



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 (11)證書號數：TW I629983 B

(45)公告日：中華民國 107(2018)年07月21日

(21)申請案號：101138515

(51)Int. Cl. : A61K31/4985 (2006.01)
A61P35/00 (2006.01)(30)優先權：

2011/10/19	美國	61/549,034
2012/01/27	美國	61/591,401
2012/05/15	美國	61/647,233
2012/05/31	美國	61/653,436

(71)申請人：標誌製藥公司 (美國) SIGNAL PHARMACEUTICALS, LLC (US)
美國

(72)發明人：徐水禪 XU, SHUICHAN (US)；黑格 克利斯坦 梅耶 HEGE, KRISTEN MAE (US)；羅培茲 吉羅那 安東尼亞 LOPEZ-GIRONA, ANTONIA (ES)；雷蒙 海瑟 RAYMON, HEATHER (US)；娜爾拉 拉瑪 K NARLA, RAMA K. (US)；喬普拉 拉傑什 CHOPRA, RAJESH (GB)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

US 2009/0023724A1

WO 2010/062571A1

審查人員：張子威

申請專利範圍項數：5 項 圖式數：29 共 265 頁

(54)名稱

以 TOR 激酶抑制劑治療癌症

TREATMENT OF CANCER WITH TOR KINASE INHIBITORS

(57)摘要

本文提供治療或預防患者之實體腫瘤、非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma)或多發性骨髓瘤之方法，該等方法包含向具有實體腫瘤、非霍奇金淋巴瘤或多發性骨髓瘤之患者投與有效量之 TOR 激酶抑制劑。

Provided herein are methods for treating or preventing a solid tumor, non-Hodgkin lymphoma or multiple myeloma in a patient, comprising administering an effective amount of a TOR kinase inhibitor to a patient having a solid tumor, non-Hodgkin lymphoma or multiple myeloma.

指定代表圖：

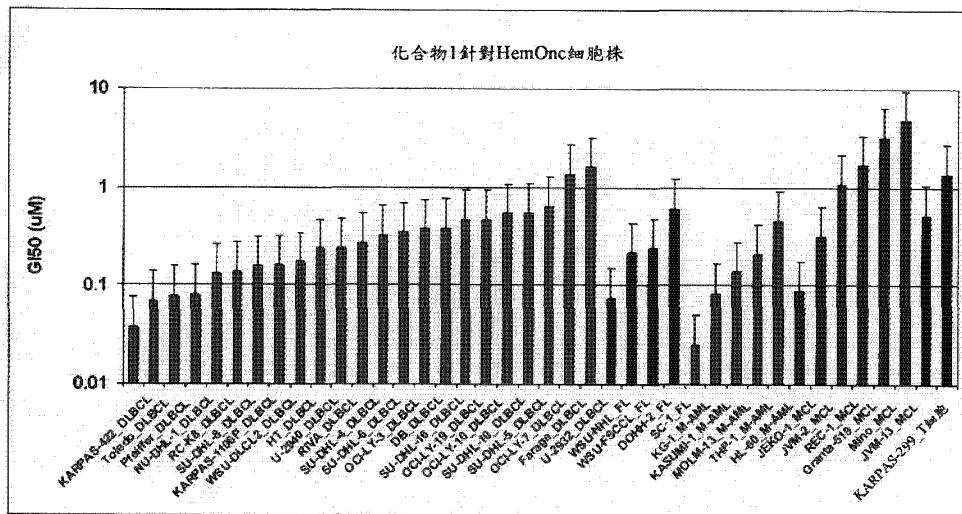


圖 1A

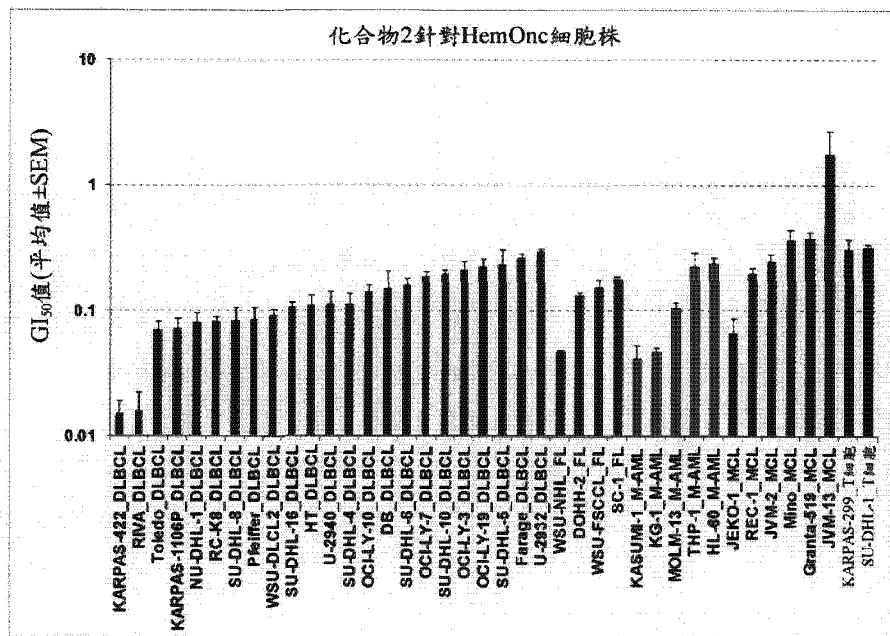
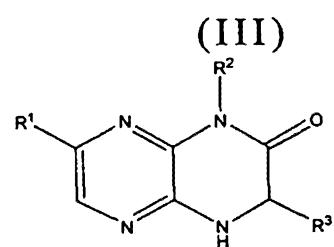
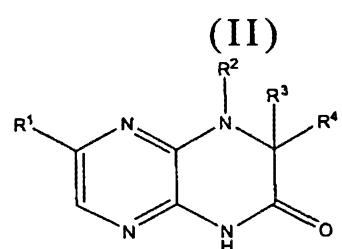
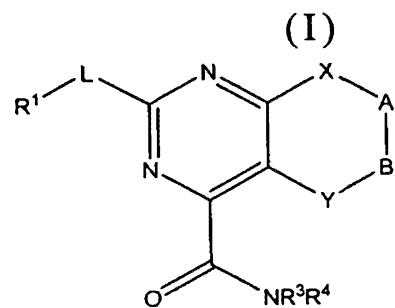
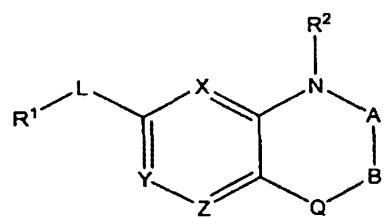


圖 1B

特徵化學式：

I629983

TW I629983 B



(IV)

六、發明說明：

本申請案主張2011年10月19日申請之美國臨時申請案第61/549,034號之權益，主張2012年1月27日申請之美國臨時申請案第61/591,401號之權益，主張2012年5月15日申請之美國臨時申請案第61/647,233號之權益，且主張2012年5月31日申請之美國臨時申請案第61/653,436號之權益，其每一者之全部內容係以引用的方式併入本文中。

【發明所屬之技術領域】

本文中提供治療或預防患者之實體腫瘤、非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma)或多發性骨髓瘤之方法，該等方法包含向具有實體腫瘤、非霍奇金淋巴瘤或多發性骨髓瘤之患者投與有效量之TOR激酶抑制劑。

【先前技術】

已知異常蛋白質磷酸化與疾病之病因或結果之間的關係超過20年。因此，蛋白激酶已成為一組極重要之藥物標靶。參見Cohen, *Nature*, 1:309-315 (2002)。多種蛋白激酶抑制劑已在臨牀上用於治療多種疾病，諸如癌症及慢性發炎性疾病，包括糖尿病及中風。參見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)。

蛋白激酶為一個大而多樣之酶家族，其催化蛋白質磷酸化且在細胞信號傳導中起關鍵作用。蛋白激酶可視其標靶

蛋白質而發揮正或負調節效應。蛋白激酶參與特定信號傳導路徑，該等路徑調節細胞功能，諸如(但不限於)代謝、細胞週期進程、細胞黏著、血管功能、細胞凋亡及血管生成。細胞信號傳導故障已與多種疾病相關，其中最具特徵者包括癌症及糖尿病。信號轉導由細胞因子之調節及信號分子與原致癌基因及腫瘤抑制基因之關聯已得到充分證明。類似地，糖尿病及相關病況與失調之蛋白激酶水準之間的關係已得到論證。參見例如 Sridhar 等人 *Pharmaceutical Research*, 17(11):1345-1353 (2000)。病毒感染及與其相關病況亦與蛋白激酶之調節相關。Park等人 *Cell* 101 (7): 777-787 (2000)。

因為蛋白激酶調節幾乎每個細胞過程(包括代謝、細胞增殖、細胞分化及細胞存活)，所以其為用於多種疾病病況之治療性干預之誘人標靶。舉例而言，細胞週期控制及血管生成(其中蛋白激酶起關鍵作用)為與眾多疾病病況相關之細胞過程，該等病況諸如(但不限於)癌症、發炎性疾病、異常血管生成及與其相關疾病、動脈粥樣硬化、黃斑變性、糖尿病、肥胖及疼痛。

蛋白激酶已變為用於治療癌症之誘人標靶。Fabbro等人, *Pharmacology & Therapeutics* 93:79-98 (2002)。已提出，蛋白激酶在人類惡性病之發展中之參與可藉由以下方式進行：(1)基因組重組(例如慢性骨髓性白血病中之BCR-ABL)；(2)導致組成性活性激酶活性之突變，諸如急性骨髓性白血病及胃腸腫瘤；(3)激酶活性因致癌基因活化或腫



瘤抑制功能喪失所致之失調，諸如於具有致癌RAS之癌症中；(4)激酶活性因過度表現所致之失調，如在EGFR情況下；及(5)生長因子之異位表現，其可造成贅生性表型出現且維持。Fabbro等人，*Pharmacology & Therapeutics* 93:79-98 (2002)。

闡明蛋白激酶路徑之錯綜性及各種蛋白激酶及激酶路徑之中及之間的關係及相互作用之複雜性強調了開發能夠充當蛋白激酶調節劑(modulator)、調控劑(regulator)或抑制劑之醫藥劑的重要性，該等調節劑、調控劑或抑制劑對多種激酶或多種激酶路徑具有有益活性。因此，仍需要新激酶調節劑。

名為mTOR(哺乳動物雷帕黴素靶蛋白(mammalian target of rapamycin))之蛋白質(亦稱為FRAP、RAFTI或RAPT1)為2549胺基酸之Ser/Thr蛋白激酶，其已被展示為調節細胞生長及增殖之mTOR/PI3K/Akt路徑中之最關鍵蛋白質中之一者。Georgakis及Younes *Expert Rev. Anticancer Ther.* 6(1):131-140 (2006)。mTOR存在於兩種複合物mTORC1及mTORC2內。雖然mTORC1對雷帕黴素類似物(諸如替西羅莫司(temsirolimus)或依維莫司(everolimus))敏感，但mTORC2基本上為對雷帕黴素不敏感的。值得注意地，雷帕黴素不為TOR激酶抑制劑。數種mTOR抑制劑已或正在臨床試驗中被評估用於治療癌症。替西羅莫司在2007年經批准用於腎細胞癌且西羅莫司(sirolimus)在1999年經批准用於預防腎移植排斥反應。依維莫司在2009年經批准用於

已在血管內皮生長因子受體抑制劑方面有進展之腎細胞癌患者，在2010年用於需要治療但不為外科切除術之候選者之患者中與結節性硬化症(TS)相關之室管膜下巨細胞星形細胞瘤(SEGA)，且在2011年用於具有不可切除、局部晚期或轉移性疾病之患者中胰臟來源之進行性神經內分泌腫瘤(PNET)。仍需要抑制mTORC1及mTORC2複合物兩者之TOR激酶抑制劑。

本申請案之部分2中對任何參考文獻之引用或鑑別不應理解為承認該參考文獻為本申請案之先前技術。

【發明內容】

本文中提供治療或預防實體腫瘤、非霍奇金淋巴瘤或多發性骨髓瘤之方法，該等方法包含向具有實體腫瘤、非霍奇金淋巴瘤或多發性骨髓瘤之患者投與有效量之TOR激酶抑制劑。

在某些實施例中，本文中提供達成完全反應、部分反應或穩定疾病之實體腫瘤反應評估準則(RECIST 1.1)、改良NHL之國際研討會準則(IWC)、改良多發性骨髓瘤之國際均一反應準則(IURC)、改良美國東岸癌症臨床研究合作組織(ECOG)體能狀態或改良GBM之神經腫瘤工作組反應評估(RANO)的方法，該等方法包含向具有實體腫瘤、非霍奇金淋巴瘤或多發性骨髓瘤之患者投與有效量之TOR激酶抑制劑。在一些實施例中，TOR激酶抑制劑為本文中所述之化合物。

可參考詳細描述及實例更充分理解本發明之實施例，詳



細描述及實例意欲例示非限制性實施例。

【實施方式】

定義

「烷基」為具有1至10個碳原子、典型地1至8個碳或在一些實施例中1至6個、1至4個或2至6個或碳原子之飽和、部分飽和或不飽和直鏈或分支鏈非環烴。代表性烷基包括-甲基、-乙基、-正丙基、-正丁基、-正戊基及-正己基；而飽和分支鏈烷基包括-異丙基、-第二丁基、-異丁基、-第三丁基、-異戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基及其類似基團。不飽和烷基之實例包括(但不限於)除了其他以外，乙烯基、烯丙基、 $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$ 及 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 。烷基可為經取代或未經取代。在某些實施例中，當本文中所述之烷基被稱為「經取代」時，其可經任何取代基取代，該或該等取代基如見於本文中揭示之例示性化合物及實施例中之取代基，以及鹵素(氯、碘、溴或氟)；羥基；烷氧基；烷氧基烷基；胺基；烷胺基；羧基；硝基；氰基；硫醇；硫醚；亞胺；醯亞胺；脒；脲；烯胺；胺基羥基；醯胺基；膦酸基；膦；硫羥基；磺醯基；砜；磺醯胺；酮；醛；酯；脲；氨基甲酸酯；肟；羥胺；烷氧基胺；芳烷氧基胺；N-氧化物；肼；醯肼；腙；疊氮基；異氰酸酯；異硫氰酸酯；氰酸酯；硫氰酸酯； $\text{B}(\text{OH})_2$ ；或 $\text{O}(\text{烷基})\text{胺基羥基}$ 。

「烯基」為具有2至10個碳原子、典型地2至8個碳原子且包括至少一個碳-碳雙鍵之直鏈或分支鏈非環烴。代表性直鏈及分支鏈(C₂-C₈)烯基包括-乙烯基、-烯丙基、-1-丁烯基、-2-丁烯基、-異丁烯基、-1-戊烯基、-2-戊烯基、-3-甲基-1-丁烯基、-2-甲基-2-丁烯基、-2,3-二甲基-2-丁烯基、-1-己烯基、-2-己烯基、-3-己烯基、-1-庚烯基、-2-庚烯基、-3-庚烯基、-1-辛烯基、-2-辛烯基、-3-辛烯基及其類似基團。烯基之雙鍵可為與另一不飽和基團非共軛或共軛。烯基可為未經取代或經取代。

「環烷基」為具有3至10個碳原子、具有單個環或多個縮合或橋聯環之飽和、部分飽和或不飽和環狀烷基，其可視情況經1至3個烷基取代。在一些實施例中，環烷基具有3至8個環成員，而在其他實施例中環碳原子數介於3至5、3至6或3至7之範圍內。該等環烷基包括(舉例而言)單環結構，諸如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、1-甲基環丙基、2-甲基環戊基、2-甲基環辛基及其類似基團；或多環或橋聯環結構，諸如金剛烷基及其類似基團。不飽和環烷基之實例包括除了其他以外，環己烯基、環戊烯基、環己二烯基、丁二烯基、戊二烯基、己二烯基。環烷基可為經取代或未經取代。該等經取代之環烷基包括(舉例而言)環己酮及其類似基團。

「芳基」為具有6至14個碳原子、具有單環(例如苯基)或多個縮合環(例如萘基或蒽基)之芳族碳環基。在一些實施例中，芳基在基團之環部分中含有6-14個碳，且在其他



實施例中含有6至12個或甚至6至10個碳原子。特定芳基包括苯基、聯苯基、萘基及其類似基團。芳基可為經取代或未經取代。短語「芳基」亦包括含有稠合環之基團，諸如稠合芳族-脂族環系統(例如節滿基、四氫萘基及其類似基團)。

「雜芳基」為在雜芳環系統中具有一至四個雜原子作為環原子之芳基環系統，其中其餘原子為碳原子。在一些實施例中，雜芳基在基團之環部分中含有5至6個環原子，且在其他實施例中含有6至9個或甚至6至10個原子。適合雜原子包括氧、硫及氮。在某些實施例中，雜芳基環系統為單環或雙環。非限制性實例包括(但不限於)諸如以下之基團：吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、吡咯基、吡啶基、噠嗪基、嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、苯并噻吩基、呋喃基、苯并呋喃基(例如異苯并呋喃-1,3-二亞胺)、吲哚基、氮雜吲哚基(例如吡咯并吡啶基或1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基)、吲唑基、苯并咪唑基(例如1H-苯并[d]咪唑基)、咪唑并吡啶基(例如氮雜苯并咪唑基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶基或1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基)、吡唑并吡啶基、三唑并吡啶基、苯并三唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噠二唑基、異噁唑并吡啶基、噻萘基、嘌呤基、黃嘌呤基、腺嘌呤基、鳥嘌呤基、喹啉基、異喹啉基、四氫喹啉基、喹喏啉基及喹唑啉基。

「雜環基」為其中一至四個環碳原子獨立地經來自由O、S及N組成之群之雜原子置換的芳族(亦稱為雜芳基)或

非芳族環烷基。在一些實施例中，雜環基包括3至10個環成員，而其他該等基團具有3至5個、3至6個或3至8個環成員。雜環基亦可在任何環原子處(亦即，在雜環之任何碳原子或雜原子處)結合至其他基團。雜環基烷基可為經取代或未經取代。雜環基涵蓋不飽和、部分飽和及飽和環系統，諸如咪唑基、咪唑啉基及咪唑啶基。短語雜環基包括稠合環物質，包括包含稠合芳族及非芳族基之物質，諸如苯并三唑基、2,3-二氫苯并[1,4]二氧雜環己烯基及苯并[1,3]間二氧雜環戊烯基。該短語亦包括含有雜原子之橋聯多環系統，諸如(但不限於)呧啶基。雜環基之代表性實例包括(但不限於)氮丙啶基、氮雜環丁烷基、吡咯啶基、咪唑啶基、吡唑啶基、噻唑啶基、四氫噻吩基、四氫呋喃基、間二氧雜環戊烯基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡咯啉基、咪唑基、咪唑啉基、吡唑基、吡唑啉基、三唑基、四唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、噻唑啉基、異噻唑基、塞二唑基、噁二唑基、哌啶基、哌嗪基、嗎啉基、硫代嗎啉基、四氫哌喃基(例如四氫-2H-哌喃基)、四氫硫代哌喃基、氧硫雜環己烷、二氧基(dioxyl)、二噻烷基、哌喃基、吡啶基、嘧啶基、噠嗪基、吡嗪基、三嗪基、二氫吡啶基、二氫二噻吩基、二氫二亞硫醯基、高哌嗪基、呧啶基、吲哚基、吲哚啉基、異吲哚基、氮雜吲哚基(吡咯并吡啶基)、吲唑基、吲哚嗪基、苯并三唑基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并噁二唑基、苯并噁嗪基、苯并二噻吩基、苯并噁噻吩基、苯并噻

嗪基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[1,3]間二氳雜環戊烯基、吡唑并吡啶基、咪唑并吡啶基(氮雜苯并咪唑基；例如1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基或1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮基)、三唑并吡啶基、異噁唑并吡啶基、嘌呤基、黃嘌呤基、腺嘌呤基、鳥嘌呤基、喹啉基、異喹啉基、喹嗪基、喹喏啉基、喹唑啉基、咤啉基、酞嗪基、噠啶基、噠啶基、噻荼基、二氳苯并噠嗪基、二氳苯并呋喃基、二氳吲哚基、二氳苯并二氳雜環己烯基、四氳吲哚基、四氳吲唑基、四氳苯并咪唑基、四氳苯并三唑基、四氳吡咯并吡啶基、四氳吡唑并吡啶基、四氳咪唑并吡啶基、四氳三唑并吡啶基及四氳喹啉基。代表性經取代之雜環基可經單取代或經取代一次以上，諸如(但不限於)吡啶基或嗎啉基，其經2-、3-、4-、5-或6-取代，或經多個諸如列於以下之取代基之取代基雙取代。

「環烷基烷基」為具有式-烷基-環烷基之基團，其中烷基及環烷基在上文定義。經取代之環烷基烷基可在基團之烷基、環烷基或烷基及環烷基部分兩者處經取代。代表性環烷基烷基包括(但不限於)環戊基甲基、環戊基乙基、環己基甲基、環己基乙基及環己基丙基。代表性經取代之環烷基烷基可經單取代或經取代一次以上。

「芳烷基」為具有式-烷基-芳基之基團，其中烷基及芳基在上文定義。經取代之芳烷基可在基團之烷基、芳基或烷基及芳基部分兩者處經取代。代表性芳烷基包括(但不限於)苯甲基及苯乙基及稠合(環烷基芳基)烷基(諸如4-乙

基-節滿基)。

「雜環基烷基」為具有式-烷基-雜環基之基團，其中烷基及雜環基在上文定義。經取代之雜環基烷基可在基團之烷基、雜環基或烷基及雜環基部分兩者處經取代。代表性雜環基烷基包括(但不限於)4-乙基-嗎啉基、4-丙基嗎啉基、呋喃-2-基甲基、呋喃-3-基甲基、吡啶-3-基甲基、(四氳-2H-哌喃-4-基)甲基、(四氳-2H-哌喃-4-基)乙基、四氳呋喃-2-基甲基、四氳呋喃-2-基乙基及吲哚-2-基丙基。

「鹵素」為氟、氯、溴或碘。

「羥烷基」為如上文所述經一或多個羥基取代之烷基。

「烷氧基」為-O-(烷基)，其中烷基在上文定義。

「烷氧基烷基」為-(烷基)-O-(烷基)，其中烷基在上文定義。

「胺基」為具有式-NH₂之基團。

「烷胺基」為具有式-NH-烷基或-N(烷基)₂之基團，其中各烷基獨立地如上文所定義。

「羧基」為具有式-C(O)OH之基團。

「胺基羧基」為具有式-C(O)N(R[#])₂、-C(O)NH(R[#])或-C(O)NH₂之基團，其中各R[#]獨立地為如本文中所定義之經取代或未經取代之烷基、環烷基、芳基、芳烷基、雜環基或雜環基。

「醯胺基」為具有式-NHC(O)(R[#])或-N(烷基)C(O)(R[#])之基團，其中各烷基及R[#]獨立地如上文所定義。

「烷基磺醯胺基」為具有式-NHSO₂(R[#])或-N(烷



基)SO₂(R[#])之基團，其中各烷基及R[#]在上文定義。

「脲」基為具有式-N(烷基)C(O)N(R[#])₂、-N(烷基)C(O)NH(R[#])、-N(烷基)C(O)NH₂、-NHC(O)N(R[#])₂、-NHC(O)NH(R[#])或-NH(CO)NHR[#]之基團，其中各烷基及R[#]獨立地如上文所定義。

當本文中所述除烷基外之基團稱為「經取代」時，其可經任何適當取代基取代。取代基之說明性實例為見於本文中揭示之例示性化合物及實施例中之取代基，以及鹵素(氯、碘、溴或氟)；烷基；羥基；烷氧基；烷氨基烷基；胺基；烷胺基；羧基；硝基；氰基；硫醇；硫醚；亞胺；醯亞胺；脒；脲；烯胺；氨基羥基；醯胺基；膦酸基；膦；硫羥基；礦醯基；砜；礦醯胺；酮；醛；酯；脲；氨基甲酸酯；肟；羥胺；烷氨基胺；芳烷氨基胺；N-氧化物；肼；醯肼；腙；疊氮基；異氰酸酯；異硫氰酸酯；氰酸酯；硫氰酸酯；氧(=O)；B(OH)₂；O(烷基)氨基羥基；環烷基，其可為單環或稠合或非稠合多環(例如環丙基、環丁基、環戊基或環己基)；或雜環基，其可為單環或稠合或非稠合多環(例如吡咯啶基、哌啶基、哌嗪基、嗎啉基或噻嗪基)；單環或稠合或非稠合多環芳基或雜芳基(例如苯基、萘基、吡咯基、吲哚基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、吡啶基、喹啉基、異喹啉基、吖啶基、吡嗪基、噁嗪基、嘧啶基、苯并咪唑基、苯并噻吩基或苯并呋喃基)；芳氧基；芳烷氧基；雜環基氧基；及雜環基烷氧基。

如本文中所用，術語「醫藥學上可接受之鹽」係指自醫藥學上可接受之無毒酸或鹼(包括無機酸及鹼及有機酸及鹼)製備之鹽。TOR激酶抑制劑之適合醫藥學上可接受之鹼加成鹽包括(但不限於)由鋁、鈣、鋰、鎂、鉀、鈉及鋅製得之金屬鹽；或由離胺酸、N,N'-二苯甲基乙二胺、氯普魯卡因(chloroprocaine)、膽鹼、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺(N-甲基葡萄糖胺)及普魯卡因(procaine)製得之有機鹽。適合無毒性酸包括(但不限於)無機及有機酸，諸如乙酸、褐藻酸、鄰胺基苯甲酸、苯磺酸、苯甲酸、樟腦磺酸、檸檬酸、乙磺酸、甲酸、反丁烯二酸、糠酸、半乳糖醛酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、麩胺酸、乙醇酸、氫溴酸、鹽酸、羥乙基磺酸、乳酸、順丁烯二酸、蘋果酸、扁桃酸、甲磺酸、黏液酸、硝酸、雙羥萘酸、泛酸、苯乙酸、磷酸、丙酸、水楊酸、硬脂酸、丁二酸、對氨基苯磺酸、硫酸、酒石酸及對甲苯磺酸。特定無毒性酸包括鹽酸、氫溴酸、磷酸、硫酸及甲磺酸。因此特定鹽之實例包括鹽酸鹽及甲磺酸鹽。其他鹽為此項技術中所熟知，參見例如 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第18版, Mack Publishing, Easton PA (1990) 或 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 第19版, Mack Publishing, Easton PA (1995)。

如本文中所用且除非另有指示，否則術語「籠形物」意謂呈晶格形式之TOR激酶抑制劑或其鹽，其含有可將客體分子(例如溶劑或水)截留於晶格內之空間(例如通道)，其中TOR激酶抑制劑為客體分子。



如本文中所用且除非另有指示，否則術語「溶劑合物」意謂進一步包括化學計量或非化學計量之溶劑的TOR激酶抑制劑或其鹽，該溶劑藉由非共價分子間力結合。在一個實施例中，溶劑合物為水合物。

如本文中所用且除非另有指示，否則術語「水合物」意謂進一步包括化學計量或非化學計量之水的TOR激酶抑制劑或其鹽，水藉由非共價分子間力結合。

如本文中所用且除非另有指示，否則術語「前藥」意謂可在生物條件(活體外或活體內)下水解、氧化或以其他方式反應以提供活性化合物、尤其TOR激酶抑制劑之TOR激酶抑制劑衍生物。前藥之實例包括(但不限於)TOR激酶抑制劑之衍生物及代謝物，其包括可生物水解部分，諸如可生物水解醯胺、可生物水解酯、可生物水解胺基甲酸鹽、可生物水解碳酸鹽、可生物水解醯脲及可生物水解磷酸鹽類似物。在某些實施例中，具有羧基官能基之化合物之前藥為羧酸之低碳烷基酯。羧酸酯宜藉由酯化分子上存在之任一羧酸部分而形成。前藥典型地可使用熟知方法來製備，該等方法諸如為 *BurgeR's Medicinal Chemistry and Drug Discovery* 第6版(Donald J. Abraham編, 2001, Wiley)及 *Design and Application of Prodrugs* (H. Bundgaard編, 1985, Harwood Academic Publishers Gmfh)所述之方法。

如本文中所用且除非另有指示，否則術語「立體異構體」或「立體異構純的」意謂一種實質上不含TOR激酶抑制劑之其他立體異構體之彼化合物之立體異構體。舉例而

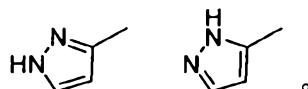
言，具有一個對掌性中心之立體異構純化合物實質上不含該化合物之相反對映異構體。具有兩個對掌中心之立體異構純化合物將實質上不含該化合物之其他非對映異構體。典型立體異構純化合物包含多於約 80 重量% 該化合物之一種立體異構體及少於約 20 重量% 該化合物之其他立體異構體，多於約 90 重量% 該化合物之一種立體異構體及少於約 10 重量% 該化合物之其他立體異構體，多於約 95 重量% 該化合物之一種立體異構體及少於約 5 重量% 該化合物之其他立體異構體，或多於約 97 重量% 該化合物之一種立體異構體及少於約 3 重量% 該化合物之其他立體異構體。TOR 激酶抑制劑可具有對掌性中心且可以外消旋體、個別對映異構體或非對映異構體及其混合物形式存在。所有該等異構形式均包括於本文中所揭示之實施例中，包括其混合物。使用該等 TOR 激酶抑制劑之立體異構純形式以及使用彼等形式之混合物由本文中所揭示之實施例涵蓋。舉例而言，包含等量或不等量之特定 TOR 激酶抑制劑之對映異構體的混合物可用於本文中所揭示之方法及組合物中。此等異構體可經不對稱合成或使用標準技術(諸如，對掌性管柱或對掌性解析劑)解析。參見例如 Jacques, J. 等人, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley-Interscience, New York, 1981); Wilen, S. H. 等人, *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E. L., *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); 及 Wilen, S. H., *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions*



第 268 頁 (E.L. Eliel 編, Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972)。

亦應注意，TOR 激酶抑制劑可包括 E 及 Z 异構體或其混合物及順及反異構體或其混合物。在某些實施例中，TOR 激酶抑制劑經分離為順抑或反異構體。在其他實施例中，TOR 激酶抑制劑為順及反異構體之混合物。

「互變異構體」係指與彼此平衡之化合物之異構形式。異構形式之濃度將視化合物所存在之環境而定，且可視例如化合物為固體抑或呈有機溶液或水溶液形式而不同。舉例而言，在水溶液中，吡唑可展現以下異構形式，該等異構形式稱為彼此之互變異構體：



如熟習此項技術者容易理解，多種官能基及其他結構可展現互變異構現象且 TOR 激酶抑制劑之所有互變異構體均屬於本發明範疇內。

亦應注意，TOR 激酶抑制劑可在一或多個原子處含有反常比例之原子同位素。舉例而言，化合物可經放射性同位素作放射性標記，該等放射性同位素諸如為氚 (^3H)、碘 - 125 (^{125}I)、硫 - 35 (^{35}S) 或碳 - 14 (^{14}C)；或可經同位素增濃，諸如經氘 (^2H)、碳 - 13 (^{13}C) 或氮 - 15 (^{15}N) 增濃。如本文中所用，「同位素物」為經同位素增濃之化合物。術語「經同位素增濃」係指具有除原子之天然同位素組成以外之同位素組成的彼原子。「經同位素增濃」亦可能係指含有至少

一種具有除原子之天然同位素組成以外之同位素組成之彼原子的化合物。術語「同位素組成」係指既定原子所存在之各同位素之量。經放射性標記及經同位素增濃之化合物適用作治療劑，例如癌症及炎症治療劑、研究試劑(例如結合分析試劑)及診斷劑(例如活體內成像劑)。如本文中所述之TOR激酶抑制劑之所有同位素變體無論是否具放射性均意欲涵蓋於本文中所提供之實施例之範疇內。在一些實施例中，提供TOR激酶抑制劑之同位素物，例如同位素物為經氚、碳-13或氮-15增濃之TOR激酶抑制劑。

如本文中所用之「晚期實體腫瘤」意謂已局部擴散或轉移或擴散至身體之另一部分的實體腫瘤。

如本文中所用之「治療」意謂完全或部分地減輕與病症或疾病(例如實體腫瘤(例如神經內分泌腫瘤、非小細胞肺癌、多形性膠質母細胞瘤、肝細胞癌、乳癌、結腸直腸癌、唾液癌、胰臟癌、腺囊癌或腎上腺癌)、非霍奇金淋巴瘤或多發性骨髓瘤)相關之症狀或減緩或阻止彼等症狀之進一步進展或惡化。在另一個實施例中，實體腫瘤為食道癌、腎癌、平滑肌肉瘤或副神經節瘤。

如本文中所用之「預防」意謂完全或部分地預防疾病或病症(例如實體腫瘤(例如神經內分泌腫瘤、非小細胞肺癌、多形性膠質母細胞瘤、肝細胞癌、乳癌、結腸直腸癌、唾液癌、胰臟癌、腺囊癌或腎上腺癌)、非霍奇金淋巴瘤或多發性骨髓瘤)或其症狀發作、復發或擴散。在另一個實施例中，實體腫瘤為食道癌、腎癌、平滑肌肉瘤或



副神經節瘤。

與 TOR 激酶抑制劑結合之術語「有效量」意謂能夠在具有或處於具有實體腫瘤、非霍奇金淋巴瘤或多發性骨髓瘤風險中之個體中完全或部分地減輕與實體腫瘤(例如神經內分泌腫瘤、非小細胞肺癌、多形性膠質母細胞瘤、肝細胞癌、乳癌、結腸直腸癌、唾液癌、胰臟癌、腺囊癌或腎上腺癌)、非霍奇金淋巴瘤或多發性骨髓瘤相關之症狀；或減緩或阻止彼等症狀進一步進展或惡化；或治療或預防實體腫瘤(例如神經內分泌腫瘤、非小細胞肺癌、多形性膠質母細胞瘤、肝細胞癌、乳癌、結腸直腸癌、唾液癌、胰臟癌、腺囊癌或腎上腺癌)、非霍奇金淋巴瘤或多發性骨髓瘤的量。在另一個實施例中，實體腫瘤為食道癌、腎癌、平滑肌肉瘤或副神經節瘤。例如醫藥組合物中之 TOR 激酶抑制劑之有效量可為將實行所要效應之水準；例如以經口及非經腸投與兩者之單位劑量形式為每公斤個體體重約 0.005 mg 至每公斤患者體重約 100 mg。如熟習此項技術者將顯而易知，應預期，本文中所揭示之 TOR 激酶抑制劑之有效量可視所治療適應症之嚴重強度而不同。

