори, у яких R^3 і R^4 являють собою H.

Типові інгібітори TOR кінази формули (IV) включають:

9-бензил-8-оксо-2-(піридин-3-іл)-8,9-дигідро-7H-пурин-6-карбоксамід;

N-метил-8-оксо-9-феніл-2-(піридин-3-іл)-8,9-дигідро-7H-пурин-6-карбоксамід;

8-оксо-9-феніл-2-(піридин-2-іл)-8,9-дигідро-7H-пурин-6-карбоксамід;

2-(2-хлорпіридин-3-іл)-8-оксо-9-феніл-8,9-дигідро-7H-пурин-6-карбоксамід;

2-(2-метоксипіридин-3-іл)-8-оксо-9-феніл-8,9-дигідро-7H-пурин-6-карбоксамід;

N, N-диметил-8-оксо-9-феніл-2-(піридин-3-іл)-8,9-дигідро-7H-пурин-6-карбоксамід;

9-метил-8-оксо-2-(піридин-3-іл)-8,9-дигідро-7H-пурин-6-карбоксамід;

2-(4-гідроксифеніл)-9-(2-метоксифеніл)-8-оксо-8,9-дигідро-7H-пурин-6-карбоксамід;

2-(3-гідроксифеніл)-8-оксо-9-орто-толіл-8,9-дигідро-7H-пурин-6-карбоксамід;

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

- 2-(3-карбамоїлфеніл)-9-(2-метоксифеніл)-8-оксо-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
 9-(2,6-дихлорфеніл)-2-(3-гідроксифеніл)-8-оксо-7-гідропурин-6-карбоксамід;
 2-(2-гідроксифеніл)-9-(2-метоксифеніл)пурин-6-карбоксамід;
 2-(1Н-індазол-5-іл)-9-(2-метоксифеніл)-8-оксо-7-гідропурин-6-карбоксамід;
 5 9-(2,3-дихлорфеніл)-2-(3-гідроксифеніл)-8-оксо-7-гідропурин-6-карбоксамід;
 2-[4-(гідроксиметил)феніл]-9-(2-метоксифеніл)-8-оксо-7-гідропурин-6-карбоксамід;
 2-[3-(гідроксиметил)феніл]-9-(2-метоксифеніл)-8-оксо-7-гідропурин-6-карбоксамід;
 9-(2-метоксифеніл)-8-оксо-2-(піридин-4-іл)-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
 2-(4-фтор-3-гідроксифеніл)-9-(2-метоксифеніл)-8-оксо-7-гідропурин-6-карбоксамід;
 10 2-(2-фтор-3-гідроксифеніл)-9-(2-метоксифеніл)-8-оксо-7-гідропурин-6-карбоксамід;
 2-[4-(1-гідроксіізопропіл)феніл]-9-(2-метоксифеніл)-8-оксо-7-гідропурин-6-карбоксамід;
 2-[3-(1-гідроксіізопропіл)феніл]-9-(2-метоксифеніл)-8-оксо-7-гідропурин-6-карбоксамід;
 9-(2-метоксифеніл)-2-(2-нітрофеніл)-8-оксо-7-гідропурин-6-карбоксамід;
 9-(2-метоксифеніл)-2-(4-нітрофеніл)-8-оксо-7-гідропурин-6-карбоксамід;
 15 9-(2-метоксифеніл)-2-(2-нітрофеніл)-8-оксо-7-гідропурин-6-карбоксамід;
 9-(2,4-дифторфеніл)-2-(3-гідроксифеніл)-8-оксо-7-гідропурин-6-карбоксамід;
 9-(2-метоксифеніл)-2-{3-[(метилсульфоніл)аміно]феніл}-8-оксо-7-гідропурин-6-карбоксамід;
 9-(4-хлор-2-фторфеніл)-2-(3-гідроксифеніл)-8-оксо-7-гідропурин-6-карбоксамід;
 9-(2-хлорфеніл)-8-оксо-2-(3-піридил)-7-гідропурин-6-карбоксамід;
 20 8-оксо-2-(3-піридил)-9-[2-(трифторметил)феніл]-7-гідропурин-6-карбоксамід;
 9-(3-хлор-2-фторфеніл)-2-(3-гідроксифеніл)-8-оксо-7-гідропурин-6-карбоксамід;
 9-(2-фтор-3-трифторметилфеніл)-2-(3-гідроксифеніл)-8-оксо-7-гідропурин-6-карбоксамід;
 9-(2,3,4-трифторфеніл)-2-(3-гідроксифеніл)-8-оксо-7-гідропурин-6-карбоксамід;
 2-(1Н-бензо[d]імідазол-6-іл)-9-(2-метоксифеніл)-8-оксо-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
 25 2-[3-(ацетиламіно)феніл]-9-(2-метоксифеніл)-8-оксо-7-гідропурин-6-карбоксамід;
 2-(3-гідроксифеніл)-8-(2-метоксифеніл)-6-оксо-5,6,7,8-тетрагідроптеридин-4-карбоксамід;
 9-(2-метоксифеніл)-8-оксо-2-піразол-4-іл-7-гідропурин-6-карбоксамід;
 9-(2-метоксифеніл)-8-оксо-2-піразол-3-іл-7-гідропурин-6-карбоксамід;
 9-(4-аміноциклогексил)-2-(3-гідроксифеніл)-8-оксо-7-гідропурин-6-карбоксамід;
 30 2-[3-(дифторметил)феніл]-9-(2-метоксифеніл)-8-оксо-7-гідропурин-6-карбоксамід;
 2-[5-(дифторметил)-2-фторфеніл]-9-(2-метоксифеніл)-8-оксо-7-гідропурин-6-карбоксамід;
 2-(1Н-бензо[d]імідазол-4-іл)-9-(2-метоксифеніл)-8-оксо-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
 2-(6-гідроксипіридин-3-іл)-8-оксо-9-(2-(трифторметил)феніл)-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-
 карбоксамід;
 35 2-(1Н-бензо[d]імідазол-6-іл)-9-(2-фторфеніл)-8-оксо-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
 2-бензімідазол-6-іл-8-оксо-9-[2-(трифторметил)феніл]-7-гідропурин-6-карбоксамід;
 2-(5-хлорпіридин-3-іл)-8-оксо-9-(2-(трифторметил)феніл)-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-
 карбоксамід;
 транс-4-(6-карбамоїл-9-(2-метоксифеніл)-8-оксо-8,9-дигідро-7Н-пурин-2-
 40 іламіно)циклогексилкарбамат;
 (R)-9-(2-метоксифеніл)-8-оксо-2-(піролідін-3-іламіно)-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
 (S)-9-(2-метоксифеніл)-8-оксо-2-(піролідін-3-іламіно)-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;
 (цис)-4-(6-карбамоїл-9-(2-метоксифеніл)-8-оксо-8,9-дигідро-7Н-пурин-2-
 іламіно)циклогексилкарбамат;
 45 2-(транс-4-гідроксициклогексиламіно)-9-(2-метоксифеніл)-8-оксо-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-
 карбоксамід;
 2-(4-хлорпіридин-3-іл)-8-оксо-9-(2-(трифторметил)феніл)-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-
 карбоксамід;
 2-(цис-4-гідроксициклогексиламіно)-9-(2-метоксифеніл)-8-оксо-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-
 50 карбоксамід;
 2-(4-((1Н-імідазол-1-іл)метил)феніламіно)-9-(2-метоксифеніл)-8-оксо-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-
 карбоксамід;
 2-(4-гідроксипіридин-3-іл)-8-оксо-9-(2-(трифторметил)феніл)-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-
 карбоксамід;
 55 (R)-9-(2-метоксифеніл)-8-оксо-2-(піролідін-2-ілметиламіно)-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-
 карбоксамід;
 (S)-9-(2-метоксифеніл)-8-оксо-2-(піролідін-2-ілметиламіно)-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-
 карбоксамід;
 2-(4-(1Н-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-9-(2-метоксифеніл)-8-оксо-7-гідропурин-6-карбоксамід;
 60 2-(2-гідроксіетиламіно)-9-(2-метоксифеніл)-8-оксо-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;

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

2-(3-гідроксифеніл)-9-(цис-4-(метоксиметил)циклогексил)-8-оксо-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;

9-(транс-4-аміноциклогексил)-2-(3-гідроксифеніл)-8-оксо-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;

5 2-(3-гідроксифеніл)-9-(2-ізобутилфеніл)-8-оксо-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;

(R)-2-(3-гідроксифеніл)-8-оксо-9-(тетрагідрофуран-3-іл)-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;

(S)-2-(3-гідроксифеніл)-8-оксо-9-(тетрагідрофуран-3-іл)-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;

2-(3-(амінометил)феніл)-9-(2-метоксифеніл)-8-оксо-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;

10 2-(4-(1Н-1,2,3-триазол-5-іл)феніл)-9-(2-ізопропілфеніл)-8-оксо-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;

2-(4-(1Н-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-9-(цис-4-метоксициклогексил)-8-оксо-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;

2-(1Н-бензо[d]імідазол-6-іл)-9-(цис-4-метоксициклогексил)-8-оксо-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;

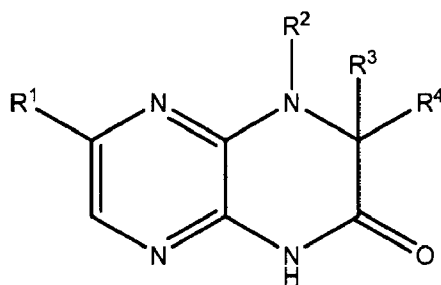
15 2-(1Н-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл)-9-(цис-4-метоксициклогексил)-8-оксо-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід;

2-(3-гідроксифеніл)-9-((1r, 4r)-4-(метоксиметил)циклогексил)-8-оксо-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід; і

9-(2-ізопропілфеніл)-2-(4-(5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-8-оксо-8,9-дигідро-7Н-пурин-6-карбоксамід,

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

Відповідно до одного варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази включають сполуки наступної формули (III):



(III)

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

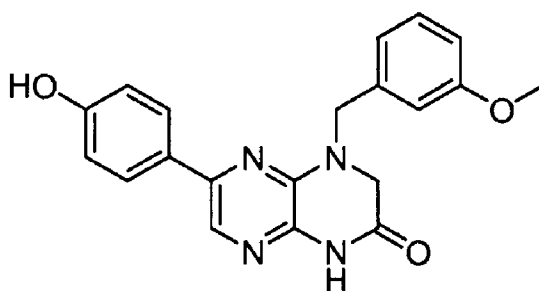
30 R¹ являє собою заміщений або незаміщений C₁₋₈алкіл, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщений або незаміщений гетероцикліл, або заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл;

R² являє собою H, заміщений або незаміщений C₁₋₈алкіл, заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщений або незаміщений гетероцикліл, заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл, заміщений або незаміщений аралкіл, або заміщений або незаміщений циклоалкілалкіл;

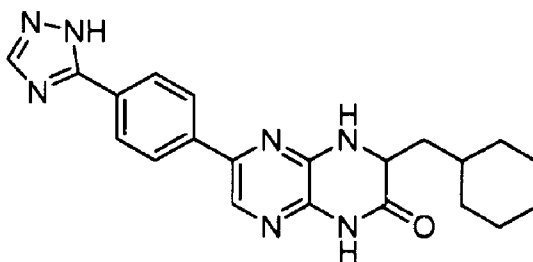
35 кожний з R³ і R⁴ незалежно являє собою H, заміщений або незаміщений C₁₋₈алкіл, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщений або незаміщений гетероцикліл, заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл, заміщений або незаміщений аралкіл, заміщений або незаміщений циклоалкілалкіл, або R³ і R⁴ утворюють разом з атомами, до яких вони приєднані, заміщений або незаміщений циклоалкіл, або заміщений або незаміщений гетероцикліл;

40 або R² і один з R³ і R⁴ утворюють разом з атомами, до яких вони приєднані, заміщений або незаміщений гетероцикліл,

де відповідно до визначених варіантів здійснення, інгібітори TOR кінази не включає представлені нижче сполуки, а саме:



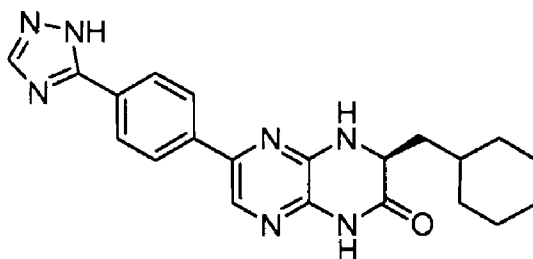
6-(4-гідроксифеніл)-4-(3-метоксибензил)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1H)-он;



5

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

10



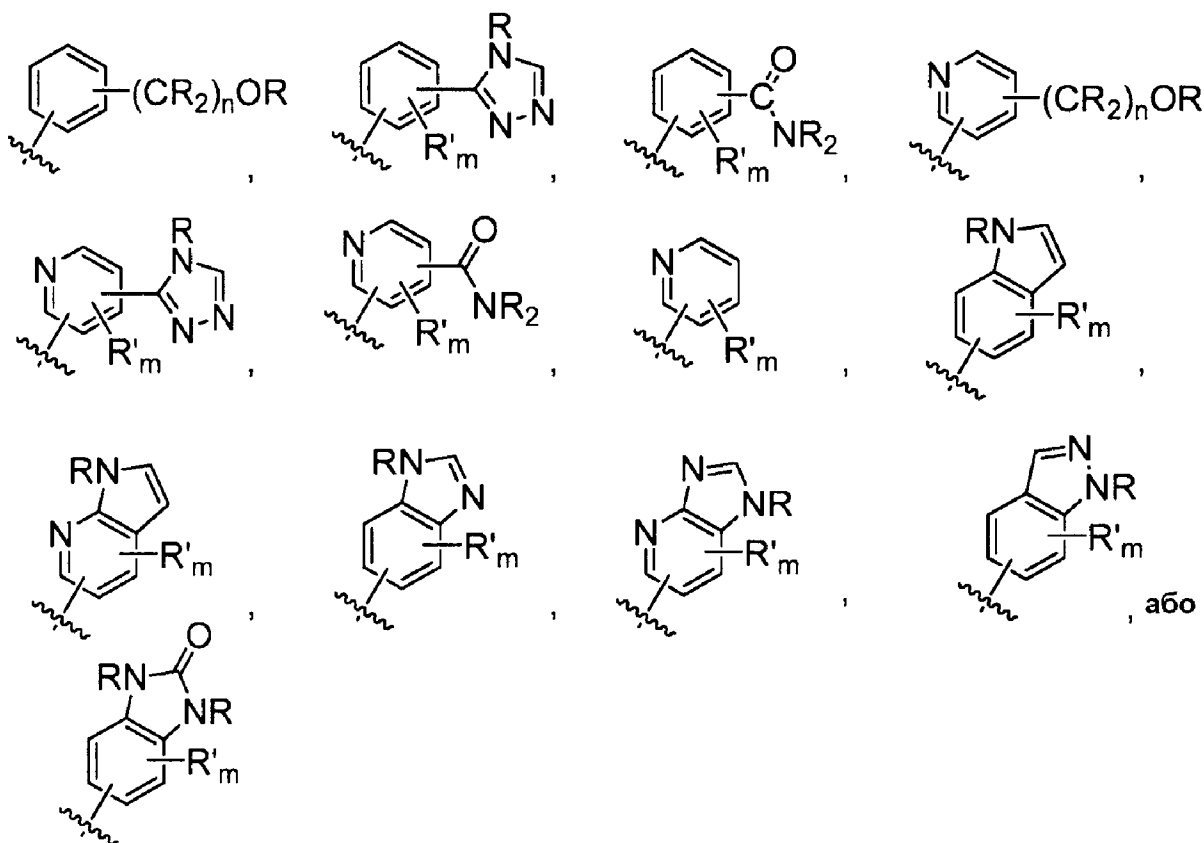
(*R*)-6-(4-(1H-1,2,4-триазол-5-іл)феніл)-3-(циклогексилметил)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1H)-он.