如本文中所用之術語「患者」及「個體」包括動物，包含(但不限於)諸如奶牛、猴、馬、綿羊、豬、雞、火雞、鵪鶉、貓、狗、小鼠、大鼠、兔或天竺鼠之動物，在一個實施例中包括哺乳動物，在另一個實施例中包括人類。在一個實施例中，「患者」或「個體」為具有實體腫瘤、非霍奇金淋巴瘤或多發性骨髓瘤之人類。在一個實施例中，

患者為具有組織學上或細胞學上證實之晚期非霍奇金淋巴瘤、多發性骨髓瘤或晚期不可切除之實體腫瘤的人類，包括已對標準抗癌治療有進展(或不能耐受)或未經標準抗癌治療之個體。在一個實施例中，「患者」或「個體」為先前已具有乳房切除術或先前已經歷一或多種以下治療之乳癌患者：化學療法(包括輔助化學療法(AC))(例如小紅莓(doxorubicin)、胺柔比星(amrubicin)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、長春瑞濱(vinorelbine)、甲胺喋呤或5-氟尿嘧啶)、紫杉烷治療(例如多西他賽(docetaxel)或太平洋紫杉醇(paclitaxel))、ER受體調節劑治療(例如他莫昔芬(tamoxifen)或氟維司群(fulvestrant))、促性腺激素釋放激素(GnRH)促效劑治療(例如Lupron®)、HER2/neu受體導引抗體治療(例如曲妥珠單抗(trastuzumab))、血管內皮生長因子A抑制劑治療(例如貝伐單抗(bevacizumab))、芳香酶抑制劑治療(例如阿那曲唑(anastrazole)、來曲唑(letrozole)或依西美坦(exemestane))、抗IGFR mAb治療、PI3K抑制劑治療、吉西他濱(gemcitabine)治療、Mek抑制劑治療、cMet抑制劑治療(例如ARC197)、PI3K/mTor抑制劑治療(例如XL765)、卡培他濱(capecitabine)治療或全乳外部光束放射治療(WB XRT)。

在實體腫瘤(例如神經內分泌腫瘤、非小細胞肺癌、多形性膠質母細胞瘤、肝細胞癌、乳癌、結腸直腸癌、唾液癌、胰臟癌、腺囊癌或腎上腺癌)、非霍奇金淋巴瘤或多發性骨髓瘤之情況下，治療可藉由以下來評估：除了其他



以外，疾病進展之抑制或延遲、腫瘤生長之抑制、原發性及/或繼發性腫瘤之減小或消退、腫瘤相關症狀之緩解、生活品質之改良、腫瘤分泌因子(包括腫瘤分泌激素，諸如促成類癌症候群之激素)之抑制、內分泌激素標記(例如染色顆粒素(chromogranin)、胃泌素(gastrin)、血清素(serotonin)及/或升糖素(glucagon))之減少、原發性及/或繼發性腫瘤之延遲出現或復發、原發性及/或繼發性腫瘤之減緩發展、原發性及/或繼發性腫瘤之減少出現、疾病之繼發性效應之減緩或嚴重強度降低、停滯之腫瘤生長及/或腫瘤消退、增加之至進展時間(TTP)、增加之無進展之存活(PFS)、增加之總體存活(OS)。如本文中所用之OS意謂出於任何病因自無規化直至死亡之時間，且係在意圖治療之群體中量測。如本文中所用之TTP意謂自無規化直至目標腫瘤進展之時間；TTP不包括死亡。如本文中所用，PFS意謂自無規化直至目標腫瘤進展或死亡之時間。在一個實施例中，PFS率將使用卡本-麥爾(Kaplan-Meier)估計來計算。在另一個實施例中，實體腫瘤為食道癌、腎癌、平滑肌肉瘤或副神經節瘤。

在某些實施例中，實體腫瘤之治療可藉由實體腫瘤反應評估準則(RECIST 1.1)(參見 Therasse P. 等人, New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors. J. of the National Cancer Institute; 2000; (92) 205-216及Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J.等人, New response evaluation criteria in solid tumours: Revised

RECIST guideline (版本 1.1). European J. Cancer; 2009; (45) 228-247)來評估。標靶及非標靶病變中之腫瘤反應與出現或不出現新病變之所有可能組合的總體反應如下：

標靶病變	非標靶病變	新病變	總體反應
CR	CR	無	CR
CR	不完全反應/SD	無	PR
PR	非-PD	無	PR
SD	非-PD	無	SD
PD	任何	有或無	PD
任何	PD	有或無	PD
任何	任何	有	PD

CR=完全反應；PR=部分反應；SD=穩定疾病；且PD=進行性疾病。

關於評估標靶病變，完全反應(CR)為所有標靶病變消失；部分反應(PR)為標靶病變之最長直徑總和以基線總最長直徑為參考的至少30%減小；進行性疾病(PD)為標靶病變之最長直徑總和以自從開始治療或出現一或多個新病變以來所記錄之最小總最長直徑為參考的至少20%增大；且穩定疾病(SD)為以自從開始治療以來之最小總最長直徑為參考既不縮至足以對部分反應合格亦不增至足以對進行性疾病合格。

關於評估非標靶病變，完全反應(CR)為所有非標靶病變消失且腫瘤標記水準標準化；不完全反應/穩定疾病(SD)為一或多個非標靶病變之持續及/或高於正常極限之腫瘤標記水準之維持；且進行性疾病(PD)為出現一或多個新病變及/或現有非標靶病變之不含糊進展。

在某些實施例中，淋巴瘤之治療可藉由非霍奇金淋巴瘤



(NHL)之國際研討會準則(IWC)(參見Cheson BD, Pfistner B, Juweid, ME等人 Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. J. Clin. Oncol: 2007; (25) 579-586)

使用以下所示之反應及終點定義來評估：

反應	定義	結節塊	脾、肝	骨髓
CR	所有疾病跡象消失	(a)在治療之前FDG親合或PET陽性；若PET陰性，則准許有任何尺寸之塊 (b)可變FDG親合或PET陰性；在CT下消退至正常尺寸	不可觸知、結節消失	在重複生物檢體下明顯滲入；若藉由形態學所得不確定，則免疫組織化學應為陰性
PR	可量測疾病消退且無新部位	至多6個最大主要塊之SPD \geq 50%減小；其他結節尺寸不增大 (a)在治療之前FDG親合或PET陽性；在先前涉及之部位處一或多個PET陽性 (b)可變FDG親合或PET陰性；在CT下消退	結節之SPD(就單個結節而言為最大橫切直徑) \geq 50%減小；肝或脾之尺寸不增大	若在治療之前陽性，則不相關；細胞類型應規定
SD	未達CR/PR或PD	(a)在治療之前FDG親合或PET陽性；在先前疾病部位處PET陽性且在CT或PET下無新部位 (b)可變FDG親合或PET陰性；在CT下先前病變尺寸無變化		
PD	任何新病變或先前涉及部位自最底點增大 \geq 50%	於任意軸中出現 \geq 1.5 cm之新病變，一個以上結節之SPD \geq 50%增大，或先前鑑別、短軸 \geq 1 cm之結節之最長直徑 \geq 50%增大，若在治療之前為FDG親合淋巴瘤或PET陽性，則病變PET陽性	任何先前病變之SPD自最底點增大 \geq 50%	新或再現之涉及

縮寫：CR，完全緩解；FDG，[¹⁸F]氟去氧葡萄糖；PET，正電子發射斷層攝影術；CT，電腦斷層攝影術；PR，部分緩解；SPD，直徑乘積總和；SD，穩定疾病；

PD，進行性疾病。

終點	患者	定義	自何時量測
初級 總體存活 無進展之存活	全部 全部	由於任何病因所致之死亡 由於任何病因所致之疾病進展或死亡	進入研究 進入研究
二級 無惡化存活 至進展時間	全部 全部	由於任何病因所致之治療失效或死亡 至由於淋巴瘤所致之進展或死亡之間	進入研究 進入研究
無疾病存活	處於CR	至由於淋巴瘤或治療之急性毒性所致之復發或死亡的時間	證明反應
反應持續時間	處於CR 或PR	至復發或進展之間	證明反應
淋巴瘤特異性存活 至新治療之間	全部 全部	至由於淋巴瘤所致之死亡之間 至新治療之間	進入研究 初級治療結束

縮寫：CR：完全緩解；PR：部分緩解

在一個實施例中，淋巴瘤之終點為具臨床益處之跡象。臨床益處可反映生活品質之改良；或患者症狀、輸注需求、頻繁感染或其他參數之減少。至淋巴瘤相關症狀再現或進展之時間亦可用於此終點中。

在某些實施例中，多發性骨髓瘤之治療可藉由多發性骨髓瘤(IURC)之國際均一反應準則(參見 Durie BGM, Harousseau J-L, Miguel JS 等人, International uniform response criteria for multiple myeloma. Leukemia, 2006; (10) 10: 1-7)使用以下所示之反應及終點定義來評估：

反應子類	反應準則 ^a
sCR	如下文所定義之CR附加 正常FLC比率及 藉由免疫組織化學或免疫螢光 ^c 所得在骨髓中不存在純系細胞 ^b
CR	血清及尿液之陰性免疫固定及 任何軟組織漿細胞瘤消失及 <5%漿細胞於骨髓中 ^b



VGPR	血清及尿液M蛋白質藉由免疫固定可偵測但藉由電泳不可偵測，或血清M蛋白質減少90%或更多附加尿液M蛋白質水準<100毫克/24小時
PR	血清M蛋白質減少≥50%且24小時尿液M蛋白質減少≥90%或至<200毫克/24小時 若血清及尿液M蛋白質為不可量測 ^d ，則需要涉及及未涉及FLC水準之間的差異≥50%減少來替代M蛋白質準則 若血清及尿液M蛋白質為不可量測，且無血清光分析亦不可量測，則需要漿細胞減少≥50%來替代M蛋白質，限制條件為基線骨髓漿細胞百分比為≥30% 除以上所列準則之外，若出現於基線下，則亦需要軟組織漿細胞瘤之尺寸減小≥50%
SD(不建議用作反應指示物；疾病穩定性係藉由提供至進展時間估計而充分描述)	不滿足CR、VGPR、PR或進行性疾病之準則

縮寫：CR，完全反應；FLC，游離輕鏈；PR，部分反應；SD，穩定疾病；sCR，嚴格完全反應；VGPR，極好部分反應；^a所有反應類別均需要兩個在設立任何新治療之前任何時候進行之連續評估；所有類別亦均需要在進行放射攝影研究時無已知進行性或新骨病變跡象。放射攝影研究不為滿足此等反應要求所需；^b不需要用重複骨髓生物檢體之證實；^c存在/不存在純系細胞係根據κ/λ比率。藉由免疫組織化學及/或免渡螢光所得異常κ/λ比率需要最少100個漿細胞用於分析。反映存在異常純系之異常比率為>4:1或<1:2之κ/λ。^d可量測疾病由以下量度中之至少一者來定義：骨髓漿細胞≥30%；血清M蛋白質≥1 g/dl(≥10 gm/l)[10 g/l]；尿液M蛋白質≥200毫克/24小時；血清FLC分析：所涉及FLC水準≥10 mg/dl (≥100 mg/l)；限制條件為血清FLC比率異常。

下文所述之程序、慣例及定義提供實施神經腫瘤學反應

評估(RANO)工作組關於高級別神經膠質瘤之反應準則之建議(Wen P., Macdonald, DR., Reardon, DA. 等人, Updated response assessment criteria for highgrade gliomas: Response assessment in neuro-oncology working group. J Clin Oncol 2010; 28: 1963-1972)的導引。為了時間點反應(TPR)之準則對RANO準則之主要修改可包括添加用於定義糖皮質激素劑量變化之操作慣例，及移除個體之臨床惡化組分以聚焦於目標放射學評估上。基線MRI掃描被定義為在手術後休息時期結束時、再起始化合物治療之前進行之評估。基線MRI用作評估完全反應(CR)及部分反應(PR)之參考。然而，在基線下抑或隨後評估下所獲得之最小SPD(垂直直徑乘積總和)將命名為最底點評估且被用作測定進展之參考。在任何協定定義之MRI掃描之前5天中，個體不接受糖皮質激素抑或接受穩定劑量之糖皮質激素。穩定劑量被定義為在MRI掃描之前連續5天之相同日劑量。若處方糖皮質激素劑量在基線掃描之前之5天中改變，則需要糖皮質激素使用符合上文所述之準則的新基線掃描。將使用以下定義。

可量測病變：可量測病變為可二維地量測之對比增強病變。量測由最大增強腫瘤直徑(亦稱為最長直徑，LD)組成。最大垂直直徑係在同一影像上量測。二維量測之十字準線應交叉且將計算此等直徑之乘積。

最小直徑：T1加權影像，其中各部分為5 mm，具有1 mm空白。可量測病變之最小LD設定為 $5\text{ mm} \times 5\text{ mm}$ 。入選



及/或命名為標靶病變可能需要更大直徑。在基線之後，在各直徑為5 mm之缺省值下，將變得小於量測最低要求或變得不再可經受二維量測之標靶病變記錄為小於5 mm。消失之病變將記錄為0 mm×0 mm。

多中心病變：被視為多中心(與連續相對)之病變為其中在兩個(或以上)病變之間存在正常插入腦組織的病變。就具有離散增強焦點之多中心病變而言，方法為分別量測滿足入選準則之各增強病變。若在兩個(或以上)病變之間不存在正常腦組織，則其將被視為相同病變。

不可量測病變：不滿足如上文所定義之可量測疾病之準則之所有病變以及所有不增強病變及其他真正不可量測病變均將被視為不可量測病變。不可量測病變包括小於規定最小直徑(亦即小於5 mm×5 mm)之增強焦點、不增強病變(例如，如參見T1加權對比後、T2加權或流體衰減反轉恢復[FLAIR]影像)、出血性或顯著囊性或壞死性病變及軟腦膜腫瘤。出血性病變通常具有固有T1加權高信號，其可曲解為增強腫瘤，且出於此原因，可檢驗對比前T1加權影像以排除基線或區間亞急性失血。

在基線下，將病變如下分類：**標靶病變：**至多5個可量測病變可被選為標靶病變，其各量測為至少10 mm×5 mm、表示個體之疾病；**非標靶病變：**所有其他病變，包括所有不可量測病變(包括質量效應及T2/FLAIR發現物)及任何未選為標靶病變之可量測病變。在基線下，標靶病變係如關於可量測病變之定義中所述來量測且測定所有標靶

病變之 SPD。所有其他病變之存在將得到證明。在所有治療後評估下，病變分為標靶及非標靶病變之基線分類將維持且病變將以隨時間一致方式得到證明且描述(例如以源文件及eCRF之相同次序記錄)。所有可量測及不可量測病變均必須使用與在基線下相同之技術評估(例如個體應在相同MRI掃描器上或至少在相同磁強度下成像)持續研究持續時間以降低解釋變化之困難。在各評估下，將量測標靶病變且計算SPD。分別將定性評估非標靶病變且證明新病變(若存在)。在各評估下，將測定標靶病變、非標靶病變及新病變之時間點反應。即使僅評估病變之子集，亦可確定腫瘤進展。然而，除非觀測到進展，否則目標狀態(穩定疾病、PR或CR)僅在評估所有病變時測定。

CR及PR之總體時間點反應之證實評估將在隨後定期評估下進行，但若掃描具有<28天之間隔時間，則可不進行證實。最佳反應(包含證實要求)將自該系列時間點衍生。

在某些實施例中，實體腫瘤(例如神經內分泌腫瘤、非小細胞肺癌、多形性膠質母細胞瘤、肝細胞癌或乳癌)之治療可藉由循環血液及/或腫瘤細胞及/或皮膚生物檢體或腫瘤生物檢體/吸出物中之S6RP、4E-BP1及/或AKT磷酸化在用TOR激酶抑制劑治療之前、期間及/或之後的抑制來評估。舉例而言，S6RP、4E-BP1及/或AKT磷酸化之抑制係在B細胞、T細胞及/或單核細胞中評估。在其他實施例中，實體腫瘤(例如神經內分泌腫瘤、非小細胞肺癌、多形性膠質母細胞瘤、肝細胞癌、乳癌、結腸直腸癌、唾液

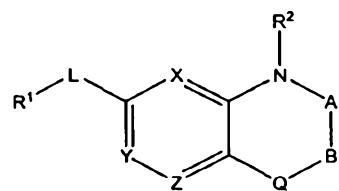


癌、胰臟癌、腺囊癌或腎上腺癌)之治療可藉由皮膚樣品及/或腫瘤生物檢體/吸出物中之DNA依賴性蛋白激酶(DNA-PK)活性在TOR激酶抑制劑治療之前、期間及/或之後的抑制(諸如藉由評估作為DNA損傷路徑之生物標記之pDNA-PK S2056的量)來評估。在另一個實施例中，實體腫瘤為食道癌、腎癌、平滑肌肉瘤或副神經節瘤。在一個實施例中，皮膚樣品藉由UV光照射。極端地，完全抑制在本文中稱為預防或化學預防。在此情形下，術語「預防」包括完全預防臨床明顯實體腫瘤發作抑或預防實體腫瘤之臨床前明顯階段開始。此定義亦意欲涵蓋預防轉化至惡性細胞或阻止或逆轉惡變前細胞至惡性細胞之進展。此包括預防性治療處於出現實體腫瘤(例如神經內分泌腫瘤、非小細胞肺癌、多形性膠質母細胞瘤、肝細胞癌、乳癌、結腸直腸癌、唾液癌、胰臟癌、腺囊癌或腎上腺癌)風險中者。在另一個實施例中，實體腫瘤為食道癌、腎癌、平滑肌肉瘤或副神經節瘤。

TOR激酶抑制劑

本文中所提供之化合物通常稱為「TOR激酶抑制劑」。在一特定實施例中，TOR激酶抑制劑不包括雷帕黴素或雷帕黴素類似物(雷帕黴素類似物(rapalog))。

在一個實施例中，TOR激酶抑制劑包括具有下式(I)之化合物：



(I)

及其醫藥學上可接受之鹽、籠形物、溶劑合物、立體異構體、互變異構體及前藥，其中：

X、Y及Z在每次出現時獨立地為N或CR³，其中X、Y及Z中之至少一者為N且X、Y及Z中之至少一者為CR³；

-A-B-Q-結合在一起形成-CHR⁴C(O)NH-、-C(O)CHR⁴NH-、-C(O)NH-、-CH₂C(O)O-、-C(O)CH₂O-、-C(O)O-或C(O)NR³；

L為一直接鍵、NH或O；

R¹為H、經取代或未經取代之C₁₋₈烷基、經取代或未經取代之C₂₋₈烯基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基或經取代或未經取代之雜環基烷基；

R²為H、經取代或未經取代之C₁₋₈烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基或經取代或未經取代之雜環基烷基；

R³為H、經取代或未經取代之C₁₋₈烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環基烷基、-NHR⁴或-N(R⁴)₂；且

R⁴在每次出現時獨立地為經取代或未經取代之C₁₋₈烷

基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基或經取代或未經取代之雜環基烷基。

在一個實施例中，式(I)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中-A-B-Q-結合在一起形成-CH₂C(O)NH-。

在另一個實施例中，式(I)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中-A-B-Q-結合在一起形成-C(O)CH₂NH-。

在另一個實施例中，式(I)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中-A-B-Q-結合在一起形成-C(O)NH-。

在另一個實施例中，式(I)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中-A-B-Q-結合在一起形成-CH₂C(O)O-。

在另一個實施例中，式(I)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中-A-B-Q-結合在一起形成-C(O)CH₂O-。

在另一個實施例中，式(I)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中-A-B-Q-結合在一起形成-C(O)O-。

在另一個實施例中，式(I)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中-A-B-Q-結合在一起形成-C(O)NR³-。

在另一個實施例中，式(I)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中Y為CR³。

在另一個實施例中，式(I)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中X及Z為N且Y為CR³。

在另一個實施例中，式(I)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中X及Z為N且Y為CH。

在另一個實施例中，式(I)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR

激酶抑制劑，其中X及Z為CH且Y為N。

在另一個實施例中，式(I)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中Y及Z為CH且X為N。

在另一個實施例中，式(I)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中X及Y為CH且Z為N。

在另一個實施例中，式(I)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中R¹為經取代之芳基，諸如經取代之苯基。

在另一個實施例中，式(I)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中R¹為經取代或未經取代之芳基，諸如經取代或未經取代之苯基或經取代或未經取代之萘基。

在另一個實施例中，式(I)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中R¹為經取代或未經取代之雜芳基，諸如經取代或未經取代之喹啉、經取代或未經取代之吡啶、經取代或未經取代之嘧啶、經取代或未經取代之吲哚或經取代或未經取代之噻吩。

在另一個實施例中，式(I)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中R¹為H。

在另一個實施例中，式(I)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中R²為經取代之C₁₋₈烷基。

在另一個實施例中，式(I)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中R²為經以下基團取代之甲基或乙基：經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基或經取代或未經取代之雜環基烷



基。

在另一個實施例中，式(I)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中R²為經取代或未經取代之環烷基或經取代或未經取代之雜環基烷基。

在另一個實施例中，式(I)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中R²為經取代或未經取代之芳基，諸如經取代或未經取代之苯基。

在另一個實施例中，式(I)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中R²為H。

在另一個實施例中，式(I)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中L為一直接鍵。

在另一個實施例中，式(I)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中-A-B-Q-結合在一起形成-C(O)NH-，X及Z為N且Y為CH，R¹為經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基，L為一直接鍵，且R²為經取代或未經取代之C₁₋₈烷基。

在另一個實施例中，式(I)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中-A-B-Q-結合在一起形成-C(O)NH-，X及Z為N且Y為CH，R¹為經取代或未經取代之芳基，L為一直接鍵，且R²為經取代或未經取代之C₁₋₈烷基。

在另一個實施例中，式(I)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中-A-B-Q-結合在一起形成-C(O)NH-，X及Z為N且Y為CH，R¹為經取代或未經取代之芳基，且R²為經一或多個選自以下之取代基取代之C₁₋₈烷基：烷氧基、胺

基、羥基、環烷基或雜環基烷基。

在另一個實施例中，式(I)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中-A-B-Q-結合在一起形成-C(O)NH-，X及Z為N且Y為CH，R¹為經取代或未經取代之芳基，且R²為經取代或未經取代之環烷基或經取代或未經取代之雜環基烷基。

在另一個實施例中，式(I)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中-A-B-Q-結合在一起形成-C(O)NH-，X及Z為N且Y為CH，R¹為經取代之苯基，L為一直接鍵，且R²為經取代之C₁₋₈烷基。

在另一個實施例中，式(I)之TOR激酶抑制劑不包括如下化合物，其中X及Z均為N且Y為CH，-A-B-Q-為-C(O)NH-，L為一直接鍵，R¹為經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基，且R²為經以下基團取代之C₁₋₈烷基：經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基。

在另一個實施例中，式(I)之TOR激酶抑制劑不包括如下化合物，其中X及Z均為N且Y為CH，-A-B-Q-為-C(O)NH-，L為一直接鍵，R¹為苯基、萘基、茚滿基或聯苯基，其每一者可視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：經取代或未經取代之C₁₋₈烷基、經取代或未經取代之C₂₋₈烯基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之環烷基或經取代或未經取代之雜環基烷基。

在另一個實施例中，式(I)之TOR激酶抑制劑不包括如下



化合物，其中X及Z均為N且Y為CH，-A-B-Q-為-C(O)NH-，L為一直接鍵，R¹為苯基、萘基或聯苯基，其每一者可視情況經一或多個各自獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：C₁₋₄烷基、胺基、胺基C₁₋₁₂烷基、鹵素、羥基、羥基C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基C₁₋₄烷基、-CF₃、C₁₋₁₂烷氧基、芳氧基、芳基C₁₋₁₂烷氧基、-CN、-OCF₃、-COR_g、-COOR_g、-CONR_gR_h、-NR_gCOR_h、-SO₂R_g、-SO₃R_g或-SO₂NR_gR_h，其中各R_g及R_h獨立地選自由以下組成之群：氫、C₁₋₄烷基、C₃₋₆環烷基、芳基、芳基C₁₋₆烷基、雜芳基或雜芳基C₁₋₆烷基；或A為具有一個、兩個、三個或四個獨立地選自由N、O及S組成之群之雜原子的5至6員單環雜芳環，彼單環雜芳環可視情況經一或多個各自獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：C₁₋₆烷基、胺基、胺基C₁₋₁₂烷基、鹵素、羥基、羥基C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基C₁₋₄烷基、C₁₋₁₂烷氧基、芳氧基、芳基C₁₋₁₂烷氧基、-CN、-CF₃、-OCF₃、-COR_i、-COOR_i、-CONR_iR_j、-NR_iCOR_j、-NR_iSO₂R_j、-SO₂R_i、-SO₃R_i或-SO₂NR_iR_j，其中各R_i及R_j獨立地選自由以下組成之群：氫、C₁₋₄烷基、C₃₋₆環烷基、芳基、芳基C₁₋₆烷基、雜芳基或雜芳基C₁₋₆烷基；或A為具有一個、兩個、三個或四個選自由N、O及S組成之群雜原子的8至10員雙環雜芳環，且可視情況經一個、兩個或三個各自獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：C₁₋₆烷基、胺基、胺基C₁₋₁₂烷基、鹵素、羥基、羥基C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基C₁₋₄烷基、C₁₋₁₂烷氧基、芳氧基、芳基C₁₋₁₂烷氧基、-CN、-CF₃、-OCF₃

、 $-\text{COR}_k$ 、 $-\text{COOR}_k$ 、 $-\text{CONR}_k\text{R}_1$ 、 $-\text{NR}_k\text{COR}_1$ 、 $-\text{NR}_k\text{SO}_2\text{R}_1$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_k$ 、 $-\text{SO}_3\text{R}_k$ 或 $-\text{SO}_2\text{NR}_k\text{R}_1$ ，其中各 R_k 及 R_1 獨立地選自由以下組成之群：氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、芳基、芳基 C_{1-6} 烷基、雜芳基或雜芳基 C_{1-6} 烷基，且 R^2 為經以下基團取代之 C_{1-8} 烷基：經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基。

在另一個實施例中，式(I)之TOR激酶抑制劑不包括如下化合物，其中X及Y均為N且Z為CH， $-\text{A-B-Q-}$ 為 $-\text{C(O)NH-}$ ，L為一直接鍵， R^1 為經取代或未經取代之苯基或經取代或未經取代之雜芳基，且 R^2 為經取代或未經取代之甲基、未經取代之乙基、未經取代之丙基或乙醯胺。

在另一個實施例中，式(I)之TOR激酶抑制劑不包括如下化合物，其中X及Y均為N且Z為CH， $-\text{A-B-Q-}$ 為 $-\text{C(O)NH-}$ ，L為一直接鍵， R^1 為經取代或未經取代之苯基或經取代或未經取代之雜芳基，且 R^2 為乙醯胺。

在另一個實施例中，式(I)之TOR激酶抑制劑不包括如下化合物，其中X為N且Y及Z均為CH， $-\text{A-B-Q-}$ 為 $-\text{C(O)NH-}$ ，L為一直接鍵， R^1 為($2,5'$ -二-1H-苯并咪唑)-5-甲醯胺，且 R^2 為H。

在另一個實施例中，式(I)之TOR激酶抑制劑不包括如下化合物，其中X及Z中之一者為CH且另一者為N，Y為CH， $-\text{A-B-Q-}$ 為 $-\text{C(O)NH-}$ ，L為一直接鍵， R^1 為未經取代之吡啶，且 R^2 為H、甲基或經取代之乙基。

在另一個實施例中，式(I)之TOR激酶抑制劑不包括如下



化合物，其中X及Z均為N且Y為CH，-A-B-Q-為-C(O)NH-，R¹為H、C₁₋₈烷基、C₂₋₈烯基、芳基或環烷基，且L為NH。

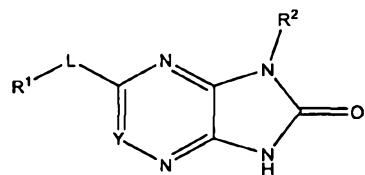
在另一個實施例中，式(I)之TOR激酶抑制劑不包括如下化合物，其中X及Z均為N且Y為CH，-A-B-Q-為-C(O)NR³-，R²為H、經取代或未經取代之C₁₋₈烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之環烷基或經取代或未經取代之雜環基烷基，且L為NH。

在另一個實施例中，式(I)之TOR激酶抑制劑不包括如下化合物，其中R¹為經取代或未經取代之噁唑啶酮。

在另一個實施例中，式(I)之TOR激酶抑制劑不包括以下化合物中之一或多者：1,7-二氫-2-苯基-8H-嘌呤-8-酮、1,2-二氫-3-苯基-6H-咪唑并[4,5-e]-1,2,4-三嗪-6-酮、1,3-二氫-6-(4-吡啶基)-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮、6-(1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基)-1,3-二氫-1-[(1S)-1-苯乙基]-2H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-酮、3-[2,3-二氫-2-側氧基-3-(4-吡啶基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-基]-苯甲醯胺、1-[2-(二甲胺基)乙基]-1,3-二氫-6-(3,4,5-三甲氧基苯基)-2H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-酮、N-[5-(1,1-二甲基乙基)-2-甲氧基苯基]-N'-[4-(1,2,3,4-四氫-2-側氧基吡啶并[2,3-b]吡嗪-7-基)-1-萘基]-脲、N-[4-(2,3-二氫-2-側氧基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-1-萘基]-N'-[5-(1,1-二甲基乙基)-2-甲氧基苯基]-脲、1,3-二氫-5-苯基-2H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-酮、1,3-二氫-5-苯氧基-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮、1,3-二氫-1-甲

基-6-苯基-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮、1,3-二氫-5-(1H-咪唑-1-基)2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮、6-(2,3-二氫-2-側氧基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-8-甲基-2(1H)-喹啉酮及7,8-二氫-8-側氧基-2-苯基-9H-嘌呤-9-乙酸。

在一個實施例中，TOR激酶抑制劑包括具有下式(Ia)之化合物：



(Ia)

及其醫藥學上可接受之鹽、籠形物、溶劑合物、立體異構體、互變異構體及前藥，其中：

L為一直接鍵、NH或O；

Y為N或CR³；

R¹為H、經取代或未經取代之C₁₋₈烷基、經取代或未經取代之C₂₋₈烯基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基或經取代或未經取代之雜環基烷基；

R²為H、經取代或未經取代之C₁₋₈烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基或經取代或未經取代之雜環基烷基；

R³為H、經取代或未經取代之C₁₋₈烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環基烷基、-NHR⁴

或 $-N(R^4)_2$ ；且

R^4 在每次出現時獨立地為經取代或未經取代之 C_{1-8} 烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基或經取代或未經取代之雜環基烷基。

在一個實施例中，式(Ia)之 TOR 激酶抑制劑為彼等 TOR 激酶抑制劑，其中 R^1 為經取代之芳基，諸如經取代之苯基。

在另一個實施例中，式(Ia)之 TOR 激酶抑制劑為彼等 TOR 激酶抑制劑，其中 R^1 為經取代或未經取代之芳基，諸如經取代或未經取代之苯基或經取代或未經取代之萘基。

在另一個實施例中，式(Ia)之 TOR 激酶抑制劑為彼等 TOR 激酶抑制劑，其中 R^1 為經取代或未經取代之雜芳基，諸如經取代或未經取代之喹啉、經取代或未經取代之吡啶、經取代或未經取代之嘧啶、經取代或未經取代之吲哚或經取代或未經取代之噻吩。

在另一個實施例中，式(Ia)之 TOR 激酶抑制劑為彼等 TOR 激酶抑制劑，其中 R^1 為 H。

在另一個實施例中，式(Ia)之 TOR 激酶抑制劑為彼等 TOR 激酶抑制劑，其中 R^2 為經取代之 C_{1-8} 烷基。

在另一個實施例中，式(Ia)之 TOR 激酶抑制劑為彼等 TOR 激酶抑制劑，其中 R^2 為經以下基團取代之甲基或乙基：經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基或經取代或未經取代之雜

環基烷基。

在另一個實施例中，式(Ia)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中R²為經取代或未經取代之環烷基或經取代或未經取代之雜環基烷基。

在另一個實施例中，式(Ia)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中R²為經取代或未經取代之芳基，諸如經取代或未經取代之苯基。

在另一個實施例中，式(Ia)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中R²為H。

在另一個實施例中，式(Ia)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中Y為CH。

在另一個實施例中，式(Ia)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中L為一直接鍵。

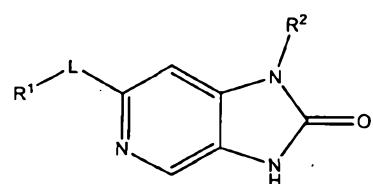
在另一個實施例中，式(Ia)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中R¹為經取代或未經取代之芳基，且R²為未經取代之C₁₋₈烷基。

在另一個實施例中，式(Ia)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中R¹為經取代或未經取代之芳基，且R²為經一或多個選自以下之取代基取代之C₁₋₈烷基：烷氨基、胺基、羥基、環烷基或雜環基烷基。

在另一個實施例中，式(Ia)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中R¹為經取代或未經取代之芳基，且R²為經取代或未經取代之環烷基或經取代或未經取代之雜環基烷基。

在另一個實施例中，式(Ia)之TOR激酶抑制劑不包括如下化合物，其中Y為CH，L為一直接鍵，R¹為經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基，且R²為經以下基團取代之C₁₋₈烷基：經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基。

在一個實施例中，TOR激酶抑制劑包括具有下式(Ib)之化合物：



(Ib)

及其醫藥學上可接受之鹽、籠形物、溶劑合物、立體異構體、互變異構體及前藥，其中：

L為一直接鍵、NH或O；

R¹為H、經取代或未經取代之C₁₋₈烷基、經取代或未經取代之C₂₋₈烯基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基或經取代或未經取代之雜環基烷基；且

R²為H、經取代或未經取代之C₁₋₈烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基或經取代或未經取代之雜環基烷基。

在一個實施例中，式(Ib)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中R¹為經取代之芳基，諸如經取代之苯基。

在另一個實施例中，式(Ib)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中R¹為經取代或未經取代之芳基，諸如經取代或未經取代之苯基或經取代或未經取代之萘基。

在另一個實施例中，式(Ib)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中R¹為經取代或未經取代之雜芳基，諸如經取代或未經取代之喹啉、經取代或未經取代之吡啶、經取代或未經取代之嘧啶、經取代或未經取代之吲哚或經取代或未經取代之噻吩。

在另一個實施例中，式(Ib)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中R¹為H。

在另一個實施例中，式(Ib)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中R²為經取代之C₁₋₈烷基。

在另一個實施例中，式(Ib)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中R²為經以下基團取代之甲基或乙基：經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基或經取代或未經取代之雜環基烷基。

在另一個實施例中，式(Ib)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中R²為經取代或未經取代之環烷基或經取代或未經取代之雜環基烷基。

在另一個實施例中，式(Ib)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中R²為經取代或未經取代之芳基，諸如經取代或未經取代之苯基。

在另一個實施例中，式(Ib)之TOR激酶抑制劑為彼等



TOR激酶抑制劑，其中R²為H。

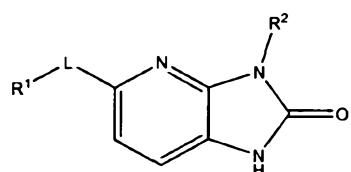
在另一個實施例中，式(Ib)之TOR激酶抑制劑為彼此等TOR激酶抑制劑，其中L為一直接鍵。

在另一個實施例中，式(Ib)之TOR激酶抑制劑為彼此等TOR激酶抑制劑，其中R¹為經取代或未經取代之芳基，且R²為未經取代之C₁₋₈烷基。

在另一個實施例中，式(Ib)之TOR激酶抑制劑為彼此等TOR激酶抑制劑，其中R¹為經取代或未經取代之芳基，且R²為經一或多個選自以下之取代基取代之C₁₋₈烷基：烷氨基、胺基、羥基、環烷基或雜環基烷基。

在另一個實施例中，式(Ib)之TOR激酶抑制劑為彼此等TOR激酶抑制劑，其中R¹為經取代或未經取代之芳基，且R²為經取代或未經取代之環烷基或經取代或未經取代之雜環基烷基。

在一個實施例中，TOR激酶抑制劑包括具有下式(Ic)之化合物：



(Ic)

及其醫藥學上可接受之鹽、籠形物、溶劑合物、立體異構體、互變異構體及前藥，其中：

L為一直接鍵、NH或O；

R¹為H、經取代或未經取代之C₁₋₈烷基、經取代或未經

取代之C₂₋₈烯基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基或經取代或未經取代之雜環基烷基；且

R²為H、經取代或未經取代之C₁₋₈烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基或經取代或未經取代之雜環基烷基。

在一個實施例中，式(Ic)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中R¹為經取代之芳基，諸如經取代之苯基。

在另一個實施例中，式(Ic)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中R¹為經取代或未經取代之芳基，諸如經取代或未經取代之苯基或經取代或未經取代之萘基。

在另一個實施例中，式(Ic)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中R¹為經取代或未經取代之雜芳基，諸如經取代或未經取代之喹啉、經取代或未經取代之吡啶、經取代或未經取代之嘧啶、經取代或未經取代之吲哚或經取代或未經取代之噻吩。

在另一個實施例中，式(Ic)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中R¹為H。

在另一個實施例中，式(Ic)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中R²為經取代之C₁₋₈烷基。

在另一個實施例中，式(Ic)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中R²為經以下基團取代之甲基或乙基：經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳



基、經取代或未經取代之環烷基或經取代或未經取代之雜環基烷基。

在另一個實施例中，式(Ic)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中R²為經取代或未經取代之環烷基或經取代或未經取代之雜環基烷基。

在另一個實施例中，式(Ic)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中R²為經取代或未經取代之芳基，諸如經取代或未經取代之苯基。

在另一個實施例中，式(Ic)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中R²為H。

在另一個實施例中，式(Ic)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中L為一直接鍵。

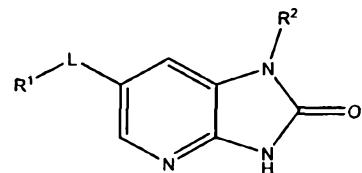
在另一個實施例中，式(Ic)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中R¹為經取代或未經取代之芳基，且R²為未經取代之C₁₋₈烷基。

在另一個實施例中，式(Ic)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中R¹為經取代或未經取代之芳基，且R²為經一或多個選自以下之取代基取代之C₁₋₈烷基：烷氨基、胺基、羥基、環烷基或雜環基烷基。

在另一個實施例中，式(Ic)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中R¹為經取代或未經取代之芳基，且R²為經取代或未經取代之環烷基或經取代或未經取代之雜環基烷基。

在一個實施例中，TOR激酶抑制劑包括具有下式(Id)之

化合物：



(Id)

及其醫藥學上可接受之鹽、籠形物、溶劑合物、立體異構體、互變異構體及前藥，其中：

L 為一直接鍵、 NH 或 O ；

R^1 為 H 、經取代或未經取代之 C_{1-8} 烷基、經取代或未經取代之 C_{2-8} 烯基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基或經取代或未經取代之雜環基烷基；且

R^2 為 H 、經取代或未經取代之 C_{1-8} 烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基或經取代或未經取代之雜環基烷基。

在一個實施例中，式(Id)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中 R^1 為經取代之芳基，諸如經取代之苯基。

在另一個實施例中，式(Id)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中 R^1 為經取代或未經取代之芳基，諸如經取代或未經取代之苯基或經取代或未經取代之萘基。

在另一個實施例中，式(Id)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中 R^1 為經取代或未經取代之雜芳基，諸如經取代或未經取代之喹啉、經取代或未經取代之吡

啶、經取代或未經取代之嘧啶、經取代或未經取代之吲哚或經取代或未經取代之噻吩。

在另一個實施例中，式(Id)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中R¹為H。

在另一個實施例中，式(Id)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中R²為經取代之C₁₋₈烷基。

在另一個實施例中，式(Id)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中R²為經以下基團取代之甲基或乙基：經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基或經取代或未經取代之雜環基烷基。

在另一個實施例中，式(Id)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中R²為經取代或未經取代之環烷基或經取代或未經取代之雜環基烷基。

在另一個實施例中，式(Id)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中R²為經取代或未經取代之芳基，諸如經取代或未經取代之苯基。

在另一個實施例中，式(Id)之雜芳基化合物為彼等雜芳基化合物，其中R²為H。

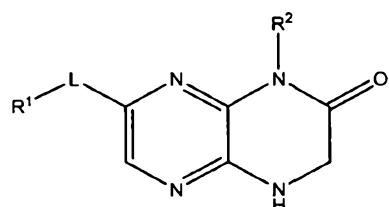
在另一個實施例中，式(Id)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中L為一直接鍵。

在另一個實施例中，式(Id)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中R¹為經取代或未經取代之芳基，且R²為未經取代之C₁₋₈烷基。

在另一個實施例中，式(Id)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中R¹為經取代或未經取代之芳基，且R²為經一或多個選自以下之取代基取代之C₁₋₈烷基：烷氨基、胺基、羥基、環烷基或雜環基烷基。

在另一個實施例中，式(Id)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中R¹為經取代或未經取代之芳基，且R²為經取代或未經取代之環烷基或經取代或未經取代之雜環基烷基。

在一個實施例中，TOR激酶抑制劑包括具有下式(Ie)之化合物：



(Ie)

及其醫藥學上可接受之鹽、籠形物、溶劑合物、立體異構體、互變異構體及前藥，其中：

L為一直接鍵、NH或O；

R¹為H、經取代或未經取代之C₁₋₈烷基、經取代或未經取代之C₂₋₈烯基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基或經取代或未經取代之雜環基烷基；且

R²為H、經取代或未經取代之C₁₋₈烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基或經取代或未經取代之雜環基烷基。

在一個實施例中，式(Ie)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中R¹為經取代之芳基，諸如經取代之苯基。

在另一個實施例中，式(Ie)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中R¹為經取代或未經取代之芳基，諸如經取代或未經取代之苯基或經取代或未經取代之萘基。

在另一個實施例中，式(Ie)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中R¹為經取代或未經取代之雜芳基，諸如經取代或未經取代之喹啉、經取代或未經取代之吡啶、經取代或未經取代之嘧啶、經取代或未經取代之吲哚或經取代或未經取代之噻吩。

在另一個實施例中，式(Ie)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中R¹為H。

在另一個實施例中，式(Ie)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中R²為經取代之C₁₋₈烷基。

在另一個實施例中，式(Ie)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中R²為經以下基團取代之甲基或乙基：經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基或經取代或未經取代之雜環基烷基。

在另一個實施例中，式(Ie)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中R²為經取代或未經取代之環烷基或經取代或未經取代之雜環基烷基。

在另一個實施例中，式(Ie)之TOR激酶抑制劑為彼等

TOR激酶抑制劑，其中R²為經取代或未經取代之芳基，諸如經取代或未經取代之苯基。

在另一個實施例中，式(Ie)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中R²為H。

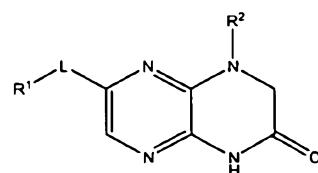
在另一個實施例中，式(Ie)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中L為一直接鍵。

在另一個實施例中，式(Ie)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中R¹為經取代或未經取代之芳基，且R²為未經取代之C₁₋₈烷基。

在另一個實施例中，式(Ie)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中R¹為經取代或未經取代之芳基，且R²為經一或多個選自以下之取代基取代之C₁₋₈烷基：烷氨基、胺基、羥基、環烷基或雜環基烷基。

在另一個實施例中，式(Ie)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中R¹為經取代或未經取代之芳基，且R²為經取代或未經取代之環烷基或經取代或未經取代之雜環基烷基。

在一個實施例中，TOR激酶抑制劑包括具有下式(If)之化合物：



(If)

及其醫藥學上可接受之鹽、籠形物、溶劑合物、立體異

構體、互變異構體及前藥，其中：

L 為一直接鍵、NH或O；

R^1 為H、經取代或未經取代之 C_{1-8} 烷基、經取代或未經取代之 C_{2-8} 烯基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基或經取代或未經取代之雜環基烷基；且

R^2 為H、經取代或未經取代之 C_{1-8} 烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基或經取代或未經取代之雜環基烷基。

在一個實施例中，式(If)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中 R^1 為經取代之芳基，諸如經取代之苯基。

在另一個實施例中，式(If)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中 R^1 為經取代或未經取代之芳基，諸如經取代或未經取代之苯基或經取代或未經取代之萘基。

在另一個實施例中，式(If)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中 R^1 為經取代或未經取代之雜芳基，諸如經取代或未經取代之喹啉、經取代或未經取代之吡啶、經取代或未經取代之嘧啶、經取代或未經取代之吲哚或經取代或未經取代之噻吩。

在另一個實施例中，式(If)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中 R^1 為H。

在另一個實施例中，式(If)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中 R^2 為經取代之 C_{1-8} 烷基。

在另一個實施例中，式(I_f)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中R²為經以下基團取代之甲基或乙基：經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基或經取代或未經取代之雜環基烷基。

在另一個實施例中，式(I_f)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中R²為經取代或未經取代之環烷基或經取代或未經取代之雜環基烷基。

在另一個實施例中，式(I_f)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中R²為經取代或未經取代之芳基，諸如經取代或未經取代之苯基。

在另一個實施例中，式(I_f)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中R²為H。

在另一個實施例中，式(I_f)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中L為一直接鍵。

在另一個實施例中，式(I_f)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中R¹為經取代或未經取代之芳基，且R²為未經取代之C₁₋₈烷基。

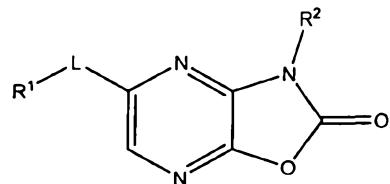
在另一個實施例中，式(I_f)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中R¹為經取代或未經取代之芳基，且R²為經一或多個選自以下之取代基取代之C₁₋₈烷基：烷氨基、胺基、羥基、環烷基或雜環基烷基。

在另一個實施例中，式(I_f)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中R¹為經取代或未經取代之芳基，且



R^2 為經取代或未經取代之環烷基或經取代或未經取代之雜環基烷基。

在一個實施例中，TOR激酶抑制劑包括具有下式(Ig)之化合物：



(Ig)

及其醫藥學上可接受之鹽、籠形物、溶劑合物、立體異構體、互變異構體及前藥，其中：

L 為一直接鍵、NH或O；

R^1 為H、經取代或未經取代之 C_{1-8} 烷基、經取代或未經取代之 C_{2-8} 烯基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基或經取代或未經取代之雜環基烷基；且

R^2 為H、經取代或未經取代之 C_{1-8} 烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基或經取代或未經取代之雜環基烷基。

在一個實施例中，式(Ig)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中 R^1 為經取代之芳基，諸如經取代之苯基。

在另一個實施例中，式(Ig)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中 R^1 為經取代或未經取代之芳基，諸如經取代或未經取代之苯基或經取代或未經取代之萘基。

在另一個實施例中，式(Ig)之 TOR 激酶抑制劑為彼等 TOR 激酶抑制劑，其中 R¹為經取代或未經取代之雜芳基，諸如經取代或未經取代之喹啉、經取代或未經取代之吡啶、經取代或未經取代之嘧啶、經取代或未經取代之吲哚或經取代或未經取代之噻吩。

在另一個實施例中，式(Ig)之 TOR 激酶抑制劑為彼等 TOR 激酶抑制劑，其中 R¹為 H。

在另一個實施例中，式(Ig)之 TOR 激酶抑制劑為彼等 TOR 激酶抑制劑，其中 R²為經取代之 C₁₋₈ 烷基。

在另一個實施例中，式(Ig)之 TOR 激酶抑制劑為彼等 TOR 激酶抑制劑，其中 R²為經以下基團取代之甲基或乙基：經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基或經取代或未經取代之雜環基烷基。

在另一個實施例中，式(Ig)之 TOR 激酶抑制劑為彼等 TOR 激酶抑制劑，其中 R²為經取代或未經取代之環烷基或經取代或未經取代之雜環基烷基。

在另一個實施例中，式(Ig)之 TOR 激酶抑制劑為彼等 TOR 激酶抑制劑，其中 R²為經取代或未經取代之芳基，諸如經取代或未經取代之苯基。

在另一個實施例中，式(Ig)之 TOR 激酶抑制劑為彼等 TOR 激酶抑制劑，其中 R²為 H。

在另一個實施例中，式(Ig)之 TOR 激酶抑制劑為彼等 TOR 激酶抑制劑，其中 L為一直接鍵。



在另一個實施例中，式(Ig)之 TOR 激酶抑制劑為彼等 TOR 激酶抑制劑，其中 R¹為經取代或未經取代之芳基，且 R²為未經取代之 C₁₋₈烷基。

在另一個實施例中，式(Ig)之 TOR 激酶抑制劑為彼等 TOR 激酶抑制劑，其中 R¹為經取代或未經取代之芳基，且 R²為經一或多個選自以下之取代基取代之 C₁₋₈烷基：烷氨基、胺基、羥基、環烷基或雜環基烷基。

在另一個實施例中，式(Ig)之 TOR 激酶抑制劑為彼等 TOR 激酶抑制劑，其中 R¹為經取代或未經取代之芳基，且 R²為經取代或未經取代之環烷基或經取代或未經取代之雜環基烷基。

代表性式(I)之 TOR 激酶抑制劑包括來自表 A 之化合物。

表 A

(S)-1-(1-羥基-3-甲基丁-2-基)-6-苯基-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-6-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

(R)-6-(萘-1-基)-1-(1-苯乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

1-(3-甲氧苯甲基)-6-(4-(甲磺醯基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

(S)-1-(1-苯乙基)-6-(喹啉-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

6-(4-羥苯基)-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-1H-咪唑并

[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

(S)-6-(萘-1-基)-1-(1-苯乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

(S)-1-(1-羟基-3-甲基丁-2-基)-6-(5-异丙基-2-甲氧基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

(R)-1-(1-羟基-3-甲基丁-2-基)-6-苯基-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

(R)-1-(1-苯乙基)-6-(喹啉-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

(S)-1-(1-羟基-3-甲基丁-2-基)-6-(喹啉-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

(R)-1-(1-羟基-3-甲基丁-2-基)-6-(喹啉-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

(R)-1-(1-羟基-3-甲基丁-2-基)-6-(5-异丙基-2-甲氧基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

1-苯甲基-6-(喹啉-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

1-(4-甲氧苯甲基)-6-(喹啉-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

(R)-1-(1-苯乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

(S)-1-(1-苯乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

1-异丙基-6-(5-异丙基-2-甲氧基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

1-环己基-6-(5-异丙基-2-甲氧基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]



吡 喹 -2(3H)- 酮 ；

5-(噻 吡 -5- 基)-1H- 咪 哔 并 [4,5-b] 吡 喹 -2(3H)- 酮 ；

1- 異 丁 基 -6-(5- 異 丙 基 -2- 甲 氧 基 苯 基)-1H- 咪 哔 并 [4,5-b]

吡 喹 -2(3H)- 酮 ；

1-(2- 羥 乙 基)-6-(5- 異 丙 基 -2- 甲 氧 基 苯 基)-1H- 咪 哔 并 [4,5-b] 吡 喹 -2(3H)- 酮 ；

6-(5- 異 丙 基 -2- 甲 氧 基 苟 基)-1-(四 氢 -2H- 味 喹 -4- 基)-1H- 咪 哔 并 [4,5-b] 吡 喹 -2(3H)- 酮 ；

(R)-1-(1- 苟 乙 基)-6-(噻 吡 -5- 基)-1H- 咪 哔 并 [4,5-c] 吡 喹 -2(3H)- 酮 ；

(S)-1-(1- 苟 乙 基)-6-(噻 吡 -5- 基)-1H- 咪 哔 并 [4,5-c] 吡 喹 -2(3H)- 酮 ；

3-(1- 苟 乙 基)-5-(噻 吡 -5- 基)-1H- 咪 哔 并 [4,5-b] 吡 喹 -2(3H)- 酮 ；

(R)-3-(1- 苟 乙 基)-5-(噻 吡 -5- 基)-1H- 咪 哔 并 [4,5-b] 吡 喹 -2(3H)- 酮 ；

(R)-6-(5- 異 丙 基 -2- 甲 氧 基 苟 基)-1-(3- 甲 基 丁 -2- 基)-1H- 咪 哔 并 [4,5-b] 吡 喹 -2(3H)- 酮 ；

(S)-6-(5- 異 丙 基 -2- 甲 氧 基 苟 基)-1-(四 氢 味 喹 -3- 基)-1H- 咪 哔 并 [4,5-b] 吡 喹 -2(3H)- 酮 ；

(S)-6-(5- 異 丙 基 -2- 甲 氧 基 苟 基)-1-(3- 甲 基 丁 -2- 基)-1H- 咪 哔 并 [4,5-b] 吡 喹 -2(3H)- 酮 ；

1- 環 戊 基 -6-(5- 異 丙 基 -2- 甲 氧 基 苟 基)-1H- 咪 哔 并 [4,5-b] 吡 喹 -2(3H)- 酮 ；

(R)-6-(5-異丙基-2-甲氧基苯基)-1-(四氫呋喃-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

1-(環丙基甲基)-6-(5-異丙基-2-甲氧基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

1-(環戊基甲基)-6-(5-異丙基-2-甲氧基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

1-(環己基甲基)-6-(5-異丙基-2-甲氧基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

6-(5-異丙基-2-甲氧基苯基)-1-新戊基-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

1-異丙基-6-(3-異丙基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

1-異丙基-6-(2-甲氧基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

(S)-3-(1-羥基-3-甲基丁-2-基)-5-(5-異丙基-2-甲氧基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮；

(R)-1-(2-羥基-1-苯乙基)-6-(喹啉-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

(S)-1-(2-羥基-1-苯乙基)-6-(喹啉-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

1-(1-苯乙基)-6-(喹啉-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

1-二苯甲基-6-(喹啉-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；



(S)-1-(1-苯基丙基)-6-(喹啉-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

(R)-1-(1-苯基丙基)-6-(喹啉-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

6-(5-異丙基-2-甲氧基苯基)-1-(四氫-2H-哌喃-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

1-(3-甲氧苯甲基)-6-(喹啉-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

(R)-1-甲基-3-(1-苯乙基)-5-(喹啉-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

(S)-1-甲基-3-(1-苯乙基)-5-(喹啉-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

1-(環戊基甲基)-6-(喹啉-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

1-(1-(2-氟苯基)乙基)-6-(喹啉-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

1-(1-(4-氟苯基)乙基)-6-(喹啉-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

1-環戊基-6-(喹啉-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

1-(1-(3-氟苯基)乙基)-6-(喹啉-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

1-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)-6-(喹啉-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

1-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)-6-(喹啉-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

6-(喹啉-5-基)-1-(四氢-2H-哌喃-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

6-(喹啉-5-基)-1-(四氢-2H-哌喃-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

1-((1s,4s)-4-羟基环己基)-6-(喹啉-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

1-((1r,4r)-4-羟基环己基)-6-(喹啉-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

6-(異喹啉-5-基)-1-(1-苯乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

(R)-1-(1-苯乙基)-6-(喹啉-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮；

1-(1-苯乙基)-6-(喹啉-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮；

1-異丙基-6-(喹啉-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

1-(1-(4-氯苯基)乙基)-6-(喹啉-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

1-(1-(4-(甲磺酰基)苯基)乙基)-6-(喹啉-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

1-(1-(吡啶-4-基)乙基)-6-(喹啉-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；



5-甲基-1-((S)-1-苯乙基)-6-(喹啉-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

5-甲基-1-((R)-1-苯乙基)-6-(喹啉-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

1-(1-苯乙基)-6-(喹啉-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

6-(3-氟苯基)-1-(1-苯乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

6-(2-氟苯基)-1-(1-苯乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

1-(1-苯乙基)-6-(喹啉-6-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

1-(哌啶-4基甲基)-6-(喹啉-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

1-(1-(吡啶-2-基)乙基)-6-(喹啉-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

1-(1-(吡啶-3-基)乙基)-6-(喹啉-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

1-((1s,4s)-4-(羟甲基)环己基)-6-(喹啉-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

N-(4-(2-侧氧基-3-(1-苯乙基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)苯基)甲磺酰胺；

6-(3-(甲磺酰基)苯基)-1-(1-苯乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

6-(3-胺基苯基)-1-(1-苯乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

6-(3-(二甲胺基)苯基)-1-(1-苯乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

1-苯基-6-(喹啉-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

1-(1-苯乙基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

N-(3-(2-侧氧基-3-(1-苯乙基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)苯基)甲磺酰胺；

6-(4-(甲磺酰基)苯基)-1-(1-苯乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

3-(1-苯乙基)-5-(喹啉-5-基)噁唑并[5,4-b]吡嗪-2(3H)-酮；

1-(环戊基甲基)-6-(4-羟苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

6-(4-羟苯基)-1-异丙基-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

6-(4-羟苯基)-1-异丁基-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

6-(4-羟苯基)-1-((四氢-2H-哌喃-3-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

1-(环己基甲基)-6-(4-羟苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

5-(3-羟苯基)-3-(2-甲氧基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮；

4-(3-(3-甲氧苯甲基)-2-侧氧基-2,3-二氢噁唑并[5,4-b]吡



嗪-5-基)-N-甲基苯甲醯胺；

1-環戊基-6-(4-羥苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

1-環己基-6-(4-羥苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

4-(3-(環己基甲基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)苯甲醯胺；

4-(3-(環己基甲基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)苯甲酸甲酯；

1-(環己基甲基)-6-(吡啶-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

4-(3-(環己基甲基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-N-甲基苯甲醯胺；

1-(環己基甲基)-6-(4-(羥甲基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

1-(環己基甲基)-6-(吡啶-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

3-(環己基甲基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)苯甲腈；

1-(環己基甲基)-6-(1H-吲哚-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

4-(3-(環己基甲基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-N-異丙基苯甲醯胺；

1-(2-羥乙基)-6-(4-羥苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

1-(環己基甲基)-6-(1H-吲哚-6-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

3-(3-(環己基甲基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)苯甲醯胺；

6-(4-(胺基甲基)苯基)-1-(環己基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

6-(4-羥苯基)-1-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；；

4-(3-(環己基甲基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)苯甲腈；

1-((1s,4s)-4-羥基環己基)-6-(4-羥苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

1-(環己基甲基)-6-(吡啶-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

4-(3-(環己基甲基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-N-乙基苯甲醯胺；

1-(環己基甲基)-6-(4-(2-羥基丙-2-基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

1-(環己基甲基)-6-(4-羥基-2-甲基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

4-(3-(環己基甲基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)苯甲酸；

6-(4-羥苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；



6-(4-羟苯基)-1-(3-甲氧基丙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

6-(4-羟苯基)-4-(3-甲氧苯甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

6-(4-羟苯基)-1-(2-(四氢-2H-哌喃-4-基)乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

6-(4-羟苯基)-1-苯乙基-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

1-((1r,4r)-4-羟基环己基)-6-(4-羟苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

6-(4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(环己基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

1-(环己基甲基)-6-苯基-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

1-(环己基甲基)-6-(1H-吡唑-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

1-(环己基甲基)-6-(1H-吡唑-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

1-(环己基甲基)-6-(1-侧氨基异吲哚啉-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

6-(3-(1H-四唑-5-基)苯基)-1-(环己基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

1-(环己基甲基)-6-(2-侧氨基吲哚啉-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

1-(環己基甲基)-6-(1H-吲唑-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

1-(環己基甲基)-6-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

6-(4-羥苯基)-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

6-(4-羥苯基)-1-(哌啶-4基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

1-(((1r,4r)-4-胺基環己基)甲基)-6-(4-羥苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

1-(環己基甲基)-6-(6-羥基吡啶-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

1-(環己基甲基)-6-(2-甲氧基吡啶-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

4-(3-((1r,4r)-4-羥基環己基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)苯甲醯胺；

2-(4-(3-(環己基甲基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)苯基)乙酸；

2-(4-(3-(環己基甲基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)苯基)乙醯胺；

1-(環己基甲基)-6-(2-側氧基吲哚啉-6-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

4-(3-(環己基甲基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-3-甲基苯甲酸；



N-甲基-4-(2-側氧基-3-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)苯甲醯胺；

4-(2-側氧基-3-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)苯甲醯胺；

7-(4-羥苯基)-1-(3-甲氧苯甲基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

6-(4-(2-羥基丙-2-基)苯基)-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

6-(1H-吲哚-5-基)-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

6-(4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

6-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-1-(環己基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

4-(2-側氧基-3-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)苯甲醯胺；

6-(3-(2H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)-1-(環己基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

6-(4-(1H-咪唑-1-基)苯基)-1-(環己基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

6-(4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-((1r,4r)-4-羥基環己基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

6-(4-(2H-四唑-5-基)苯基)-1-(環己基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

1-(環己基甲基)-6-(2-羥基吡啶-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

6-(4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

6-(4-(1H-咪唑-2-基)苯基)-1-(環己基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

6-(4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-1-(環己基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

6-(4-(2-羥基丙-2-基)苯基)-1-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

1-(環己基甲基)-6-(4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

6-(4-(1H-吡唑-3-基)苯基)-1-(環己基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

6-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-1-(環己基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

6-(4-(5-(胺基甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(環己基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮鹽酸鹽；

1-(環己基甲基)-6-(4-(5-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

6-(4-羥苯基)-1-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

6-(4-羥苯基)-1-((四氫呋喃-2-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；



6-(3-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(環己基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

1-((1r,4r)-4-(羥甲基)環己基)-6-(4-羥苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

6-(4-羥苯基)-1-((1s,4s)-4-甲氧基環己基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

6-(4-羥苯基)-1-((1r,4r)-4-(甲氧基甲基)環己基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

1-(((1r,4r)-4-羥基環己基)甲基)-6-(4-羥苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

6-(4-羥苯基)-1-((四氫呋喃-3-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

1-(((1s,4s)-4-羥基環己基)甲基)-6-(4-羥苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

6-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮鹽酸鹽；

6-(4-(嗎啉基甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

6-(4-羥苯基)-1-(3-(2-側氧基呡咯啶-1-基)丙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

6-(4-羥苯基)-1-(2-嗎啉基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮鹽酸鹽；

1-(環己基甲基)-6-(4-(噁唑-5-基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

6-(2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮鹽酸鹽；

6-(4-(5-(甲氧基甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

1-((1s,4s)-4-(羥甲基)環己基)-6-(4-羥苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

6-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

6-(1H-吡唑-4-基)-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

6-(2-胺基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮二鹽酸鹽；

6-(4-(5-(2-羥基丙-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

6-(4-(5-異丙基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

4-(2-甲氧基-1-(2-嗎啉基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-6-基)苯甲醯胺鹽酸鹽；

4-((1s,4s)-4-羥基環己基)-2-甲氧基-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-6-基)苯甲醯胺；

6-(4-羥苯基)-1-((1s,4s)-4-(甲氧基甲基)環己基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；



6-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-1-((四氢-2H-哌喃-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

1-(2-(2,2-二甲基四氢-2H-哌喃-4-基)乙基)-6-(4-羟苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

6-(4-(1H-咪唑-1-基)苯基)-1-((四氢-2H-哌喃-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

6-(4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

● 6-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)苯基)-1-((四氢-2H-哌喃-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

6-(4-(1H-咪唑-2-基)苯基)-1-((四氢-2H-哌喃-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮鹽酸鹽；

6-(4-(5-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-((四氢-2H-哌喃-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

● 6-(4-(1H-咪唑-5-基)苯基)-1-((四氢-2H-哌喃-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮鹽酸鹽；

● 6-(4-羟苯基)-1-((5-侧氨基吡咯啶-2-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

6-(4-(4,5-二甲基-1H-咪唑-2-基)苯基)-1-((四氢-2H-哌喃-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

6-(4-(1H-1,2,4-三唑-5-基)苯基)-1-(((1s,4s)-4-甲氧基环己基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

6-(4-(1H-1,2,4-三唑-5-基)苯基)-1-(((1r,4r)-4-甲氧基环己基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

6-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

6-(4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(2-(2-側氧基吡咯啶-1-基)乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

6-(4-(5-((二甲胺基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

6-(4-羥苯基)-1-(吡咯啶-2基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮鹽酸鹽；

6-(2-胺基苯并咪唑-5-基)-1-(環己基甲基)-4-咪唑啉并[4,5-b]吡嗪-2-酮二鹽酸鹽；

6-(2-(二甲胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

6-(4-羥苯基)-1-(哌啶-3基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

6-(4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮鹽酸鹽；

1-(環己基甲基)-6-(2-(甲胺基)嘧啶-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

6-(3-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

1-(環己基甲基)-6-(2-(2-甲氧基乙胺基)嘧啶-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

6-(4-(5-((甲胺基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-((四



氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；
 6-(4-(5-側氧基吡咯啶-2-基)苯基)-1-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；
 6-(4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；
 6-(4-(1H-咪唑-2-基)苯基)-1-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；
 6-(4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(2-甲基-2-嗎啉基丙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；
 6-(4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(1-嗎啉基丙-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；
 6-(4-(吡咯啶-2-基)苯基)-1-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；
 6-(4-(5-(胺基甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；
 6-(5-(羥甲基)噻吩-2-基)-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；
 (1r,4r)-4-(6-(4-羥苯基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-1-基)環己甲醯胺；
 (1s,4s)-4-(6-(4-羥苯基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-1-基)環己甲醯胺；
 6-(4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(2-嗎啉基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；
 6-(4-(5-側氧基吡咯啶-3-基)苯基)-1-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)

乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

6-(4-(吡咯啶-3-基)苯基)-1-(2-(四氢-2H-哌喃-4-基)乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

6-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-1-(2-(四氢-2H-哌喃-4-基)乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

6-(3-(羟甲基)噻吩-2-基)-1-((四氢-2H-哌喃-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

6-(5-(2-羟乙基)噻吩-2-基)-1-((四氢-2H-哌喃-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

1-(环己基甲基)-6-(嘧啶-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

6-(6-氟吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-哌喃-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

6-(6-胺基吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-哌喃-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

6-(4-(5-甲基-1H-咪唑-2-基)苯基)-1-((四氢-2H-哌喃-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

6-(4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(2-(2-侧氨基吡咯啶-1-基)乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

6-(6-(甲胺基)吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-哌喃-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

6-(2-胺基嘧啶-5-基)-1-(环己基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

6-(4-(2-羟基丙-2-基)苯基)-1-(((1r,4r)-4-甲氧基环己基)



甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

6-(4-羟苯基)-1-((1-甲基哌啶-3-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

6-(2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(2-(四氢-2H-哌喃-4-基)乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

1-(环己基甲基)-6-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

6-(4-(羟甲基)噻吩-2-基)-1-((四氢-2H-哌喃-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

6-(1H-苯并[d]咪唑-6-基)-1-(((1r,4r)-4-甲氧基环己基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

6-(4-(4,5-二甲基-1H-咪唑-2-基)苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

6-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-哌喃-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

6-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-(四氢-2H-哌喃-4-基)乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

6-(4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(2-吗啉基-2-侧氨基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

6-(4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3-(环己基甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

6-(4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(2-(四氢-2H-哌喃-4-基)乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮；

(R)-6-(4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(1-苯乙基)-1H-咪

唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

(S)-6-(4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(1-苯乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

(1r,4r)-4-(6-(4-(2-羟基丙-2-基)苯基)-2-侧氨基-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-1-基)环己甲酰胺；

6-(3-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-((四氢-2H-哌喃-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

6-(4-(1H-咪唑-2-基)苯基)-1-(2-(四氢-2H-哌喃-4-基)乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

6-(4-(5-(胺基甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(2-(四氢-2H-哌喃-4-基)乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

6-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-1-(2-(四氢-2H-哌喃-4-基)乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

6-(2-胺基嘧啶-5-基)-1-(环己基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

6-(4-羟苯基)-1-((1-甲基哌啶-2-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮盐酸盐；

6-(3-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-((四氢-2H-哌喃-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

1-(环己基甲基)-6-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

6-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-哌喃-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

6-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-(四氢-2H-哌喃-4-



基)乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

6-(4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(2-吗啉基-2-侧氨基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

(R)-6-(4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3-(环己基甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

(R)-6-(4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(1-苯乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

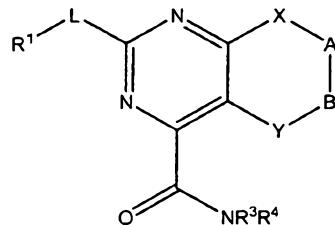
(S)-6-(4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(1-苯乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

(1r,4r)-4-(6-(4-(2-羟基丙-2-基)苯基)-2-侧氨基-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-1-基)环己甲酰胺；及

6-(4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(2-(四氢-2H-哌喃-4-基)乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮，

及其醫藥學上可接受之鹽、籠形物、溶劑合物、立體異構體、互變異構體及前藥。

在一個實施例中，TOR激酶抑制劑包括具有下式(II)之化合物：



(II)

及其醫藥學上可接受之鹽、籠形物、溶劑合物、立體異構體、互變異構體及前藥，其中：

R¹為經取代或未經取代之C₁₋₈烷基、經取代或未經取代

之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基或經取代或未經取代之雜環基烷基；

$-X-A-B-Y-$ 結合在一起形成 $-N(R^2)CH_2C(O)NH-$ 、 $-N(R^2)C(O)CH_2NH-$ 、 $-N(R^2)C(O)NH-$ 、 $-N(R^2)C=N-$ 或 $-C(R^2)=CHNH-$ ；

L 為一直接鍵、NH或O；

R^2 為經取代或未經取代之 C_{1-8} 烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基或經取代或未經取代之雜環基烷基；且