15

Відповідно до деяких варіантів здійснення сполук формули (III), R^1 являє собою заміщений або незаміщений арил, або заміщений або незаміщений гетероарил. Відповідно до одного варіанта здійснення, R^1 являє собою феніл, піридил, піримідил, бензімідазоліл, індоліл, індазоліл, 1H-піроло[2,3-*b*]піридил, 1H-імідазо[4,5-*b*]піридил, 1H-імідазо[4,5-*b*]піридин-2(3H)-оніл, 3H-імідазо[4,5-*b*]піридил або піразоліл, кожен необов'язково заміщений. Відповідно до деяких варіантів здійснення, R^1 являє собою феніл, заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з заміщеного або незаміщеного C_{1-8} алкілу (наприклад, метилу), заміщеного або незаміщеного гетероциклілу (наприклад, заміщеного або незаміщеного триазолілу або піразолілу), галогену (наприклад, фтору), амінокарбонілу, ціано, гідроксіалкілу (наприклад, гідроксипропілу) і гідрокси. Відповідно до інших варіантів здійснення, R^1 являє собою піридил, заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з заміщеного або незаміщеного C_{1-8} алкілу, заміщеного або незаміщеного гетероциклілу (наприклад, заміщеного або незаміщеного триазолілу), галогену, амінокарбонілу, ціано, гідроксіалкілу, -OR і -NR₂, де кожен R незалежно являє собою H або заміщений або незаміщений C_{1-4} алкіл. Згідно з ще одним варіантом здійснення, R^1 являє собою 1H-піроло[2,3-*b*]піридил або бензімідазоліл, кожен необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з заміщеного або незаміщеного C_{1-8} алкілу і -NR₂, де кожен R незалежно являє собою H або заміщений або незаміщений C_{1-4} алкіл.

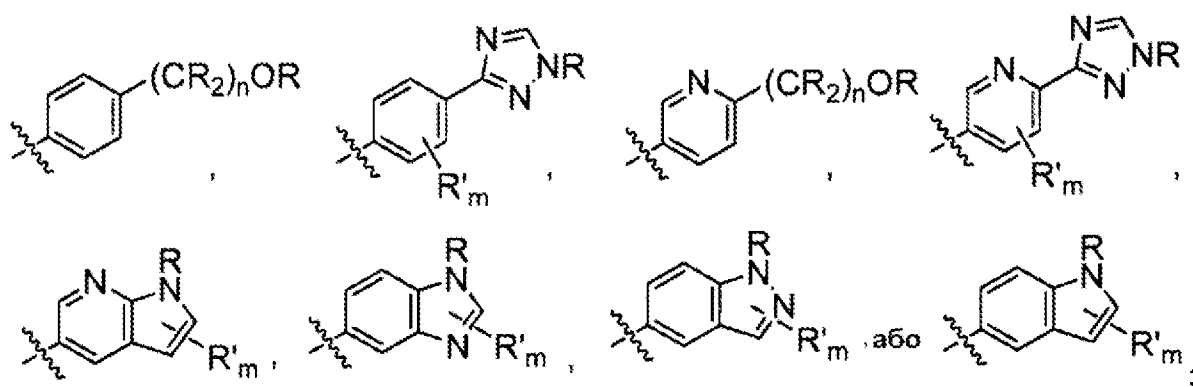
30

Відповідно до деяких варіантів здійснення сполук формули (III), R^1 являє собою



де R, у кожному випадку незалежно, являє собою H або заміщений або незаміщений C₁₋₄-алкіл (наприклад, метил); R', у кожному випадку незалежно, являє собою заміщений або незаміщений C₁₋₄-алкіл, галоген (наприклад, фтор), ціано, -OR або -NR₂; m дорівнює 0-3; i n дорівнює 0-3. Фахівцям у даній галузі техніки буде зрозуміло, що будь-який із замісників R' може бути приєднаний до будь-якого придатного атома будь-якого з кілець у конденсованих кільцевих системах. Фахівцям у даній галузі техніки буде також зрозуміло, що з'єднуючий R¹ зв'язок (позначений хвилястою лінією, що розділяє навпіл) може бути приєднаний до будь-якого з атомів у будь-якому з кілець у конденсованих кільцевих системах.

Відповідно до деяких варіантів здійснення сполук формули (III), R^1 являє собою



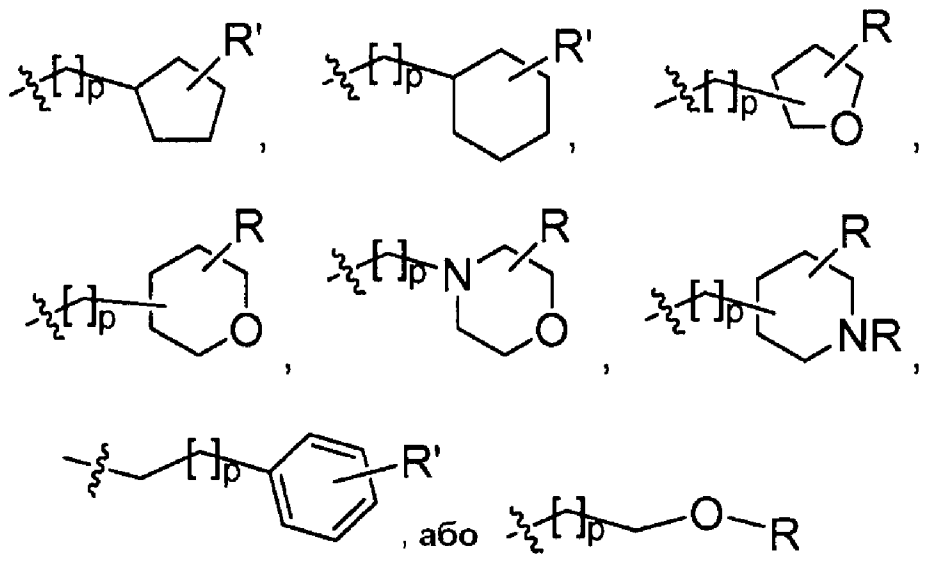
де R, у кожному випадку незалежно, являє собою H або заміщений або незаміщений C₁₋₄алкіл; R', у кожному випадку незалежно, являє собою заміщений або незаміщений C₁₋₄алкіл, галоген, ціано, -OR або -NR₂; m дорівнює 0-3; i n дорівнює 0-3.

Відповідно до деяких варіантів здійснення сполук формули (III), R^2 являє собою Н, заміщений або незаміщений C_{1-6} алкіл, заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщений або незаміщений гетероцикліл, заміщений або незаміщений C_{1-4} алкіл-гетероцикліл, заміщений або незаміщений C_{1-4} алкіл-арил, або заміщений або незаміщений C_{1-4} алкіл-циклоалкіл. Наприклад, R^2 являє собою Н, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, втор-бутил, ізобутил, трет-бутил, н-

пентил, ізопентил, циклопентил, циклогексил, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, (C₁₋₄алкіл)феніл, (C₁₋₄алкіл)циклопропіл, (C₁₋₄алкіл)циклобутил, (C₁₋₄алкіл)циклопентил, (C₁₋₄алкіл)циклогексил, (C₁₋₄алкіл)піролідил, (C₁₋₄алкіл)піперидил, (C₁₋₄алкіл)піперазиніл, (C₁₋₄алкіл)морфолініл, (C₁₋₄алкіл)тетрагідрофураніл або (C₁₋₄алкіл)тетрагідропіраніл, кожний з яких є

5 не обов'язково заміщеним.

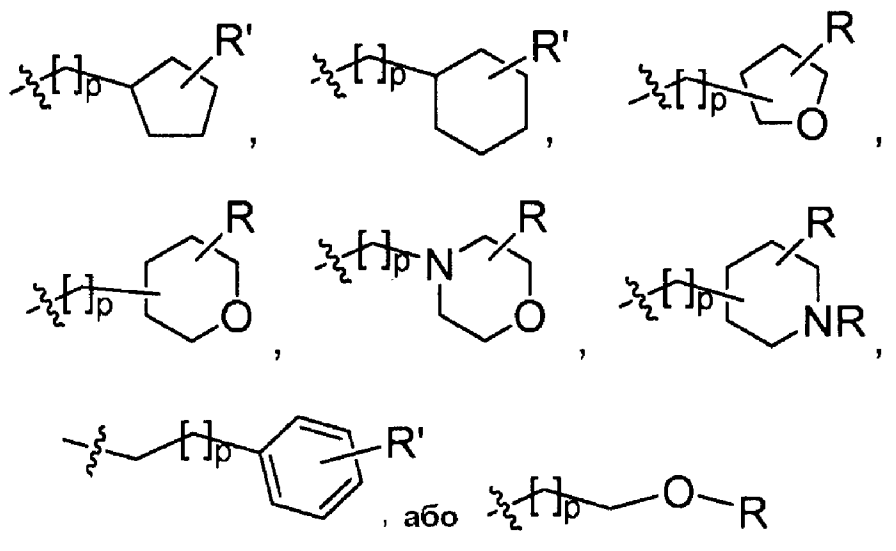
Відповідно до інших варіантів здійснення, R² являє собою H, C₁₋₄алкіл, (C₁₋₄алкіл)(OR),



10 де R, у кожному випадку незалежно, являє собою H або заміщений або незаміщений C₁₋₄алкіл (наприклад, метил); R', у кожному випадку незалежно, являє собою H, -OR, ціано або заміщений або незаміщений C₁₋₄алкіл (наприклад, метил); і р дорівнює 0-3.

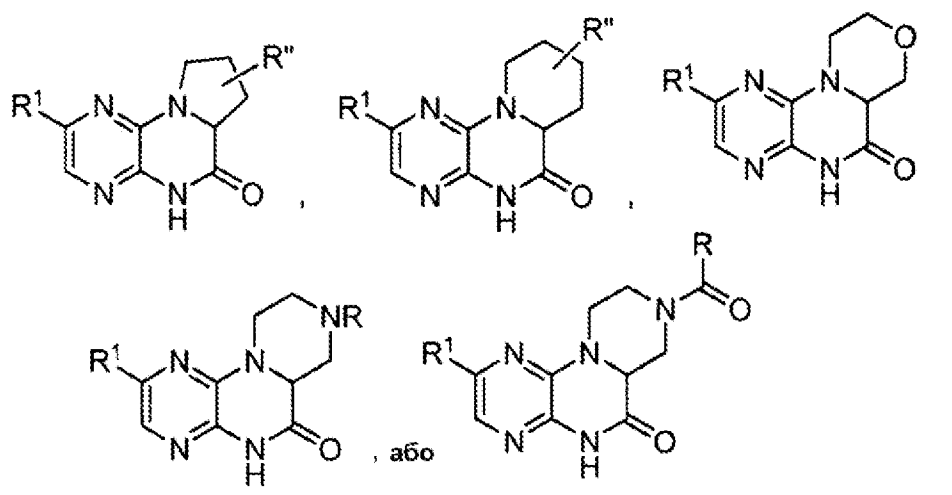
Відповідно до деяких таких варіантів здійснення, R² являє собою H, C₁₋₄алкіл, (C₁₋₄алкіл)(OR),

15



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

Відповідно до деяких інших варіантів здійснення сполук формули (III), R² і один з R³ і R⁴ утворюють разом з атомами, до яких вони приєднані, заміщений або незаміщений гетероциклі. Наприклад, відповідно до деяких варіантів здійснення, сполука формули (III) являє собою



де R, у кожному випадку незалежно, являє собою H або заміщений або незаміщений C₁₋₄алкіл; R'' являє собою H, OR або заміщений або незаміщений C₁₋₄алкіл; і R¹ визначений у даному описі.

Відповідно до деяких варіантів здійснення сполук формули (III), R³ і R⁴ обидва являють собою H. Відповідно до інших варіантів здійснення, один з R³ і R⁴ являє собою H, а інший відмінний від H. Згідно з ще одними варіантами здійснення, один з R³ і R⁴ являє собою C₁₋₄алкіл (наприклад, метил), а інший являє собою H. Згідно з ще одними варіантами здійснення, R³ і R⁴ обидва являють собою C₁₋₄алкіл (наприклад, метил).

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

Відповідно до деяких варіантів здійснення, сполуки формули (III) містять описану в даному документі R¹ групу й описану в даному документі R² групу.

Відповідно до деяких варіантів здійснення сполук формули (III), сполука в концентрації 10 мкМ інгібує mTOR, DNA-PK або PI3K або їх комбінації щонайменше приблизно на 50 %. Сполуки формули (III) можуть бути продемонстровані як інгібітори представлених вище кіназ у будь-якій придатній системі аналізу.

Типові інгібітори TOR кінази формули (III) включають:

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

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

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

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

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

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

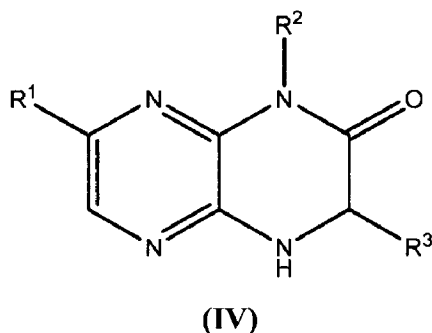
- [illegible]

[illegible]

- (S)-6-(4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-4-((тетрагідрофуран-2-іл)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 6-(1H-індазол-5-іл)-4-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 5 4-(6-оксо-8-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-5,6,7,8-тетрагідропіразино[2,3-b]піразин-2-іл)бензамід;
 4-(2-метоксіетил)-3,3-диметил-6-(2-метил-4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 4-етил-3,3-диметил-6-(2-метил-4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 10 6-(2-метил-4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 3,3-диметил-6-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-4-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 (R)-6-(6-(1-гідроксіетил)піридин-3-іл)-4-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 15 3,3-диметил-6-(2-метил-4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-4-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)-4-метилпіридин-3-іл)-4-(транс-4-метоксициклогексил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 20 6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)-4-метилпіридин-3-іл)-4-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 3,3-диметил-6-(2-метил-4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 3,3-диметил-6-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-4-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 25 6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)-2-метилпіридин-3-іл)-4-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)-2-метилпіридин-3-іл)-4-(транс-4-метоксициклогексил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 (S)-6-(6-(1-гідроксіетил)піридин-3-іл)-4-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 3,3-диметил-6-(2-метил-4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-4-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-3,3-диметил-4-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 35 6-(4-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл)-4-(транс-4-метоксициклогексил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 6-(4-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл)-4-((транс-4-метоксициклогексил)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 4-(цис-4-метоксициклогексил)-6-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 4-(транс-4-метоксициклогексил)-6-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 6-(4-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл)-4-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 45 4-(2-метоксіетил)-6-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 9-(6-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-піридил)-6,11,4a-тригідроморфоліно[4,3-e]піразино[2,3-b]піразин-5-он;
 6-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-4-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 50 5-(8-(цис-4-метоксициклогексил)-6-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіразино[2,3-b]піразин-2-іл)-6-метилпіколінонітрил;
 6-(6-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-4-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 55 9-(4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метилфеніл)-3-(2-метоксіацетил)-6,11,4a-тригідропіперазино[1,2-e]піразино[2,3-b]піразин-5-он;
 9-(4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метилфеніл)-6,11,4a-тригідропіперазино[1,2-e]піразино[2,3-b]піразин-5-он;

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

6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-((цис-4-метоксициклогексил)метил)-3,4-
дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
(R)-6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-(тетрагідрофуран-3-іл)-3,4-
дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
5 (S)-6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-(тетрагідрофуран-3-іл)-3,4-
дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-феніл-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
(S)-6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-3-метил-4-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-
дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
10 9-[6-(1-гідроксіізопропіл)-3-піридил]-6,11,4a-тригідроморфоліно[4,3-e]піразино[2,3-b]піразин-
5-он;
6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-3,4-
дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-(2-метоксіетил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-
15 2(1H)-он;
6-(2-аміно-7-метил-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)-4-(3-(трифторметил)бензил)-3,4-
дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-(3-(трифторметил)бензил)-3,4-
дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
20 9-(4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метилфеніл)-6,11,4a-тригідроморфоліно[4,3-e]піразино[2,3-
b]піразин-5-он;
6-(4-метил-2-(метиламіно)-1H-бензо[d]імідазол-6-іл)-4-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-
дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
8-(4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метилфеніл)-5,10,3a-тригідропіразино[2,3-b]піролідино[1,2-
25 e]піразин-4-он;
6-(4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-4-етил-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
6-(4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-4-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-3,4-
дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-
30 дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
6-(4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-4-(2-метоксіетил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-
он;
6-(4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-4-(3-(трифторметил)бензил)-3,4-дигідропіразино[2,3-
b]піразин-2(1H)-он;
35 6-(2-метил-4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-4-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-
дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
6-(4-метил-1H-бензо[d]імідазол-6-іл)-4-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-
дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
6-(4-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл)-4-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-
40 дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он; і
6-(4-(1H-1,2,4-триазол-5-іл)феніл)-4-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-
дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он,
і їх фармацевтично прийнятні солі, клатрати, сольвати, стереоізомери, таутомери і проліки.
Відповідно до одного варіанта здійснення, інгібітори TOR кінази включають сполуки
45 наступної формули (IV):