R^3 及 R^4 獨立地為H或 C_{1-8} 烷基。

在一個實施例中，式(II)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中 $-X-A-B-Y-$ 結合在一起形成 $-N(R^2)CH_2C(O)NH-$ 。

在另一個實施例中，式(II)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中 $-X-A-B-Y-$ 結合在一起形成 $-N(R^2)C(O)CH_2NH-$ 。

在另一個實施例中，式(II)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中 $-X-A-B-Y-$ 結合在一起形成 $-N(R^2)C(O)NH-$ 。

在另一個實施例中，式(II)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中 $-X-A-B-Y-$ 結合在一起形成 $-N(R^2)C=N-$ 。

在另一個實施例中，式(II)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中 $-X-A-B-Y-$ 結合在一起形成 $-C(R^2)=CHNH-$ 。



在另一個實施例中，式(II)之 TOR 激酶抑制劑為彼等 TOR 激酶抑制劑，其中 L 為一直接鍵。

在另一個實施例中，式(II)之 TOR 激酶抑制劑為彼等 TOR 激酶抑制劑，其中 R¹ 為經取代之芳基，諸如經取代之苯基。

在另一個實施例中，式(II)之 TOR 激酶抑制劑為彼等 TOR 激酶抑制劑，其中 R¹ 為經取代或未經取代之雜芳基，諸如經取代或未經取代之吡啶、經取代或未經取代之吲哚或經取代或未經取代之喹啉。

在另一個實施例中，式(II)之 TOR 激酶抑制劑為彼等 TOR 激酶抑制劑，其中 R¹ 為經取代或未經取代之環烷基，諸如經取代或未經取代之環戊基。

在另一個實施例中，式(II)之 TOR 激酶抑制劑為彼等 TOR 激酶抑制劑，其中 -X-A-B-Y- 結合在一起形成 -N(R²)C(O)NH-，且 R¹ 為經取代之芳基，諸如苯基。

在另一個實施例中，式(II)之 TOR 激酶抑制劑為彼等 TOR 激酶抑制劑，其中 -X-A-B-Y- 結合在一起形成 -N(R²)C(O)NH-，且 R¹ 為經取代或未經取代之雜芳基，諸如經取代或未經取代之吡啶、經取代或未經取代之吲哚或經取代或未經取代之喹啉。

在另一個實施例中，式(II)之 TOR 激酶抑制劑為彼等 TOR 激酶抑制劑，其中 -X-A-B-Y- 結合在一起形成 -N(R²)C(O)NH-，且 R¹ 為經取代或未經取代之環烷基，諸如經取代或未經取代之環戊基。

在另一個實施例中，式(II)之 TOR 激酶抑制劑為彼等 TOR 激酶抑制劑，其中 R^2 為經取代之 C_{1-8} 烷基，諸如 $-CH_2C_6H_5$ 。

在另一個實施例中，式(II)之 TOR 激酶抑制劑為彼等 TOR 激酶抑制劑，其中 R^2 為未經取代之 C_{1-8} 烷基，諸如未經取代之甲基。

在另一個實施例中，式(II)之 TOR 激酶抑制劑為彼等 TOR 激酶抑制劑，其中 R^2 為經取代或未經取代之芳基，諸如經取代或未經取代之苯基。

在另一個實施例中，式(II)之 TOR 激酶抑制劑為彼等 TOR 激酶抑制劑，其中 R^2 為經取代之芳基，諸如經鹵基、鹵烷基或烷氧基取代之苯基。

在另一個實施例中，式(II)之 TOR 激酶抑制劑為彼等 TOR 激酶抑制劑，其中 R^2 為經取代或未經取代之環烷基，諸如經取代或未經取代之環己基或經取代或未經取代之環庚基。

在另一個實施例中，式(II)之 TOR 激酶抑制劑為彼等 TOR 激酶抑制劑，其中 R^2 為經取代之雜環基烷基，諸如經取代之哌啶。

在另一個實施例中，式(II)之 TOR 激酶抑制劑為彼等 TOR 激酶抑制劑，其中 R^3 及 R^4 為 H。

在另一個實施例中，式(II)之 TOR 激酶抑制劑為彼等 TOR 激酶抑制劑，其中 -X-A-B-Y- 結合在一起形成 $-N(R^2)C(O)NH-$ ，且 R^2 為未經取代之芳基，諸如未經取代之苯基。



在另一個實施例中，式(II)之 TOR 激酶抑制劑為彼等 TOR 激酶抑制劑，其中 -X-A-B-Y- 結合在一起形成 $-N(R^2)C(O)NH-$ ， R^1 為經取代或未經取代之雜芳基，諸如經取代或未經取代之吡啶，且 R^2 為經取代或未經取代之芳基，諸如經取代或未經取代之苯基。

在另一個實施例中，式(II)之 TOR 激酶抑制劑為彼等 TOR 激酶抑制劑，其中 -X-A-B-Y- 結合在一起形成 $-N(R^2)C(O)NH-$ ， R^1 為經取代或未經取代之雜芳基，諸如經取代或未經取代之吡啶， R^2 為經取代或未經取代之芳基，諸如經取代或未經取代之苯基，且 R^3 及 R^4 為 H。

在另一個實施例中，式(II)之 TOR 激酶抑制劑為彼等 TOR 激酶抑制劑，其中 -X-A-B-Y- 結合在一起形成 $-N(R^2)C(O)NH-$ ，L 為一直接鍵， R^1 為經取代或未經取代之雜芳基，諸如經取代或未經取代之吡啶， R^2 為經取代或未經取代之芳基，諸如經取代或未經取代之苯基，且 R^3 及 R^4 為 H。

在另一個實施例中，式(II)之 TOR 激酶抑制劑為彼等 TOR 激酶抑制劑，其中 -X-A-B-Y- 結合在一起形成 $-N(R^2)C(O)NH-$ ， R^1 為經取代或未經取代之芳基，諸如經取代或未經取代之苯基，且 R^2 為經取代或未經取代之芳基，諸如經取代或未經取代之苯基。

在另一個實施例中，式(II)之 TOR 激酶抑制劑為彼等 TOR 激酶抑制劑，其中 -X-A-B-Y- 結合在一起形成 $-N(R^2)C(O)NH-$ ， R^1 為經取代或未經取代之芳基，諸如經

取代或未經取代之苯基，R²為經取代或未經取代之芳基，諸如經取代或未經取代之苯基，且R³及R⁴為H。

在另一個實施例中，式(II)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中-X-A-B-Y-結合在一起形成-N(R²)C(O)NH-，L為一直接鍵，R¹為經取代或未經取代之芳基，諸如經取代或未經取代之苯基，R²為經取代或未經取代之芳基，諸如經取代或未經取代之苯基，且R³及R⁴為H。

在另一個實施例中，式(II)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中-X-A-B-Y-結合在一起形成-N(R²)C(O)NH-，R¹為經取代或未經取代之雜芳基，L為一直接鍵，且R²為經取代或未經取代之C₁₋₈烷基或經取代或未經取代之環烷基。

在另一個實施例中，式(II)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中-X-A-B-Y-結合在一起形成-N(R²)C(O)NH-，R¹為經取代或未經取代之芳基，L為一直接鍵，且R²為經取代或未經取代之C₁₋₈烷基或經取代或未經取代之環烷基。

在另一個實施例中，式(II)之TOR激酶抑制劑不包括8,9-二氳-8-側氧基-9-苯基-2-(3-吡啶基)-7H-嘌呤-6-甲醯胺、8,9-二氳-8-側氧基-9-苯基-2-(3-吡啶基)-7H-嘌呤-6-甲醯胺、8,9-二氳-8-側氧基-9-苯基-2-(3-吡啶基)-7H-嘌呤-6-甲醯胺、2-(4-氯基苯基)-8-側氧基-9-苯基-8,9-二氳-7H-嘌呤-6-甲醯胺、2-(4-硝基苯基)-8-側氧基-9-苯基-8,9-二氳-7H-



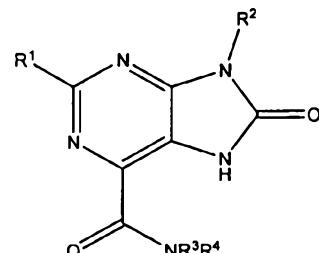
嘌呤-6-甲醯胺、9-苯甲基-2-(4-甲氧基苯基)-8-側氧基-8,9-二氳-7H-嘌呤-6-甲醯胺、2-甲基-8-側氧基-9-苯基-8,9-二氳-7H-嘌呤-6-甲醯胺、9-苯甲基-9H-嘌呤-2,6-二甲醯胺、9-[2,3-雙[(苯甲醯氧基)甲基]環丁基]-2-甲基-9H-嘌呤-6-甲醯胺、9-苯甲基-2-甲基-9H-嘌呤-6-甲醯胺、9-(2-羥乙基)-2-甲基-9H-嘌呤-6-甲醯胺、9-(2-羥乙基)-2-(三氟甲基)-9H-嘌呤-6-甲醯胺、9-(2-羥乙基)-2-(丙-1-烯基)-9H-嘌呤-6-甲醯胺、9-(2-羥乙基)-2-苯基-9H-嘌呤-6-甲醯胺、9-(3-羥丙基)-2-甲基-9H-嘌呤-6-甲醯胺、9-(3-羥丙基)-2-(三氟甲基)-9H-嘌呤-6-甲醯胺、2-甲基-9-苯甲基-9H-嘌呤-6-甲醯胺或2-甲基-9- β -D-呋喃核糖基-9H-嘌呤-6-甲醯胺。

在另一個實施例中，式(II)之TOR激酶抑制劑不包括如下化合物，其中R²為經取代之呋喃糖苷。

在另一個實施例中，式(II)之TOR激酶抑制劑不包括如下化合物，其中R²為經取代或未經取代之呋喃糖苷。

在另一個實施例中，式(II)之TOR激酶抑制劑不包括(2'R)-2'-去氳-2'-氟-2'-C-甲基核苷。

在一個實施例中，TOR激酶抑制劑包括具有下式(IIa)之化合物：



(IIa)

及其醫藥學上可接受之鹽、籠形物、溶劑合物、立體異構體、互變異構體及前藥，其中：

R^1 為經取代或未經取代之C₁₋₈烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基或經取代或未經取代之雜環基烷基；

R^2 為經取代或未經取代之C₁₋₈烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基或經取代或未經取代之雜環基烷基；且

R^3 及 R^4 獨立地為H或C₁₋₈烷基。

在一個實施例中，式(IIa)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中 R^1 為經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基，諸如經取代之苯基。

在另一個實施例中，式(IIa)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中 R^1 為經取代或未經取代之雜芳基，諸如經取代或未經取代之吡啶、經取代或未經取代之吲哚或經取代或未經取代之喹啉。

在另一個實施例中，式(IIa)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中 R^1 為經取代或未經取代之環烷基，諸如經取代或未經取代之環戊基。

在另一個實施例中，式(IIa)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中 R^2 為經取代之C₁₋₈烷基，諸如-CH₂C₆H₅。

在另一個實施例中，式(IIa)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中 R^2 為未經取代之C₁₋₈烷基，諸如未經取代之甲基。



在另一個實施例中，式(IIa)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中R²為經取代或未經取代之芳基，諸如經取代或未經取代之苯基。

在另一個實施例中，式(IIa)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中R²為經取代之芳基，諸如經鹵基、鹵烷基或烷氧基取代之苯基。

在另一個實施例中，式(IIa)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中R²為經取代或未經取代之環烷基，諸如經取代或未經取代之環己基或經取代或未經取代之環庚基。

在另一個實施例中，式(IIa)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中R²為經取代之雜環基烷基，諸如經取代之哌啶。

在另一個實施例中，式(IIa)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中R³及R⁴為H。

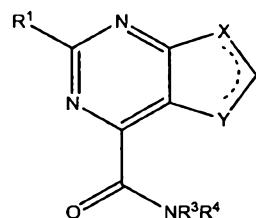
在另一個實施例中，式(IIa)之TOR激酶抑制劑不包括8,9-二氫-8-側氧基-9-苯基-2-(3-吡啶基)-7H-嘌呤-6-甲醯胺、8,9-二氫-8-側氧基-9-苯基-2-(3-吡啶基)-7H-嘌呤-6-甲醯胺、8,9-二氫-8-側氧基-9-苯基-2-(3-吡啶基)-7H-嘌呤-6-甲醯胺、2-(4-氟基苯基)-8-側氧基-9-苯基-8,9-二氫-7H-嘌呤-6-甲醯胺、2-(4-硝基苯基)-8-側氧基-9-苯基-8,9-二氫-7H-嘌呤-6-甲醯胺、9-苯甲基-2-(4-甲氧基苯基)-8-側氧基-8,9-二氫-7H-嘌呤-6-甲醯胺、9-苯甲基-9H-嘌呤-2,6-二甲醯胺或2-甲基-8-側氧基-9-苯基-8,9-二氫-7H-嘌呤-6-甲醯胺。

在另一個實施例中，式(IIa)之TOR激酶抑制劑不包括如下化合物，其中R²為經取代之呋喃糖苷。

在另一個實施例中，式(IIa)之TOR激酶抑制劑不包括如下化合物，其中R²為經取代或未經取代之呋喃糖苷。

在另一個實施例中，式(IIa)之TOR激酶抑制劑不包括(2'R)-2'-去氧-2'-氟-2'-C-甲基核苷。

在一個實施例中，TOR激酶抑制劑包括具有下式(IIb)之化合物：



(IIb)

及其醫藥學上可接受之鹽、籠形物、溶劑合物、立體異構體、互變異構體及前藥，其中：

$-X\text{---}Y-$ 為 $-\text{C}(\text{R}^2)=\text{CH}-\text{NH}-$ 或 $-\text{N}(\text{R}^2)-\text{CH}=\text{N}-$ ；

R¹為經取代或未經取代之C₁₋₈烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基或經取代或未經取代之雜環基烷基；

R²為經取代或未經取代之C₁₋₈烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基或經取代或未經取代之雜環基烷基；且

R³及R⁴獨立地為H或C₁₋₈烷基。

在一個實施例中，式(IIb)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中R¹為經取代之芳基，諸如經取代之苯

基。

在另一個實施例中，式(IIB)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中R¹為經取代或未經取代之雜芳基，諸如經取代或未經取代之吡啶、經取代或未經取代之吲哚或經取代或未經取代之喹啉。

在另一個實施例中，式(IIB)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中R¹為經取代或未經取代之環烷基，諸如經取代或未經取代之環戊基。

在另一個實施例中，式(IIB)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中R²為經取代之C₁₋₈烷基，諸如-CH₂C₆H₅。

在另一個實施例中，式(IIB)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中R²為未經取代之C₁₋₈烷基，諸如未經取代之甲基。

在另一個實施例中，式(IIB)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中R²為經取代或未經取代之芳基，諸如經取代或未經取代之苯基。

在另一個實施例中，式(IIB)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中R²為經取代之芳基，諸如經鹵基、鹵烷基或烷氧基取代之苯基。

在另一個實施例中，式(IIB)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中R²為經取代或未經取代之環烷基，諸如經取代或未經取代之環己基或經取代或未經取代之環庚基。

在另一個實施例中，式(IIB)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中R²為經取代之雜環基烷基，諸如經取代之哌啶。

在另一個實施例中，式(IIB)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中R³及R⁴為H。

在另一個實施例中，式(IIB)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中—X $\overset{\text{Y}}{\text{---}}$ 為-C(R²)=CH-NH-，且R²為經取代之芳基，諸如經取代之苯基。

在另一個實施例中，式(IIB)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中—X $\overset{\text{Y}}{\text{---}}$ 為-N(R²)-CH=N-，且R²為經取代之芳基，諸如經取代之苯基。

在另一個實施例中，式(IIB)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中R¹為經取代之芳基，諸如苯基，且R²為經取代之芳基，諸如經取代之苯基。

在另一個實施例中，式(IIB)之TOR激酶抑制劑不包括9-苯甲基-9H-嘌呤-2,6-二甲醯胺、9-[2,3-雙[(苯甲醯氧基)甲基]環丁基]-2-甲基-9H-嘌呤-6-甲醯胺、9-苯甲基-2-甲基-9H-嘌呤-6-甲醯胺、9-(2-羥乙基)-2-甲基-9H-嘌呤-6-甲醯胺、9-(2-羥乙基)-2-(三氟甲基)-9H-嘌呤-6-甲醯胺、9-(2-羥乙基)-2-(丙-1-烯基)-9H-嘌呤-6-甲醯胺、9-(2-羥乙基)-2-苯基-9H-嘌呤-6-甲醯胺、9-(3-羥丙基)-2-甲基-9H-嘌呤-6-甲醯胺、9-(3-羥丙基)-2-(三氟甲基)-9H-嘌呤-6-甲醯胺、9-苯甲基-9H-嘌呤-2,6-二甲醯胺、2-甲基-9-苯甲基-9H-嘌呤-6-甲醯胺或2-甲基-9-β-D-呋喃核糖基-9H-嘌呤-6-甲醯胺。

胺。

在另一個實施例中，式(IIB)之TOR激酶抑制劑不包括如下化合物，其中在 $-X\overset{\text{---}}{\text{C}}\text{---Y}-$ 為 $-\text{N}(\text{R}^2)\text{-CH=N-}$ 時， R^2 為經取代之環丁基。

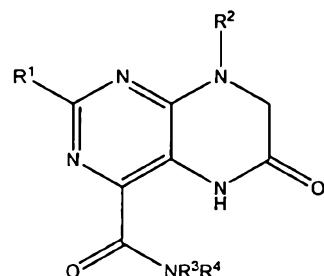
在另一個實施例中，式(IIB)之TOR激酶抑制劑不包括如下化合物，其中在 $-X\overset{\text{---}}{\text{C}}\text{---Y}-$ 為 $-\text{N}(\text{R}^2)\text{-CH=N-}$ 時， R^2 為經取代之呋喃糖苷。

在另一個實施例中，式(IIB)之TOR激酶抑制劑不包括如下化合物，其中在 $-X\overset{\text{---}}{\text{C}}\text{---Y}-$ 為 $-\text{C}(\text{R}^2)=\text{CH-NH-}$ 時， R^2 為經取代之嘧啶。

在另一個實施例中，式(IIB)之TOR激酶抑制劑不包括如下化合物，其中在 $-X\overset{\text{---}}{\text{C}}\text{---Y}-$ 為 $-\text{N}(\text{R}^2)\text{-CH=N-}$ 時， R^2 為經取代之氧雜環丁烷。

在另一個實施例中，式(IIB)之TOR激酶抑制劑不包括如下化合物，其中在 $-X\overset{\text{---}}{\text{C}}\text{---Y}-$ 為 $-\text{N}(\text{R}^2)\text{-CH=N-}$ 時， R^2 為經取代之環戊基或雜環戊基。

在一個實施例中，TOR激酶抑制劑包括具有下式(IIc)之化合物：



(IIc)

及其醫藥學上可接受之鹽、籠形物、溶劑合物、立體異

構體、互變異構體及前藥，其中：

R^1 為經取代或未經取代之C₁₋₈烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基或經取代或未經取代之雜環基烷基；

R^2 為經取代或未經取代之C₁₋₈烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基或經取代或未經取代之雜環基烷基；且

R^3 及 R^4 獨立地為H或C₁₋₈烷基。

在一個實施例中，式(IIC)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中 R^1 為經取代之芳基，諸如經取代之苯基。

在另一個實施例中，式(IIC)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中 R^1 為經取代或未經取代之雜芳基，諸如經取代或未經取代之吡啶、經取代或未經取代之吲哚或經取代或未經取代之喹啉。

在另一個實施例中，式(IIC)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中 R^1 為經取代或未經取代之環烷基，諸如經取代或未經取代之環戊基。

在另一個實施例中，式(IIC)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中 R^2 為經取代之C₁₋₈烷基，諸如-CH₂C₆H₅。

在另一個實施例中，式(IIC)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中 R^2 為未經取代之C₁₋₈烷基，諸如未經取代之甲基。



在另一個實施例中，式(IIC)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中R²為經取代或未經取代之芳基，諸如經取代或未經取代之苯基。

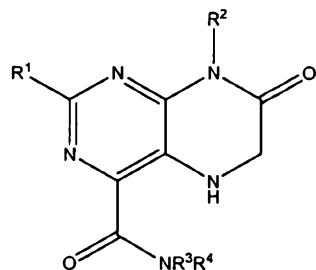
在另一個實施例中，式(IIC)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中R²為經取代之芳基，諸如經鹵基、鹵烷基或烷氧基取代之苯基。

在另一個實施例中，式(IIC)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中R²為經取代或未經取代之環烷基，諸如經取代或未經取代之環己基或經取代或未經取代之環庚基。

在另一個實施例中，式(IIC)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中R²為經取代之雜環基烷基，諸如經取代之哌啶。

在另一個實施例中，式(IIC)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中R³及R⁴為H。

在一個實施例中，TOR激酶抑制劑包括具有下式(Id)之化合物：



(Id)

及其醫藥學上可接受之鹽、籠形物、溶劑合物、立體異構體、互變異構體及前藥，其中：

R^1 為經取代或未經取代之C₁₋₈烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基或經取代或未經取代之雜環基烷基；

R^2 為經取代或未經取代之C₁₋₈烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之環烷基或經取代或未經取代之雜環基烷基；且

R^3 及 R^4 獨立地為H或C₁₋₈烷基。

在一個實施例中，式(IId)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中 R^1 為經取代之芳基，諸如經取代之苯基。

在另一個實施例中，式(IId)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中 R^1 為經取代或未經取代之雜芳基，諸如經取代或未經取代之吡啶、經取代或未經取代之吲哚或經取代或未經取代之喹啉。

在另一個實施例中，式(IId)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中 R^1 為經取代或未經取代之環烷基，諸如經取代或未經取代之環戊基。

在另一個實施例中，式(IId)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中 R^2 為經取代之C₁₋₈烷基，諸如-CH₂C₆H₅。

在另一個實施例中，式(IId)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中 R^2 為未經取代之C₁₋₈烷基，諸如未經取代之甲基。

在另一個實施例中，式(IId)之TOR激酶抑制劑為彼等



TOR激酶抑制劑，其中R²為經取代或未經取代之芳基，諸如經取代或未經取代之苯基。

在另一個實施例中，式(IIId)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中R²為經取代之芳基，諸如經鹵基、鹵烷基或烷氨基取代之苯基。

在另一個實施例中，式(IIId)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中R²為經取代或未經取代之環烷基，諸如經取代或未經取代之環己基或經取代或未經取代之環庚基。

在另一個實施例中，式(IIId)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中R²為經取代之雜環基烷基，諸如經取代之哌啶。

在另一個實施例中，式(IIId)之TOR激酶抑制劑為彼等TOR激酶抑制劑，其中R³及R⁴為H。

代表性式(II)之TOR激酶抑制劑包括來自表B之化合物。

表 B.

9-苯甲基-8-側氧基-2-(吡啶-3-基)-8,9-二氫-7H-嘌呤-6-甲醯胺；

N-甲基-8-側氧基-9-苯基-2-(吡啶-3-基)-8,9-二氫-7H-嘌呤-6-甲醯胺；

8-側氧基-9-苯基-2-(吡啶-2-基)-8,9-二氫-7H-嘌呤-6-甲醯胺；

2-(2-氯吡啶-3-基)-8-側氧基-9-苯基-8,9-二氫-7H-嘌呤-6-甲醯胺；

2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-8-側氧基-9-苯基-8,9-二氫-7H-嘌呤-6-甲醯胺；

N,N-二甲基-8-側氧基-9-苯基-2-(吡啶-3-基)-8,9-二氫-7H-嘌呤-6-甲醯胺；

9-甲基-8-側氧基-2-(吡啶-3-基)-8,9-二氫-7H-嘌呤-6-甲醯胺；

2-(4-羥苯基)-9-(2-甲氧基苯基)-8-側氧基-8,9-二氫-7H-嘌呤-6-甲醯胺；

2-(3-羥苯基)-8-側氧基-9-鄰甲苯基-8,9-二氫-7H-嘌呤-6-甲醯胺；

2-(1H-吲哚-4-基)-9-(2-甲氧基苯基)-8-側氧基-8,9-二氫-7H-嘌呤-6-甲醯胺；

2-(1H-吲哚-6-基)-9-(2-甲氧基苯基)-8-側氧基-8,9-二氫-7H-嘌呤-6-甲醯胺；

2-(3-羥苯基)-9-(4-甲氧基苯基)-8-側氧基-8,9-二氫-7H-嘌呤-6-甲醯胺；

2-(2-羥基吡啶-4-基)-9-(2-甲氧基苯基)-8-側氧基-8,9-二氫-7H-嘌呤-6-甲醯胺；

9-(2-氯苯基)-2-(3-羥苯基)-8-側氧基-8,9-二氫-7H-嘌呤-6-甲醯胺；

9-(2-氟苯基)-2-(3-羥苯基)-8-側氧基-8,9-二氫-7H-嘌呤-6-甲醯胺；

9-(2,6-二氟苯基)-2-(3-羥苯基)-8-側氧基-8,9-二氫-7H-嘌呤-6-甲醯胺；



9-環庚基-8-側氧基-2-(吡啶-3-基)-8,9-二氫-7H-嘌呤-6-甲醯胺；

9-(2-甲氧基苯基)-8-側氧基-2-(喹啉-5-基)-8,9-二氫-7H-嘌呤-6-甲醯胺；

2-環戊基-9-(2-甲氧基苯基)-8-側氧基-8,9-二氫-7H-嘌呤-6-甲醯胺；

9-(2-甲氧基苯基)-8-側氧基-2-(3-(三氟甲基)苯基)-8,9-二氫-7H-嘌呤-6-甲醯胺；

9-(2-甲氧基苯基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-8-側氧基-8,9-二氫-7H-嘌呤-6-甲醯胺；

2-(3-羥苯基)-8-側氧基-9-(4-(三氟甲基)苯基)-8,9-二氫-7H-嘌呤-6-甲醯胺；

9-苯甲基-2-(3-羥苯基)-8-側氧基-8,9-二氫-7H-嘌呤-6-甲醯胺；

2-(3-羥苯基)-8-側氧基-9-(2-(三氟甲氧基)苯基)-8,9-二氫-7H-嘌呤-6-甲醯胺；

9-(2,4-二氯苯基)-2-(3-羥苯基)-8-側氧基-8,9-二氫-7H-嘌呤-6-甲醯胺；

9-(2-甲氧基苯基)-2-(3-硝基苯基)-8-側氧基-8,9-二氫-7H-嘌呤-6-甲醯胺；

2-(3-氯基苯基)-8-側氧基-9-苯基-8,9-二氫-7H-嘌呤-6-甲醯胺；

9-(3-氯苯基)-2-(3-羥苯基)-8-側氧基-8,9-二氫-7H-嘌呤-6-甲醯胺；

9-(2-甲氧基苯基)-8-側氧基-2-(2-(三氟甲基)苯基)-8,9-二氫-7H-嘌呤-6-甲醯胺；

2-(5-氟吡啶-3-基)-9-(2-甲氧基苯基)-8-側氧基-8,9-二氫-7H-嘌呤-6-甲醯胺；

2-(1-苯甲基哌啶-4-基)-9-(2-甲氧基苯基)-8-側氧基-8,9-二氫-7H-嘌呤-6-甲醯胺；

4-(6-胺甲醯基-8-側氧基-2-(吡啶-3-基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)哌啶-1-甲酸苯甲酯；

9-環己基-2-(3-羥苯基)-8-側氧基-8,9-二氫-7H-嘌呤-6-甲醯胺；

9-(2-甲氧基苯基)-8-側氧基-2-(3-(三氟甲氧基)苯基)-8,9-二氫-7H-嘌呤-6-甲醯胺；

9-苯基-2-(吡啶-3-基)-9H-嘌呤-6-甲醯胺；

6-側氧基-8-苯基-2-(吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氫喋啶-4-甲醯胺；

6-側氧基-8-苯基-2-(吡啶-4-基)-5,6,7,8-四氫喋啶-4-甲醯胺；

2-(3-胺基苯基)-9-(2-甲氧基苯基)-8-側氧基-8,9-二氫-7H-嘌呤-6-甲醯胺；

2-(3-羥苯基)-9-(2-甲氧基苯基)-9H-嘌呤-6-甲醯胺；

9-環戊基-2-(3-羥苯基)-8-側氧基-8,9-二氫-7H-嘌呤-6-甲醯胺；

9-第三丁基-2-(3-羥基-苯基)-8-側氧基-8,9-二氫-7H-嘌呤-6-甲醯胺；



[2-(3-羥苯基)-9-(2-甲氧基苯基)-8-側氧基(7-氫嘌呤-6-基)]-N-甲基甲醯胺；

2-苯基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-甲醯胺；

[2-(3-羥苯基)-9-(2-甲氧基苯基)-8-側氧基(7-氫嘌呤-6-基)]-N,N-二甲基甲醯胺；

2-(3-羥基苯胺基)-9-(2-甲氧基苯基)-8-側氧基-8,9-二氫-7H-嘌呤-6-甲醯胺；

2-(4-羥基苯胺基)-9-(2-甲氧基苯基)-8-側氧基-8,9-二氫-7H-嘌呤-6-甲醯胺；

9-(反-4-羥基環己基)-2-(3-羥苯基)-8-側氧基-8,9-二氫-7H-嘌呤-6-甲醯胺；

9-(反-4-羥基環己基)-8-側氧基-2-(吡啶-3-基)-8,9-二氫-7H-嘌呤-6-甲醯胺；

9-(反-4-羥基環己基)-2-(3-羥苯基)-8-側氧基-8,9-二氫-7H-嘌呤-6-甲醯胺；

9-(反-4-羥基環己基)-8-側氧基-2-(吡啶-3-基)-8,9-二氫-7H-嘌呤-6-甲醯胺；

2-(3-羥基苯胺基)-9-(2-甲氧基苯基)-9H-嘌呤-6-甲醯胺；

9-異丙基-2-(3-羥基-苯基)-8-側氧基-8,9-二氫-7H-嘌呤-6-甲醯胺；

4-(6-胺甲醯基-9-(2-甲氧基苯基)-8-側氧基-8,9-二氫-7H-嘌呤-2-基)苯甲酸甲酯；

2-(2-氯-3-羥苯基)-9-(2-甲氧基苯基)-8-側氧基-7-氫嘌

呤-6-甲醯胺；

2-(3-氯基苯基)-9-(2-甲氧基苯基)-8-侧氨基-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺；

2-(2-羟基苯胺基)-9-(2-甲氧基苯基)-8-侧氨基-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺；

2-(3-羟基苯基)-9-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-8-侧氨基-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺；

2-(3-羟基苯基)-8-侧氨基-9-(2-(三氟甲基)苯基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺；

2-(4-氯基-苯基)-9-(2-甲氧基-苯基)-8-侧氨基-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺；

4-[6-胺甲酰基-9-(2-甲氧基-苯基)-8-侧氨基-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基]-苯甲酸；

3-(6-胺甲酰基-9-(2-甲氧基苯基)-8-侧氨基-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)苯甲酸甲酯；

3-(6-胺甲酰基-9-(2-甲氧基苯基)-8-侧氨基-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)苯甲酸；

2-(3-羟基苯基)-9-(2-异丙基苯基)-8-侧氨基-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺；

2-(1H-吲唑-6-基)-9-(2-甲氧基苯基)-8-侧氨基-7-氢嘌呤-6-甲酰胺；

2-(4-胺甲酰基苯基)-9-(2-甲氧基苯基)-8-侧氨基-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺；

9-(2-乙基苯基)-2-(3-羟基苯基)-8-侧氨基-8,9-二氢-7H-嘌



呤-6-甲 鹽 胺 ；

9-(2,5-二氯苯基)-2-(3-羟苯基)-8-側 氧 基 -7- 氢 嘌 吡 -6- 甲
鹽 胺 ；

2-(3-胺 甲 鹽 基 苯 基)-9-(2- 甲 氧 基 苟 基)-8-側 氧 基 -8,9- 二
氳 -7H- 嘌 吡 -6- 甲 鹽 胺 ；

9-(2,6-二氯苯基)-2-(3-羟苯基)-8-側 氧 基 -7- 氢 嘌 吡 -6- 甲
鹽 胺 ；

2-(2-羟苯基)-9-(2- 甲 氧 基 苟 基) 嘌 吡 -6- 甲 鹽 胺 ；

2-(1H-吲 哒 -5- 基)-9-(2- 甲 氧 基 苟 基)-8-側 氧 基 -7- 氢 嘌 吡 -6-
甲 鹽 胺 ；

9-(2,3-二氯苯基)-2-(3-羟苯基)-8-側 氧 基 -7- 氢 嘌 吡 -6- 甲
鹽 胺 ；

2-[4-(羟甲基)苯基]-9-(2- 甲 氧 基 苟 基)-8-側 氧 基 -7- 氢 嘌
呤 -6- 甲 鹽 胺 ；

2-[3-(羟甲基)苯基]-9-(2- 甲 氧 基 苟 基)-8-側 氧 基 -7- 氢 嘌
呤 -6- 甲 鹽 胺 ；

9-(2- 甲 氧 基 苟 基)-8-側 氧 基 -2-(吡 哒 -4- 基)-8,9- 二 氢 -7H-
嘌 吡 -6- 甲 鹽 胺 ；

2-(4-氟 -3- 羟 苟 基)-9-(2- 甲 氧 基 苟 基)-8-側 氧 基 -7- 氢 嘌
呤 -6- 甲 鹽 胺 ；

2-(2-氟 -3- 羟 苟 基)-9-(2- 甲 氧 基 苟 基)-8-側 氧 基 -7- 氢 嘌
呤 -6- 甲 鹽 胺 ；

2-[4-(1-羟基 -異丙基)苯基]-9-(2- 甲 氧 基 苟 基)-8-側 氧 基 -7- 氢
嘌 吡 -6- 甲 鹽 胺 ；

2-[3-(1-羟基-異丙基)苯基]-9-(2-甲氧基苯基)-8-側氧基-7-氫
嘌呤-6-甲醯胺；

9-(2-甲氧基苯基)-2-(2-硝基苯基)-8-側氧基-7-氫嘌呤-6-
甲醯胺；

9-(2-甲氧基苯基)-2-(4-硝基苯基)-8-側氧基-7-氫嘌呤-6-
甲醯胺；

9-(2-甲氧基苯基)-2-(2-硝基苯基)-8-側氧基-7-氫嘌呤-6-
甲醯胺；

9-(2,4-二氟苯基)-2-(3-羟苯基)-8-側氧基-7-氫嘌呤-6-甲
醯胺；

9-(2-甲氧基苯基)-2-{3-[(甲礦醯基)胺基]苯基}-8-側氧
基-7-氫嘌呤-6-甲醯胺；

9-(4-氯-2-氟苯基)-2-(3-羟苯基)-8-側氧基-7-氫嘌呤-6-甲
醯胺；

9-(2-氯苯基)-8-側氧基-2-(3-吡啶基)-7-氫嘌呤-6-甲醯
胺；

8-側氧基-2-(3-吡啶基)-9-[2-(三氟甲基)苯基]-7-氫嘌呤-6-甲
醯胺；

9-(3-氯-2-氟苯基)-2-(3-羟苯基)-8-側氧基-7-氫嘌呤-6-甲
醯胺；

9-(2-氯-3-三氟甲基苯基)-2-(3-羟苯基)-8-側氧基-7-氫嘌
呤-6-甲醯胺；

9-(2,3,4-三氟苯基)-2-(3-羟苯基)-8-側氧基-7-氫嘌呤-6-
甲醯胺；



2-(1H-苯并[d]咪唑-6-基)-9-(2-甲氧基苯基)-8-侧氨基-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺；