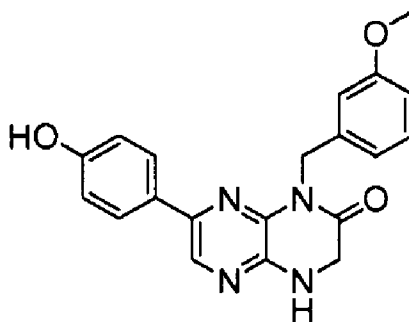
і їх фармацевтично прийнятні солі, клатрати, сольвати, стереоізомери, таутомери і проліки,
де:

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

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

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

10 де відповідно до визначених варіантів здійснення, інгібітори TOR кінази не включають 7-(4-гідроксифеніл)-1-(3-метоксибензил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он, представлений нижче:



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

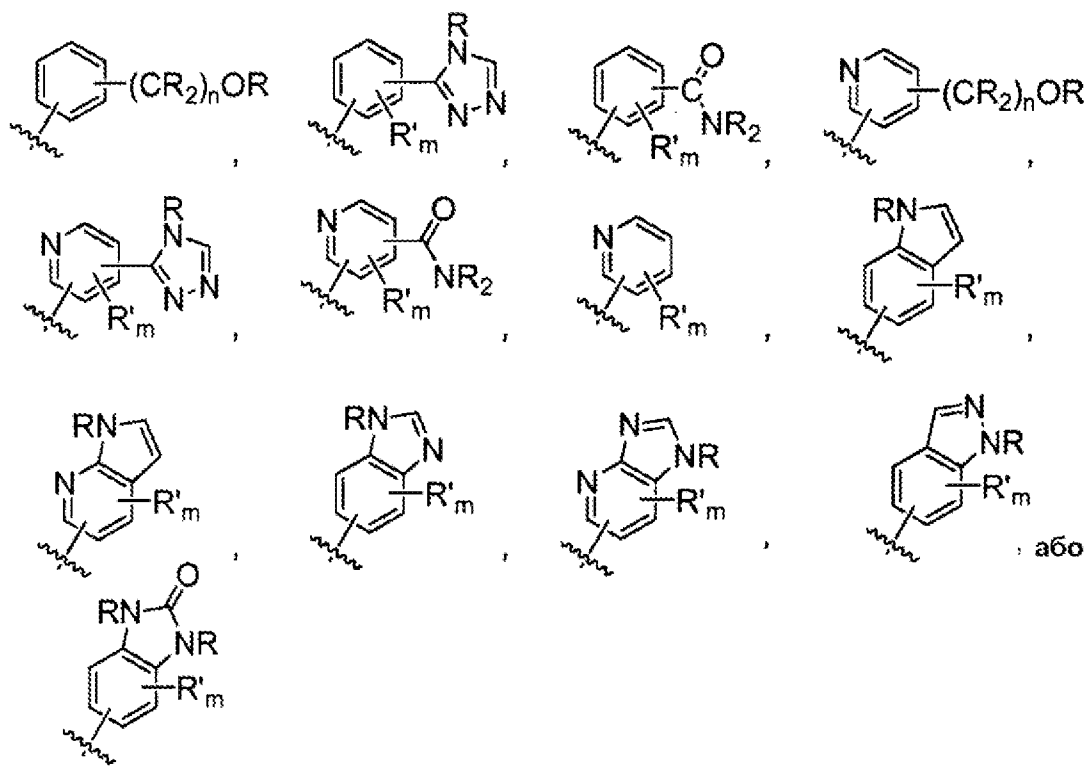
20 R^1 являє собою феніл, заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з заміщеного або незаміщеного C_{1-8} алкілу (наприклад, метилу), заміщеного або незаміщеного гетероциклілу (наприклад, заміщеного або незаміщеного триазолілу або піразолілу), амінокарбонілу, галогену (наприклад, фтору), ціано, гідроксіалкілу і гідрокси. Відповідно до інших варіантів здійснення, R^1 являє собою піридил, заміщений одним

25 або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з заміщеного або незаміщеного C_{1-8} алкілу (наприклад, метилу), заміщеного або незаміщеного гетероциклілу (наприклад, заміщеного або незаміщеного триазолілу), галогену, амінокарбонілу, ціано, гідроксіалкілу (наприклад, гідроксипропілу), -OR і -NR₂, де кожен R незалежно являє собою H або заміщений або незаміщений C_{1-4} алкіл. Відповідно до деяких варіантів здійснення, R^1 являє

30 собою 1H-піроло[2,3-b]піридил або бензімідазоліл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається із заміщеного або незаміщеного C_{1-8} алкілу і -NR₂, де R незалежно являє собою H або заміщений або незаміщений C_{1-4} алкіл.

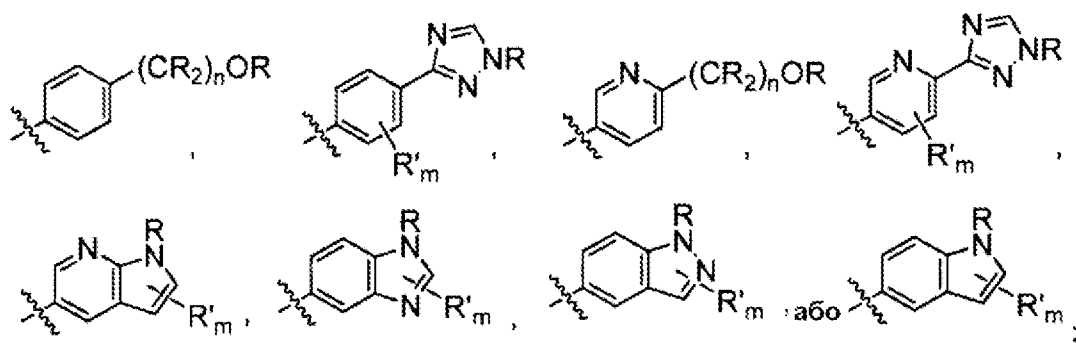
Відповідно до деяких варіантів здійснення, R^1 являє собою

35



де R, у кожному випадку незалежно, являє собою H або заміщений або незаміщений C_{1-4} алкіл (наприклад, метил); R' , у кожному випадку незалежно, являє собою заміщений або незаміщений C_{1-4} алкіл (наприклад, метил), галоген (наприклад, фтор), ціано, $-OR$ або $-NR_2$; m дорівнює 0-3; i n дорівнює 0-3. Фахівцям у даній галузі техніки буде зрозуміло, що будь-який із замісників R' може бути приєднаний до будь-якого придатного атома будь-якого з кілець у конденсованій кільцевій системі.

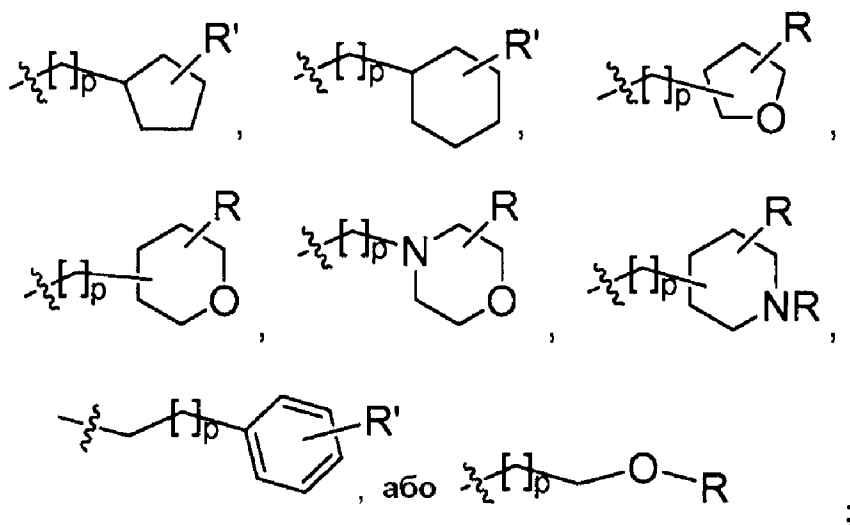
Відповідно до деяких варіантів здійснення сполук формули (IV), R^1 являє собою



де R, у кожному випадку незалежно, являє собою H або заміщений або незаміщений C_{1-4} алкіл; R' , у кожному випадку незалежно, являє собою заміщений або незаміщений C_{1-8} алкіл, заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщений або незаміщений гетероциклі, заміщений або незаміщений C_{1-4} алкіл-гетероциклі, заміщений або незаміщений C_{1-4} алкіл-арил, або заміщений або незаміщений C_{1-4} алкіл-циклоалкіл. Наприклад,

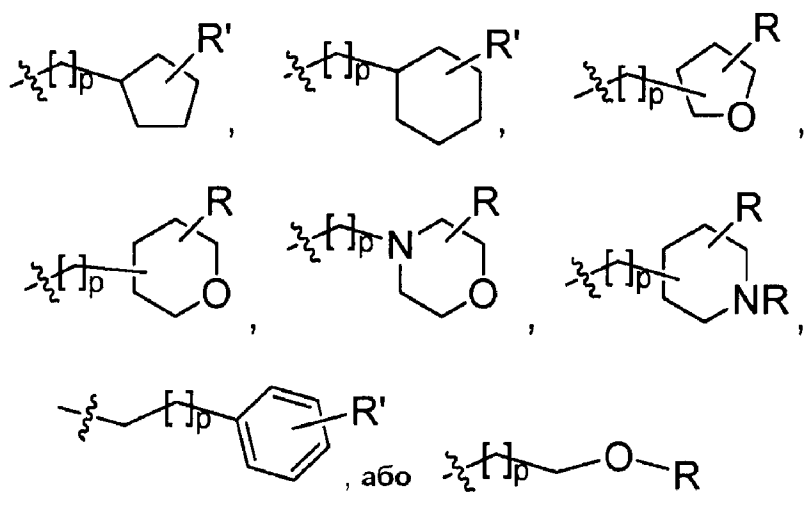
R^2 являє собою H, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, втор-бутил, ізобутил, трет-бутил, н-пентил, ізопентил, циклопентил, циклогексил, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, $(C_{1-4}$ алкіл)феніл, $(C_{1-4}$ алкіл)циклопропіл, $(C_{1-4}$ алкіл)циклобутил, $(C_{1-4}$ алкіл)циклопентил, $(C_{1-4}$ алкіл)циклогексил, $(C_{1-4}$ алкіл)піролідил, $(C_{1-4}$ алкіл)піперидил, $(C_{1-4}$ алкіл)піперазиніл, $(C_{1-4}$ алкіл)морфолініл, $(C_{1-4}$ алкіл)тетрагідрофураніл або $(C_{1-4}$ алкіл)тетрагідропіраніл, кожний з яких є необов'язково заміщеним.

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



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

Відповідно до інших варіантів здійснення сполук формули (IV), R^2 являє собою H, C_{1-4} алкіл, $(C_{1-4}$ алкіл)(OR),



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

Відповідно до інших варіантів здійснення сполук формули (IV), R^3 являє собою H.

20 Згідно з описаними у даному документі деякими варіантами здійснення, R^1 являє собою заміщений або незаміщений арил, або заміщений або незаміщений гетероарил. Наприклад, R^1 являє собою феніл, піридил, піримідил, бензімідазоліл, 1H-піроло[2,3-b]піридил, індазоліл, індоліл, 1H-імідазо[4,5-b]піридин, піридил, 1H-імідазо[4,5-b]піридин-2(3H)-оніл, 3H-імідазо[4,5-b]піридил або піразоліл, кожний з яких є необов'язково заміщеним. Відповідно до деяких варіантів здійснення, R^1 являє собою феніл, заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з заміщеного або незаміщеного C_{1-8} алкілу, заміщеного або незаміщеного гетероциклілу, амінокарбонілу, галогену, ціано, гідроксіалкілу і гідрокси. Відповідно до інших варіантів здійснення, R^1 являє собою піридил, заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з C_{1-8} алкілу, заміщеного або незаміщеного гетероциклілу, галогену, амінокарбонілу, ціано, гідроксіалкілу, -OR і -NR₂, де кожен R незалежно являє собою H або заміщений або незаміщений C_{1-4} алкіл.

Згідно з ще одними варіантами здійснення, R¹ являє собою 1H-піроло[2,3-b]піридил або бензімідазоліл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з заміщеного або незаміщеного C₁₋₈алкілу і -NR₂, де R незалежно являє собою H або заміщений або незаміщений C₁₋₄алкіл.

Відповідно до деяких варіантів здійснення, сполуки формули (IV) містять описану в даному документі R¹ групу й описану в даному документі R² групу.

Відповідно до деяких варіантів здійснення сполук формули (IV), сполука в концентрації 10 мкМ інгібує mTOR, DNA-ПК, PI3K або PI3K або їх комбінації щонайменше приблизно на 50 %. Сполуки формули (IV) можуть бути продемонстровані як інгібітори представлених вище кіназ у будь-якій придатній системі аналізу.

Типові інгібітори TOR кінази формули (IV) включають:

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

7-(6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-1-(цис-4-метоксициклогексил)-3,4-

дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[illegible]

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

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

5 7-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1Н)-он;

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

10 7-(4-(1Н-1,2,4-триазол-5-іл)феніл)-1-(2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1Н)-он;

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

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

15 і їх фармацевтично прийнятні солі, клатрати, сольвати, стереоізомери, таутомери і проліки.

4.4. СПОСОБИ ОДЕРЖАННЯ ІНГІБІТОРІВ TOR КІНАЗИ

Інгібітори TOR можуть бути отримані за допомогою стандартної добре відомої методології синтезу (див., наприклад, March, J. Advanced Organic Chemistry; Reactions Mechanisms, and Structure, 4th ed., 1992). Вихідні речовини, застосовні для одержання сполук формули (III) і

20 відповідних проміжних продуктів, є комерційно доступними або можуть бути отримані з комерційно доступних речовин із використанням відомих способів синтезу і реагентів.

Конкретні способи одержання сполук формули (I) розкриті в патенті США № 7981893, опублікованому 19 липня 2011 року, включеному у всій своїй повноті в даний документ за допомогою посилання. Конкретні способи одержання сполук формули (II) розкриті в патенті

25 США № 7968556, опублікованому 28 червня 2011 року, включеному у всій своїй повноті в даний документ за допомогою посилання. Конкретні способи одержання сполук формули (III) і (IV) розкриті в патенті США № 8110578, опублікованому 7 лютого 2012 року, і в публікації заявки на видачу патенту США № 2011/0137028, поданій 25 жовтня 2010 року, включених у всій їхній повноті в даний документ за допомогою посилання.

30 4.5. СПОСОБИ ЗАСТОСУВАННЯ

У даному документі представлені способи лікування або профілактики кастраційно-резистентного раку передміхурової залози із надекспресією фактора транскрипції Е двадцять шість (ETS), які включають введення ефективної кількості інгібітора TOR кінрази пацієнту з кастраційно-резистентним раком передміхурової залози із надекспресією фактора транскрипції

35 ETS. Відповідно до визначених варіантів здійснення, інгібітор TOR кінрази вводять пацієнту з місцево розповсюдженим, рецидивним або метастатичним кастраційно-резистентним раком передміхурової залози із надекспресією фактора транскрипції ETS, що не підлягає радикальній хірургічній резекції. Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітор TOR кінрази вводять пацієнту, який одержував щонайменше одну первинну лінію хіміотерапії препаратами платини.

40 Відповідно до деяких варіантів здійснення, інгібітор TOR кінрази вводять пацієнту з пухлиною із надекспресією DNA-PK.