2-[3-(乙酰胺基)苯基]-9-(2-甲氧基苯基)-8-侧氨基-7-氢嘌呤-6-甲酰胺；

2-(3-羟苯基)-8-(2-甲氧基苯基)-6-侧氨基-5,6,7,8-四氢嘌啶-4-甲酰胺；

9-(2-甲氧基苯基)-8-侧氨基-2-吡唑-4-基-7-氢嘌呤-6-甲酰胺；

● 9-(2-甲氧基苯基)-8-侧氨基-2-吡唑-3-基-7-氢嘌呤-6-甲酰胺；

9-(4-氨基环己基)-2-(3-羟苯基)-8-侧氨基-7-氢嘌呤-6-甲酰胺；

2-[3-(二氟甲基)苯基]-9-(2-甲氧基苯基)-8-侧氨基-7-氢嘌呤-6-甲酰胺；

● 2-[5-(二氟甲基)-2-氟苯基]-9-(2-甲氧基苯基)-8-侧氨基-7-氢嘌呤-6-甲酰胺；

● 2-(1H-苯并[d]咪唑-4-基)-9-(2-甲氧基苯基)-8-侧氨基-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺；

2-(6-羟基吡啶-3-基)-8-侧氨基-9-(2-(三氟甲基)苯基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺；

2-(1H-苯并[d]咪唑-6-基)-9-(2-氟苯基)-8-侧氨基-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺；

2-苯并咪唑-6-基-8-侧氨基-9-[2-(三氟甲基)苯基]-7-氢嘌呤-6-甲酰胺；

2-(5-氯吡啶-3-基)-8-側氧基-9-(2-(三氟甲基)苯基)-8,9-二氳-7H-嘌呤-6-甲醯胺；

胺基甲酸反-4-(6-胺甲醯基-9-(2-甲氧基苯基)-8-側氧基-8,9-二氳-7H-嘌呤-2-基胺基)環己酯；

(R)-9-(2-甲氧基苯基)-8-側氧基-2-(吡咯啶-3-基胺基)-8,9-二氳-7H-嘌呤-6-甲醯胺；

(S)-9-(2-甲氧基苯基)-8-側氧基-2-(吡咯啶-3-基胺基)-8,9-二氳-7H-嘌呤-6-甲醯胺；

胺基甲酸(順)-4-(6-胺甲醯基-9-(2-甲氧基苯基)-8-側氧基-8,9-二氳-7H-嘌呤-2-基胺基)環己酯；

2-(反-4-羥基環己胺基)-9-(2-甲氧基苯基)-8-側氧基-8,9-二氳-7H-嘌呤-6-甲醯胺；

2-(4-氯吡啶-3-基)-8-側氧基-9-(2-(三氟甲基)苯基)-8,9-二氳-7H-嘌呤-6-甲醯胺；

2-(順-4-羥基環己胺基)-9-(2-甲氧基苯基)-8-側氧基-8,9-二氳-7H-嘌呤-6-甲醯胺；

2-(4-((1H-咪唑-1-基)甲基)苯胺基)-9-(2-甲氧基苯基)-8-側氧基-8,9-二氳-7H-嘌呤-6-甲醯胺；

2-(4-羥基吡啶-3-基)-8-側氧基-9-(2-(三氟甲基)苯基)-8,9-二氳-7H-嘌呤-6-甲醯胺；

(R)-9-(2-甲氧基苯基)-8-側氧基-2-(吡咯啶-2-基甲胺基)-8,9-二氳-7H-嘌呤-6-甲醯胺；

(S)-9-(2-甲氧基苯基)-8-側氧基-2-(吡咯啶-2-基甲胺基)-8,9-二氳-7H-嘌呤-6-甲醯胺；



2-(4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-9-(2-甲氧基苯基)-8-側
氧基-7-氫嘌呤-6-甲醯胺；

2-(2-羥基乙胺基)-9-(2-甲氧基苯基)-8-側氧基-8,9-二氫-7H-
嘌呤-6-甲醯胺；

9-(2-甲氧基苯基)-8-側氧基-2-(2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]
咪唑-6-基)-8,9-二氫-7H-嘌呤-6-甲醯胺；

2-(3-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-9-(2-甲氧基苯基)-8-側
氧基-7-氫嘌呤-6-甲醯胺；

9-(聯苯-2-基)-2-(3-羥苯基)-8-側氧基-8,9-二氫-7H-嘌呤-6-
甲醯胺；

2-(4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-9-(2-氟苯基)-8-側氧基-7-氫
嘌呤-6-甲醯胺；

2-(4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-9-(2-異丙基苯基)-8-側
氧基-8,9-二氫-7H-嘌呤-6-甲醯胺；

9-(2-甲氧基苯基)-2-(2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-8-側
氧基-8,9-二氫-7H-嘌呤-6-甲醯胺；

2-(3-(羥甲基)苯胺基)-9-(2-甲氧基苯基)-8-側氧基-8,9-
二氫-7H-嘌呤-6-甲醯胺；

2-(2-(羥甲基)苯胺基)-9-(2-甲氧基苯基)-8-側氧基-8,9-
二氫-7H-嘌呤-6-甲醯胺；

9-(2-第三丁基苯基)-2-(3-羥苯基)-8-側氧基-8,9-二氫-7H-嘌
呤-6-甲醯胺；

2-(3-羥苯基)-8-側氧基-9-(2-苯氧基苯基)-8,9-二氫-7H-
嘌呤-6-甲醯胺；

2-(1H-苯并[d]咪唑-6-基)-9-(2-異丙基苯基)-8-側氧基-8,9-二
氫-7H-嘌呤-6-甲醯胺；

2-(1H-吲唑-4-基)-9-(2-甲氧基苯基)-8-側氧基-8,9-二氫-7H-
嘌呤-6-甲醯胺；

2-(2-羥基吡啶-3-基)-8-側氧基-9-(2-(三氟甲基)苯基)-8,9-二
氫-7H-嘌呤-6-甲醯胺；

2-(1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-9-(2-甲氧基苯基)-8-側
氧基-8,9-二氫-7H-嘌呤-6-甲醯胺；

2-(4-(1H-咪唑-1-基)苯基)-9-(2-異丙基苯基)-8-側氧基-8,9-
二氫-7H-嘌呤-6-甲醯胺；

9-(2-環己基苯基)-2-(3-羥苯基)-8-側氧基-8,9-二氫-7H-
嘌呤-6-甲醯胺；

2-(4-(1H-咪唑-2-基)苯基)-9-(2-異丙基苯基)-8-側氧基-8,9-
二氫-7H-嘌呤-6-甲醯胺；

2-(1H-苯并[d]咪唑-1-基)-9-(2-甲氧基苯基)-8-側氧基-8,9-二
氫-7H-嘌呤-6-甲醯胺；

2-(1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-9-(2-異丙基苯基)-8-側
氧基-8,9-二氫-7H-嘌呤-6-甲醯胺；

9-(2-異丙基苯基)-8-側氧基-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-
基)-8,9-二氫-7H-嘌呤-6-甲醯胺；

2-(1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-8-側氧基-9-(2-(三氟甲
基)苯基)-8,9-二氫-7H-嘌呤-6-甲醯胺；

9-(2-甲氧基苯基)-2-(2-(甲硫基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-8-側
氧基-8,9-二氫-7H-嘌呤-6-甲醯胺；



2-(1H-吲哚-5-基)-9-(2-異丙基苯基)-8-側氧基-8,9-二氫-7H-嘌呤-6-甲醯胺；

9-(環己基甲基)-2-(3-羥苯基)-8-側氧基-8,9-二氫-7H-嘌呤-6-甲醯胺；

9-(2,3-二氫-1H-茚-1-基)-2-(3-羥苯基)-8-側氧基-8,9-二氫-7H-嘌呤-6-甲醯胺；

2-(3-羥苯基)-9-異丁基-8-側氧基-8,9-二氫-7H-嘌呤-6-甲醯胺；

9-(反-4-甲氧基環己基)-2-(3-羥苯基)-8-側氧基-8,9-二氫-7H-嘌呤-6-甲醯胺；

9-(順-4-甲氧基環己基)-2-(3-羥苯基)-8-側氧基-8,9-二氫-7H-嘌呤-6-甲醯胺；

2-(3-羥苯基)-8-側氧基-9-(5,6,7,8-四氫萘-1-基)-8,9-二氫-7H-嘌呤-6-甲醯胺；

2-(4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-9-環己基-8-側氧基-8,9-二氫-7H-嘌呤-6-甲醯胺；

2-(3-羥苯基)-9-(1H-吲哚-4-基)-8-側氧基-8,9-二氫-7H-嘌呤-6-甲醯胺；

9-(2-氟-3-甲氧基苯基)-2-(3-羥苯基)-8-側氧基-8,9-二氫-7H-嘌呤-6-甲醯胺；

9-(2-氟-5-甲氧基苯基)-2-(3-羥苯基)-8-側氧基-8,9-二氫-7H-嘌呤-6-甲醯胺；

9-環己基-2-(1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-8-側氧基-8,9-二氫-7H-嘌呤-6-甲醯胺；

2-(3-羥苯基)-8-側氧基-9-(四氫-2H-哌喃-4-基)-8,9-二氫-7H-嘌呤-6-甲醯胺；

2-(3-羥苯基)-8-側氧基-9-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-8,9-二氫-7H-嘌呤-6-甲醯胺；

9-(2-環戊基苯基)-2-(3-羥苯基)-8-側氧基-8,9-二氫-7H-嘌呤-6-甲醯胺；

2-(3-羥苯基)-8-側氧基-9-(哌啶-4-基)-8,9-二氫-7H-嘌呤-6-甲醯胺；

9-(2-氟-4-甲氧基苯基)-2-(3-羥苯基)-8-側氧基-8,9-二氫-7H-嘌呤-6-甲醯胺；

2-(1H-苯并[d]咪唑-6-基)-9-環己基-8-側氧基-8,9-二氫-7H-嘌呤-6-甲醯胺；

2-苯并咪唑-6-基-9-(反-4-甲氧基環己基)-8-側氧基-7-氫嘌呤-6-甲醯胺；

2-(4-(胺基甲基)苯基)-9-(2-甲氧基苯基)-8-側氧基-8,9-二氫-7H-嘌呤-6-甲醯胺；

2-(3-羥苯基)-9-(順-4-(甲氧基甲基)環己基)-8-側氧基-8,9-二氫-7H-嘌呤-6-甲醯胺；

9-(反-4-胺基環己基)-2-(3-羥苯基)-8-側氧基-8,9-二氫-7H-嘌呤-6-甲醯胺；

2-(3-羥苯基)-9-(2-異丁基苯基)-8-側氧基-8,9-二氫-7H-嘌呤-6-甲醯胺；

(R)-2-(3-羥苯基)-8-側氧基-9-(四氫呋喃-3-基)-8,9-二氫-7H-嘌呤-6-甲醯胺；



(S)-2-(3-羥苯基)-8-側氧基-9-(四氫呋喃-3-基)-8,9-二氫-7H-嘌呤-6-甲醯胺；

2-(3-(胺基甲基)苯基)-9-(2-甲氧基苯基)-8-側氧基-8,9-二氫-7H-嘌呤-6-甲醯胺；

2-(4-(1H-1,2,3-三唑-5-基)苯基)-9-(2-異丙基苯基)-8-側氧基-8,9-二氫-7H-嘌呤-6-甲醯胺；

2-(4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-9-(順-4-甲氧基環己基)-8-側氧基-8,9-二氫-7H-嘌呤-6-甲醯胺；

2-(1H-苯并[d]咪唑-6-基)-9-(順-4-甲氧基環己基)-8-側氧基-8,9-二氫-7H-嘌呤-6-甲醯胺；

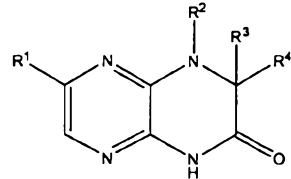
2-(1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-9-(順-4-甲氧基環己基)-8-側氧基-8,9-二氫-7H-嘌呤-6-甲醯胺；

2-(3-羥苯基)-9-((1r,4r)-4-(甲氧基甲基)環己基)-8-側氧基-8,9-二氫-7H-嘌呤-6-甲醯胺；及

9-(2-異丙基苯基)-2-(4-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-8-側氧基-8,9-二氫-7H-嘌呤-6-甲醯胺，

及其醫藥學上可接受之鹽、籠形物、溶劑合物、立體異構體、互變異構體及前藥。

在一個實施例中，TOR激酶抑制劑包括具有下式(III)之化合物：



(III)

及其醫藥學上可接受之鹽、籠形物、溶劑合物、立體異構體、互變異構體及前藥，其中：

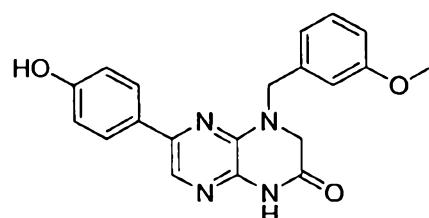
R^1 為經取代或未經取代之C₁₋₈烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環基或經取代或未經取代之雜環基烷基；

R^2 為H、經取代或未經取代之C₁₋₈烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之雜環基烷基、經取代或未經取代之芳烷基或經取代或未經取代之環烷基烷基；

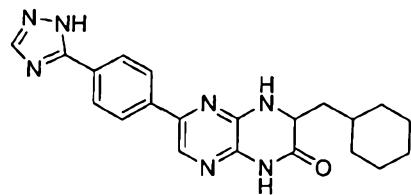
R^3 及 R^4 各自獨立地為H、經取代或未經取代之C₁₋₈烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之雜環基烷基、經取代或未經取代之芳烷基、經取代或未經取代之環烷基烷基，或 R^3 及 R^4 與其所連接之原子一起形成經取代或未經取代之環烷基或經取代或未經取代之雜環基；

或 R^2 與 R^3 及 R^4 中之一者與其所連接之原子一起形成經取代或未經取代之雜環基，

其中在某些實施例中，TOR激酶抑制劑不包括以下描繪之化合物，亦即：

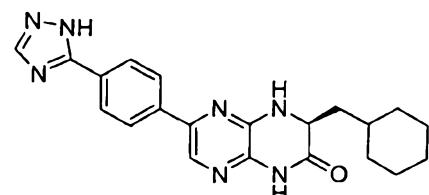


6-(4-羥苯基)-4-(3-甲氧苯甲基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；



6-(4-(1H-1,2,4-三唑-5-基)苯基)-3-(環己基甲基)-3,4-二
氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

或

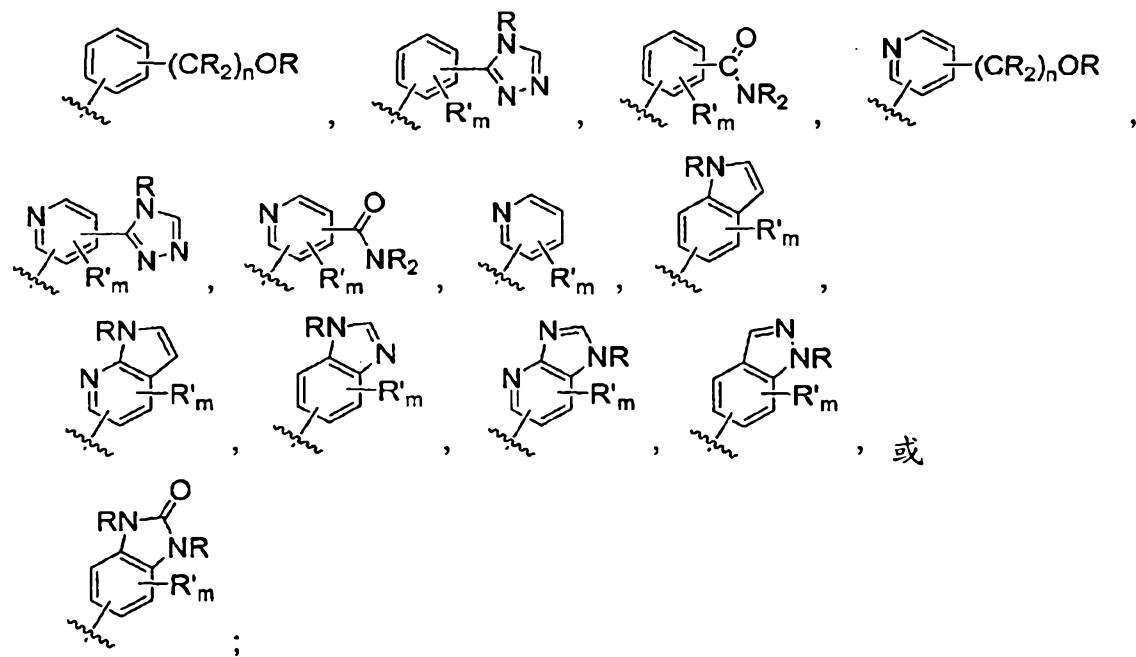


(R)-6-(4-(1H-1,2,4-三唑-5-基)苯基)-3-(環己基甲基)-3,4-
二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮。

在式(III)化合物之某些實施例中，R¹為經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基。在一個實施例中，R¹為苯基、吡啶基、嘧啶基、苯并咪唑基、吲哚基、吲唑基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶基或吡唑基，其各視情況經取代。在一些實施例中，R¹為經一或多個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代的苯基：經取代或未經取代之C₁₋₈烷基(例如甲基)、經取代或未經取代之雜環基(例如經取代或未經取代之三唑基或吡唑基)、鹵素(例如氟)、胺基羧基、氰基、羥烷基(例如羥丙基)及羥基。在其他實施例中，R¹為經一或多個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代的吡啶基：經取代或未經取代之C₁₋₈烷基、經取代或未經取代之雜環基(例如

經取代或未經取代之三唑基)、鹵素、胺基羧基、氰基、羥烷基、-OR及-NR₂，其中各R獨立地為H或經取代或未經取代之C₁₋₄烷基。在又其他實施例中，R¹為1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基或苯并咪唑基，其各視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：經取代或未經取代之C₁₋₈烷基及-NR₂，其中各R獨立地為H或經取代或未經取代之C₁₋₄烷基。

在式(III)化合物之些實施例中，R¹為

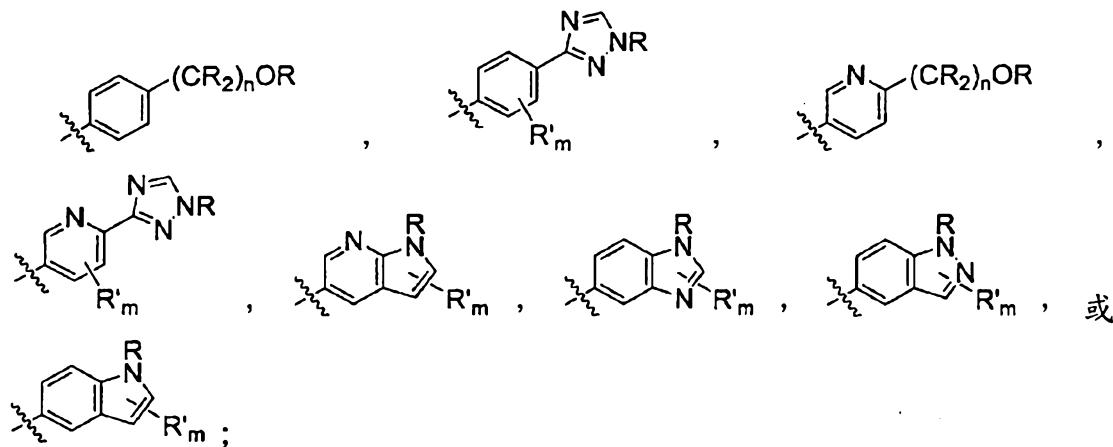


其中R在每次出現時獨立地為H或經取代或未經取代之C₁₋₄烷基(例如甲基)；R'在每次出現時獨立地為經取代或未經取代之C₁₋₄烷基、鹵素(例如氯)、氰基、-OR或-NR₂；m為0-3；且n為0-3。熟習此項技術者應瞭解，取代基R'中任一者可連接至稠合環系統中之環中之任一者中之任何適合原子。熟習此項技術者亦應瞭解，R¹之連接鍵(由二等分



波形線表示)可連接至稠合環系統中之環中任一者中之任何原子。

在式(III)化合物之些實施例中， R^1 為

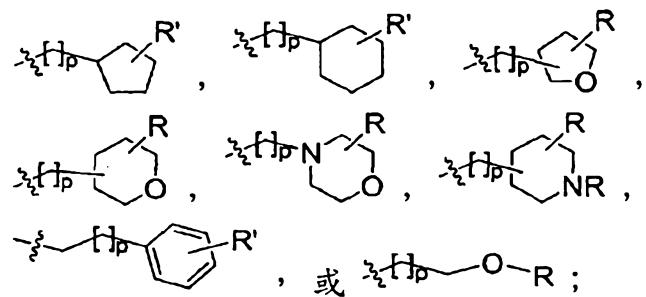


其中R在每次出現時獨立地為H或經取代或未經取代之C₁₋₄烷基；R'在每次出現時獨立地為經取代或未經取代之C₁₋₄烷基、鹵素、氟基、-OR或-NR₂；m為0-3；且n為0-3。

在式(III)化合物之些實施例中， R^2 為H、經取代或未經取代之C₁₋₈烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之C₁₋₄烷基-雜環基、經取代或未經取代之C₁₋₄烷基-芳基或經取代或未經取代之C₁₋₄烷基-環烷基。舉例而言， R^2 為H、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、環戊基、環己基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、(C₁₋₄烷基)-苯基、(C₁₋₄烷基)-環丙基、(C₁₋₄烷基)-環丁基、(C₁₋₄烷基)-環戊基、(C₁₋₄烷基)-環己基、(C₁₋₄烷基)-吡咯啶基、(C₁₋₄烷基)-哌啶基、(C₁₋₄烷基)-哌嗪基、

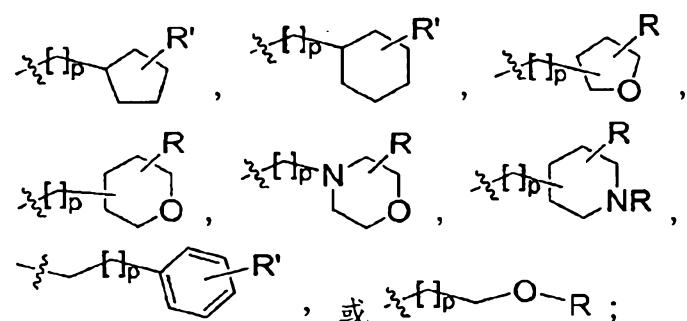
(C₁₋₄烷基)-嗎啉基、(C₁₋₄烷基)-四氫呋喃基或(C₁₋₄烷基)-四氫哌喃基，其各視情況經取代。

在其他實施例中，R²為H、C₁₋₄烷基、(C₁₋₄烷基)(OR)，



其中R在每次出現時獨立地為H或經取代或未經取代之C₁₋₄烷基(例如甲基)；R'在每次出現時獨立地為H、-OR、氰基或經取代或未經取代之C₁₋₄烷基(例如甲基)；且p為0-3。

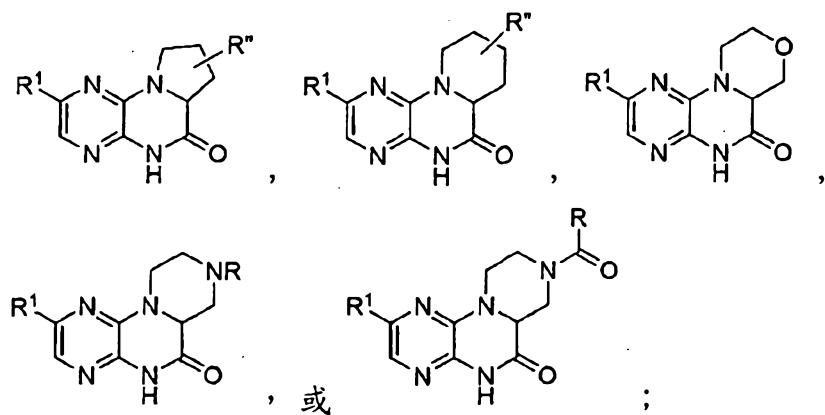
在一些該等實施例中，R²為H、C₁₋₄烷基、(C₁₋₄烷基)(OR)，



其中R在每次出現時獨立地為H或經取代或未經取代之C₁₋₂烷基；R'在每次出現時獨立地為H、-OR、氰基或經取代或未經取代之C₁₋₂烷基；且p為0-1。

在式(III)化合物之某些其他實施例中，R²與R³及R⁴中之一者與其所連接之原子一起形成經取代或未經取代之雜環

基。舉例而言，在一些實施例中，式(III)化合物為



其中R在每次出現時獨立地為H或經取代或未經取代之C₁₋₄烷基；R''為H、OR或經取代或未經取代之C₁₋₄烷基；且R¹如本文中所定義。

在式(III)化合物之些實施例中，R³及R⁴均為H。在其他實施例中，R³及R⁴中之一者為H且另一者不為H。在又其他實施例中，R³及R⁴中之一者為C₁₋₄烷基(例如甲基)且另一者為H。在又其他實施例中，R³及R⁴兩者均為C₁₋₄烷基(例如甲基)。

在上文所述之些該等實施例中，R¹為經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基。舉例而言，R¹為苯基、吡啶基、嘧啶基、苯并咪唑基、吲哚基、吲唑基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶基或吡唑基，其各視情況經取代。在一些實施例中，R¹為經一或多個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代的苯基：經取代或未經取代之C₁₋₈烷基、經取代或未經取代之雜環基、鹵素、胺基羧基、氰基、羥烷基及羥基。在其他

實施例中， R^1 為經一或多個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代的吡啶基：氰基、經取代或未經取代之C₁₋₈烷基、經取代或未經取代之雜環基、羥烷基、鹵素、胺基羧基、-OR及-NR₂，其中各R獨立地為H或經取代或未經取代之C₁₋₄烷基。在其他實施例中， R^1 為1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基或苯并咪唑基，其視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：經取代或未經取代之C₁₋₈烷基及-NR₂，其中R獨立地為H或經取代或未經取代之C₁₋₄烷基。

在某些實施例中，式(III)化合物具有本文中闡述之R¹基團及本文中闡述之R²基團。

在式(III)化合物之某些實施例中，10 μM濃度下之化合物抑制mTOR、DNA-PK或PI3K或其組合至少約50%。式(III)化合物可於任何適合分析系統中經展示為上述激酶抑制劑。

代表性式(III)之TOR激酶抑制劑包括來自表C之化合物。

表 C.

6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-4-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

6-(4-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

6-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-4-((反-4-甲氧基環己基)甲基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

6-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-4-((順-4-甲



氧基環己基)甲基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；
 6-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-4-((反-4-甲氧基環己基)甲基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；
 6-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-4-((反-4-羥基環己基)甲基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；
 6-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-4-((順-4-甲氧基環己基)甲基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；
 6-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-4-((反-4-羥基環己基)甲基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；
 6-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-4-((順-4-羥基環己基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；
 6-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-4-((順-4-羥基環己基)甲基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；
 6-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-4-((反-4-甲氧基環己基)甲基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；
 6-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-4-((反-4-甲氧基環己基)甲基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；
 6-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-4-((反-4-羥基環己基)甲基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；
 6-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-4-((順-4-羥基環己基)甲基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；
 6-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-4-((順-4-甲氧基環己基)甲基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；
 6-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-4-((2-甲氧基乙基)-3,4-

二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

6-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-4-異丙基-3,4-二氫
吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

6-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-4-(順-4-羥
基環己基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

6-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-4-(順-4-甲
氧基環己基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

6-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-4-(2-甲氧
基乙基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

6-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-4-(四氫-2H-哌喃-4-基)-
3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

6-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-4-乙基-3,4-二氫
吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

6-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-4-(反-4-羥
基環己基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

6-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-4-(四氫-2H-哌
喃-4-基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

6-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-4-異丙基-3,4-二
氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

4-乙基-6-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,4-
二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

6-(3-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-4-(四氫-2H-哌
喃-4-基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

6-(3-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-4-(順-4-甲



氧基環己基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

6-(3-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-4-(反-4-甲氧基環己基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

4-(2-甲氧基乙基)-6-(4-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

6-(3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)苯基)-4-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

5-(8-(2-甲氧基乙基)-6-側氧基-5,6,7,8-四氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2-基)-4-甲基吡啶甲醯胺；

3-(6-側氧基-8-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-5,6,7,8-四氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2-基)苯甲醯胺；

3-(6-側氧基-8-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-5,6,7,8-四氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2-基)苯甲腈；

5-(8-(反-4-甲氧基環己基)-6-側氧基-5,6,7,8-四氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2-基)-4-甲基吡啶甲醯胺；

6-(1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-4-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

6-(1H-吲唑-6-基)-4-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

4-((1R,3S)-3-甲氧基環戊基)-6-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

4-((1S,3R)-3-甲氧基環戊基)-6-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-

酮；

4-((1R,3R)-3-甲氧基环戊基)-6-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

4-((1S,3S)-3-甲氧基环戊基)-6-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

4-乙基-6-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-4-(2-(四氢-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

6-(1H-吲哚-6-基)-4-(2-(四氢-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

6-(1H-吲哚-5-基)-4-(2-(四氢-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

4-(((1R,3S)-3-甲氧基环戊基)甲基)-6-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

4-(((1S,3R)-3-甲氧基环戊基)甲基)-6-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

6-(3-氟-2-甲基-4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-4-(2-(四氢-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

6-(3-氟-2-甲基-4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-4-(2-甲氧

基乙基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

3,3-二甲基-6-(4-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

6-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-3-基)-4-((1R,3S)-3-甲氧基環戊基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

6-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-3-基)-4-((1S,3R)-3-甲氧基環戊基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

6-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-3-基)-4-(((1S,3S)-3-甲氧基環戊基)甲基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

6-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-3-基)-4-(((1R,3R)-3-甲氧基環戊基)甲基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

6-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-3-基)-4-((1S,3S)-3-甲氧基環戊基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

6-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-3-基)-4-((1R,3R)-3-甲氧基環戊基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

6-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-3-基)-4-(((1R,3S)-3-甲氧基環戊基)甲基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

6-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-3-基)-4-(((1S,3R)-3-甲氧基環戊基)甲基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

6-(3-氟-4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-4-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

6-(3-氟-4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-4-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

7'-(2-甲基-4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1'-((四氢-2H-哌喃-4-基)甲基)-1'H-螺[環戊-1,2'-吡嗪并[2,3-b]吡嗪]-3'(4'H)-酮；

7'-(2-甲基-4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1'-((四氢-2H-哌喃-4-基)甲基)-1'H-螺[環丁-1,2'-吡嗪并[2,3-b]吡嗪]-3'(4'H)-酮；

4-(環丙基甲基)-6-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

7'-(2-甲基-4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1'H-螺[環戊-1,2'-吡嗪并[2,3-b]吡嗪]-3'(4'H)-酮；

7'-(2-甲基-4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1'H-螺[環丁-1,2'-吡嗪并[2,3-b]吡嗪]-3'(4'H)-酮；

7'-(2-甲基-4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1'H-螺[環丙-1,2'-吡嗪并[2,3-b]吡嗪]-3'(4'H)-酮；

(R)-6-(4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-4-((四氢呋喃-2-基)甲基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

(S)-6-(4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-4-((四氢呋喃-2-基)甲基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

6-(1H-吲唑-5-基)-4-(2-(四氢-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

4-(6-側氧基-8-(2-(四氢-2H-哌喃-4-基)乙基)-5,6,7,8-四氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2-基)苯甲醯胺；

4-(2-甲氧基乙基)-3,3-二甲基-6-(2-甲基-4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；



4-乙基-3,3-二甲基-6-(2-甲基-4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

6-(2-甲基-4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

3,3-二甲基-6-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-4-((四氢-2H-哌喃-4-基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

(R)-6-(6-(1-羟乙基)吡啶-3-基)-4-(2-(四氢-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

3,3-二甲基-6-(2-甲基-4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-4-((四氢-2H-哌喃-4-基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

6-(6-(2-羟基丙-2-基)-4-甲基吡啶-3-基)-4-(反-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

6-(6-(2-羟基丙-2-基)-4-甲基吡啶-3-基)-4-((四氢-2H-哌喃-4-基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

3,3-二甲基-6-(2-甲基-4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

3,3-二甲基-6-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-4-(2-(四氢-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

6-(6-(2-羟基丙-2-基)-2-甲基吡啶-3-基)-4-((四氢-2H-哌喃-4-基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

6-(6-(2-羟基丙-2-基)-2-甲基吡啶-3-基)-4-(反-4-甲氧基

環己基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

(S)-6-(6-(1-羥乙基)吡啶-3-基)-4-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

3,3-二甲基-6-(2-甲基-4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-4-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

6-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-3-基)-3,3-二甲基-4-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

6-(4-(2-羥基丙-2-基)苯基)-4-(反-4-甲氧基環己基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

6-(4-(2-羥基丙-2-基)苯基)-4-((反-4-甲氧基環己基)甲基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

4-(順-4-甲氧基環己基)-6-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

4-(反-4-甲氧基環己基)-6-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

6-(4-(2-羥基丙-2-基)苯基)-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

4-(2-甲氧基乙基)-6-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

9-(6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)-3-吡啶基)-6,11,4a-三氫嗎啉并[4,3-e]吡嗪并[2,3-b]吡嗪-5-酮；

6-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；



5-(8-(順-4-甲基環己基)-6-側氨基-5,6,7,8-四氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2-基)-6-甲基-2-氨基吡啶；

6-(6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-4-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

9-(4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲基苯基)-3-(2-甲基乙醣基)-6,11,4a-三氫哌嗪并[1,2-e]吡嗪并[2,3-b]吡嗪-5-酮；

9-(4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲基苯基)-6,11,4a-三氫哌嗪并[1,2-e]吡嗪并[2,3-b]吡嗪-5-酮；

9-(4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲基苯基)-3-(2-甲基乙醣基)-6,11,4a-三氫哌嗪并[1,2-e]吡嗪并[2,3-b]吡嗪-5-酮；

4-(環戊基甲基)-6-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

9-(6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲基-3-吡啶基)-6,11,4a-三氫嗎啉并[4,3-e]吡嗪并[2,3-b]吡嗪-5-酮；