Відповідно до деяких варіантів здійснення, у даному документі представлені способи лікування кастраційно-резистентного раку передміхурової залози із надекспресією фактора транскрипції Е двадцять шість (ETS), причому такі способи включають введення ефективної

45 кількості інгібітора TOR кінрази пацієнту з кастраційно-резистентним раком передміхурової залози із надекспресією фактора транскрипції Е двадцять шість (ETS), причому лікування приведе до одного або декількох ефектів, які включають, серед інших, інгібування прогресії захворювання, інгібування росту пухлини, зменшення первинної пухлини, полегшення пов'язаних з пухлиною симптомів, інгібування секретованих пухлиною факторів (включаючи секретовані пухлиною гормони, наприклад, такі, як гормони, що беруть участь у карциноїдному синдромі), відстрочене виникнення первинних або вторинних пухлин, уповільнений розвиток первинних або вторинних пухлин, знижену частоту виникнення первинних або вторинних пухлин, уповільнену або знижену важкість вторинних ефектів захворювання, зупинку росту пухлини і регресію пухлин, збільшений час до прогресування захворювання (TTP), збільшену виживаність без прогресування (PFS), і/або збільшену загальну виживаність (OS).

Відповідно до визначених варіантів здійснення, у даному документі представлені способи поліпшення в пацієнта критеріїв, розроблених 2-ю робочою групою з простатоспецифічного антигену для раку передміхурової залози (див. Scher, H., Halab, S., Tannock, S., Morris, M., Sternberg, C. N., et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: Recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials

Working Group. J Clin Oncol. 2008; (26) 148-1159), що включають введення ефективної кількості інгібітора TOR кінази пацієнту з кастраційно-резистентним раком передміхурової залози із надекспресією фактора транскрипції ETS.

Відповідно до одного варіанта здійснення, у даному документі представлені способи інгібування фосфорилювання S6RP, 4E-BP1 і/або АКТ у пацієнта з кастраційно-резистентним раком передміхурової залози із надекспресією фактора транскрипції ETS, що включають введення згаданому пацієнту ефективної кількості інгібітора TOR кінази. Відповідно до деяких варіантів здійснення, інгібування фосфорилювання оцінюють в отриманому від пацієнта біологічному зразку, такому як циркулююча кров і/або клітини пухлини, шкірні біоптати і/або пухлинні біоптати або аспірати. Відповідно до деяких варіантів здійснення, величину інгібування фосфорилювання оцінюють порівняно з величиною фосфорилованих S6RP, 4E-BP1 і/або АКТ до і після введення інгібітора TOR кінази. Відповідно до визначених варіантів здійснення, у даному документі представлені способи вимірювання інгібування фосфорилювання S6RP, 4E-BP1 або АКТ у пацієнта з кастраційно-резистентним раком передміхурової залози із надекспресією фактора транскрипції ETS, що включають введення згаданому пацієнту ефективної кількості інгібітора TOR кінази, вимірювання величини фосфорилованих S6RP, 4E-BP1 і/або АКТ у згаданого пацієнта і порівняння згаданої величини фосфорилованих S6RP, 4E-BP1 і/або АКТ з такою у згаданого пацієнта до введення ефективної кількості інгібітора TOR кінази.

Відповідно до визначених варіантів здійснення, у даному документі представлені способи інгібування фосфорилювання S6RP, 4E-BP1 і/або АКТ у біологічному зразку пацієнта з кастраційно-резистентним раком передміхурової залози із надекспресією фактора транскрипції ETS, які включають введення згаданому пацієнту ефективної кількості інгібітора TOR кінази і порівняння величин фосфорилованих S6RP, 4E-BP1 і/або АКТ у біологічному зразку пацієнта, отриманих до і після введення згаданого інгібітора TOR кінази, причому величина фосфорилованих S6RP, 4E-BP1 і/або АКТ у згаданому біологічному зразку, отриманому після введення згаданого інгібітора TOR кінази, менша, порівняно з величиною фосфорилованих S6RP, 4E-BP1 і/або АКТ у згаданому біологічному зразку, отриманому до введення згаданого інгібітора TOR кінази, вказує на інгібування.

Відповідно до одного варіанта здійснення, у даному документі представлені способи інгібування активності ДНК-залежної протеїнкінази (DNA-PK) у пацієнта з кастраційно-резистентним раком передміхурової залози із надекспресією фактора транскрипції ETS, що включають введення згаданому пацієнту ефективної кількості інгібітора TOR кінази. Відповідно до деяких варіантів здійснення, інгібування DNA-PK оцінюють у шкірі пацієнта з кастраційно-резистентним раком передміхурової залози із надекспресією фактора транскрипції ETS, відповідно до одного прикладу, у зразку шкіри згаданого пацієнта, опроміненому УФ-світлом. Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібування DNA-PK оцінюють у пухлинному біоптаті або аспіраті, отриманому від пацієнта з кастраційно-резистентним раком передміхурової залози із надекспресією фактора транскрипції ETS. Відповідно до одного варіанта здійснення, інгібування оцінюють шляхом вимірювання величини фосфорилюваної DNA-PK S2056 (також відомої як pDNA-PK S2056) до і після введення інгібітора TOR кінази. Відповідно до визначених варіантів здійснення, у даному документі представлені способи вимірювання інгібування фосфорилювання DNA-PK S2056 у зразку шкіри пацієнта з кастраційно-резистентним раком передміхурової залози із надекспресією фактора транскрипції ETS, що включають введення згаданому пацієнту ефективної кількості інгібітора TOR кінази, вимірювання величини фосфорилюваної DNA-PK S2056, що присутні у зразку шкіри, і порівняння згаданої величини фосфорилюваної DNA-PK S2056 з такою у зразку шкіри, отриманому від згаданого пацієнта до введення ефективної кількості інгібітора TOR кінази. Відповідно до одного варіанта здійснення, зразок шкіри опромінюють УФ-світлом.

Відповідно до визначених варіантів здійснення, у даному документі представлені способи інгібування активності ДНК-залежної протеїнкінази (DNA-PK) у пацієнта з кастраційно-резистентним раком передміхурової залози із надекспресією фактора транскрипції ETS, що включають введення згаданому пацієнту ефективної кількості інгібітора TOR кінази і порівняння величини фосфорилюваної DNA-PK у біологічному зразку пацієнта, отриманому до і після введення згаданого інгібітора TOR кінази, причому величина фосфорилюваної DNA-PK у згаданому біологічному зразку, отриманому після введення згаданого інгібітора TOR кінази, менша, порівняно з величиною фосфорилюваної DNA-PK у згаданому біологічному зразку, отриманому до введення згаданого інгібітора TOR кінази, вказує на інгібування.

Відповідно до деяких варіантів здійснення, інгібітор TOR кінази являє собою сполуку, описану в даному документі. Відповідно до одного варіанта здійснення, інгібітор TOR кінази

являє собою Сполуку 1 (інгібітор TOR кінази, викладений у даному документі, що має молекулярну формулу $C_{16}H_{16}N_8O$). Відповідно до одного варіанта здійснення, Сполука 1 являє собою 1-етил-7-(2-метил-6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он.

Інгібітор TOR кінази може бути поєднаний із променевою терапією або оперативним втручанням. Відповідно до визначених варіантів здійснення, інгібітор TOR кінази вводять пацієнту, який піддається променевій терапії, що раніше піддавався променевій терапії або який буде піддаватися променевій терапії. Відповідно до визначених варіантів здійснення, інгібітор TOR кінази вводять пацієнту, що піддавався оперативному втручання з видалення пухлини.

Далі в даному документі представлені способи лікування пацієнтів, яких раніше лікували від кастраційно-резистентного раку передміхурової залози із надекспресією фактора транскрипції ETS, але які не чутливі до стандартних видів терапії, а також пацієнтів, які раніше не піддавалися лікуванню. Далі в даному документі представлені способи лікування пацієнтів, що піддавалися хірургічному втручання в спробі лікувати відповідний стан, а також пацієнтів, які не піддавалися такому лікуванню. Оскільки пацієнти з кастраційно-резистентним раком передміхурової залози із надекспресією фактора транскрипції ETS можуть мати гетерогенні клінічні прояви і різні клінічні кінці, призначуване пацієнту лікування може варіювати залежно від прогнозу для нього/неї. Клініцист зможе без проведення зайвих експериментів легко визначити конкретні вторинні засоби, типи оперативного втручання і типи нелікарської стандартної терапії, що можуть бути ефективно використані для лікування конкретного пацієнта з кастраційно-резистентним раком передміхурової залози із надекспресією фактора транскрипції ETS.

Відповідно до одного варіанта здійснення, кастраційно-резистентний рак передміхурової залози із надекспресією фактора транскрипції ETS являє собою рак, при якому активований шлях PI3K/mTOR. Відповідно до визначених варіантів здійснення, кастраційно-резистентний рак передміхурової залози із надекспресією фактора транскрипції ETS являє собою рак, при якому шлях PI3K/mTOR активований унаслідок втрати PTEN, мутації PIK3Ca або надекспресії EGFR, або їх сполученням.

4.6. ФАРМАЦЕВТИЧНІ КОМПОЗИЦІЇ І ШЛЯХИ ВВЕДЕННЯ

У даному документі представлені композиції, які містять ефективну кількість інгібітора TOR кінази, і композиції, які містять ефективну кількість інгібітора TOR кінази і фармацевтично прийнятний носій або основу. Відповідно до деяких варіантів здійснення, фармацевтичні композиції, описані в даному документі, підходять для перорального, парентерального, черезслизового, черезшкірного або місцевого введення.

Інгібітори TOR кінази можуть бути введені пацієнту перорально або парентерально в загальноприйнятій формі препаратів, такої, як капсули, мікрокапсули, таблетки, гранули, порошок, пастилки, пігулки, супозиторії, ін'єкції, суспензії і сиропи. Придатні лікарські форми можуть бути приготовлені за допомогою звичайних застосовуваних способів із використанням традиційних, органічних або неорганічних добавок, таких, як ексципієнт (наприклад, сахароза, крохмаль, маніт, сорбіт, лактоза, глюкоза, целюлоза, тальк, фосфат кальцію або карбонат кальцію), зв'язувальна речовина (наприклад, целюлоза, метилцелюлоза, гідроксиметилцелюлоза, поліпропілпіролідон, полівінілпіролідон, желатин, аравійська камедь, поліетиленгліколь, сахароза або крохмаль), розпушувач (наприклад, крохмаль, карбоксиметилцелюлоза, гідроксипропілкрохмаль, гідроксипропілцелюлоза з низьким ступенем заміщення, бікарбонат натрію, фосфат кальцію або цитрат кальцію), мастило (наприклад, стеарат магнію, легка безводна кремнієва кислота, тальк або лаурилсульфат натрію), смакоароматизатор (наприклад, лимонна кислота, ментол, гліцин або апельсиновий порошок), консервант (наприклад, бензоат натрію, бісульфіт натрію, метилпарабен або пропілпарабен), стабілізатор (наприклад, лимонна кислота, цитрат натрію або оцтова кислота), засіб, що сприяє суспендуванню (наприклад, метилцелюлоза, полівінілпіролідон або стеарат алюмінію), засіб, що сприяє диспергуванню (наприклад, гідроксипропілметилцелюлоза), розріджувач (наприклад, вода), і воскова основа (наприклад, олія какао, білий вазелін або поліетиленгліколь). Ефективна кількість інгібітора TOR кінази у фармацевтичній композиції може знаходитися на рівні, що приведе до бажаного ефекту; наприклад, приблизно від 0,005 мг/кг маси тіла пацієнта приблизно до 10 мг/кг маси тіла пацієнта в стандартній лікарській формі як для перорального, так і для парентерального введення.

Доза інгібітора TOR кінази, що вводиться пацієнту, достатньо широко варіює і може бути розглянута лікарем, що лікує. У цілому, інгібітори TOR кінази можна вводити від одного до чотирьох разів на добу в дозі приблизно від 0,005 мг/кг маси тіла пацієнта приблизно до 10 мг/кг маси тіла пацієнта, але вищенаведене дозування може бути відповідно змінене залежно від віку, маси тіла і медичного стану пацієнта і типу введення. Відповідно до одного варіанта

здійснення, доза становить приблизно від 0,01 мг/кг маси тіла пацієнта приблизно до 5 мг/кг маси тіла пацієнта, приблизно від 0,05 мг/кг маси тіла пацієнта приблизно до 1 мг/кг маси тіла пацієнта, приблизно від 0,1 мг/кг маси тіла пацієнта приблизно до 0,75 мг/кг маси тіла пацієнта, приблизно від 0,25 мг/кг маси тіла пацієнта приблизно до 0,5 мг/кг маси тіла пацієнта, або

5 приблизно від 0,007 мг/кг маси тіла пацієнта приблизно до 1,7 мг/кг маси тіла пацієнта. Відповідно до одного варіанта здійснення, на добу дається одна доза. Відповідно до іншого варіанта здійснення, на добу даються дві дози. У будь-якому конкретному випадку, кількість інгібітора TOR кінази, що вводиться, буде залежати від таких факторів, як розчинність активного компонента, використовувана лікарська форма і шлях введення.

10 Відповідно до іншого варіанта здійснення, у даному документі представлені способи лікування або профілактики кастраційно-резистентного раку передміхурової залози із надекспресією фактора транскрипції ETS, які включають введення пацієнту, який потрує цього, приблизно від 0,375 мг/доба приблизно до 750 мг/доба, приблизно від 0,75 мг/доба приблизно до 375 мг/доба, приблизно від 3,75 мг/доба приблизно до 75 мг/доба, приблизно від 7,5 мг/доба

15 приблизно до 55 мг/доба, приблизно від 18 мг/доба приблизно до 37 мг/доба, приблизно від 0,5 мг/доба приблизно до 60 мг/доба, або приблизно від 0,5 мг/доба приблизно до 128 мг/доба інгібітора TOR кінази. Відповідно до іншого варіанта здійснення, у даному документі представлені способи лікування або профілактики кастраційно-резистентного раку передміхурової залози із надекспресією фактора транскрипції ETS, що включають введення

20 пацієнту, який потрує цього, приблизно від 0,5 мг/доба приблизно до 1200 мг/доба, приблизно від 10 мг/доба приблизно до 1200 мг/доба, приблизно від 100 мг/доба приблизно до 1200 мг/доба, приблизно від 400 мг/доба приблизно до 1200 мг/доба, приблизно від 600 мг/доба приблизно до 1200 мг/доба, приблизно від 400 мг/доба приблизно до 800 мг/доба, або приблизно від 600 мг/доба приблизно до 800 мг/доба інгібітора TOR кінази. Відповідно до

25 конкретного варіанта здійснення, способи, розкриті в даному документі, включають введення пацієнту, який потрує цього, 0,5 мг/доба, 1 мг/доба, 2 мг/доба, 4 мг/доба, 8 мг/доба, 16 мг/доба, 20 мг/доба, 25 мг/доба, 30 мг/доба, 45 мг/доба, 60 мг/доба, 90 мг/доба, 120 мг/доба або 128 мг/доба інгібітора TOR кінази.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, у даному документі представлені стандартні

30 лікарські форми, що містять приблизно між 0,1 мг і 2000 мг, приблизно між 1 мг і 200 мг, приблизно між 35 мг і 1400 мг, приблизно між 125 мг і 1000 мг, приблизно між 250 мг і 1000 мг або приблизно між 500 мг і 1000 мг інгібітора TOR кінази.

Відповідно до конкретного варіанта здійснення, у даному документі представлені стандартні

35 лікарські форми, що містять приблизно 0,1 мг, 0,25 мг, 0,5 мг, 1 мг, 5 мг, 7,5 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 або 800 мг інгібітора TOR кінази.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, у даному документі представлені стандартні

40 лікарські форми, які містять 0,1 мг, 0,25 мг, 0,5 мг, 1 мг, 2,5 мг, 5 мг, 7,5 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 або 1400 мг інгібітора TOR кінази. Відповідно до конкретного варіанта здійснення, у даному документі представлені стандартні лікарські форми, які містять 5 мг, 7,5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 30 мг, 45 мг або 60 мг інгібітора TOR кінази.

Інгібітор TOR кінази може бути введений один, два, три, чотири або більше разів на добу.

Інгібітор TOR кінази може бути введений перорально, виходячи з розуміння зручності.

45 Відповідно до одного варіанта здійснення, при пероральному введенні, інгібітор TOR кінази вводять з їжею і водою. Відповідно до іншого варіанта здійснення, інгібітор TOR кінази диспергують у воді або соку (наприклад, яблучному соку або апельсиновому соку) і вводять перорально у вигляді суспензії. Відповідно до іншого варіанта здійснення, при пероральному введенні інгібітор TOR кінази вводять натще.