4-(反-4-羥基環己基)-6-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

4-(順-4-羥基環己基)-6-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

6-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-3-基)-4-((四氫呋喃-3-基)甲基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

4-(環戊基甲基)-6-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

6-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-3-基)-4-新戊基-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

6-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-4-異丁基-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

3-甲基-6-(2-甲基-4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-4-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

6-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-4-(哌啶-4-基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

6-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-4-(2-(四氫-2H-哌喃-3-基)乙基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

8-(4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲基苯基)(3aS,2R)-2-甲氧基-5,10,3a-三氫吡嗪并[2,3-b]吡咯啶并[1,2-e]吡嗪-4-酮；

8-(4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲基苯基)(2R,3aR)-2-甲氧基-5,10,3a-三氫吡嗪并[2,3-b]吡咯啶并[1,2-e]吡嗪-4-酮；

8-(4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲基苯基)(2S,3aR)-2-甲氧基-5,10,3a-三氫吡嗪并[2,3-b]吡咯啶并[1,2-e]吡嗪-4-酮；

8-(4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲基苯基)(2S,3aS)-2-甲氧基-5,10,3a-三氫吡嗪并[2,3-b]吡咯啶并[1,2-e]吡嗪-4-酮；

6-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

(S)-6-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-4-((四氫呋喃-2-基)甲基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

(R)-6-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-4-((四氫呋喃-2-基)甲基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

6-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-4-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

9-(4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲基苯基)-3-甲基-6,11,4a-三氫哌嗪并[1,2-e]吡嗪并[2,3-b]吡嗪-5-酮；

9-(4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6,11,4a-三氫嗎啉并[4,3-e]吡嗪并[2,3-b]吡嗪-5-酮；

9-(4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲基苯基)-6,11,4a-三氫哌啶并[1,2-e]吡嗪并[2,3-b]吡嗪-5-酮；

6-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-3-基)-4-(反-4-甲氧基環己基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

6-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-3-基)-4-(順-4-甲氧基環己基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

6-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-3-基)-4-(2-嗎啉基乙基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

6-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-3-基)-4-苯乙基-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

6-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-3-基)-4-(四氫-2H-哌喃-4-基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

4-(環己基甲基)-6-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

6-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-3-基)-4-((反-4-甲氧基環己基)甲基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

6-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-3-基)-4-((順-4-甲氧基環己基)甲基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

(R)-6-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-3-基)-4-(四氫呋喃-3-基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

(S)-6-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-4-(四氢呋喃-3-基)-3,4-二
氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

6-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-4-苯基-3,4-二氢吡嗪并
[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

(S)-6-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-3-甲基-4-(2-(四氢-2H-哌
喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

9-[6-(1-羟基-異丙基)-3-吡啶基]-6,11,4a-三氢嗎啉并
[4,3-e]吡嗪并[2,3-b]吡嗪-5-酮；

6-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-4-((四氢-2H-哌喃-4-基)
甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

6-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-4-(2-甲氧基乙基)-3,4-
二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

6-(2-胺基-7-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-4-(3-(三氟甲
基)苯甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

6-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-4-(3-(三氟甲基)苯甲
基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

9-(4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲基苯基)-6,11,4a-三氢嗎
啉并[4,3-e]吡嗪并[2,3-b]吡嗪-5-酮；

6-(4-甲基-2-(甲胺基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-(2-(四氢-2H-
哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

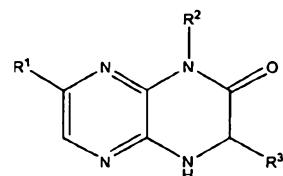
8-(4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲基苯基)-5,10,3a-三氢吡
嗪并[2,3-b]吡咯啶并[1,2-e]吡嗪-4-酮；

6-(4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-4-乙基-3,4-二氢吡嗪并
[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；



6-(4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；
 6-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-3-基)-4-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；
 6-(4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-4-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；
 6-(4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-4-(3-(三氟甲基)苯甲基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；
 6-(2-甲基-4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-4-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；
 6-(4-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；
 6-(4-(2-羥基丙-2-基)苯基)-4-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；及
 6-(4-(1H-1,2,4-三唑-5-基)苯基)-4-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮，
 及其醫藥學上可接受之鹽、籠形物、溶劑合物、立體異構體、互變異構體及前藥。

在一個實施例中，TOR激酶抑制劑包括具有下式(IV)之化合物：



(IV)

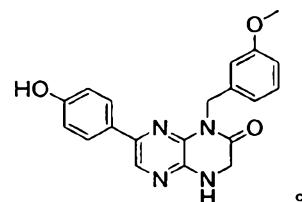
及其醫藥學上可接受之鹽、籠形物、溶劑合物、立體異構體、互變異構體及前藥，其中：

R^1 為經取代或未經取代之C₁₋₈烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環基或經取代或未經取代之雜環基烷基；

R^2 為H、經取代或未經取代之C₁₋₈烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之雜環基烷基、經取代或未經取代之芳烷基或經取代或未經取代之環烷基烷基；

R^3 為H或經取代或未經取代之C₁₋₈烷基，

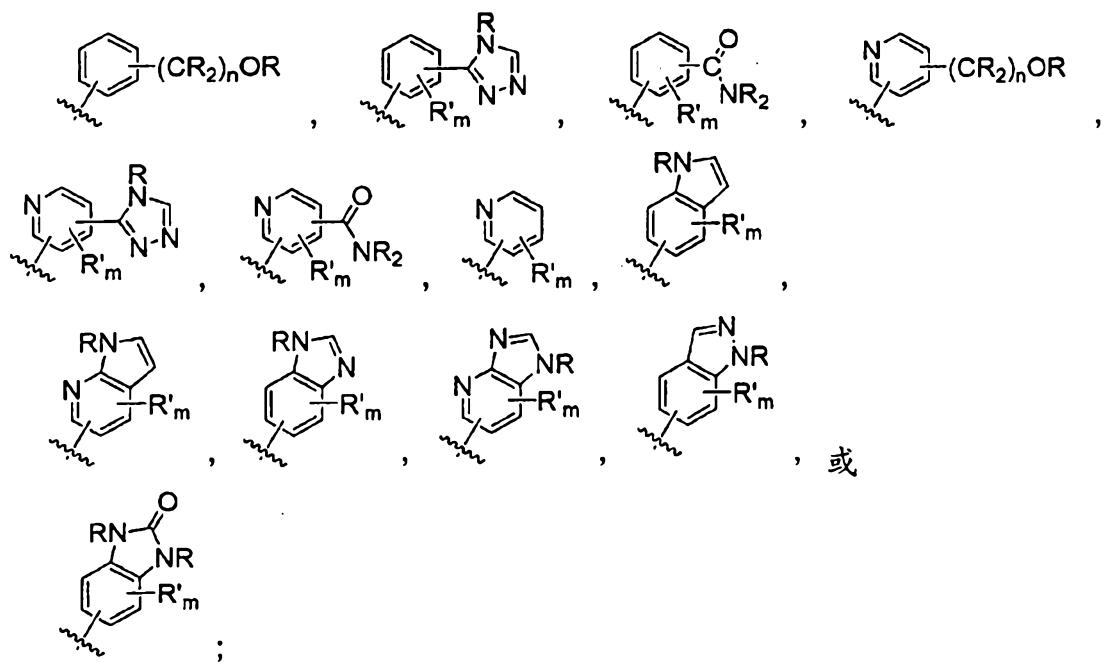
其中在某些實施例中，TOR激酶抑制劑不包括以下描繪之7-(4-羥苯基)-1-(3-甲氧苯甲基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮：



在式(IV)化合物之某些實施例中， R^1 為經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基。舉例而言， R^1 為苯基、吡啶基、嘧啶基、苯并咪唑基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、吲唑基、吲哚基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶基或吡唑基，其各視情況經取代。在一些實施例中， R^1 為經一或多個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代的苯基：經取代或未經取代之C₁₋₈烷基(例如甲基)、經取代或

未經取代之雜環基(例如經取代或未經取代之三唑基或吡唑基)、胺基羧基、鹵素(例如氯)、氨基、羥烷基及羥基。在其他實施例中， R^1 為經一或多個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代的吡啶基：經取代或未經取代之C₁₋₈烷基(例如甲基)、經取代或未經取代之雜環基(例如經取代或未經取代之三唑基)、鹵素、胺基羧基、氨基、羥烷基(例如羥丙基)、-OR及-NR₂，其中各R獨立地為H或經取代或未經取代之C₁₋₄烷基。在一些實施例中， R^1 為1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基或苯并咪唑基，其視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：經取代或未經取代之C₁₋₈烷基及NR₂，其中R獨立地為H或經取代或未經取代之C₁₋₄烷基。

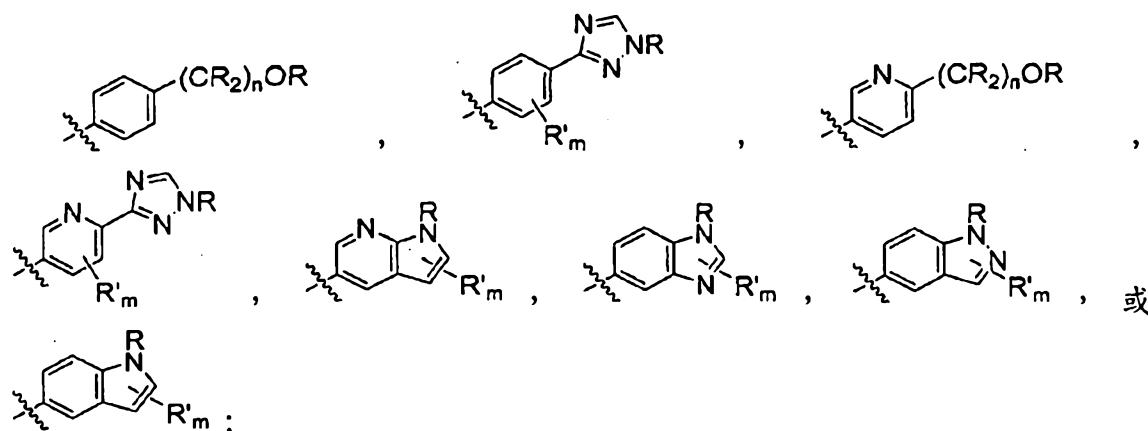
在一些實施例中， R^1 為



其中R在每次出現時獨立地為H或經取代或未經取代之

C_{1-4} 烷基(例如甲基)； R' 在每次出現時獨立地為經取代或未經取代之 C_{1-4} 烷基(例如甲基)、鹵素(例如氟)、氨基、-OR或-NR₂；m為0-3；且n為0-3。熟習此項技術者應瞭解，取代基 R' 中任一者可連接至稠合環系統中之環中之任一者中之任何適合原子。

在式(IV)化合物之些實施例中， R^1 為

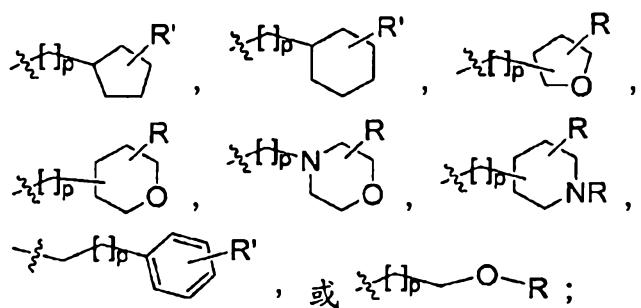


其中R在每次出現時獨立地為H或經取代或未經取代之 C_{1-4} 烷基； R' 在每次出現時獨立地為經取代或未經取代之 C_{1-4} 烷基、鹵素、氨基、-OR或-NR₂；m為0-3；且n為0-3。

在式(IV)化合物之些實施例中， R^2 為H、經取代或未經取代之 C_{1-8} 烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之 C_{1-4} 烷基-雜環基、經取代或未經取代之 C_{1-4} 烷基-芳基或經取代或未經取代之 C_{1-4} 烷基-環烷基。舉例而言， R^2 為H、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、環戊基、環己基、四氫呋喃基、四

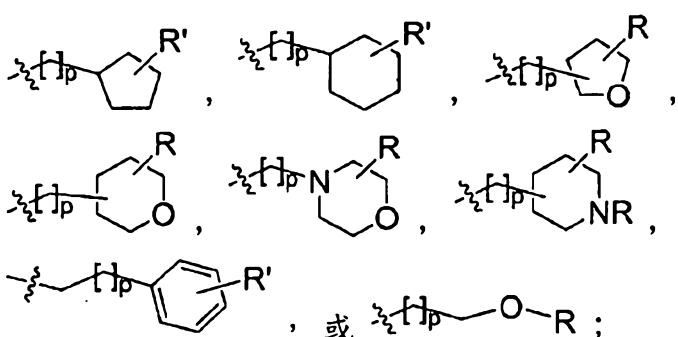
氫哌喃基、(C₁₋₄烷基)-苯基、(C₁₋₄烷基)-環丙基、(C₁₋₄烷基)-環丁基、(C₁₋₄烷基)-環戊基、(C₁₋₄烷基)-環己基、(C₁₋₄烷基)-吡咯啶基、(C₁₋₄烷基)-哌啶基、(C₁₋₄烷基)-哌嗪基、(C₁₋₄烷基)-嗎啉基、(C₁₋₄烷基)-四氫呋喃基或(C₁₋₄烷基)-四氫哌喃基，其各視情況經取代。

在其他實施例中，R²為H、C₁₋₄烷基、(C₁₋₄烷基)(OR)，



其中R在每次出現時獨立地為H或經取代或未經取代之C₁₋₄烷基(例如甲基)；R'在每次出現時獨立地為H、-OR、氰基或經取代或未經取代之C₁₋₄烷基(例如甲基)；且p為0-3。

在式(IV)化合物之其他實施例中，R²為H、C₁₋₄烷基、(C₁₋₄烷基)(OR)，



其中R在每次出現時獨立地為H或經取代或未經取代之C₁₋₂烷基；R'在每次出現時獨立地為H、-OR、氰基或經取

代或未經取代之C₁₋₂烷基；且p為0-1。

在式(IV)化合物之其他實施例中，R³為H。

在本文中所述之ㄧ些該等實施例中，R¹為經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基。舉例而言，R¹為苯基、吡啶基、嘧啶基、苯并咪唑基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、吲唑基、吲哚基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶、吡啶基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶基或吡唑基，其各視情況經取代。在一些實施例中，R¹為經一或多個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代的苯基：經取代或未經取代之C₁₋₈烷基、經取代或未經取代之雜環基、胺基羧基、鹵素、氰基、羥烷基及羥基。在其他實施例中，R¹為經一或多個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代的吡啶基：C₁₋₈烷基、經取代或未經取代之雜環基、鹵素、胺基羧基、氰基、羥烷基、-OR及-NR₂，其中各R獨立地為H或經取代或未經取代之C₁₋₄烷基。在又其它實施例中，R¹為1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基或苯并咪唑基，其視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：經取代或未經取代之C₁₋₈烷基及-NR₂，其中R獨立地為H或經取代或未經取代之C₁₋₄烷基。

在某些實施例中，式(IV)化合物具有本文中闡述之R¹基團及本文中闡述之R²基團。

在式(IV)化合物之ㄧ些實施例中，10 μM濃度下之化合物抑制mTOR、DNA-PK、PI3K或其組合至少約50%。式(IV)化合物可於任何適合分析系統中經展示為上述激酶抑



制劑。

代表性式(IV)之 TOR 激酶抑制劑包括來自表 D 之化合物。

表 D.

7-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-((反-4-甲氧基環己基)甲基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-((順-4-甲氧基環己基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

7-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-1-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

7-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-((順-4-甲氧基環己基)甲基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

1-乙基-7-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-((順-4-甲氧基環己基)甲基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

7-(1H-苯并[d]咪唑-4-基)-1-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

7-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-((反-4-甲氧基環己基)甲基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-((反-4-羥基環己基)甲基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(順-4-羥基環己基)-3,4-二氳吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

7-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(順-4-羥基環己基)-3,4-二氳吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(四氳-2H-哌喃-4-基)-3,4-二氳吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氳吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-乙基-3,4-二氳吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

7-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-((順-4-羥基環己基)甲基)-3,4-二氳吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

7-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(四氳-2H-哌喃-4-基)-3,4-二氳吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

7-(1H-吲哚-4-基)-1-(2-(四氳-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氳吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

7-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-((反-4-羥基環己基)甲基)-3,4-二氳吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-((順-4-羥基環己基)甲基)-3,4-二氳吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(反-4-羥基環己基)-3,4-二氳吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(反-4-甲氧基環己基)-3,4-二氳吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；



7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-異丙基-3,4-二氳
吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

7-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(反-4-甲
氧基環己基)-3,4-二氳吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

7-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(反-4-羥
基環己基)-3,4-二氳吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

7-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(2-甲氧
基乙基)-3,4-二氳吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

7-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-異丙基-3,4-
二氳吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

1-乙基-7-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,4-
二氳吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

7-(2-羥基吡啶-4-基)-1-(2-(四氳-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二
氳吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

1-異丙基-7-(4-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-
二氳吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

5-(8-異丙基-7-側氧基-5,6,7,8-四氳吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2-
基)-4-甲基吡啶甲醯胺；

7-(1H-吲唑-4-基)-1-(2-(四氳-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二
氳吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

7-(2-胺基嘧啶-5-基)-1-(2-(四氳-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二
氳吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

7-(2-胺基吡啶-4-基)-1-(2-(四氳-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二
氳吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

7-(6-(甲胺基)吡啶-3-基)-1-(2-(四氢-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

7-(6-羟基吡啶-3-基)-1-(2-(四氢-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

7-(4-(1H-吡唑-3-基)苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

7-(吡啶-3-基)-1-(2-(四氢-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

7-(1H-吲唑-4-基)-1-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

7-(1H-吲唑-6-基)-1-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

7-(嘧啶-5-基)-1-(2-(四氢-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

7-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-(四氢-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

1-(2-甲氧基乙基)-7-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

1-乙基-7-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

1-乙基-7-(1H-吲唑-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

7-(吡啶-4-基)-1-(2-(四氢-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

7-(6-胺基吡啶-3-基)-1-(2-(四氢-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二
氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

1-甲基-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-
二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

2-(2-羟基丙-2-基)-5-(8-(反-4-甲氧基环己基)-7-侧氧
基-5,6,7,8-四氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2-基)吡啶1-氧化物；

4-甲基-5-(7-侧氨基-8-((四氢-2H-哌喃-4-基)甲
基)-5,6,7,8-四氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2-基)吡啶甲酰胺；

5-(8-((顺-4-甲氧基环己基)甲基)-7-侧氨基-5,6,7,8-四氢
吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2-基)-4-甲基吡啶甲酰胺；

7-(1H-吡唑-4-基)-1-(2-(四氢-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二
氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

1-(反-4-甲氧基环己基)-7-(4-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-
基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

3-((7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-2-侧氧
基-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-1(2H)-基)甲基)苯甲腈；

1-((反-4-甲氧基环己基)甲基)-7-(4-甲基-6-(1H-1,2,4-三
唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-
酮；

3-(7-侧氨基-8-(2-(四氢-2H-哌喃-4-基)乙基)-5,6,7,8-四
氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2-基)苯甲酰胺；

5-(8-((反-4-甲氧基环己基)甲基)-7-侧氨基-5,6,7,8-四氢
吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2-基)-4-甲基吡啶甲酰胺；

3-((7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-2-侧氨基-3,4-二氢

吡嗪并[2,3-b]吡嗪-1(2H)-基)甲基)苯甲腈；

7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((1R,3R)-3-甲氧基环戊基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((1S,3R)-3-甲氧基环戊基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((1S,3S)-3-甲氧基环戊基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((1R,3S)-3-甲氧基环戊基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

7-(1H-吲唑-6-基)-1-(2-(四氢-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(2-吗啉基乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

1-(反-4-羟基环己基)-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

1-(顺-4-羟基环己基)-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-吗啉基乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

1-異丙基-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

7-(1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-1-(2-(四氢-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

1-((顺-4-甲氧基环己基)甲基)-7-(2-甲基-6-(1H-1,2,4-三



唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

1-(反-4-羥基環己基)-7-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

1-(順-4-羥基環己基)-7-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

4-(7-側氧基-8-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-5,6,7,8-四氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2-基)苯甲醯胺；

7-(1H-吲唑-5-基)-1-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

7-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-1-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

1-((1S,3R)-3-甲氧基環戊基)-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

1-((1R,3R)-3-甲氧基環戊基)-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

1-((1R,3S)-3-甲氧基環戊基)-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

1-((1S,3S)-3-甲氧基環戊基)-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三

唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

7-(1H-吲哚-5-基)-1-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

1-乙基-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

7-(1H-吲哚-6-基)-1-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

7-(4-(2-羥基丙-2-基)苯基)-1-(反-4-甲氧基環己基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

7-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

1-((反-4-甲氧基環己基)甲基)-7-(2-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

7-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((順-4-甲氧基環己基)甲基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

1-(2-甲氧基乙基)-7-(4-甲基-2-(甲胺基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

7-(7-甲基-2-側氨基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

7-(2-甲基-4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；



1-(2-甲氧基乙基)-7-(4-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

1-苯甲基-7-(2-甲基-4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

7-(3-氟-4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

7-(3-氟-4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(2-(四氢-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

7-(3-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

1-(反-4-甲氧基环己基)-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-(反-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

7-(5-氟-2-甲基-4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(2-(四氢-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

7-(3-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(2-(四氢-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

1-(2-甲氧基乙基)-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反-4-甲氧基环己基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

1-(环戊基甲基)-7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

7-(4-(2-羟基丙-2-基)苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

(S)-7-(6-(1-羟乙基)吡啶-3-基)-1-(2-(四氢-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

(R)-7-(6-(1-羟乙基)吡啶-3-基)-1-(2-(四氢-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-哌喃-4-基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

7-(4-(2-羟基丙-2-基)苯基)-1-(2-(四氢-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-(4-(三氟甲基)苯甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-(3-(三氟甲基)苯甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

7-(4-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(2-(四氢-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-哌喃-4-基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

7-(4-甲基-2-(甲胺基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-1-((四氢-2H-哌喃-4-基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；



7-(2-胺基-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

(R)-7-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-3-基)-3-甲基-1-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

(S)-7-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-3-基)-3-甲基-1-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

7-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-3-基)-3,3-二甲基-1-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

7-(2-胺基-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-1-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

7-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

7-(2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

7-(4-(1H-1,2,4-三唑-5-基)苯基)-1-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

1-(1-羥基丙-2-基)-7-(2-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；及

1-(2-羥乙基)-7-(2-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮，

及其醫藥學上可接受之鹽、籠形物、溶劑合物、立體異構體、互變異構體及前藥。

製造 TOR 激酶抑制劑之方法

TOR 激酶抑制劑可經由標準熟知合成方法而獲得，參見例如 March, J. Advanced Organic Chemistry; Reactions Mechanisms, and Structure, 第 4 版, 1992。因此，適用於製備式(III)化合物及中間物之起始物質可市面上購得或可使用已知合成方法及試劑自可市面上購得之物質製備。

製備式(I)化合物之特定方法揭示於 2011 年 7 月 19 日頒佈之美國專利第 7,981,893 號中，該專利係以全文引用的方式併入本文中。製備式(II)化合物之特定方法揭示於 2011 年 6 月 28 日頒佈之美國專利第 7,968,556 號中，該專利係以全文引用的方式併入本文中。製備式(III)及(IV)化合物之特定方法揭示於 2009 年 10 月 26 日申請之美國公開案第 2010/0216781 號及 2010 年 10 月 25 日申請之美國公開案第 2011/0137028 號中，該等公開案以全文引用的方式併入本文中。

使用方法

本文中提供治療或預防實體腫瘤、非霍奇金淋巴瘤或多發性骨髓瘤之方法，該等方法包含向具有實體腫瘤、非霍奇金淋巴瘤或多發性骨髓瘤之患者投與有效量之 TOR 激酶抑制劑。在一個實施例中，實體腫瘤、非霍奇金淋巴瘤或多發性骨髓瘤具有雷帕黴素抵抗性。

在一個實施例中，非霍奇金淋巴瘤為瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL)、濾泡性淋巴瘤 (FL)、急性骨髓白血病 (AML)、套細胞淋巴瘤 (MCL) 或 ALK⁺退行性大細胞淋巴



瘤。在一個實施例中，非霍奇金淋巴瘤為晚期實體非霍奇金淋巴瘤。

在一個實施例中，實體腫瘤為神經內分泌腫瘤。在某些實施例中，神經內分泌腫瘤為腸管來源之神經內分泌腫瘤。在某些實施例中，神經內分泌腫瘤具有非胰臟來源。在某些實施例中，神經內分泌腫瘤具有腸管之非胰臟來源。在某些實施例中，神經內分泌腫瘤具有未知原發性來源。在某些實施例中，神經內分泌腫瘤為症狀性內分泌產生腫瘤或非功能腫瘤。在某些實施例中，神經內分泌腫瘤為局部不可切除、轉移性中度、高度分化、低度(1級)或中度(2級)。

在一個實施例中，實體腫瘤為非小細胞肺癌(NSCLC)。

在另一個實施例中，實體腫瘤為多形性膠質母細胞瘤(GBM)。

在另一個實施例中，實體腫瘤為肝細胞癌(HCC)。

在另一個實施例中，實體腫瘤為乳癌。在一個實施例中，乳癌為雌激素受體陽性(ER+、ER+/Her2-或ER+/Her2+)。在一個實施例中，乳癌為雌激素受體陰性(ER-/Her2+)。在一個實施例中，乳癌為三陰性(TN)(不表現對應於雌激素受體(ER)、孕酮受體(PR)之基因及/或蛋白質、且不過度表現Her2/neu蛋白質的乳癌)。

在另一個實施例中，實體腫瘤為結腸直腸癌(CRC)。

在另一個實施例中，實體腫瘤為唾液癌。

在另一個實施例中，實體腫瘤為胰臟癌。

在另一個實施例中，實體腫瘤為腺囊癌。

在另一個實施例中，實體腫瘤為腎上腺癌。

在另一個實施例中，實體腫瘤為食道癌、腎癌、平滑肌肉瘤或副神經節瘤。

在一個實施例中，實體腫瘤為晚期實體腫瘤。

在一個實施例中，晚期實體腫瘤為神經內分泌腫瘤。在某些實施例中，神經內分泌腫瘤為腸管來源之神經內分泌腫瘤。在某些實施例中，神經內分泌腫瘤具有非胰臟來源。在某些實施例中，神經內分泌腫瘤具有腸管之非胰臟來源。在某些實施例中，神經內分泌腫瘤具有未知原發性來源。在某些實施例中，神經內分泌腫瘤為症狀性內分泌產生腫瘤或非功能腫瘤。在某些實施例中，神經內分泌腫瘤為局部不可切除、轉移性中度、高度分化、低度(1級)或中度(2級)。

在一個實施例中，晚期實體腫瘤為非小細胞肺癌(NSCLC)。

在另一個實施例中，晚期實體腫瘤為多形性膠質母細胞瘤(GBM)。

在另一個實施例中，晚期實體腫瘤為肝細胞癌(HCC)。

在另一個實施例中，晚期實體腫瘤為乳癌。在一個實施例中，晚期實體腫瘤為雌激素受體陽性(ER+、ER+/Her2-或ER+/Her2+)乳癌。在一個實施例中，晚期實體腫瘤為ER+/Her2-乳癌。在一個實施例中，晚期實體腫瘤為ER+/Her2+乳癌。在一個實施例中，晚期實體腫瘤為ER-/Her2+



乳癌。在一個實施例中，晚期實體腫瘤為三陰性(TN)乳癌。

在另一個實施例中，晚期實體腫瘤為結腸直腸癌(CRC)。

在另一個實施例中，晚期實體腫瘤為唾液癌。

在另一個實施例中，晚期實體腫瘤為胰臟癌。

在另一個實施例中，晚期實體腫瘤為腺囊癌。

在另一個實施例中，晚期實體腫瘤為腎上腺癌。

在另一個實施例中，晚期實體腫瘤為食道癌、腎癌、平滑肌肉瘤或副神經節瘤。

在一個實施例中，非霍奇金淋巴瘤為瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)。

在一個實施例中，本文中提供達成患者之完全反應、部分反應或穩定疾病之實體腫瘤反應評估準則(RECIST 1.1)的方法，該等包含向具有實體腫瘤(諸如晚期實體腫瘤)之患者投與有效量之TOR激酶抑制劑。在另一個實施例中，本文中提供增加如藉由卡本-麥爾估計測定之無進展之存活率之方法。

在一個實施例中，本文中提供預防或延遲患者之進行性疾病之實體腫瘤反應評估準則(RECIST 1.1)的方法，該等包含向具有實體腫瘤(諸如晚期實體腫瘤)之患者投與有效量之TOR激酶抑制劑。在一個實施例中，進行性疾病之預防或延遲係藉由例如與治療前相比-30%與+20%之間的標靶病變之總尺寸變化來表徵或達成。在另一個實施例中，

標靶病變之尺寸變化為與治療前相比總尺寸減小30%以上，例如標靶病變尺寸減小50%以上。在另一個實施例中，預防係藉由非標靶病變與治療前相比之尺寸減小或進展延遲來表徵或達成。在一個實施例中，預防係藉由標靶病變與治療前相比之數目減少來達成或表徵。在另一個實施例中，預防係藉由非標靶病變與治療前相比之數目減少或品質降低來達成或表徵。在一個實施例中，預防係藉由標靶病變與治療前相比之不存在或消失來達成或表徵。在另一個實施例中，預防係藉由非標靶病變與治療前相比之不存在或消失來達成或表徵。在另一個實施例中，預防係藉由新病變與治療前相比之預防來達成或表徵。在又另一個實施例中，預防係藉由疾病進展之臨床病徵或症狀(諸如癌症相關惡病質或疼痛加劇)與治療前相比之預防來達成或表徵。

在某些實施例中，本文中提供減小患者之標靶病變與治療前相比之尺寸的方法，該等包含向具有實體腫瘤(諸如晚期實體腫瘤)之患者投與有效量之TOR激酶抑制劑。

在某些實施例中，本文中提供減小患者之非標靶病變與治療前相比之尺寸的方法，該等包含向具有實體腫瘤(諸如晚期實體腫瘤)之患者投與有效量之TOR激酶抑制劑。

在某些實施例中，本文中提供達成患者之標靶病變與治療前相比之數目減少的方法，該等包含向具有實體腫瘤(諸如晚期實體腫瘤)之患者投與有效量之TOR激酶抑制劑。



在某些實施例中，本文中提供達成患者之非標靶病變與治療前相比之數目減少的方法，該等包含向具有實體腫瘤(諸如晚期實體腫瘤)之患者投與有效量之TOR激酶抑制劑。

在某些實施例中，本文中提供達成患者之所有標靶病變均不存在的方法，該等包含向具有實體腫瘤(諸如晚期實體腫瘤)之患者投與有效量之TOR激酶抑制劑。

在某些實施例中，本文中提供達成患者之所有非標靶病變均不存在的方法，該等包含向具有實體腫瘤(諸如晚期實體腫瘤)之患者投與有效量之TOR激酶抑制劑。

在某些實施例中，本文中提供治療實體腫瘤(諸如晚期實體腫瘤)之方法，該等包含向具有實體腫瘤(諸如晚期實體腫瘤)之患者投與有效量之TOR激酶抑制劑，其中治療導致如實體腫瘤反應評估準則(RECIST 1.1)所確定之完全反應、部分反應或穩定疾病。

在某些實施例中，本文中提供治療實體腫瘤(諸如晚期實體腫瘤)之方法，該等包含向具有實體腫瘤(諸如晚期實體腫瘤)之患者投與有效量之TOR激酶抑制劑，其中治療導致與治療前相比，標靶病變尺寸減小、非標靶病變尺寸減小及/或不存在新標靶及/或非標靶病變。

在某些實施例中，本文中提供治療實體腫瘤(諸如晚期實體腫瘤)之方法，該等方法包含向具有實體腫瘤(諸如晚期實體腫瘤)之患者投與有效量之TOR激酶抑制劑，其中治療導致臨床進展(諸如癌症相關惡病質或疼痛加劇)之預

防或延遲。

在另一個實施例中，本文中提供誘發患者NHL之國際研討會準則(IWC)(參見Cheson BD, Pfistner B, Juweid, ME等人, Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. J. Clin. Oncol: 2007; (25) 579-586)表徵之治療反應的方法，該等方法包含向具有非霍奇金淋巴瘤之患者投與有效量之TOR激酶抑制劑。在另一個實施例中，本文中提供達成患者如NHL之國際研討會準則(IWC)確定之完全緩解、部分緩解或穩定疾病的方法，該等方法包含向具有非霍奇金淋巴瘤之患者投與有效量之TOR激酶抑制劑。在另一個實施例中，本文中提供達成增加患者如NHL之國際研討會準則(IWC)確定之總體存活、無進展之存活、無事件存活、至進展時間、無疾病存活或無淋巴瘤存活的方法，該等方法包含向具有非霍奇金淋巴瘤之患者投與有效量之TOR激酶抑制劑。

在另一個實施例中，本文中提供誘導患者之以多發性骨髓瘤(IURC)之國際均一反應準則(參見Durie BGM, Harousseau J-L, Miguel JS等人, International uniform response criteria for multiple myeloma. Leukemia, 2006; (10) 10: 1-7)評估之治療反應的方法，該等方法包含向具有多發性骨髓瘤之患者投與有效量之TOR激酶抑制劑。在另一個實施例中，本文中提供達成患者之如藉由多發性骨髓瘤(IURC)之國際均一反應準則確定之嚴格完全反應、完全反應或極好部分反應的方法，該等方法包含向具有多發



性骨髓瘤之患者投與有效量之TOR激酶抑制劑。在另一個實施例中，本文中提供達成患者之總體存活、無進展之存活、無惡化存活、至進展時間或無疾病存活之增加的方法，該等方法包含向具有多發性骨髓瘤之患者投與有效量之TOR激酶抑制劑。

在另一個實施例中，本文中提供誘導患者之以GBM之神經腫瘤工作組反應評估(RANO)(參見 Wen P., Macdonald, DR., Reardon, DA. 等人, Updated response assessment criteria for highgrade gliomas: Response assessment in neuro-oncology working group. J. Clin. Oncol. 2010; 28: 1963-1972)評估之治療反應的方法，該等方法包含向具有多形性膠質母細胞瘤之患者投與有效量之TOR激酶抑制劑。在一個實施例中，RANO將被用以在GBM類型中確立在自第1天起6個月時無進展之個體相對於功效可評估個體的比例。

在另一個實施例中，本文中提供改良患者之美國東岸癌症臨床研究合作組織(ECOG)體能狀態的方法，該等方法包含向具有腫瘤(諸如晚期實體腫瘤)之患者投與有效量之TOR激酶抑制劑。