50 Інгібітор TOR кінази також може бути введений внутрішньошкірно, внутрішньом'язово, інтраперитонеально, черезшкірно, внутрішньовенно, підшкірно, інтраназально, епідурально, сублінгвально, інтрацеребрально, інтравагінально, черезшкірно, ректально, черезслизову, за допомогою інгаляції або місцево у вуха, ніс, очі або на шкіру. Спосіб введення залишають на розсуд лікаря, що лікує, і частково він може залежати від локалізації захворювання.

55 Відповідно до одного варіанта здійснення, у даному документі представлені капсули, які містять інгібітор TOR кінази без додаткового носія, наповнювача або основи.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, у даному документі представлені композиції, які містять ефективну кількість інгібітора TOR кінази і фармацевтично прийнятний носій або основу, де фармацевтично прийнятний носій або основа можуть містити ексципієнт, розріджувач або їх

суміш. Відповідно до одного варіанта здійснення, така композиція являє собою фармацевтичну композицію.

Такі композиції можуть знаходитися у формі таблеток, жувальних таблеток, капсул, розчинів, парентеральних розчинів, пастилок, супозиторіїв і суспензій і т. п. Композиції можуть бути складені так, щоб містити добову дозу або зручну фракцію добової дози в одиниці дозування, що може являти собою одну таблетку або капсулу або зручний об'єм рідини. Відповідно до одного варіанта здійснення, такі розчини готують з водорозчинних солей, таких, як гідрохлорид. У цілому, усі композиції готують відповідно до відомих способів фармацевтичної хімії. Капсули можуть бути приготовлені шляхом змішування інгібітора TOR кінази з придатним носієм або розріджувачем і заповнення капсул придатною кількістю суміші. Звичайні носії і розріджувачі включають без обмеження інертні порошкоподібні речовини, такі, як крохмаль різноманітних видів, порошкоподібна целюлоза, зокрема кристалічна і мікрокристалічна целюлоза, цукри, такі, як фруктоза, маніт і сахароза, зернове борошно й аналогічні їстівні порошки.

Таблетки можуть бути приготовлені прямим пресуванням, вологою грануляцією або за допомогою сухої грануляції. Такі лікарські форми звичайно включають до складу розріджувачі, зв'язувальні речовини, мастила і розпушувачі, а також сполуку. Типові розріджувачі включають, наприклад, різні типи крохмалю, лактозу, маніт, каолін, фосфат або сульфат кальцію, неорганічні солі, такі, як хлорид натрію, і порошкоподібний цукор. Також застосовні порошкоподібні похідні целюлози. Відповідно до одного варіанта здійснення, фармацевтична композиція не містить лактозу. Типові зв'язувальні речовини в таблетках являють собою такі речовини, як крохмаль, желатин і цукри, такі, як лактоза, фруктоза, глюкоза і т. п. Також придатними є натуральні і синтетичні камеді, включаючи акацію, альгінати, метилцелюлозу, полівінілпіролідон і т. п. Як зв'язувальні речовини також можуть служити поліетиленгліколь, етилцелюлоза і воски.

Мастило може бути необхідне в таблетованій лікарській формі, щоб запобігти прилипанню таблетки або штампа до преса. Мастило може бути вибрано з таких ковзних речовин, як тальк, магній і стеарат кальцію, стеаринова кислота і гідрогенізовані рослинні олії. Розпушувачі в таблетках являють собою речовини, що розширюються при змочуванні і розпушують таблетку і вивільняють сполуку. Вони включають крохмалі, глини, целюлози, альгіни і камеді. Більш конкретно, наприклад, можуть бути використані кукурудзяний і картопляний крохмалі, метилцелюлоза, агар, бентоніт, деревна целюлоза, порошкоподібна натуральна губка, катіонобмінні смоли, альгінова кислота, гуарова камедь, цитрусова пульпа і карбоксиметилцелюлоза, а також лаурилсульфат натрію. Таблетки можуть бути покриті цукром як смакоароматизатором й ущільнювачем, або захисними речовинами, які утворюють плівку для модифікації властивостей розчинення таблетки. Такі композиції також можуть бути складені у вигляді жувальних таблеток, наприклад, за допомогою використання в лікарській формі таких речовин, як маніт.

Якщо інгібітор TOR кінази бажано вводити у вигляді супозиторія, то можуть бути використані звичайні основи. Олія какао являє собою традиційну основу для супозиторія, що може бути модифікована шляхом додавання восків для невеликого збільшення температури плавлення. Широко застосовні водорозчинні основи для супозиторіїв, що містять, зокрема, поліетиленгліколи різної молекулярної ваги.

Ефект інгібітора TOR кінази може бути відстрочений або пролонгований за допомогою придатної лікарської форми. Наприклад, повільно розчинна гранула з інгібітора TOR кінази може бути приготовлена і включена до складу таблетки або капсули, або як імплантований засіб уповільненого вивільнення. Така методика також включає приготування гранул з декількома різними швидкостями розчинення і заповнення капсул сумішшю гранул. Таблетки і капсули можуть бути покриті плівкою, що перешкоджає розчиненню протягом визначеного періоду часу. Навіть парентеральні препарати можна приготувати у вигляді препаратів тривалої дії за допомогою розчинення або суспендування інгібітора TOR кінази в масляних або емульгованих основах, що дозволяє їм повільно розчинятися в сироватці.

4.7. НАБОРИ

Відповідно до визначених варіантів здійснення, у даному документі представлені набори, які містять інгібітор TOR кінази.

Відповідно до інших варіантів здійснення, у даному документі представлені набори, які містять інгібітор TOR кінази і засоби для моніторингу відповіді пацієнта на введення згаданого інгібітора TOR кінази. Відповідно до визначених варіантів здійснення, пацієнт страждає на кастраційно-резистентний рак передміхурової залози із надекспресією фактора транскрипції ETS. Відповідно до конкретних варіантів здійснення, вимірювана відповідь пацієнта являє

собою інгібування прогресії захворювання, інгібування росту пухлини, зменшення первинної(их) і/або вторинної(их) пухлини(пухлин), полегшення пов'язаних з пухлиною симптомів, поліпшення якості життя, відстрочене виникнення первинної(их) і/або вторинної(их) пухлини(пухлин), уповільнений розвиток первинних і/або вторинних пухлин, знижене число появ первинних і/або вторинних пухлин, уповільнена або знижена важкість вторинних ефектів захворювання, зупинка росту пухлини і/або регресія пухлини.

Відповідно до інших варіантів здійснення, у даному документі представлені набори, які містять інгібітор TOR кінази і засоби для вимірювання в пацієнта величини інгібування фосфорилювання S6RP, 4E-BP1 і/або АКТ. Відповідно до визначених варіантів здійснення, такі набори включають засоби для вимірювання інгібування фосфорилювання S6RP, 4E-BP1 і/або АКТ у циркулюючій крові або пухлинних клітинах і/або шкірних біоптатах або пухлинних біоптатах/аспіратах, отриманих від пацієнта. Відповідно до визначених варіантів здійснення, у даному документі представлені набори, які містять інгібітор TOR кінази і засоби для вимірювання величини інгібування фосфорилювання, оцінюваної порівняно з величиною фосфорилювання S6RP, 4E-BP1 і/або АКТ до, під час і/або після введення інгібітора TOR кінази. Відповідно до визначених варіантів здійснення, пацієнт страждає на кастраційно-резистентний рак передміхурової залози із надекспресією фактора транскрипції ETS.

Відповідно до інших варіантів здійснення, у даному документі представлені набори, які містять інгібітор TOR кінази і засоби для вимірювання в пацієнта величини інгібування активності ДНК-залежної протеїнкінази (DNA-PK). Відповідно до визначених варіантів здійснення, такі набори містять засоби для вимірювання величини інгібування активності ДНК-залежної протеїнкінази (DNA-PK) у зразку шкіри і/або пухлинному біоптаті/аспіраті, отриманому від пацієнта. Відповідно до одного варіанта здійснення, такі набори містять засоби для вимірювання величини pDNA-PK S2056 у зразку шкіри і/або пухлинному біоптаті/аспіраті, отриманому від пацієнта. Відповідно до одного варіанта здійснення, зразок шкіри опромінюють УФ-світлом. Відповідно до визначених варіантів здійснення, у даному документі представлені набори, які містять інгібітор TOR кінази і засоби для вимірювання величини інгібування активності ДНК-залежної протеїнкінази (DNA-PK) до, під час і/або після введення інгібітора TOR кінази. Відповідно до визначених варіантів здійснення, у даному документі представлені набори, які містять інгібітор TOR кінази і засоби для вимірювання величини фосфорилюваної DNA-PK S2056 до, під час і/або після введення інгібітора TOR кінази. Відповідно до визначених варіантів здійснення, пацієнт страждає на кастраційно-резистентний рак передміхурової залози із надекспресією фактора транскрипції ETS.

Відповідно до визначених варіантів здійснення, набори, представлені в даному документі, містять кількість інгібітора TOR кінази, ефективну для лікування або профілактики кастраційно-резистентного раку передміхурової залози із надекспресією фактора транскрипції ETS. Відповідно до визначених варіантів здійснення, набори, представлені в даному документі, містять інгібітор TOR кінази, що має молекулярну формулу $C_{16}H_{16}N_8O$. Відповідно до визначених варіантів здійснення, набори, представлені в даному документі, містять Сполуку 1.

Відповідно до визначених варіантів здійснення, набори, представлені в даному документі, також містять інструкції із застосування, наприклад, для введення інгібітора TOR кінази і/або моніторингу відповіді пацієнта на введення інгібітора TOR кінази.

5. ПРИКЛАДИ

5.1. БІОЛОГІЧНІ ПРИКЛАДИ

5.1.1. Біохімічні методи аналізу

Аналіз mTOR методом HTR-FRET. Наступне являє собою приклад аналізу, що може бути використаний для визначення інгібуючої TOR кінази активності досліджуваної сполуки. Інгібітори TOR кінази розчиняли в ДМСО, готували у вигляді 10 мМ маточних розчинів і розбавляли відповідним чином для експериментів. Реагенти готували в такий спосіб:

"Простий буфер TOR" (використовується для розбавлення високо гліцеринової фракції TOR): 10 мМ Tris, pH 7,4, 100 мМ NaCl, 0,1 % Tween-20, 1 мМ DTT. mTOR виробництва Invitrogen (кат. № PV4753) розбавляли цим буфером до аналітичної концентрації 0,200 мкг/мл.

Розчин АТФ/субстрату: 0,075 мМ АТФ, 12,5 мМ $MnCl_2$, 50 мМ HEPES, pH 7,4, 50 мМ β -GDP, 250 нМ мікроцистин LR, 0,25 мМ EDTA, 5 мМ DTT і 3,5 мкг/мл GST-p70S6.

Розчин проявного реагенту: 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 виробництва Amersham (кат. № PA92002V), 9 нг/мл α -фосфо-p70S6 (Thr389) (мишаче моноклональне антитіло-маркер передачі сигналу клітинами #9206L), 627 нг/мл α -mouse Lance Eu (Perkin Elmer кат. № AD0077).

До 20 мкл простого буфера mTOR додають 0,5 мкл досліджуваної сполуки в ДМСО. Для індукції реакції 5 мкл розчину АТФ/субстрат додавали до 20 мкл розчину простого буфера TOR

(контроль) і до приготовленого вище розчину сполуки. Аналіз зупиняли через 60 хв. шляхом додавання 5 мкл розчину 60 мМ EDTA; потім додавали 10 мкл розчину проявного реагенту і витримували суміш протягом щонайменше 2 годин, після чого зчитували на мікропланшетному рідері Perkin-Elmer, встановленому для виявлення LANCE EU методом TR-FRET (збудження при 320 нм і випускнення при 495/520 нм).

Інгібітори кінази TOR тестували в аналізі mTOR методом HTR-FRET і виявляли в ньому активність, причому визначені сполуки характеризувалися значенням IC_{50} менше 10 мкМ в аналізі, деякі сполуки характеризувалися значенням IC_{50} між 0,005 нМ і 250 нМ, інші сполуки характеризувалися значенням IC_{50} між 250 нМ і 500 нМ, інші сполуки характеризувалися значенням IC_{50} між 500 нМ і 1 мкМ, і інші сполуки характеризувалися значенням IC_{50} між 1 і 10 мкМ.

Аналіз DNA-PK. Аналізи DNA-PK проводили з використанням методик, що постачаються з набором для аналізу DNA-PK (Promega кат. № V7870). Фермент DNA-PK купували в Promega (Promega кат. № V5811).

При даному аналізі вибіркові інгібітори TOR кіназ, описані в даному документі, характеризуються або приблизно характеризуються значенням IC_{50} нижче 10 мкМ, причому деякі описані в даному документі інгібітори кіназ TOR характеризуються значенням IC_{50} менше 1 мкМ, а інші характеризуються значенням IC_{50} нижче 0,10 мкМ.

5.1.2. Методи аналізу на клітинах

Оцінка клонального росту: аналіз інгібування росту ETS-позитивних і ETS-негативних ліній клітин

Загалом, клітини (клітинні лінії раку передміхурової залози LNCaP, VCaP, DU145 або PC3, або PC3-ERG, ізогенна модель ETS на фоні PC3) обробляли сполукою (наприклад, сполукою 1 (представлений у даному документі інгібітор TOR кінази, що характеризується молекулярною формулою $C_{16}H_{16}N_8O$), ДМСО як негативним контролем або олапарибом) у деякому діапазоні концентрацій (наприклад, 10, 3, 1, 0,3, 0,1, 0,03 і/або 0,01 мкМ) протягом деякого періоду часу, наприклад, протягом 4 годин. Потім клітини тричі відмивали фосфатним буфером, обробляли трипсином і переносили в 6-ямокві планшети з необхідною густиною клітин. Кожні 3 доби середовища заміняли свіжими середовищами, які містять сполуку. Через звичайно 10-18 діб клітини фіксували, колонії, що вижили, забарвлювали 0,1 % кристалічним фіолетовим і підраховували на Image Quant (BD Biosciences).

На фіг. 1A-C представлений ефект обробки сполукою на активність каспази. Як видно, надекспресія фактора транскрипції ETS сенсibiliзує клітини PC3 до інгібування сполукою 1.

Аналіз каспаз: аналіз апоптозу для ETS-позитивних і ETS-негативних ліній

Концентрації сполуки 1, що збільшуються, за допомогою акустичного дозатора (EDC ATC-100) вносили в порожній 384-ямокві планшет за схемою серійного (3-кратного) розбавлення в 10 точках у двох повторах у планшеті. Потім клітини в необхідних густинах безпосередньо висівали в 384-ямокві планшети з внесеною сполукою 1. Клітини культивували протягом 48 годин при 37 °C/5 % CO₂, оцінювали за допомогою Caspase 3/7-Glo (Promega Corporation, Madison, WI) і зчитували люмінесценцію. На фіг. 2 представлена активність каспази після однократного впливу сполукою 1 у ETS-позитивних (VCaP і LNCaP) і ETS-негативних (PC3 і DU145) лініях клітин раку передміхурової залози, і в ETS-позитивних клітинних лініях продемонстрований підвищений апоптоз.

Аналіз інвазії клітин для ETS-позитивних і ETS-негативних ліній

Клітини (лінії клітин раку передміхурової залози LNCaP, VCaP, DU145 або PC3) протягом 48 годин обробляли сполукою 1 (DMSO, 10 мкМ сполуки 1 або 10 мкМ олапарибу). Потім клітини обробляли трипсином і повторно висівали на покритий матригелем BD Bioscoat вкладиш для інвазійної камери з 8,0 мкМ порами в 24-ямокві культуральний планшет у середовище без сироватки. Потім шляхом додавання повних середовищ як хемоатрактанту індукували інвазію клітин у нижню камеру. Через 48 годин інкубації при 37 °C/5 % CO₂ неінвазуючі клітини і ЕС матрикс обережно видаляли ватним тампоном. Інвазуючі клітини, що були розташовані на нижній стороні мембрани, забарвлювали кристалічним фіолетовим, сушили на повітрі і фотографували (фіг. 3). Як можна бачити, обробка сполукою 1 приводила до зниження інвазії клітин.