在另一個實施例中，本文中提供誘導患者之藉由正電子發射斷層攝影術(PET)結果評估之治療反應的方法，該等方法包含向具有腫瘤(諸如晚期實體腫瘤)之患者投與有效量之TOR激酶抑制劑。在某些實施例中，本文中提供治療實體腫瘤(諸如晚期實體腫瘤)之方法，該等方法包含向具

有實體腫瘤(諸如晚期實體腫瘤)之患者投與有效量之TOR激酶抑制劑，其中治療導致例如藉由PET成像量測之腫瘤代謝活性降低。

在另一個實施例中，本文中提供誘導藉由類癌症候群相關症狀(諸如腹瀉及/或發紅)減少及/或內分泌激素標記(諸如染色顆粒素、胃泌素、血清素及/或升糖素)減少來評估之治療反應的方法。

在一個實施例中，本文中提供抑制具有實體腫瘤(例如神經內分泌腫瘤、非小細胞肺癌、多形性膠質母細胞瘤、肝細胞癌、乳癌、結腸直腸癌、唾液癌、胰臟癌、腺囊癌或腎上腺癌)、非霍奇金淋巴瘤或多發性骨髓瘤之患者之S6RP、4E-BP1及/或AKT磷酸化的方法，該等方法包含向該患者投與有效量之TOR激酶抑制劑。在另一個實施例中，實體腫瘤為食道癌、腎癌、平滑肌肉瘤或副神經節瘤。在一些該等實施例中，磷酸化之抑制係在患者之生物樣品中(諸如在循環血液及/或腫瘤細胞、皮膚生物檢體及/或腫瘤生物檢體或吸出物中)進行評估。在該等實施例中，磷酸化之抑制之量係藉由比較磷酸化S6RP、4E-BP1及/或AKT在投與TOR激酶抑制劑前後之量來評估。在某些實施例中，本文中提供量測具有實體腫瘤(例如神經內分泌腫瘤、非小細胞肺癌、多形性膠質母細胞瘤、肝細胞癌、乳癌、結腸直腸癌、唾液癌、胰臟癌、腺囊癌或腎上腺癌)、非霍奇金淋巴瘤或多發性骨髓瘤之患者之S6RP、4E-BP1或AKT磷酸化之抑制的方法，該等方法包含向該患



者投與有效量之TOR激酶抑制劑，量測該患者之S6RP、4E-BP1及/或AKT磷酸化之量，且將磷酸化S6RP、4E-BP1及/或AKT之該量與該患者在投與有效量之TOR激酶抑制劑之前之量比較。在另一個實施例中，實體腫瘤為食道癌、腎癌、平滑肌肉瘤或副神經節瘤。在一些實施例中，S6RP、4E-BP1及/或AKT磷酸化之抑制係在B細胞、T細胞及/或單核細胞中評估。

在某些實施例中，本文中提供抑制具有實體腫瘤(例如神經內分泌腫瘤、非小細胞肺癌、多形性膠質母細胞瘤、肝細胞癌、乳癌、結腸直腸癌、唾液癌、胰臟癌、腺囊癌或腎上腺癌)、非霍奇金淋巴瘤或多發性骨髓瘤之患者之生物樣品中之S6RP、4E-BP1及/或AKT磷酸化的方法，該等方法包含向該患者投與有效量之TOR激酶抑制劑，且比較在投與該TOR激酶抑制劑之前及之後所得之患者之生物樣品中之磷酸化S6RP、4E-BP1及/或AKT的量，其中在投與該TOR激酶抑制劑之後所得之該生物樣品中之磷酸化S6RP、4E-BP1及/或AKT相對於在投與該TOR激酶抑制劑之前所得之該生物樣品中之磷酸化S6RP、4E-BP1及/或AKT之量更小將表示抑制。在另一個實施例中，實體腫瘤為食道癌、腎癌、平滑肌肉瘤或副神經節瘤。在一些實施例中，S6RP、4E-BP1及/或AKT磷酸化之抑制係在B細胞、T細胞及/或單核細胞中評估。

在一個實施例中，本文中提供抑制具有實體腫瘤(例如神經內分泌腫瘤、非小細胞肺癌、多形性膠質母細胞瘤、

肝細胞癌、乳癌、結腸直腸癌、唾液癌、胰臟癌、腺囊癌或腎上腺癌)、非霍奇金淋巴瘤或多發性骨髓瘤之患者之DNA依賴性蛋白激酶(DNA-PK)活性的方法，該等方法包含向該患者投與有效量之TOR激酶抑制劑。在另一個實施例中，實體腫瘤為食道癌、腎癌、平滑肌肉瘤或副神經節瘤。在一些實施例中，DNA-PK抑制係在具有實體腫瘤(例如神經內分泌腫瘤、非小細胞肺癌、多形性膠質母細胞瘤、肝細胞癌、乳癌、結腸直腸癌、唾液癌、胰臟癌、腺囊癌或腎上腺癌)、非霍奇金淋巴瘤或多發性骨髓瘤之患者之皮膚中；在一個實例中，在該患者之UV光照射皮膚樣品中評估。在另一個實施例中，實體腫瘤為食道癌、腎癌、平滑肌肉瘤或副神經節瘤。在另一個實施例中，DNA-PK抑制係在具有實體腫瘤(例如神經內分泌腫瘤、非小細胞肺癌、多形性膠質母細胞瘤、肝細胞癌、乳癌、結腸直腸癌、唾液癌、胰臟癌、腺囊癌或腎上腺癌)、非霍奇金淋巴瘤或多發性骨髓瘤之患者之腫瘤生物檢體或吸出物中評估。在一個實施例中，抑制係藉由量測磷酸化DNA-PK S2056(亦稱為pDNA-PK S2056)在投與TOR激酶抑制劑前後之量來評估。在另一個實施例中，實體腫瘤為食道癌、腎癌、平滑肌肉瘤或副神經節瘤。在某些實施例中，本文中提供量測具有實體腫瘤(例如神經內分泌腫瘤、非小細胞肺癌、多形性膠質母細胞瘤、肝細胞癌、乳癌、結腸直腸癌、唾液癌、胰臟癌、腺囊癌或腎上腺癌)、非霍奇金淋巴瘤或多發性骨髓瘤之患者之皮膚樣品



中之DNA-PK S2056磷酸化之抑制的方法，該等方法包含向該患者投與有效量之TOR激酶抑制劑，量測存在於皮膚樣品中之磷酸化DNA-PK S2056之量，且將磷酸化DNA-PK S2056之該量與該患者之皮膚樣品中在投與有效量之TOR激酶抑制劑之前之量比較。在另一個實施例中，實體腫瘤為食道癌、腎癌、平滑肌肉瘤或副神經節瘤。在一個實施例中，皮膚樣品經UV光照射。

在某些實施例中，本文中提供抑制具有實體腫瘤(例如神經內分泌腫瘤、非小細胞肺癌、多形性膠質母細胞瘤、肝細胞癌、乳癌、結腸直腸癌、唾液癌、胰臟癌、腺囊癌或腎上腺癌)、非霍奇金淋巴瘤或多發性骨髓瘤之患者之皮膚樣品中之DNA依賴性蛋白激酶(DNA-PK)活性的方法，該等方法包含向該患者投與有效量之TOR激酶抑制劑，且比較在投與該TOR激酶抑制劑之前及之後所得之患者之生物樣品中之磷酸化DNA-PK的量，其中在投與該TOR激酶抑制劑之後所得之該生物樣品中之磷酸化DNA-PK相對於在投與該TOR激酶抑制劑之前所得之該生物樣品中之磷酸化DNA-PK之量更小將表示抑制。在另一個實施例中，實體腫瘤為食道癌、腎癌、平滑肌肉瘤或副神經節瘤。

在一些實施例中，TOR激酶抑制劑為本文中所述之化合物。在一個實施例中，TOR激酶抑制劑為式(I)、(II)、(III)或(IV)化合物。在一個實施例中，TOR激酶抑制劑為式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(II)、

(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(III)或(IV)化合物。在一個實施例中，TOR激酶抑制劑為來自表A、B、C或D之化合物。在一個實施例中，TOR激酶抑制劑為化合物1(本文中闡述具有分子式 $C_{21}H_{27}N_5O_3$ 之TOR激酶抑制劑)。在一個實施例中，TOR激酶抑制劑為化合物2(本文中闡述具有分子式 $C_{16}H_{16}N_8O$ 之TOR激酶抑制劑)。在一個實施例中，化合物1為7-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-3,4-二氫吡嗪并-[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮。在另一個實施例中，化合物2為1-乙基-7-(2-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮。

TOR激酶抑制劑可與放射治療或手術組合。在某些實施例中，TOR激酶抑制劑係向正經歷放射治療、先前經歷了放射治療或將經歷放射治療之患者投與。在某些實施例中，TOR激酶抑制劑係向已經歷了腫瘤移除手術之患者投與。

本文中進一步提供治療先前已針對實體腫瘤(例如神經內分泌腫瘤、非小細胞肺癌、多形性膠質母細胞瘤、肝細胞癌、乳癌、結腸直腸癌、唾液癌、胰臟癌、腺囊癌或腎上腺癌)、非霍奇金淋巴瘤或多發性骨髓瘤經治療但對標準治療無反應之患者以及先前未經治療之患者的方法。在另一個實施例中，實體腫瘤為食道癌、腎癌、平滑肌肉瘤或副神經節瘤。本文中進一步提供治療已進行手術以求治療所討論之病況之患者以及未經手術之患者的方法。因為具有實體腫瘤(例如神經內分泌腫瘤、非小細胞肺癌、多



形性膠質母細胞瘤、肝細胞癌、乳癌、結腸直腸癌、唾液癌、胰臟癌、腺囊癌或腎上腺癌)、非霍奇金淋巴瘤或多發性骨髓瘤之患者具有異質臨床表現及不同臨床結果，所以向患者提供之治療可視其預後而不同。熟習臨床醫師將能輕易地不經過度實驗而確定可有效用以治療具有實體腫瘤(例如神經內分泌腫瘤、非小細胞肺癌、多形性膠質母細胞瘤、肝細胞癌、乳癌、結腸直腸癌、唾液癌、胰臟癌、腺囊癌或腎上腺癌)、非霍奇金淋巴瘤或多發性骨髓瘤之個別患者的特定二級藥劑、手術類型及基於無藥物之標準治療之類型。在另一個實施例中，實體腫瘤為食道癌、腎癌、平滑肌肉瘤或副神經節瘤。

在某些實施例中，本文中所提供之方法包含一種套組之用途，該套組包含本文中所提供之TOR激酶抑制劑。

在某些實施例中，本文中提供治療或預防實體腫瘤(例如神經內分泌腫瘤、非小細胞肺癌、多形性膠質母細胞瘤、肝細胞癌、乳癌、結腸直腸癌、唾液癌、胰臟癌、腺囊癌或腎上腺癌)、非霍奇金淋巴瘤或多發性骨髓瘤之方法，該等方法包含向具有實體腫瘤(例如神經內分泌腫瘤、非小細胞肺癌、多形性膠質母細胞瘤、肝細胞癌、乳癌、結腸直腸癌、唾液癌、胰臟癌、腺囊癌或腎上腺癌)、非霍奇金淋巴瘤或多發性骨髓瘤之患者投與有效量之TOR激酶抑制劑，其中該TOR激酶抑制劑為本文中所提供之套組之組分。在另一個實施例中，實體腫瘤為食道癌、腎癌、平滑肌肉瘤或副神經節瘤。

在某些實施例中，本文中提供監測具有實體腫瘤(例如神經內分泌腫瘤、非小細胞肺癌、多形性膠質母細胞瘤、肝細胞癌、乳癌、結腸直腸癌、唾液癌、胰臟癌、腺囊癌或腎上腺癌)、非霍奇金淋巴瘤或多發性骨髓瘤之患者對TOR激酶抑制劑治療之反應的方法，該等方法包含向具有實體腫瘤(例如神經內分泌腫瘤、非小細胞肺癌、多形性膠質母細胞瘤、肝細胞癌、乳癌、結腸直腸癌、唾液癌、胰臟癌、腺囊癌或腎上腺癌)、非霍奇金淋巴瘤或多發性骨髓瘤之患者投與有效量之TOR激酶抑制劑，且評估疾病進展之抑制、腫瘤生長之抑制、原發性及/或繼發性腫瘤之減小、腫瘤相關症狀之緩解、生活品質之改良、腫瘤分泌因子(包括腫瘤分泌激素，諸如促成類癌症候群之激素)之抑制、原發性及/或繼發性腫瘤之延遲出現、原發性及/或繼發性腫瘤之減緩發展、原發性及/或繼發性腫瘤之減少出現、疾病之繼發性效應之減緩或嚴重強度降低、停滯之腫瘤生長及/或腫瘤消退、S6RP、4E-BP1及/或AKT磷酸化之抑制或DNA依賴性蛋白激酶(DNA-PK)活性之抑制，其中該TOR激酶抑制劑及評估治療反應之構件為本文中所提供之套組之組分。在另一個實施例中，實體腫瘤為食道癌、腎癌、平滑肌肉瘤或副神經節瘤。S6RP、4E-BP1及/或AKT磷酸化之抑制可藉由多種方法(包括流動式細胞量測術、ELISA、免疫組織化學(IHC)、免疫螢光(IF))使用磷酸化特異性抗體在血液、皮膚、腫瘤及/或血液中之循環腫瘤細胞(CTC)中量測。DNA-PK活性之抑制可藉由監測



DNA-PK之受質(諸如DNA-PK自身及XRCC4)之磷酸化在血液、皮膚及/或血液中之循環腫瘤細胞(CTC)中量測。DNA-PK活性之抑制亦可藉由監測雙股DNA損傷於組織及/或細胞(諸如上文所提及者)中之積聚來量測。

在其他實施例中，實體腫瘤(例如神經內分泌腫瘤、非小細胞肺癌、多形性膠質母細胞瘤、肝細胞癌、乳癌、結腸直腸癌、唾液癌、胰臟癌、腺囊癌或腎上腺癌)、非霍奇金淋巴瘤或多發性骨髓瘤在於，其中PI3K/mTOR路徑被活化。在另一個實施例中，實體腫瘤(食道癌、腎癌、平滑肌肉瘤或副神經節瘤)在於，其中PI3K/mTOR路徑被活化。在某些實施例中，實體腫瘤(例如神經內分泌腫瘤、非小細胞肺癌、多形性膠質母細胞瘤、肝細胞癌、乳癌、結腸直腸癌、唾液癌、胰臟癌、腺囊癌或腎上腺癌)、非霍奇金淋巴瘤或多發性骨髓瘤在於，其中PI3K/mTOR路徑因PTEN喪失、PIK3CA突變或EGFR過度表現或其組合而被活化。在另一個實施例中，實體腫瘤(例如食道癌、腎癌、平滑肌肉瘤或副神經節瘤)在於，其中PI3K/mTOR路徑因PTEN喪失、PIK3CA突變或EGFR過度表現或其組合而被活化。

醫藥組合物及投與途徑

本文中提供包含有效量之TOR激酶抑制劑之組合物及包含有效量之TOR激酶抑制劑及醫藥學上可接受之載劑或媒劑之組合物。在一些實施例中，本文中所述之醫藥組合物適用於經口、非經腸、經黏膜、經皮或局部投與。

TOR激酶抑制劑可以習知製劑形式(諸如膠囊、微囊、錠劑、顆粒、散劑、糖衣錠、丸劑、栓劑、注射劑、懸浮液及糖漿)向患者經口或非經腸投與。適合調配物可藉由通常所用之方法使用諸如以下之習知有機或無機添加劑來製備：賦形劑(例如蔗糖、澱粉、甘露糖醇、山梨糖醇、乳糖、葡萄糖、纖維素、滑石、磷酸鈣或碳酸鈣)、黏合劑(例如纖維素、甲基纖維素、羥甲基纖維素、聚丙基吡咯啶酮、聚乙烯吡咯啶酮、明膠、阿拉伯膠、聚乙二醇、蔗糖或澱粉)、崩解劑(例如澱粉、羧甲基纖維素、羥丙基澱粉、經低取代之羥丙基纖維素、碳酸氫鈉、磷酸鈣或檸檬酸鈣)、潤滑劑(例如硬脂酸鎂、輕質無水矽酸、滑石或月桂基硫酸鈉)、調味劑(例如檸檬酸、薄荷腦、甘胺酸或桔子粉)、防腐劑(例如苯甲酸鈉、亞硫酸氫鈉、對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯)、穩定劑(例如檸檬酸、檸檬酸鈉或乙酸)、懸浮劑(例如甲基纖維素、聚乙烯吡咯啶酮或硬脂酸鋁)、分散劑(例如羥丙基甲基纖維素)、稀釋劑(例如水)及底蠟(例如可可脂、白凡士林或聚乙二醇)。醫藥組合物中之TOR激酶抑制劑之有效量可為將實行所要效應之水準；例如以經口及非經腸投與兩者之單位劑量形式為每公斤患者體重約0.005 mg至每公斤患者體重約10 mg。

向患者投與之TOR激酶抑制劑之劑量相當廣泛可變且可容許(patient)健康照護從業者之判斷。一般而言，TOR激酶抑制劑可以每公斤患者體重約0.005 mg至每公斤患者體



重約 10 mg 之劑量一天一至四次投與至患者中，但上述劑量可視患者之年齡、體重及醫學病況及投與類型而適當改變。在一個實施例中，劑量為每公斤患者體重約 0.01 mg 至每公斤患者體重約 5 mg、每公斤患者體重約 0.05 mg 至每公斤患者體重約 1 mg、每公斤患者體重約 0.1 mg 至每公斤患者體重約 0.75 mg、或每公斤患者體重約 0.25 mg 至每公斤患者體重約 0.5 mg。在一個實施例中，每天給出一個劑量。在另一個實施例中，每天給出兩個劑量。在任何既定情況下，所投與之 TOR 激酶抑制劑之量將視諸如活性組分之溶解性、所用調配物及投與途徑之因素而定。

在另一個實施例中，本文中提供治療或預防疾病或病症之方法，該等方法包含向有需要之患者投與每天約 0.375 mg 至每天約 750 mg、每天約 0.75 mg 至每天約 375 mg、每天約 3.75 mg 至每天約 75 mg、每天約 7.5 mg 至每天約 55 mg 或每天約 18 mg 至每天約 37 mg 之 TOR 激酶抑制劑。在一特定實施例中，本文中揭示之方法包含向有需要之患者投與每天 15 mg、每天 30 mg、每天 45 mg 或每天 60 mg 之 TOR 激酶抑制劑。在另一個實施例中，本文中揭示之方法包含向有需要之患者投與每天 0.5 mg、每天 1 mg、每天 2 mg、每天 4 mg、每天 8 mg、每天 16 mg、每天 20 mg、每天 25 mg、每天 30 mg 或每天 40 mg 之 TOR 激酶抑制劑。

在另一個實施例中，本文中提供治療或預防疾病或病症之方法，該等方法包含向有需要之患者投與每天約 0.1 mg 至每天約 1200 mg、每天約 1 mg 至每天約 100 mg、每天約

10 mg至每天約1200 mg、每天約10 mg至每天約100 mg、每天約100 mg至每天約1200 mg、每天約400 mg至每天約1200 mg、每天約600 mg至每天約1200 mg、每天約400 mg至每天約800 mg或每天約600 mg至每天約800 mg之TOR激酶抑制劑。在一特定實施例中，本文中揭示之方法包含向有需要之患者投與每天0.1 mg、每天0.5 mg、每天1 mg、每天10 mg、每天15 mg、每天20 mg、每天30 mg、每天40 mg、每天45 mg、每天50 mg、每天60 mg、每天75 mg、每天100 mg、每天125 mg、每天150 mg、每天200 mg、每天250 mg、每天300 mg、每天400 mg、每天600 mg或每天800 mg之TOR激酶抑制劑。

在另一個實施例中，本文中提供包含約0.1 mg與約2000 mg、約1 mg與200 mg、約35 mg與約1400 mg、約125 mg與約1000 mg、約250 mg與約1000 mg或約500 mg與約1000 mg之間的TOR激酶抑制劑之單位劑量調配物。

在一特定實施例中，本文中提供包含約0.1 mg、0.25 mg、0.5 mg、1 mg、5 mg、10 mg、15 mg、20 mg、30 mg、45 mg、50 mg、60 mg、75 mg、100 mg、125 mg、150 mg、200 mg、250 mg、300 mg、400 mg、600 mg或800 mg TOR激酶抑制劑之單位劑量調配物。

在另一實施例中，本文中提供包含0.1 mg、0.25 mg、0.5 mg、1 mg、2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg、20 mg、30 mg、35 mg、50 mg、70 mg、100 mg、125 mg、140 mg、175 mg、200 mg、250 mg、280 mg、350 mg、500



mg、560 mg、700 mg、750 mg、1000 mg或1400 mg TOR 激酶抑制劑之單位劑量調配物。在一特定實施例中，本文中提供包含10 mg、15 mg、20 mg、30 mg、45 mg或60 mg TOR 激酶抑制劑之單位劑量調配物。

TOR 激酶抑制劑可每天投與一次、兩次、三次、四次或四次以上。

TOR 激酶抑制劑可由於便利性原因而經口投與。在一個實施例中，當經口投與時，TOR 激酶抑制劑係與膳食及水一起投與。在另一個實施例中，TOR 激酶抑制劑係分散於水或果汁(例如蘋果汁或桔子汁)中且以懸浮液形式經口投與。在另一個實施例中，當經口投與時，TOR 激酶抑制劑係在空腹狀態下投與。

TOR 激酶抑制劑亦可經皮內、經肌內、經腹膜內、經皮、經靜脈內、皮下、經鼻內、硬膜外、舌下、經大腦內、經陰道內、經皮、經直腸、經黏膜、藉由吸入或局部地向耳、鼻、眼或皮膚投與。投與模式由健康照護從業者之判斷決定，且部分可視醫學病況之部位而定。

在一個實施例中，本文中提供含有TOR 激酶抑制劑、不具有另一載劑、賦形劑或媒劑之膠囊。

在另一個實施例中，本文中提供包含有效量之TOR 激酶抑制劑及醫藥學上可接受之載劑或媒劑之組合物，其中醫藥學上可接受之載劑或媒劑可包含賦形劑、稀釋劑或其混合物。在一個實施例中，組合物為醫藥組合物。

組合物可呈錠劑、咀嚼錠、膠囊、溶液、非經腸溶液、

糖衣錠、栓劑及懸浮液形式及其類似形式。組合物可經調配而以劑量單位形式含有日劑量或日劑量之適宜部分，該劑量單位可為單一錠劑或膠囊或適宜體積之液體。在一個實施例中，溶液係由水溶性鹽(諸如鹽酸鹽)製備。一般而言，所有組合物均根據醫藥化學中已知之方法製備。膠囊可藉由將 TOR 激酶抑制劑與適合載劑或稀釋劑混合且用適當量之混合物填充膠囊來製備。常用載劑及稀釋劑包括(但不限於)惰性粉狀物質，諸如許多不同種類之澱粉；粉狀纖維素，尤其結晶及微晶纖維素；糖，諸如果糖、甘露糖醇及蔗糖；穀粉；及類似可食粉末。

錠劑可藉由直接壓製、濕式造粒或乾式造粒來製備。其調配物通常併入有稀釋劑、黏合劑、潤滑劑及崩解劑以及該化合物。典型稀釋劑包括例如各種類型之澱粉、乳糖、甘露糖醇、高嶺土、磷酸鈣或硫酸鈣、無機鹽(諸如氯化鈉)及糖粉。粉狀纖維素衍生物亦適用。在一個實施例中，醫藥組合物為不含乳糖的。典型錠劑黏合劑為諸如以下之物質：澱粉、明膠及糖(諸如乳糖、果糖、葡萄糖及其類似物)。天然及合成膠亦適宜，包括阿拉伯膠、褐藻酸鹽、甲基纖維素、聚乙烯吡咯啶酮及其類似物。聚乙二醇、乙基纖維素及蠟亦可充當黏合劑。

錠劑調配物中可能需要潤滑劑以防止錠劑及衝壓機黏著於模具中。潤滑劑可選自光滑固體(諸如滑石、硬脂酸鎂及硬脂酸鈣)、硬脂酸及氫化植物油。錠劑崩解劑為在濕潤時膨脹以使錠劑破碎且釋放化合物之物質。其包括澱

粉、黏土、纖維素、褐藻素及膠。更特定言之，可使用例如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉、甲基纖維素、瓊脂、膨潤土、木纖維素、粉狀天然海綿、陽離子交換樹脂、褐藻酸、瓜爾膠、柑桔渣及羧甲基纖維素，以及月桂基硫酸鈉。錠劑可包覆有作為調味劑及密封劑之糖，或包覆有成膜保護劑以改進錠劑之溶解性質。組合物亦可例如藉由在調配中使用諸如甘露糖醇之物質調配成咀嚼錠。

當需要以栓劑形式投與TOR激酶抑制劑時，可使用典型基質。可可脂為傳統栓劑基質，其可藉由添加蠟以稍微升高其熔點而得以改質。廣泛使用尤其包含各種分子量之聚乙二醇的水可混溶性栓劑基質。

TOR激酶抑制劑之效應可藉由適當調配物而延遲或延長。舉例而言，TOR激酶抑制劑之緩慢可溶丸粒可經製備且併入錠劑或膠囊中或作為緩慢釋放可植入裝置。該技術亦包括製造具有若干不同溶解速率之丸粒且用該等丸粒之混合物填充膠囊。錠劑或膠囊可用抗溶解歷時可預測之時間段的膜來包覆。即使非經腸製劑亦可藉由將TOR激酶抑制劑溶解或懸浮於允許其緩慢分散於血清中之油性或乳化媒劑中而變得長效。

套組

在某些實施例中，本文中提供包含TOR激酶抑制劑之套組。在特定實施例中，本文中提供包含在密封容器中包含TOR激酶抑制劑之單位劑型之套組，其中單位劑型包含約1 mg至約100 mg TOR激酶抑制劑。在特定實施例中，本文

中提供包含在密封容器中包含TOR激酶抑制劑之單位劑型之套組，其中單位劑型包含約5 mg、約20 mg或約50 mg TOR激酶抑制劑。

在其他實施例中，本文中提供包含TOR激酶抑制劑及用於監測患者對投與該TOR激酶抑制劑之反應之構件的套組。在某些實施例中，患者具有實體腫瘤、非霍奇金淋巴瘤或多發性骨髓瘤。在特定實施例中，所量測之患者反應為疾病進展之抑制、腫瘤生長之抑制、原發性及/或繼發性腫瘤之減小、腫瘤相關症狀之緩解、生活品質之改良、腫瘤分泌因子(包括腫瘤分泌激素，諸如促成類癌症候群之激素)之抑制、原發性及/或繼發性腫瘤之延遲出現、原發性及/或繼發性腫瘤之減緩發展、原發性及/或繼發性腫瘤之減少出現、疾病之繼發性效應之減緩或嚴重程度降低、停滯之腫瘤生長及/或腫瘤消退。

在其他實施例中，本文中提供包含TOR激酶抑制劑及用於監測患者對投與該TOR激酶抑制劑之反應之構件的套組，其中該反應為實體腫瘤反應評估準則(RECIST 1.1)、NHL之國際研討會準則(IWC)、多發性骨髓瘤之國際均一反應準則(IURC)、美國東岸癌症臨床研究合作組織(ECOG)體能狀態或GBM之神經腫瘤工作組反應評估(RANO)。

在其他實施例中，本文中提供包含TOR激酶抑制劑及用於量測患者之S6RP、4E-BP1及/或AKT磷酸化之抑制量之構件的套組。在某些實施例中，套組包含用於量測患者之



循環血液或腫瘤細胞及/或皮膚生物檢體或腫瘤生物檢體/吸出物中之S6RP、4E-BP1及/或AKT磷酸化之抑制的構件。在某些實施例中，本文中提供包含TOR激酶抑制劑及用於量測如藉由比較磷酸化S6RP、4E-BP1及/或AKT在投與TOR激酶抑制劑之前、期間及/或之後之量評估之磷酸化之抑制量之構件的套組。在某些實施例中，患者具有實體腫瘤(例如神經內分泌腫瘤、非小細胞肺癌、多形性膠質母細胞瘤、肝細胞癌、乳癌、結腸直腸癌、唾液癌、胰臟癌、腺囊癌或腎上腺癌)、非霍奇金淋巴瘤或多發性骨髓瘤。在另一個實施例中，實體腫瘤為食道癌、腎癌、平滑肌肉瘤或副神經節瘤。

在其他實施例中，本文中提供包含TOR激酶抑制劑及用於量測患者之DNA依賴性蛋白激酶(DNA-PK)活性之抑制量之構件的套組。在某些實施例中，套組包含用於量測患者之皮膚樣品及/或腫瘤生物檢體/吸出物中之DNA依賴性蛋白激酶(DNA-PK)活性之抑制量的構件。在一個實施例中，套組包含用於量測患者之皮膚樣品及/或腫瘤生物檢體/吸出物中之pDNA-PK S2056之量的構件。在一個實施例中，皮膚樣品藉由UV光照射。在某些實施例中，本文中提供包含TOR激酶抑制劑及用於量測DNA依賴性蛋白激酶(DNA-PK)活性在投與TOR激酶抑制劑之前、期間及/或之後之抑制量之構件的套組。在某些實施例中，本文中提供包含TOR激酶抑制劑及用於量測磷酸化DNA-PK S2056在投與TOR激酶抑制劑之前、期間及/或之後之量之構件的

套組。在某些實施例中，患者具有實體腫瘤(例如神經內分泌腫瘤、非小細胞肺癌、多形性膠質母細胞瘤、肝細胞癌、乳癌、結腸直腸癌、唾液癌、胰臟癌、腺囊癌或腎上腺癌)、非霍奇金淋巴瘤或多發性骨髓瘤。在另一個實施例中，實體腫瘤為食道癌、腎癌、平滑肌肉瘤或副神經節瘤。

S6RP、4E-BP1及/或AKT磷酸化之抑制可藉由多種方法(包括流動式細胞量測術、ELISA、免疫組織化學(IHC))使用磷酸化特異性抗體在血液、皮膚、腫瘤及/或血液中之循環腫瘤細胞(CTC)中量測。DNA-PK活性之抑制可藉由監測DNA-PK之受質(諸如DNA-PK自身及XRCC4)之磷酸化在血液、皮膚及/或血液中之循環腫瘤細胞(CTC)中量測。DNA-PK活性之抑制亦可藉由監測雙股DNA損傷於組織及/或細胞(諸如上文所提及者)中之積聚來量測。

在某些實施例中，本文中所提供之套組包含有效治療或預防實體腫瘤(例如神經內分泌腫瘤、非小細胞肺癌、多形性膠質母細胞瘤、肝細胞癌、乳癌、結腸直腸癌、唾液癌、胰臟癌、腺囊癌或腎上腺癌)、非霍奇金淋巴瘤或多發性骨髓瘤之量之TOR激酶抑制劑。在另一個實施例中，實體腫瘤為食道癌、腎癌、平滑肌肉瘤或副神經節瘤。在某些實施例中，本文中所提供之套組包含具有分子式 $C_{16}H_{16}N_8O$ 之TOR激酶抑制劑。在某些實施例中，本文中所提供之套組包含化合物1。

在某些實施例中，本文中所提供之套組進一步包含諸如



針對投與TOR激酶抑制劑及/或監測患者對投與TOR激酶抑制劑之反應的使用說明書。

實例

生物學實例

生物化學分析

mTOR HTR-FRET分析。以下為可用於測定測試化合物之TOR激酶抑制活性之分析的實例。將TOR激酶抑制劑溶解於DMSO中且製備為10 mM儲備液且適當稀釋用於實驗。試劑如下製備：

「單純TOR緩衝液」(用以稀釋高甘油TOR部分)：10 mM Tris pH 7.4，100 mM NaCl，0.1%吐溫(Tween)20，1 mM DTT。將Invitrogen mTOR(目錄號PV4753)稀釋於此緩衝液中至0.200 μg/mL之分析濃度。

ATP/受質溶液：0.075 mM ATP，12.5 mM MnCl₂，50 mM Hepes pH 7.4，50 mM β-GOP，250 nM微囊藻素(Microcystin)LR，0.25 mM EDTA，5 mM DTT，及3.5 μg/mL GST-p70S6。

偵測試劑溶液：50 mM HEPES pH 7.4，0.01% Triton X-100，0.01% BSA，0.1 mM EDTA，12.7 μg/mL Cy5-αGST Amersham(目錄號PA92002V)，9 ng/mL α-磷酸化p70S6(Thr389)(Cell Signaling小鼠單株號9206L)，627 ng/mL α-小鼠Lance Eu(目錄號AD0077)。

向20 μL單純mTor緩衝液添加0.5 μL測試化合物之DMSO溶液。為了起始反應，添加5 μL ATP/受質溶液至20 μL單

純 TOR 緩衝溶液(對照物)及以上製備之化合物溶液中。60 分鐘之後藉由添加 5 μ L 60 mM EDTA 溶液中止分析；隨後添加 10 μ L 偵測試劑溶液，且使混合物靜置至少 2 小時，之後在經設定以偵測 LANCE Eu TR-FRET(在 320 nm 下激勵且在 495/520 nm 下發射)之 Perkin-Elmer Envision 微盤讀取器 (Microplate Reader) 上讀數。

在 mTor HTR-FRET 分析中測試 TOR 激酶抑制劑且發現其中具有活性，其中在分析中某些化合物具有 10 μ M 以下之 IC₅₀ 值，一些化合物具有 0.005 nM 與 250 nM 之間的 IC₅₀ 值，其他化合物具有 250 nM 與 500 nM 之間的 IC₅₀ 值，其他化合物具有 500 nM 與 1 μ M 之間的 IC₅₀ 值，且其他化合物具有 1 μ M 與 10 μ M 之間的 IC₅₀ 值。

DNA-PK 分析。使用 Promega DNA-PK 分析套組(目錄號 V7870)中提供之程序進行 DNA-PK 分析。DNA-PK 酶係購自 Promega (Promega 目錄號 V5811)。

所選 TORKi 在此分析中具有或預期具有 10 μ M 以下之 IC₅₀ 值，其中一些 TORKi 具有 1 μ M 以下之 IC₅₀ 值，且其他 TORKi 具有 0.10 μ M 以下之 IC₅₀ 值。

基於細胞之分析

材料與方法。細胞株與細胞培養物：人類神經膠母細胞瘤及肺癌細胞株係購自美國典型培養物保藏中心 (American Type Culture Collection, ATCC) 且保存於 RPMI 1640 加 10% 小牛血清 (FCS) 或所建議專用培養基中。非小細胞肺癌細胞可包括以下細胞株：NCI-H460、NCI-H838、