Аналізи ушкоджень ДНК: кометний аналіз

Як правило, лінії клітин раку передміхурової залози, наприклад, VCAP і LNCAP, висівають, наприклад, у кількості 250000 клітин/мл у 6-ямокві планшет за 24 години до обробки сполукою 1 або основою-контролем. Наприклад, через 48 годин клітини обробляють трипсином, збирають центрифугуванням і ресуспендують у PBS. Підрахунок клітин нормалізують до 1×10^5 клітин/мл. Суспендовані клітини (25 мкл) змішують з 250 мкл 1,0 % надчистою легкоплавкою агарозою

(Invitrogen), приготовленою в 1×Tris-боратному буфері. Суміш агарози і клітин покрпельно наносять на предметні стекла, дозволяють їм затвердіти при 4 °C у темряві протягом 20 хвилин, після чого занурюють у лізуючий розчин для кометного аналізу (Trevigen, Gaithersburg, MD) на 45 хвилин при 4 °C у темряві. Надлишок буфера видаляють, і занурюють стекла у свіжоприготовлений нейтральний розчин (60,57 г Tris-основи і 204,12 г ацетату натрію, розчинені в 450 мл дистильованої води, коректують до pH=9,0 додаванням крижаної оцтової кислоти) на 40 хвилин при кімнатній температурі в темряві. Стекла двічі промивають шляхом занурення в 1×TBE буфер, після чого проводять нейтральний електрофорез при 20 В протягом 60 хвилин. Стекла фіксують у 70 % етанолі протягом 5 хвилин. Після сушіння агарози на повітрі предметні стекла забарвлюють зеленим барвником SYBR (Invitrogen), і одержують зображення з 10× і 40× об'єктивом. Хвостові моменти кометного аналізу оцінюють з використанням програмного забезпечення для обробки зображень COMETscore.v1.5 (AutoCOMET.com, Sumerduck, VA), як описано виробником, більше, ніж зі 100 клітинами, аналізованими в проведених у трьох повторях експериментах. Дані (див. фіг. 4) показують, що сполука 1 підсилює ушкодження ДНК у ETS-позитивних клітинах.

5.1.3. Методи аналізу in vivo

Ксенотрансплантанта модель in vivo кастраційно-резистентного раку передміхурової залози LNCaP (LNCaP-HR)

Дослідження ксенотрансплантації проводили на мишах з кастраційно-резистентною пухлиною LNCaP-HR. Кастрованих самців мишей SCID підшкірно інокулювали клітинами LNCaP-HR у бічну область над правою задньою лапою. Після інокуляції тваринні пухлини залишали рости приблизно до 325 мм³ перед рандомізацією. На 26 добу після інокуляції пухлинними клітинами мишей з пухлинами LNCaP-HR у межах між 98 і 530 мм³ об'єднували разом і рандомізували в різні групи лікування. Сполуку 1 змішували з 0,5 % CMC і 0,25 % Tween 80 у воді (у вигляді суспензії). Тваринам один раз на добу протягом до 15 днів перорально вводили носій (CMC-Tween) або сполуку 1. Дози сполуки 1 варіювали в діапазоні між 1 і 5 мг/кг. MDV-3100 (50 мг/кг, Q4D), що виступає як позитивний контроль, вводили перорально. MDV-3100 змішували з 1 % CMC, 0,1 % Tween 80, 5 % диметилсульфоксидом (DMSO) у воді (у вигляді суспензії). Пухлини вимірювали два рази на тиждень з використанням штангенциркулів, і розраховували об'єм пухлин за формулою $W^2 \times L / 2$ (де "W" являє собою ширину пухлини, і "L" являє собою довжину пухлини). Статистичний аналіз проводили з використанням однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA) з апостеріорним множинним порівнянням по Данету з контрольною групою, обробленою основою. Сполука 1 значно інгібувала ріст раку передміхурової залози LNCaP-HR (див. фіг. 5).

5.1.4. Клінічне дослідження

Багатоцентрове відкрите дослідження з підбором дози в межах фази 1A/1B для оцінки безпеки, переносимості, фармакокінетики і попередньої ефективності сполуки 1, перорально введеної суб'єктам із кастраційно-резистентним раком передміхурової залози із надекспресією фактора транскрипції ETS

Сполуку 1 вводять перорально суб'єктам з кастраційно-резистентним раком передміхурової залози із надекспресією фактора транскрипції ETS. У даному дослідженні оцінюють безпеку і переносимість сполуки 1 у людей, а також її ефективність. Дослідження проводять у два етапи: етап з підвищенням дози (dose escalation) (етап А) і етап терапії в дозі, досягнутій під час етапу з підвищенням дози до значення максимально переносимої дози (dose expansion) (етап В). Суб'єктів послідовно включають у проведення етапу А дослідження. Включення в проведення етапу В розділяють за типом пухлини.

Сполуку 1 надають у трьох дозуваннях (0,25 мг, 1,0 мг і 5,0 мг), представлених у желатинових капсулах, що містять тільки активний фармацевтичний інгредієнт. Капсули упаковують у пляшки з поліетилену високої густини (HDPE), оснащені індукційними ущільненими і захищеними від дітей кришками з поліпропілену. Фармацевти, що беруть участь у дослідженні, роблять переупаковку і проводять видачу відповідним для кожного суб'єкта чином.

В етап А, розроблений для встановлення початкової токсичності, включають від 30 до 60 суб'єктів.

Для додаткової оцінки профілю безпеки сполуки 1 і надання інформації про її ефективність, в етап В включають приблизно 100 пацієнтів із заздалегідь визначеними типами пухлин, що включають кастраційно-резистентний рак передміхурової залози із надекспресією фактора транскрипції ETS. Ступінь відповіді пухлини оцінюють за типом пухлини і рівнем дози. Вибірку для етапу В визначають з ефективності, що спостерігається на етапі А, і за даними поточних доклінічних досліджень.

Загальний дизайн дослідження складається з періоду скринінгу (з доби -28 до доби 1), періоду лікування й оцінки (28-денних циклів прийому один раз на добу (і/або два рази на добу) до прогресування пухлини, неприйнятної токсичності або рішення пацієнта/лікаря припинити введення сполуки 1) і періоду завершення лікування і наступного спостереження (процедури завершення лікування протягом 21 доби з моменту одержання останньої дози; наступне спостереження протягом 28 доби після прийому останньої дози для остаточної оцінки безпеки).

Пацієнти починають дозовано одержувати сполуки 1 один раз на добу або два рази на добу (або в іншому придатному режимі) у добу 1 циклу 1 і щодня одержують лікування протягом 28-денних циклів. Уведення сполуки 1 може бути припинене при наявності ознак прогресування пухлини, але пацієнти можуть продовжувати одержувати досліджуваний препарат, поки дослідник вважає його одержання корисним. Уведення сполуки 1 припиняють при наявності неприйнятної токсичності або в тому випадку, якщо пацієнт вирішить вийти з дослідження.

Сполуку 1 вводять перорально один або два рази на добу (або в іншому придатному режимі дозування) без періоду відпочинку між циклами. Кожну дозу пацієнт, що не приймав їжі протягом ночі (мінімум 6 годин), приймає один раз на добу вранці щонайменше з 200 мл води. Прийом їжі відкладають щонайменше на 90 хвилин після прийому препарату в ті дні, коли сполуку 1 приймають у домашніх умовах. У дні відвідування клініки ранкову дозу сполуки 1 вводять у клініці після завершення яких-небудь досліджень, які передують введенню дози. Їжа може прийматися після завершення всіх досліджень, проведених натще, однак ні в якому випадку не раніше, ніж через 90 хвилин після прийому препарату (через 3 години після введення на добу 15). Для суб'єктів, що одержують сполуку 1 один раз на добу, яких турбують симптоми, пов'язані зі шлунково-кишковим трактом, утомом або інші симптоми, що зберігаються і після закінчення циклу 1, дозування може бути зміщене на кінець доби, що дозволяє пацієнту підтримувати 3-годинний розподіл між введенням сполуки 1 і останнім прийомом їжі і 90-хвилинну затримку перед подальшим споживанням їжі. Якщо введення було затримане на одну добу, то сполука 1 може прийматися на 12 годин пізніше; у протилежному випадку дозу необхідно пропустити.

Спочатку сполуку 1 вводять у режимі один раз на добу.

Дози вводять по наростанню після задовільних результатів про безпеку більш низьких доз. Між датами збільшення дози припадає мінімум 28 днів після першої введеної дози останньому пацієнту. Включення в кожну групу регулюють так, щоб для оцінки початкової токсичності для кожного суб'єкта між добою 1 циклу 1 було як мінімум 24 години.

Кожен цикл введення сполуки 1 триває 28 діб, і між циклами не існує періодів відпочинку. Пацієнти можуть продовжувати одержувати сполуку 1 доти, поки, на думку дослідника, вони одержують користь від лікування. Уведення сполуки 1 припиняють при наявності доказів прогресування захворювання, при розвитку непереносимої токсичності або в тому випадку, якщо суб'єкт або дослідник вирішать припинити його.

На етапі А групи пацієнтів спочатку один раз на добу одержують наростаючі дози сполуки 1 для вимірювання PK і для ідентифікації MTD. На етапі А початкова доза сполуки 1 становить 0,5 мг один раз на добу. Для встановлення початкової токсичності використовують модифікований метод форсованого титрування (Simon, R., Freidlin, B., Rubinstein, L., et al. Accelerated titration designs for Phase I clinical trials in oncology, J Nat Canc Institute 1997; 89, (15):1138-1147). На фазі форсування, початкові групи, що складаються з одного суб'єкта, одержують сполуку 1 у дозі з кроком 100 % до досягнення першого випадку етапу 2 першого циклу або токсичності, більш високої, ніж очікувана від ліків, і в цей момент прискорену фазу зупиняють, і цю визначену групу розширюють у цілому до 6 пацієнтів. Потім, для встановлення NTD і MTD, починають стандартну схему збільшення дозування з кроком дози приблизно 50 % і 6 суб'єктами на групу. На основі оцінки токсичності, результатів PK/PD або біопсії пухлини, у випадку потреби, також можуть бути визначені менший крок і додаткові суб'єкти в складі групи.

На основі проміжних результатів PK і PD у групах початкового дозування, на етапі А також оцінюють режим з дозуванням два рази на добу (BID). Цей режим починають у групах, які складаються з 6 пацієнтів, з дозою, однаковою або меншою загальної добової дози, що уже визначена як переносима, але розділена на дві однакові дози, що вводяться приблизно через 12 годин. Після цього збільшення дози для груп з дозуванням один раз на добу і BID може відбуватися незалежно. До розгляду також можуть бути прийняті схеми з інтермітуючим дозуванням, порівнянним або меншим по інтенсивності, ніж безперервне добове дозування.

Доза вважається непереносимою, якщо двоє або більше з 6 оцінюваних суб'єктів у групі випробовують DLT у процесі циклу 1. Після визначення NTD збільшення дози зупиняють. MTD визначають як останню досліджувану дозу, меншу NTD, з 0 або 1 з 6 оцінюваних суб'єктів, що випробовують DLT у процесі циклу 1. Для більш точного визначення MTD може знадобитися

проміжна доза (тобто доза між NTD і попередньою NTD дозою) або додаткові суб'єкти в будь-якій групі, як можуть потребувати додаткові схеми, якщо нові результати PK-PD наштовхнуть на думку про доцільність цього.

На етапі В суб'єкти можуть починати введення сполуки 1 у режимі прийому один раз на добу або BID у MTD і/або більш низьких дозах, ґрунтуючись на отриманих на етапі А даних безпеки, PK і PD. На етапі В після кожного з двох циклів терапії близько 100 пацієнтів оцінюють на безпеку і протипухлинну активність.

Для всіх пацієнтів, які одержують щонайменше одну дозу сполуки 1, буде проаналізована безпека. На етапі А пацієнт, для якого можливе проведення оцінки на обмежуючу дозу токсичність (DLT), визначається як пацієнт, що у перші 28 днів після початку циклу 1 або (а) одержав щонайменше 21 із запланованих 28 доз сполуки 1 у визначеній для групи дозі і має достатньо даних для оцінки безпеки методом SRC, або (б) випробував DLT, пов'язану з дослідженням препарату. Суб'єктів у групі, для яких оцінка неможлива, замінюють. На етапі В суб'єкта, для якого можливе проведення оцінки ефективності пухлинної відповіді, визначають як суб'єкта, що одержав щонайменше один цикл сполуки 1 і має оцінку ефективності базового рівня і щонайменше одну оцінку ефективності, що слідує за нею.

На етапах А і В у будь-якому циклі припустиме зниження дози, зокрема в циклі 1. Зниження дози, які відбуваються в циклі 1 на етапі А, формують DLT, але суб'єктам дозволяють продовжувати дослідження препарату в зниженій дозі. Для розподілу несприятливих явищ (AE) використовують загальну термінологію критеріїв для несприятливих явищ Національного інституту онкології (NCI CTCAE), версія 4, 2009.

При показанні до зниження дози вибирають наступну більш низьку дозу на схемі з прийомом один раз на добу або BID. Для зниження дози з прийомом BID нижче початкової дози, що дорівнює 10 мг BID, вибирають 8 мг BID і 4 мг BID. Допускається два зниження дози. Для охарактеризації внутрішньоіндивідуальних профілів PK з альтернативними дозами, при змінній(их) дозі(ах) може додатково проводитися оцінка PK.

На етапі А, у циклі 1 не допускається внутрішньоіндивідуальне підвищення дози за межами дози, спочатку призначеної суб'єкту. Суб'єкти, що продовжують прийом сполуки 1 поза циклом 1, можуть після підтвердження методом SRC одержувати підвищені дози, забезпечуючи альтернативний рівень доз, що, як було показано, добре переноситься щонайменше однією групою інших суб'єктів у даному дослідженні. У цих випадках може проводитися додаткова оцінка PK із більш високими дозами. На етапі В збільшення дози за межі MTD не допускається.

Основні цілі цієї фази дослідження 1a/1b полягають у визначенні безпеки, переносимості, NTD і MTD сполуки 1 при пероральному введенні дорослим пацієнтам і у визначенні характеристик PK при пероральному введенні сполуки 1. Вторинні цілі полягають в оцінці ступеня інгібування фосфорилювання S6RP і/або 4E-BP1 внаслідок активності mTORC1 і фосфорилювання AKT і/або інших відповідних біомаркерів внаслідок активності mTORC2 у крові, шкірі і/або біоптатах/аспіратах пухлин, і у вивченні протипухлинної активності сполуки 1 при вибраних дозах/схемах прийому доз за типом пухлини. Додаткові вторинні цілі полягають в оцінці інгібування активності DNA-PK у зразках шкіри, опромінених УФ-світлом і/або пухлинних біоптатах/аспіратах з використанням pDNA-PK S2056 і інших відповідних для ушкодження ДНК біомаркерів до впливу й у процесі впливу сполукою 1.

Надалі, у міру необхідності або залежно від конкретного випадку, статистичний аналіз буде проводитися з урахуванням поділу групи за фазою дослідження, дозою, режимом дозування і типом пухлини.

Визначення щодо випробовуваних груп є наступними: (а) вибірка "що почали одержувати лікування" (ITT) - усі суб'єкти, що приймають щонайменше одну дозу сполуки 1; (б) вибірка "для оцінки безпеки" - усі суб'єкти, що приймають щонайменше одну дозу сполуки 1, яка є такою ж, що і для вибірки ITT у цьому дослідженні; (с) вибірка "для оцінки ефективності" (EE) - усі суб'єкти з вибірки ITT, що задовольняють критеріям відбору, завершують щонайменше один цикл сполуки 1 і мають оцінку ефективності базового рівня і щонайменше одну оцінку ефективності, що слідує за нею.

Включення суб'єктів у дослідження закінчується, коли в кожную групу, розділену за типом пухлини і дозою/схемою одержання дози, буде набрано до 20 оцінюваних суб'єктів. На етапі В, у цілому, розміри вибірки ґрунтуються не на статистичній оцінці, а скоріше на клінічних емпіричних і практичних розуміннях, традиційно використовуваних для фази 1 такого роду досліджень.

Усі суб'єкти, що піддаються оцінці ефективності в групі на етапі В, включені в аналіз ефективності. Ефективність аналізують для кожного типу пухлини, як тільки всі суб'єкти будуть виключені з дослідження або завершать 6 циклів. Двосторонні 95 % довірчі інтервали ступеня відповіді забезпечують типом пухлини. Надають опис кожного випадку окремо для всіх суб'єктів,

які виявляли повну або часткову відповідь протягом етапу А. Надають описовий аналіз інших доказів протипухлинної активності, оснований на клінічних, рентгенологічних і біологічних дослідженнях ефективності.

Суб'єктів оцінюють на ефективність протягом парних циклів. Основний показник ефективності являє собою ступінь відповіді. Відповідь пухлини оцінюють на базі критеріїв, розроблених 2-ю робочою групою з простатоспецифічного антигену (PSAWG2) для раку передміхурової залози. Інші додаткові показники ефективності, що включають дослідження СТС, узагальнюють з використанням частотних таблиць для категоріальних перемінних або описової статистики для безперервних перемінних.

Як для етапу з підвищенням дози, так і для етапу з терапією дозою, досягнутою під час етапу з підвищенням дози до значення максимально переносимої для цього протоколу дози, критеріями включення є: (а) розуміння і добровільне підписання документа про згоду до проведення будь-яких, пов'язаних з дослідженням аналізів/процедур; (б) чоловіки і жінки 18 років і більше, з гістологічно і цитологічно підтвердженою кастраційно-резистентною злоякісною пухлиною передміхурової залози із надекспресією фактора транскрипції ETS, що включають суб'єктів, для яких при стандартній протипухлинній терапії спостерігалася прогресія (або виявлялася нездатність переносити терапію), або для яких не існує іншої звичайної терапії; (с) згода на скринінг біопсії пухлини (для етапу А необов'язково; для етапу В обов'язково, за винятком випадків, зазначених для окремих типів пухлин нижче); (d) ECOG PS 0 або 1; (е) наступні лабораторні показники: (1) абсолютне число нейтрофілів (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$; (2) гемоглобін (Hgb) ≥ 9 г/дл; (3) тромбоцити (plt) $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$; (4) калій у межах норми або коректований добавками; (5) AST/SGOT і ALT/SGPT $\leq 2,5 \times$ вище верхньої межі норми (ULN) або $\leq 5,0 \times \text{ULN}$ при наявності пухлини печінки; (6) загальний білірубін сироватки $\leq 1,5 \times \text{ULN}$; (7) креатинін сироватки $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ або 24-годинний кліренс ≥ 50 мл/хв.; і (8) негативний тест на вагітність, проведений у сироватці або сечі, протягом 72 годин до початку лікування в жінок дітородного віку; і (f) можливість дотримуватися графіку візитів відповідно до дослідження й інших вимог протоколу.

Для етапу з терапією дозою, досягнутою під час етапу з підвищенням дози до значення максимально переносимої для цього протоколу дози (етап В), критерії включення являють собою: (а) згоду суб'єктів одержувати фіксовану формаліном, занурену в парафін (FFPE) архівну пухлинну тканину або в пухлинних блоках, або в секційних/змонтованих зразках; і (b) гістологічно підтверджену кастраційно-резистентну злоякісну пухлину передміхурової залози із надекспресією фактора транскрипції ETS (метастатична аденокарцинома передміхурової залози з вимірюваним або невимірюваним захворюванням; доказ злиття гена TMPRSS2-ERG або іншого ETS гена або надекспресії фактора транскрипції ETS; пухлина, яка не відповідає на гормональну терапію або резистентна до неї, з прогресуванням захворювання згідно з критеріями PSAWG2; рівень тестостерону < 50 нг/дл; обов'язкова наявність у пацієнта орхієктомії або поточний прийом агоніста/антагоніста LHRH; гормональні види терапії (відмінні від представлених нижче), препарати, що знижують PSA (наприклад, мегестролацетат, пальма сереноа) і системні кортикостероїди, прийом яких припиняють щонайменше за 4 тижні до початку прийому сполуки 1; фінастерид, бікалутамід і нілутамід, прийом яких припиняють щонайменше за 6 тижнів до прийому сполуки 1; бісфосфонати або деносумаб допускаються в стабільних дозах, але терапія не може бути почата протягом 4 тижнів до початку одержання сполуки 1, і необов'язкові парні біопсії пухлини при приступності пухлини).

Як для етапу з підвищенням дози, так і для етапу з терапією дозою, досягнутою під час етапу з підвищенням дози до значення максимально переносимої для цього протоколу дози, критеріями виключення є: (а) симптоми метастазів у центральну нервову систему; (б) наявний гострий або хронічний панкреатит; (с) будь-яка периферична невропатія зі ступенем ≥ 2 згідно з NCI CTCAE; (d) затяжна діарея або порушення всмоктування зі ступенем ≥ 2 згідно з NCI CTCAE, незважаючи на лікування, порушення здатності ковтати; (е) порушення функції серця або клінічно значущі серцево-судинні захворювання; (f) цукровий діабет на активному лікуванні; (g) інші одночасні важкі і/або неконтрольовані супутні захворювання (наприклад, активна або неконтрольована інфекція), які можуть викликати неприйнятні ризики безпеки або порушення відповідності протоколу; (h) попередні системні націлені на злоякісну пухлину види лікування або способи дослідження тривалістю ≤ 5 періодів напіврозпаду або 4 тижнів, залежно від того, що коротше, до початку прийому досліджуваного препарату, або суб'єкти, які не поправилися від побічних ефектів такої терапії; (i) великі операції $\leq$ за 2 тижні до початку прийому досліджуваного препарату, або суб'єкти, що не поправилися від побічних ефектів такої терапії; (j) вагітність або годування грудьми; (k) здатні до дітонародження повнолітні, що не використовують дві форми контролю народжуваності; (l) наявна ВІЛ-інфекція; (m) наявний

хронічний гепатит В або вірусний С (HBV/HCV-інфекція), якщо це не супутні захворювання в пацієнтів з НСР; (п) будь-який значущий медичний стан, відхилення лабораторних показників від норми або психічне захворювання, що включає нездатність проковтнути капсули, що не дозволяло б пацієнтам брати участь у дослідженні; (о) будь-який стан, що включає наявність відхилень лабораторних показників від норми, при якому пацієнти піддаються невиправданому ризику, якби вони брали участь у дослідженні; (р) будь-який стан, що спотворює можливість інтерпретувати дані дослідження; або (q) одночасно активна друга злоякісна пухлина, відносно якої суб'єкт одержує терапію, за винятком відмінної від меланоми злоякісної пухлини шкіри або карциноми *in situ* шийки матки.

Для етапу терапії дозою, досягнутою під час етапу з підвищенням дози до значення максимально переносимої для цього протоколу дози (етап В), критеріями виключення є: попереднє лікування засобами, націленими як на комплекси mTOR (подвійні інгібітори TORC1+TORC2), так і/або на шляхи PI3K/AKT. Однак, попереднє лікування окремими інгібіторами TORC1 (наприклад, рапалогамі) допускається для обох етапів даного дослідження.

Відповідно до деяких варіантів здійснення, пацієнти, які одержують лікування відповідно до представленого в даному документі клінічного протоколу, будуть демонструвати позитивну відповідь відносно пухлини, таку, як інгібування росту пухлини або зменшення розміру пухлини. Відповідно до визначених варіантів здійснення, пацієнти, які одержують лікування відповідно до представленого в даному документі клінічного протоколу, після введення ефективної кількості сполуки 1 будуть досягати критеріїв оцінки відповіді солідних пухлин (наприклад, RECIST 1.1), що відповідає повній відповіді, частковій відповіді або стабілізації захворювання. Відповідно до визначених варіантів здійснення, пацієнти, які одержують лікування відповідно до представленого в даному документі клінічного протоколу, продемонструють підвищену виживаність без прогресування пухлини. Відповідно до деяких варіантів здійснення, пацієнти, які одержують лікування відповідно до представленого в даному документі клінічного протоколу, продемонструють серед іншого інгібування прогресування захворювання, інгібування росту пухлини, зменшення первинної пухлини, полегшення пов'язаних з пухлиною симптомів, інгібування секретованих пухлиною факторів (які включають секретовані пухлиною гормони, такі, як гормони, що сприяють карциноїдному синдрому), затримку появи первинних або вторинних пухлин, уповільнений розвиток первинних або вторинних пухлин, зниження виникнення первинних або вторинних пухлин, уповільнену або зменшену виразність вторинних наслідків захворювання, зупинений ріст пухлини і регресію пухлин, збільшення часу до прогресування (TTP), збільшення виживаності без прогресування (PFS) і/або збільшення загальної виживаності (OS).

Був наведений цілий ряд процитованих матеріалів, розкриття яких включені в даний документ у всій їхній повноті за допомогою посилання. Варіанти здійснення, розкриті в даному документі, не повинні обмежуватися об'ємом конкретних варіантів здійснення, розкритих у прикладах, що призначені як ілюстрації деяких аспектів розкритих варіантів здійснення, і будь-які варіанти здійснення, що є функціонально еквівалентними, охоплюються даним розкриттям. Більше того: фахівцям у даній галузі техніки стануть очевидні різні модифікації розкритих у даному документі варіантів здійснення, що є доповненням до представлених і розкритих у даному документі, і, як передбачається, охоплюються об'ємом прикладеної формули винаходу.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Застосування 1-етил-7-(2-метил-6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-ону або його фармацевтично прийнятної солі, стереоізомеру або таутомеру для виготовлення лікарського засобу для лікування кастраційно-резистентного раку передміхурової залози із надекспресією фактора транскрипції E двадцять шість (ETS).

2. Застосування за п. 1, де кастраційно-резистентний рак передміхурової залози із надекспресією фактора транскрипції E двадцять шість (ETS) являє собою рак, при якому активований шлях PI3K/mTOR.

3. Застосування за п. 2, де кастраційно-резистентний рак передміхурової залози із надекспресією фактора транскрипції E двадцять шість (ETS) являє собою рак, при якому шлях PI3K/mTOR активований унаслідок втрати PTEN, мутації PIK3Ca або надекспресії EGFR, або їх сполучення.

4. Застосування за п. 1, де вказаний лікарський засіб вводять в кількості приблизно від 0,5 мг/доба приблизно до 128 мг/доба 1-етил-7-(2-метил-6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-

дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1H)-ону або його фармацевтично прийнятної солі, стереоізомеру або таутомеру.

5. Застосування за п. 4, де згаданому пацієнту вводять 0,5 мг/доба, 1 мг/доба, 2 мг/доба, 4 мг/доба, 8 мг/доба, 16 мг/доба, 20 мг/доба, 30 мг/доба, 45 мг/доба, 60 мг/доба, 90 мг/доба, 120 мг/доба або 128 мг/доба 1-етил-7-(2-метил-6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1H)-ону або його фармацевтично прийнятної солі, стереоізомеру або таутомеру.

6. Застосування за п. 1, де згаданому пацієнту вводять стандартну лікарську форму, що містить 0,25 мг, 1,0 мг, 5,0 мг, 7,5 мг або 10 мг 1-етил-7-(2-метил-6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1H)-ону або його фармацевтично прийнятної солі, стереоізомеру або таутомеру.

7. Застосування 1-етил-7-(2-метил-6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1H)-ону або його фармацевтично прийнятної солі, стереоізомеру або таутомеру для виготовлення лікарського засобу для лікування кастраційно-резистентного раку передміхурової залози із надекспресією фактора транскрипції E двадцять шість (ETS) за допомогою поліпшення в пацієнта критеріїв, розроблених 2-ою робочою групою з простатоспецифічного антигену (PSAWG2) для раку передміхурової залози, де вказаний пацієнт страждає на кастраційно-резистентний рак передміхурової залози із надекспресією фактора транскрипції E двадцять шість (ETS).

8. Застосування за п. 7, де кастраційно-резистентний рак передміхурової залози із надекспресією фактора транскрипції E двадцять шість (ETS) являє собою рак, при якому активований шлях PI3K/mTOR.

9. Застосування за п. 8, де кастраційно-резистентний рак передміхурової залози із надекспресією фактора транскрипції E двадцять шість (ETS) являє собою рак, при якому шлях PI3K/mTOR активований унаслідок втрати PTEN, мутації PIK3Ca або надекспресії EGFR, або їх сполучення.

10. Застосування 1-етил-7-(2-метил-6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1H)-ону або його фармацевтично прийнятної солі, стереоізомеру або таутомеру для виготовлення лікарського засобу для лікування кастраційно-резистентного раку передміхурової залози із надекспресією фактора транскрипції E двадцять шість (ETS) за допомогою інгібування фосфорилювання S6RP, 4E-BP1 і/або АКТ у біологічному зразку, отриманому від пацієнта з кастраційно-резистентним раком передміхурової залози із надекспресією фактора транскрипції E двадцять шість (ETS).

11. Застосування за п. 10, де кастраційно-резистентний рак передміхурової залози із надекспресією фактора транскрипції E двадцять шість (ETS) являє собою рак, при якому активований шлях PI3K/mTOR.

12. Застосування за п. 11, де кастраційно-резистентний рак передміхурової залози із надекспресією фактора транскрипції E двадцять шість (ETS) являє собою рак, при якому шлях PI3K/mTOR активований унаслідок втрати PTEN, мутації PIK3Ca або надекспресії EGFR, або їх сполучення.

13. Застосування 1-етил-7-(2-метил-6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1H)-ону або його фармацевтично прийнятної солі, стереоізомеру або таутомеру для виготовлення лікарського засобу для лікування кастраційно-резистентного раку передміхурової залози із надекспресією фактора транскрипції E двадцять шість (ETS) за допомогою інгібування активності ДНК-залежної протеїнкінази (DNA-PK) у зразку шкіри, отриманому від пацієнта з кастраційно-резистентним раком передміхурової залози із надекспресією фактора транскрипції E двадцять шість (ETS).

14. Застосування за п. 13, де кастраційно-резистентний рак передміхурової залози із надекспресією фактора транскрипції E двадцять шість (ETS) являє собою рак, при якому активований шлях PI3K/mTOR.

15. Застосування за п. 14, де кастраційно-резистентний рак передміхурової залози із надекспресією фактора транскрипції E двадцять шість (ETS) являє собою рак, при якому шлях PI3K/mTOR активований унаслідок втрати PTEN, мутації PIK3Ca або надекспресії EGFR, або їх сполучення.

16. Застосування 1-етил-7-(2-метил-6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1H)-ону або його фармацевтично прийнятної солі, стереоізомеру або таутомеру для виготовлення лікарського засобу для лікування кастраційно-резистентного раку передміхурової залози із надекспресією фактора транскрипції E двадцять шість (ETS) за допомогою вимірювання інгібування фосфорилювання S6RP, 4E-BP1 або АКТ у

пацієнта з кастраційно-резистентним раком передміхурової залози із надекспресією фактора транскрипції Е двадцять шість (ETS).

17. Застосування за п. 16, де кастраційно-резистентний рак передміхурової залози із надекспресією фактора транскрипції Е двадцять шість (ETS) являє собою рак, при якому активований шлях PI3K/mTOR.

18. Застосування за п. 17, де кастраційно-резистентний рак передміхурової залози із надекспресією фактора транскрипції Е двадцять шість (ETS) являє собою рак, при якому шлях PI3K/mTOR активований унаслідок втрати PTEN, мутації PIK3Ca або надекспресії EGFR, або їх сполучення.

19. Застосування 1-етил-7-(2-метил-6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-ону або його фармацевтично прийнятної солі, стереоізомеру або таутомеру для виготовлення лікарського засобу для лікування кастраційно-резистентного раку передміхурової залози із надекспресією фактора транскрипції Е двадцять шість (ETS) за допомогою вимірювання інгібування фосфорилювання DNA-PK S2056 у зразку шкіри, отриманому від пацієнта з кастраційно-резистентним раком передміхурової залози із надекспресією фактора транскрипції Е двадцять шість (ETS).

20. Застосування за п. 19, де кастраційно-резистентний рак передміхурової залози із надекспресією фактора транскрипції Е двадцять шість (ETS) являє собою рак, при якому активований шлях PI3K/mTOR.

21. Застосування за п. 20, де кастраційно-резистентний рак передміхурової залози із надекспресією фактора транскрипції Е двадцять шість (ETS) являє собою рак, при якому шлях PI3K/mTOR активований унаслідок втрати PTEN, мутації PIK3Ca або надекспресії EGFR, або їх сполучення.

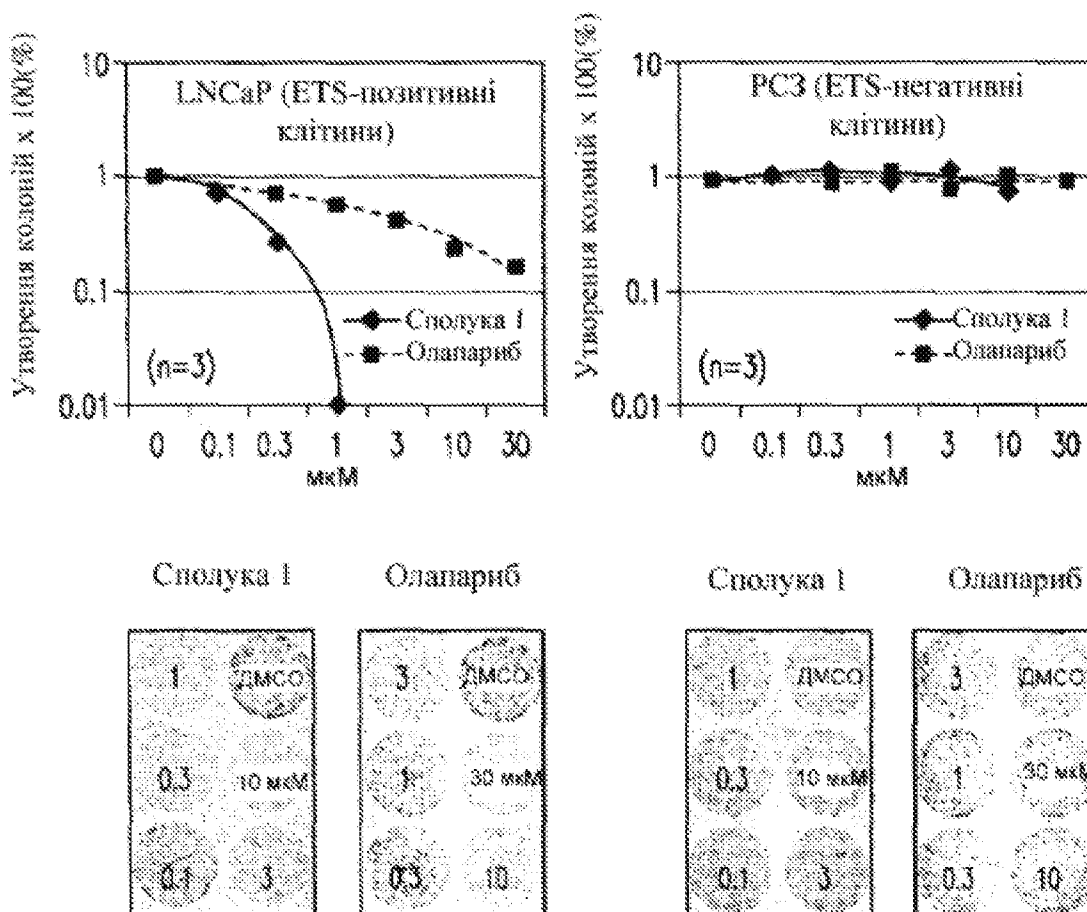
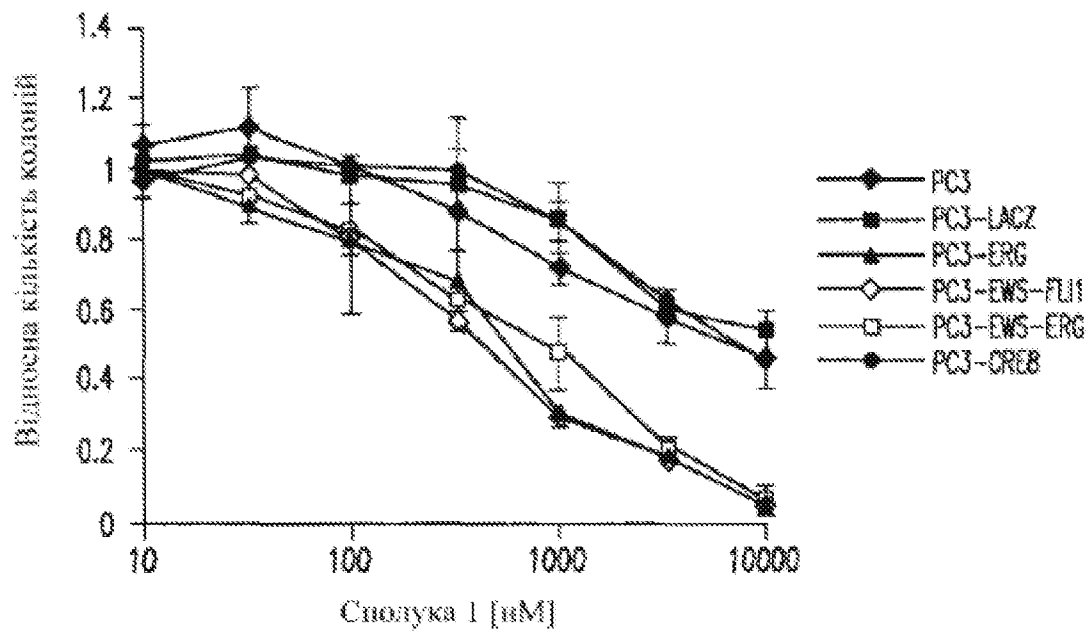
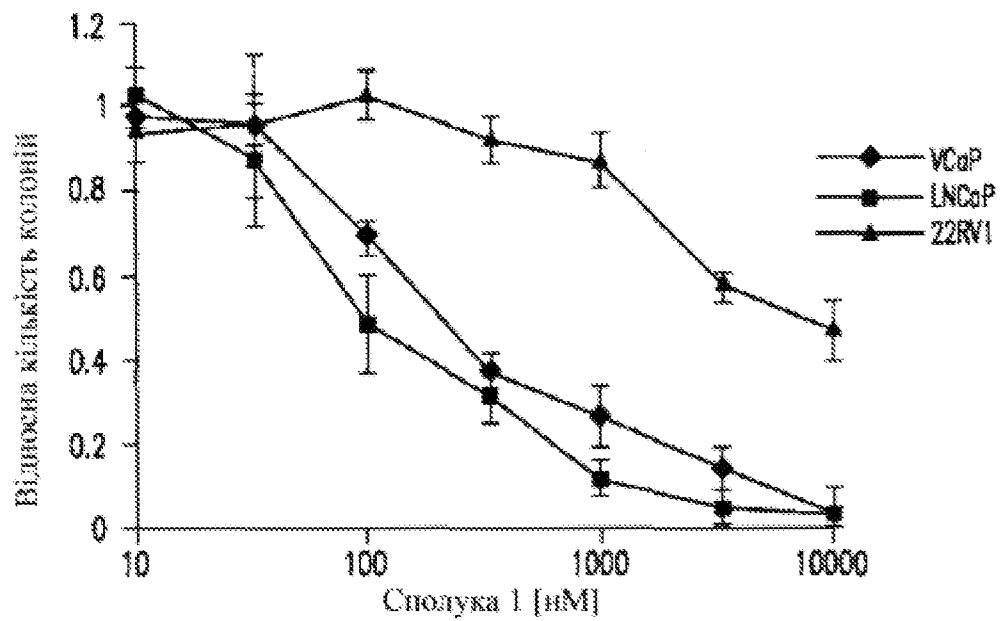


Fig. 1A



Фіг. 1B



Фіг. 1C

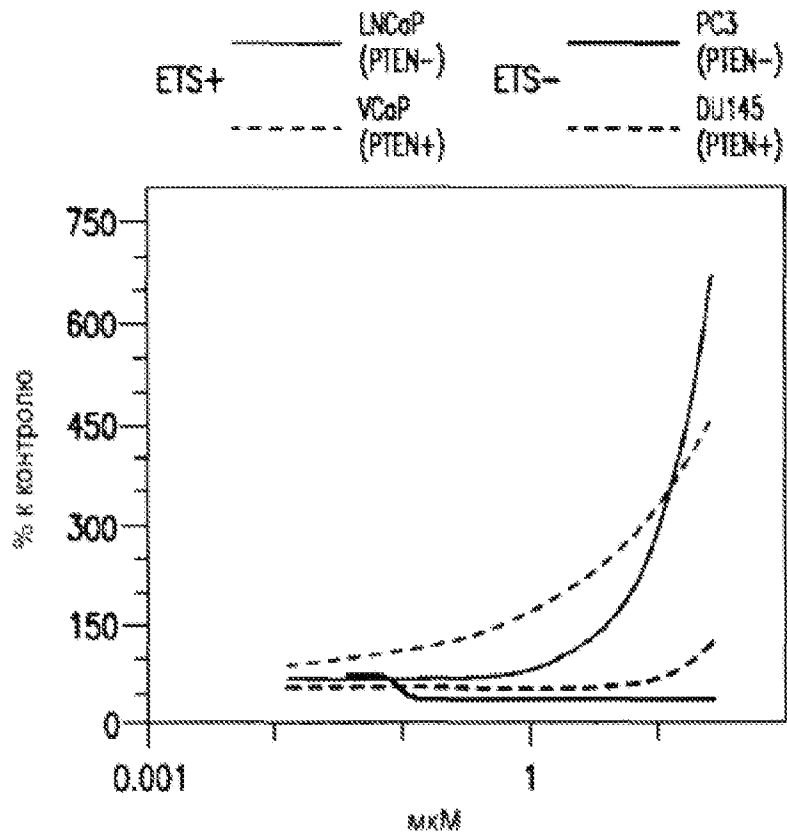


Fig. 2

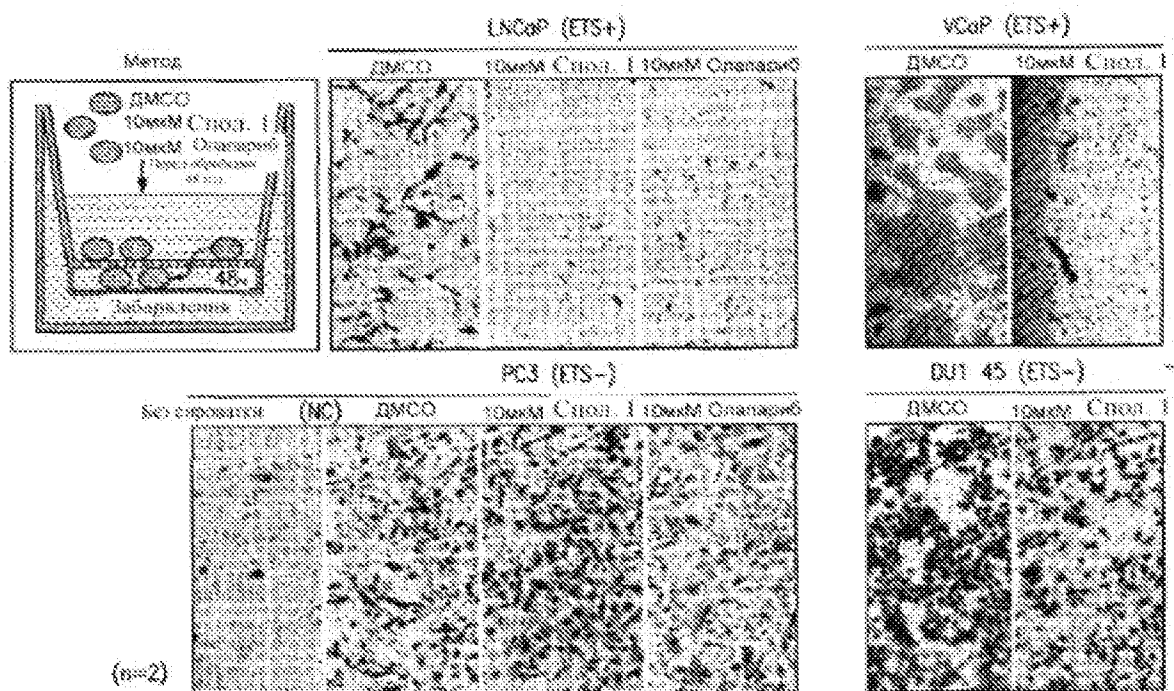
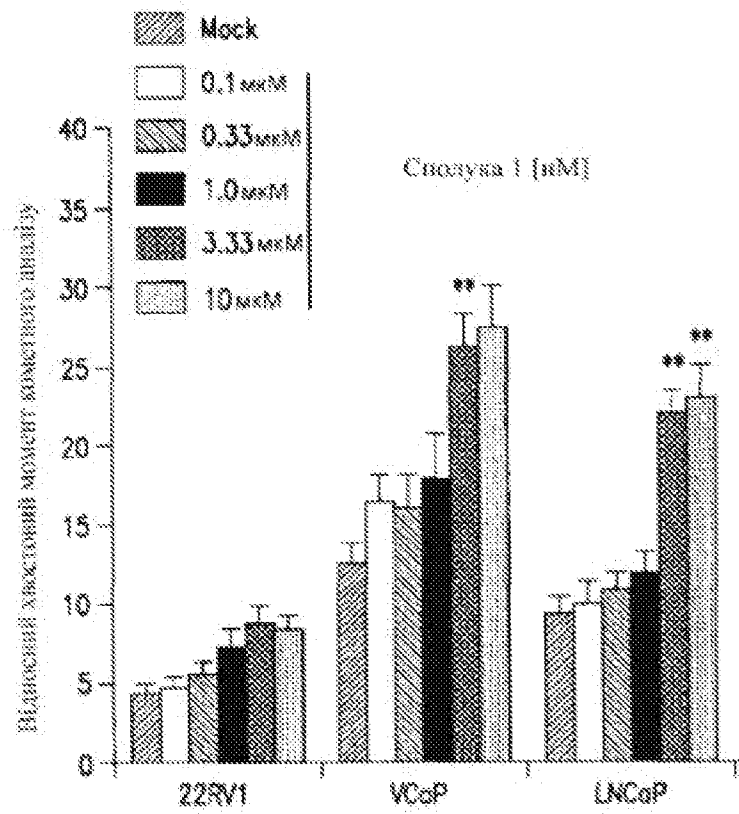


Fig. 3



Фиг. 4

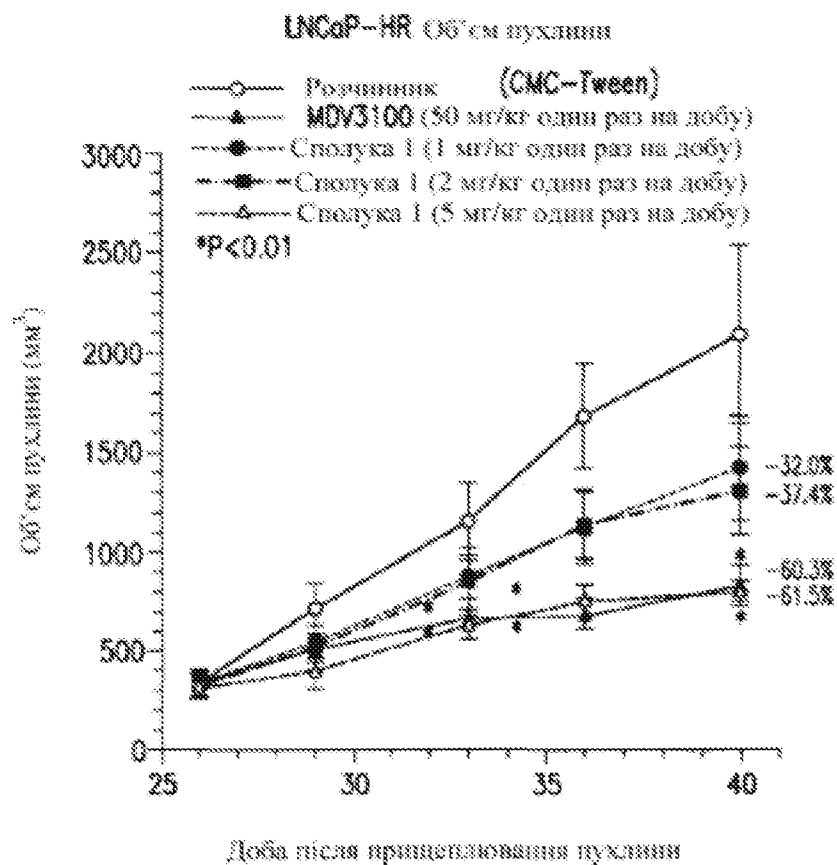


Fig. 5

Комп'ютерна верстка Т. Вахричева

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

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