NCI-H1792、NCI-H520、NCI-H1993、NCI-H1944、NCI-H1975、NCI-H1395、A549、NCI-H2122、NCI-H1703、NCI-H1299、NCI-H647、NCI-H358、SK-LU-1、NCI-H1734、NCI-H1693、NCI-H226、NCI-H23、NCI-H2030、NCI-H1755、Calu-6、Calu-1、SW1573、NCI-H2009、NCI-H441、HOP92、NCI-H2110、NCI-H727、NCI-H1568、Calu-3、NCI-H2228、NCI-H2444、NCI-H1563、NCI-H1650、NCI-H1437、NCI-H650、NCI-H1838、NCI-H2291、NCI-H28及NCI-H596。可針對測試TOR激酶抑制劑之其他細胞株包括HT-3、HeLaSF、HeLa S3、SKG-IIIa、SiHa、MS751、BOKU、C-33-A、C-4-II、Ca-Ski、DoTc2-4510、ME-180、OMC-1、SW756及TC-YIK。

獲自例如ATCC之神經膠母細胞瘤細胞株(例如A-172、T98G、DBTRG-05MG、M059K、M059J、LN18、LN-229、TIME、G44及U87 MG、U-118 MG、U-138 MG細胞)可藉由此項技術中已知之方法經工程改造以表現EGFRvIII突變或過度表現EGFR。細胞株亦可經工程改造以表現EGFRvIII或過度表現EGFR且同時表現PTEN。另外，具有EGFR過度表現及EGFRvIII突變之細胞株可自人類腫瘤(患者樣品)建立。(參見例如A. Lal等人, *Cancer Res.*, 62:3335 (2002), J.J. Kelly等人, *Stem Cells* 27(8):1722 (2009), M.Y. Wang等人, *Cancer Res.* 66:7864 (2006))。

NSCLC株之細胞生存力分析。使用來自Promega之Cell Titer-Glo Luminescent Cell Viability評估細胞生存力。分

析為測定培養物中之活細胞基於存在之三磷酸腺苷(ATP)(代謝活性細胞之指示物)之定量之數目的勻相方法。勻相分析程序涉及直接向於補充有血清之培養基中培養之細胞中添加單一試劑(CellTiter-Glo試劑)。將細胞以關於各細胞株預先最佳化之密度塗佈至96孔平底盤(Costar目錄號33595)中。在37°C下5% CO₂中培育細胞隔夜。第二天，製備化合物稀釋液且一式三份地分析所有濃度。在37°C下5% CO₂中用化合物1(0.03 μM、0.1 μM、0.3 μM、1 μM、3 μM、10 μM及30 μM用於NSCLC細胞)培育細胞3天。在3天培育期之後，在震盪下添加100 μL CellTiter-Glo試劑至各孔中持續2分鐘，且在室溫下進一步培育10分鐘(無震盪)以使信號穩定化。在VICTOR X2多標記板式讀取器上量測發光。使用DMSO對照物於相同盤(無化合物)中之反應作為100%細胞生長來計算生長抑制百分比。使用來自IDBS之軟體XLfit繪製一式三份之平均值以獲得IC₅₀值。用於XLfit中測定IC₅₀值之程式(formula)為型號205，其利用4參數對數模型或S型劑量-反應模型來計算IC₅₀值。所有IC₅₀值均以兩個獨立實驗抑或單個實驗之平均值形式報導。化合物1關於所選NSCLC細胞株之結果闡述於表1中。

表 1

NSCLC細胞株	IC ₅₀ μM
NCI-H1568	0.226
NCI-H2228	0.264
NCI-H727	0.288
Calu-3	0.302
NCI-H460	0.37
NCI-H838	0.39



NSCLC細胞株	IC_{50} μM
NCI-H2110	0.456
NCI-H520	0.499
NCI-H520	0.50
NCI-H1993	0.50
NCI-H1792	0.54
NCI-H1944	0.55
NCI-H1395	0.60
NCI-H549	0.77
NCI-H2444	0.778
NCI-H2122	0.90
NCI-H1703	0.92
NCI-H1975	0.96
NCI-H1437	0.975
NCI-H1299	1.23
NCI-H647	1.36
NCI-H358	1.42
SK-LU-1	1.44
NCI-H1734	1.55
NCI-H1693	1.58
NCI-H226	1.75
HOP62	2.007
NCI-H596	2.196
NCI-H23	2.21
NCI-H2030	2.23
NCI-H1755	3.03
Calu-6	4.52
Calu-1	4.74
SW1573	7.21
NCI-H2009	26.01
NCI-H441	>30
HOP92	>30
NCI-H1563	>30
NCI-H1650	>30
NCI-H1838	>30
NCI-H2291	>30
NCI-H28	>30
NCI-H650	>30

HCC及NHL株之生長抑制分析。所有HCC及NHL細胞株均於表2及3中所指定之培養基中保存並測試。將各細胞株之接種密度最佳化以確保於384孔盤中之分析線性。

將化合物1溶解於二甲基亞砜(DMSO)中以製備10 mM儲備溶液。進行連續滴定以產生1.5 μM 至10 mM之工作濃度範圍。經由聲學分配器(EDC ATS-100)將等分試樣點樣至

空384孔盤中以產生1.5 nM至10 μ M之最終濃度。將化合物1以10點連續稀釋方式(3倍稀釋)一式兩份地點樣於盤內。保持DMSO濃度恆定以得到0.1% DMSO之最終分析濃度。在不同細胞株及測試時期下複製盤供使用。在化合物盤複製之後，將所有盤密封(Agilent ThermoLoc)且儲存於-20°C下至多1個月。化合物1於對照細胞株(A549)中之重複測試產生一致GI₅₀及IC₅₀值，與盤複製次序或-20°C下之儲存時間無關，表明化合物1在本研究中所用之儲存條件下穩定至少1個月。當準備測試時，自冷凍器中移出盤，將其解凍，且在添加測試細胞之前即刻開封。在測試之前，使細胞於培養瓶中生長且延伸以提供足量起始物質。隨後將細胞稀釋至適當密度且將其直接添加至點樣有化合物之384孔盤中。使細胞在37°C/5% CO₂下生長96小時。在添加化合物時(t₀)，經由生存力分析(Cell Titer-Glo)藉由定量由存在於活細胞中之ATP產生之發光之水準來評估初始細胞數目。96小時之後，經由Cell Titer-Glo及發光量測來評估經化合物處理之細胞之細胞生存力。在至少3個獨立測試中分析細胞株由化合物1之生長抑制。在各分析中包括對照細胞株(肺腫瘤細胞株，A549)。嚴密監測針對此對照細胞株之化合物反應以使得可比較經由分析時期產生之資料。所有資料均經校正且以經DMSO處理之細胞之百分比形式呈現。結果隨後以GI₅₀值形式表示。GI₅₀值針對時間零點之細胞計數校正。此外，計算化合物1關於各細胞株之IC₅₀值。化合物1關於所選HCC細胞株之結果闡述於表2中。



表 2

HCC細胞株	GI ₅₀ μM	IC ₅₀ μM	生長培養基
Hep3B	0.26±0.07	0.34±0.11	DMEM + 10% FBS
HepG2	0.24±0.06	0.32±0.13	DMEM + 10% FBS
HuH-7	0.07±0.03	0.10±0.04	DMEM + 10% FBS
PLC-PRF-5	0.31±0.07	0.43±0.07	DMEM + 10% FBS
SK-HEP-1	0.27±0.04	0.33±0.07	DMEM + 10% FBS
SNU-182	0.08±0.03	0.26±0.1	RPMI 1640 + 10% FBS
SNU-387	1.26±0.47	2.47±0.93	RPMI 1640 + 10% FBS
SNU-398	0.28±0.06	0.29±0.05	RPMI 1640 + 10% FBS
SNU-423	0.30±0.05	0.48±0.06	RPMI 1640 + 10% FBS
SNU-449	0.37±0.07	0.48±0.11	RPMI 1640 + 10% FBS
SNU-475	0.46±0.09	0.69±0.14	RPMI 1640 + 10% FBS

DMEM=達爾伯克氏改良伊格爾培養基(Dulbecco's Modified Eagle's Medium)；FBS=胎牛血清。

NHL株之細胞凋亡分析。在測試之前，使細胞於培養瓶中生長且延伸以提供足量起始物質。隨後將細胞稀釋至其所要密度且將其直接添加至點樣有化合物之384孔盤中。使細胞在37°C下5% CO₂中生長24小時。藉由定量經處理細胞及對照細胞在24小時時間點之卡斯蛋白酶3及卡斯蛋白酶7(卡斯蛋白酶3/7-Glo)活性來評估細胞凋亡反應。所有資料均經校正且以相對於經DMSO處理之細胞之值形式表示。結果隨後以CalX形式表示，其為使卡斯蛋白酶3/7水準在化合物治療時期期間相對於經DMSO處理之細胞之水準加倍所需之最低化合物濃度。

化合物1關於所選NHL細胞株增殖之抑制之結果闡述於表3中且化合物1及化合物2闡述於圖1A及圖1B中，且化合物1及化合物2關於所選NHL細胞株之細胞凋亡之結果闡述於圖2中。如可見，化合物1及化合物2活體外誘導多種

NHL細胞株之細胞凋亡。

表 3

細胞株	疾病	子類型	增殖(n≥3)		細胞凋亡(n=1)	
			GI ₅₀	IC ₅₀	CalX	細胞凋亡
KARPAS-422	NHL	DLBCL	0.02±0.01	0.02±0.01	5.16	N/Y
RIVA	NHL	DLBCL	0.02±0.01	0.1±0.05	3.84	N/Y
KASUMI-1	白血病	M-AML	0.04±0.02	0.12±0.03	6.52	N/Y
WSU-NHL	NHL	FL	0.05±0	0.07±0	0.16	Y
KG-1	白血病	M-AML	0.06±0.02	0.37±0.04	10	N
JEKO-1	NHL	MCL	0.07±0.04	0.1±0.05	0.56	Y
Toledo	NHL	DLBCL	0.07±0.02	0.44±0.02	3.48	N/Y
KARPAS-1106P	NHL	DLBCL	0.07±0.03	0.07±0.03	0.25	Y
NU-DHL-1	NHL	DLBCL	0.08±0.03	0.11±0.05	0.41	Y
RC-K8	NHL	DLBCL	0.08±0.01	0.15±0.03	6.51	N/Y
SU-DHL-8	NHL	DLBCL	0.08±0.04	0.1±0.04	0.07	Y
Pfeiffer	NHL	DLBCL	0.09±0.04	0.19±0.07	10	N
WSU-DLCL2	NHL	DLBCL	0.09±0.02	0.09±0.02	0.19	Y
MOLM-13	白血病	M-AML	0.11±0.02	0.14±0.02	7.24	N/Y
SU-DHL-16	NHL	DLBCL	0.11±0.02	0.11±0.02	0.11	Y
HT	NHL	DLBCL	0.11±0.04	0.17±0.05	5.62	N/Y
U-2940	NHL	DLBCL	0.11±0.07	0.18±0.1	0.43	Y
SU-DHL-4	NHL	DLBCL	0.11±0.04	0.12±0.05	5.15	N/Y
DOHH-2	NHL	FL	0.13±0.02	0.16±0.03	0.14	Y
OCI-LY-10	NHL	DLBCL	0.14±0.04	0.19±0.04	0.7	Y
DB	NHL	DLBCL	0.15±0.1	0.17±0.09	5.44	N/Y
WSU-FSCCL	NHL	FL	0.16±0.04	0.19±0.04	0.16	Y
SU-DHL-6	NHL	DLBCL	0.16±0.04	0.2±0.06	10	N
SC-1	NHL	FL	0.18±0.01	0.2±0.01	10	N
OCI-LY-7	NHL	DLBCL	0.19±0.03	0.25±0.03	0.07	Y
SU-DHL-10	NHL	DLBCL	0.2±0.02	0.2±0.03	0.54	Y
REC-1	NHL	MCL	0.2±0.04	0.26±0.05	0.79	Y
OCI-LY-3	NHL	DLBCL	0.21±0.06	0.29±0.07	0.67	Y
OCI-LY-19	NHL	DLBCL	0.22±0.06	0.35±0.08	1.13	Y
THP-1	白血病	M-AML	0.23±0.11	0.57±0.16	7.57	N/Y
SU-DHL-5	NHL	DLBCL	0.23±0.13	0.26±0.14	0.59	Y
HL-60	白血病	M-AML	0.24±0.06	0.38±0.13	10	N
JVM-2	NHL	MCL	0.26±0.05	0.44±0.18	3.2	N/Y
Farage	NHL	DLBCL	0.27±0.03	0.28±0.04	0.47	Y
U-2932	NHL	DLBCL	0.3±0.03	0.45±0.01	2.04	Y
SU-DHL-1	ALCL	T細胞	0.32±0.02	0.39±0.03	10	N
KARPAS-299	ALCL	T細胞	0.33±0.12	0.47±0.22	9.61	N/Y
Mino	NHL	MCL	0.37±0.13	0.48±0.1	0.53	Y
Granta-519	NHL	MCL	0.38±0.08	0.96±0.1	10	N
JVM-13	NHL	MCL	1.77±1.61	3.49±2.48	4.27	N/Y



MM株之細胞增殖及生存力分析。在使用之前，洗滌細胞且將其保存於培養基中5天。將細胞以 0.3×10^6 個細胞/毫升之密度接種於12孔盤中，且用化合物1或化合物2處理5天。7AAD偵測螢光活化細胞揀選(FACS)流動式細胞量測術用於分析中。結果展示於圖3-6及表4-5中。

表4-增殖

細胞株	IC ₅₀ μM化合物1	IC ₅₀ μM化合物2
H929	0.19	0.13
KMS34	0.1	0.07
DF15	0.1	0.05
LP-1	0.22	0.16
RPMI	0.17	0.15
MM1.S	0.44	0.037
CAG	0.8	0.41
Anbl 6		0.37
U266	0.56	0.32
OPM2	0.33	0.37

表5-生存力

細胞株	IC ₅₀ μM化合物1	IC ₅₀ μM化合物2
H929	0.73 μM	0.40 μM
KMS34	0.42	0.12
DF15	0.85	0.57
LP-1		0.83
RPMI	1.1	0.45
MM1.S	1.01	0.85
CAG	2.6	1.5
Anbl 6		0.78
U266		4.29
OPM2	0.6	0.51

乳癌(BC)之生長抑制分析(化合物1)。所有乳癌細胞株均於適當培養基中保存並測試。將各細胞株之接種密度最佳化以確保於384孔盤中之分析線性。

經由聲學分配器(EDC ATS-100)將增加濃度之化合物1點

樣至空384孔盤中。將化合物1以10點連續稀釋方式(3倍稀釋)一式兩份地點樣於盤內。保持二甲基亞砜(DMSO)濃度恆定以得到0.1% DMSO之最終分析濃度。針對不同細胞株及測試時期複製盤供使用。在化合物盤複製之後，將所有盤密封(Agilent ThermoLoc)且儲存於-20°C下至多1個月。當準備測試時，自冷凍器中移出盤，將其解凍，且在添加測試細胞之前即刻開封。

在測試之前，使細胞於培養瓶中生長且延伸以提供足量起始物質。隨後將細胞稀釋至其所要密度且將其直接添加至點樣有化合物1之384孔盤中。使細胞在37°C/5% CO₂下生長96小時。在開始(t₀)時，經由生存力分析(Cell Titer-Glo)及發光之讀數來評估初始細胞數目。96小時之後，經由Cell Titer-Glo及發光之讀數來評估經化合物1處理之細胞之細胞生存力。

在至少兩個獨立測試中分析細胞株由化合物1之生長抑制。所有資料均經校正且以DMSO處理對照細胞之百分比形式表示。結果隨後以GI₅₀形式表示，其為在96小時處理期間將經處理之細胞之細胞生長抑制至未經處理對照細胞之生長的50%所需之化合物濃度(表6)。化合物1於不同子類型之乳癌細胞株中之效能展示於圖7A中，而化合物1敏感性與ER、HER、PIK3CA及TP53狀態之相關性展示於圖7B中。如自資料可見，化合物1之效能與乳癌中之管腔(luminal)細胞類型強烈相關。



表 6

乳癌 細胞株	ER	Her2	分子 子類型	腫瘤 子類型	PTEN	PIK3CA	TP53	GI ₅₀ (μM)	SD
BT-483	+	-	管腔	ER+	+	E542K	M246I或mut	0.0217	
HCC1500	+	-	管腔	ER+	+	WT	WT	0.0248	0.0045
ZR-75-1	+	-	管腔	ER+	-	WT	WT	0.0321	0.0098
MDA-MB-175-VII	+	-	管腔	ER+	+	WT	WT	0.0408	0.0332
T47D	+	-	管腔	ER+	+	H1047R	L194F	0.0553	0.0196
EFM-19	+	-	管腔	ER+	+	H1047L	H193R	0.0572	0.0171
KPL-1	+	-	管腔	ER+	+	E545K	WT	0.0973	0.0071
HCC1428	+	-	管腔	ER+	+	WT	WT	0.0984	0.0095
MDA-MB-134-VI	+	-	管腔	ER+	+	WT	E285K或WT	0.101	0.0423
CAMA-1	+	-	管腔	ER+	+	WT	R280T	0.1458	0.0899
MDA-MB-415	+	-	管腔	ER+	-	WT	Y236C	0.1691	0.0192
MCF7	+	-	管腔	ER+	+	E545K	WT	0.1807	0.0909
HCC202	-	+	管腔	Her2+	+	E545K	283>FS	0.0201	0.0196
UACC-812	+	+	管腔	Her2+	+	WT	WT	0.0478	0.016
ZR-75-30	+	+	管腔	Her2+	+	WT	WT	0.0634	0.0098
MDA-MB-361	+	+	管腔	Her2+	+	E545K、 K567R	E56X或 S166*或WT	0.0657	0.0345
SK-BR-3	-	+	管腔	Her2+	+	WT	R175H	0.1212	0.0553
MDA-MB-453	-	+	管腔	Her2+	+	H1047R	H368del或 WT	0.1432	0.0295
EFM-192A	+	+	管腔	Her2+	+	C420R	270fs	0.1922	0.0375
HCC1954	-	+	基底	Her2+	+	H1047R	Y163C	0.1972	0.0899
AU565	-	+	管腔	Her2+	+	WT	R175H或WT	0.213	
BT-474	+	+	管腔	Her2+	+	K111N或 WT	E285K	0.2261	
HCC1569	-	+	基底	Her2+	-	WT	E294*及 227fs	0.3557	0.3023
MCF12A	-	-	基底	TN	+	WT	unk	0.0444	0.0221
CAL-51	-	-	基底	TN	-	E542K	WT	0.119	0.0224
MCF10A	-	-	基底	TN	+	WT	WT	0.1471	0.172
BT-549	-	-	基底	TN	-	WT	R249S	0.1492	0.104
HCC70	-	-	基底	TN	-	WT	R248Q或WT	0.1716	0.1492
MDA-MB-435	-	-	基底	TN	-	WT	G266E	0.222	0.1168
CAL-85-1	-	-	基底	TN	+	WT	K132E	0.253	0.0027
BT-20	-	-	基底	TN	-	H1047R及 P539R	K132Q或WT	0.33	
HCC1143	-	-	基底	TN	+	WT	R248Q或WT	0.3427	0.2513

乳癌 細胞株	ER	Her2	分子 子類型	腫瘤 子類型	PTEN	PIK3CA	TP53	GI ₅₀ (μM)	SD
HS578T	-	-	基底	TN	+	WT	V157F	0.3429	0.0046
HCC2157	-	-	基底	TN	-	WT	R248W或 WT	0.3992	0.322
HCC1187	-	-	基底	TN	+	WT	G108del	0.5674	0.2614
HCC1937	-	-	基底	TN	-	WT	R306*	0.697	0.3973
CAL-120	-	-	基底	TN	+	WT	mut或WT	0.7002	0.0835
MDA-MB- 231	-	-	基底	TN	+	WT	R280K	0.7105	0.0544
NCI/ADR- RES	-	-	基底	TN	+	WT	unk	0.9441	0.2325
DU4475	-	-	基底	TN	-	WT	WT	1.2392	0.5476
MDA-MB- 468	-	-	基底	TN	-	WT	R273H	1.8556	0.038
HCC38	-	-	基底	TN	-	WT	R273L	2.9544	0.0419
MDA-MB- 436	-	-	基底	TN	-	WT	R273H或 202fs	2.9873	0.018
MDA-MB- 157	-	-	基底	TN	+	WT	A88fs*52或 S261del	4.341	1.1704

ER=雌激素受體

Her2=人類表皮生長因子受體2

TN=三陰性(雌激素受體陰性、孕酮受體陰性、人類表皮生長因子受體2陰性)

WT=野生型狀態

Mut=突變

Unk=未知

SD=標準差。

對雷帕黴素具有不同敏感性之細胞株之生長抑制分析(化合物1)。將細胞以關於各細胞株所確定之密度塗佈於96孔盤中，且第二天用一系列化合物1濃度處理。在37°C下培育細胞3天，且隨後添加20 ml WST-1 (Roche)(用於PC-3、A549、HCT 116、U87-MG、MDA-MB-231及NCI-H23)或100 ml CellTiter-Glo 試劑(Promega)(用於NCI-H460、T47D)至各孔中，且根據製造商方案完成分析。針對



DMSO對照值校正各濃度化合物下之抑制百分比。測定各複製物之抑制百分比且隨後對各組一式三份孔之3個值取平均值。所有資料均使用來自IDBS之XLfit分析。用於XLfit中測定IC₅₀值之程式為型號205，其利用4參數對數模型或S型劑量-反應模型來計算IC₅₀值。IC₅₀值係以平均值形式報導。

雷帕黴素對增殖之效應傾向於在大多數細胞株中平穩。對雷帕黴素之敏感性係藉由其中出現此平穩階段之抑制之水準確定，且如下指定：敏感100-55%抑制；部分敏感54-31%抑制；及不敏感0-30%。如圖8中可見，化合物1展示有效細胞生長抑制(包括對雷帕黴素部分敏感或不敏感之細胞類型)。

活體內分析：

NCI-H441 NSCLC活體內腫瘤生長模型。用攜帶NCI-H441腫瘤之小鼠進行異種移植研究。用NCI-H441細胞對SCID小鼠在右後肢上方之脣區中皮下接種。在接種動物之後，在隨機化之前使腫瘤生長至約100 mm³。在腫瘤細胞接種之後第14天時，將攜帶範圍介於87與136 mm³之間的NCI-H441腫瘤之小鼠集中在一起且將其隨機化至多個處理組。將化合物1調配於0.5% CMC及0.25%吐溫80之水溶液中(為懸浮液形式)。每天兩次(twice daily, BID)向動物經口投與媒劑(CMC-吐溫)或化合物1至多26天。化合物1之劑量範圍介於1與10 mg/kg之間。經由腹膜內(IP)途徑投與陽性對照物雷帕黴素(4 mg/kg，每三天一次(Q3D))。將雷帕

徽素製備為於2%乙醇、45%聚乙二醇400及53%生理食鹽水中之溶液。每週兩次使用測徑規量測腫瘤且使用公式 $W^2 \times L/2$ 計算腫瘤體積。相繼使用單向方差分析(ANOVA)及與媒劑處理對照組之杜奈特氏(Dunnett's)事後比較進行統計分析。結果闡述於圖9中，其中可顯示，化合物1活體內顯著抑制NCI-H441 NSCLC腫瘤生長。

化合物1於非小細胞肺癌(NSCLC)之低繼代腫瘤移植模型中之活體內評估。研究目標為評估化合物1於非小細胞肺癌(NCSLC)模型中之單一藥劑功效。在低繼代非小細胞肺癌(NSCLC)腫瘤移植模型中評估化合物1之抗腫瘤活性。藉由直接將人類腫瘤片段植入免疫功能不全小鼠中且隨後活體內繼代而進行腫瘤移植。來自此等原發腫瘤移植植物之腫瘤保留初始人類腫瘤之生物學及形態特徵。在每天給藥一次持續28天之情況下評估化合物1在三種劑量水準(1、5及10 mg/kg)下之抗腫瘤活性。在研究過程期間，藉由量測腫瘤來評估抗腫瘤活性。化合物1活體內顯著抑制NSCLC原發腫瘤移植植物之生長。

U87MG人類神經膠母細胞瘤異種移植模型(化合物1)。
功效研究：當腫瘤體積達至約 200 mm^3 時開始，在整個研究期間向攜帶U87MG腫瘤之雌性SCID小鼠組($n=8-10/\text{組}$)經口給藥媒劑或化合物1。在早與晚劑量之間間隔10小時下向每天兩次(BID)劑量組給藥。在陽性對照組中，每三天一次經由腹膜內(IP)途徑投與雷帕徽素。在各研究結束時，收集血漿及/或腫瘤樣品。

表 7A-每天兩次給藥持續18天情況下之功效研究之設計

劑量組	給藥時程	給藥持續時間
媒劑(n=9)	BID	18天
雷帕黴素4 mg/kg (n=7)	Q3D	18天
化合物1 5 mg/kg (n=9)	BID	18天
化合物1 10 mg/kg (n=9)	BID	18天
化合物1 25 mg/kg (n=9)	每兩天一次(Q2D)	18天

表 7B-每天一次給藥持續3週情況下之功效研究之設計

劑量組	給藥時程	給藥持續時間
媒劑(n=10)	每天一次(QD)	3週
雷帕黴素4 mg/kg (n=6)	Q3D	3週
化合物1 0.5 mg/kg (n=10)	QD	3週
化合物1 1 mg/kg (n=10)	QD	3週
化合物1 3 mg/kg (n=10)	QD	3週
化合物1 5 mg/kg (n=10)	QD	3週

細胞株與培養物。U87MG細胞株係獲自美國組織培養物保藏中心(American Tissue Culture Collection, ATCC) (Gaithersberg, MD)且生長於含有MEM、2 mM L-麩醯胺酸、0.1 mM非必需胺基酸及1 mM丙酮酸鈉及10%胎牛血清(FBS)之生長培養基中。使用胰蛋白酶-EDTA將細胞自組織培養瓶分離。離心之後，將細胞集結粒懸浮於磷酸鹽緩衝生理食鹽水(PBS)中且使用血球計計數。將最終體積調節至 5×10^6 個細胞/0.1毫升PBS。

腫瘤細胞接種。藉由吸入異氟烷使小鼠麻醉，且隨後在右後肢上使用裝有26口徑針之1 mL無菌注射器以U87MG腫瘤細胞以0.1 mL於PBS中之單細胞懸浮液皮下接種。在接種之後，使小鼠回至微隔離籠中。

動物之隨機化。在接種之後，在隨機化之前使腫瘤生長至約 200 mm^3 。腫瘤達至 200 mm^3 所需之典型天數為 14-15 天。量測各動物之腫瘤，且腫瘤範圍介於 $175-250\text{ mm}^3$ 之間的動物包括於研究中。隨後將庫中之動物隨機分至多個籠中，且將各籠隨機指定至媒劑、陽性對照物或測試物組。所有小鼠均在右耳上用金屬耳標加標籤。

測試物製備與投與。在 0.5% CMC 及 0.25% 吐溫 80 水溶液中製備化合物 1 之懸浮液。使用 TeflonTM 研杵及研鉢 (Potter-Elvehjem 組織研磨機) 使調配物均質化。在給藥之間，在暗處在 4°C 下在使用磁攪拌器恆定攪拌下儲存所調配之化合物。藉由經口管飼投與測試物及媒劑。將陽性對照物雷帕黴素製備為於 2% 乙醇、45% 聚乙二醇 400 及 53% 生理食鹽水中之溶液且藉由 IP 注射投與。無菌注射器及管飼針用於化合物投與。所有包括注射之程序均在使用前用經 70% 乙醇消毒之生物安全箱中進行。

腫瘤量測。在開始處理之前測定腫瘤體積，且將其視為起始體積。此後，每週兩次量測腫瘤持續研究之持續時間。使用數位測徑規以毫米為單位量測各腫瘤之長及短軸。使用以下公式計算腫瘤體積：寬度² \times 長度 / 2。以立方毫米 (mm^3) 表示腫瘤體積。

腫瘤生長延遲 (TGD) 計算。腫瘤生長延遲為經處理之腫瘤相較於對照腫瘤達至 1000 mm^3 之體積之天數差。自繪製於圖格式中之資料計算 TGD。

體重量測。在開始處理之前使用數位天平記錄初始體

重。使用初始體重量度計算在研究過程期間之體重變化百分比。每週兩次與腫瘤量測同時地量測各動物之體重。若在研究過程期間注意到有顯著減小，則更頻繁地量測體重。

作用機制研究。為測定化合物1之作用機制，每天兩次以5 mg/kg向攜帶約500 mm³之U87MG腫瘤之小鼠經口給藥媒劑或化合物1持續4天。每三天一次以4 mg/kg給藥陽性對照物雷帕黴素持續4天。在第4天第7次給藥化合物1兩小時之後，使動物安樂死且切出腫瘤且瞬間冷凍於液氮中。在雷帕黴素處理組中，在第4天第2次給藥2小時之後收集腫瘤。處理腫瘤以用於免疫組織化學(IHC)或TUNEL。

免疫組織化學。五至十微米(5-10 μm)厚之冷凍切片機切片用於IHC。藉由IHC使用抗Ki67抗體評估細胞增殖標記Ki67之表現。抗CD31抗體用以測定血管密度且為腫瘤血管生成之量度。在室溫下將冷凍切片固定於4%三聚甲醛中10分鐘，於PBS中洗滌，阻斷且用正常山羊血清及triton X-100使其具滲透性。隨後用初級抗體培育切片(隔夜)，隨後用二級抗體培育(60分鐘)。將切片洗滌，用Hoechst染劑對比染色，且用抗褪色試劑固定。在雙標記方法(Ki67及CD31)中，初級及二級抗體之混合物用於培育。在各分析中包括陽性及陰性對照物。陽性對照物包括已知與抗體反應性之切片。陰性對照物包括初級或二級抗體之省略。用配備有螢光偵測設備之Nikon E800顯微鏡及連接至電腦之數位攝影機觀測切片。

細胞凋亡 TUNEL 分析。為偵測細胞凋亡細胞，使用螢光就地細胞死亡偵測套組 (Roche Biosciences)。在室溫下將五至十微米 ($5\text{-}10 \mu\text{m}$) 厚之冷凍切片機切片固定於 4% 三聚甲醛中 15 分鐘，洗滌，用 0.3% triton X-100 及 0.1% 檸檬酸鈉之 PBS 溶液使其具滲透性 10 分鐘。隨後將切片於 PBS 中洗滌，且在暗處在 37°C 下用含有 TdT 酶之標記溶液培育 1 小時。將切片於 PBS 中洗滌，在室溫下用 Hoechst 染料 (0.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 對比染色 10 分鐘，且將其固定於 Prolong Gold 抗褪色試劑中。

免疫組織化學之定量。使用 Metamorph 軟體將經處理用於細胞凋亡或經免疫染色用於增殖細胞 (Ki67) 或血管之組織切片定量。使用 20X 物鏡，5 個不同場來自各切片，2-4 個切片來自各腫瘤，且 3-4 個腫瘤來自各處理組或對照組用於定量。相關區域以總區域之臨限區域百分比形式表示。

結果。最初以 5 及 10 mg/kg BID 及 25 mg/kg Q2D 測試化合物 1 之抗腫瘤活性 (圖 10A)。給藥在第 14 天腫瘤體積範圍介於 $230\text{-}250 \text{ mm}^3$ 之間時開始且持續直至第 31 天。至第 31 天，媒劑處理組量測為 $2404 \pm 185.6 \text{ mm}^3$ 。在第 31 天，接受雷帕黴素 (4 mg/kg ，Q3D) 之陽性對照組中之所有動物在與媒劑組相比時均具有顯著 ($p < 0.001$) 更小腫瘤。在給藥時期開始時，所有化合物 1 處理組均展示腫瘤消退，且此持續直至第 31 天給藥時期結束。化合物 1 處理組在第 24 天之平均腫瘤體積小於其在第 14 天之各別起始體積 (就 5 及 10 mg/kg BID 及 25 mg/kg Q2D 而言，分別為第 24 天 149 ± 9 、

96±4 及 101±8 mm³ 相較於第 14 天 231±4、235±4 及 238±5 mm³)。化合物 1 處理組在第 31 天之平均腫瘤體積小於其在第 14 天之各別起始體積(就 5 及 10 mg/kg BID 及 25 mg/kg Q2D 而言，分別為第 31 天 208±31、96±13 及 116±15 mm³ 相較於第 14 天 231±4、235±4 及 238±5 mm³)。經 5 及 10 mg/kg BID 及 25 mg/kg Q2D 化合物 1 處理之動物之腫瘤體積與媒劑對照組相比分別減小 91、96 及 95%。在第 31 天，使媒劑對照動物安樂死。使化合物 1 及雷帕黴素處理組中之動物存活而無任何進一步給藥以觀測停止測試物投與後之腫瘤再生長之動力學。在停止給藥之後腫瘤生長即刻重新開始。當腫瘤體積達至約 2000 mm³ 時，使各組中之動物安樂死。就 5 mg/kg BID、10 mg/kg BID 及 25 mg/kg Q2D 組而言，腫瘤生長延遲 (TGD) 分別為 11、20 及 17 天。在用媒劑、5 mg/kg BID 之化合物 1 或陽性對照物給藥之組中未觀測到顯著體重變化。至第一個週期結束之時，經化合物 1 處理之小鼠 (10 mg/kg BID 及 25 mg/kg Q2D) 損失其初始體重的約 10% ($p < 0.01$)。一旦停止給藥，動物即刻增加體重(圖 11)。結論：用化合物 1 處理活體內顯著抑制 U87MG 神經膠母細胞瘤腫瘤生長。

設計第二研究以測定化合物 1 以 QD 級藥於 U87MG 腫瘤異種移植模型中之最低有效劑量及相應血漿曝露(以 AUC 形式表示)(圖 10B)。在第 14 天平均腫瘤體積範圍介於 171 mm³ 與 179 mm³ 之間時開始給藥。至第 34 天 3 週給藥時期結束之時，經媒劑處理之腫瘤達至 2308±240 mm³ 之平均體

積。在第34天，雷帕黴素顯著抑制腫瘤生長($p<0.001$)。在化合物1處理之後，觀測到劑量依賴性抗腫瘤活性。在所有測試劑量水準下均達成顯著($p<0.001$)腫瘤體積減小。如藉由65%腫瘤體積抑制測定之最低有效劑量為1 mg/kg QD。在研究中之任何組中均未觀測到統計上顯著體重變化。

化合物1之細胞凋亡活性。為確定化合物1是否誘導U87MG腫瘤中之細胞凋亡，將經媒劑、化合物1及雷帕黴素處理之腫瘤切片處理以用於TUNEL，其標記細胞凋亡細胞。在此分析中，末端脫氧核苷酸轉移酶(TdT)將FITC標記之核苷酸就地合併至DNA股中斷之末端(Gavrieli Y等人, *J Cell Biol* 119:493-501 (1992)).可使用配備有螢光附屬裝置之顯微鏡偵測FITC標記之核苷酸(表示具有DNA股中斷(細胞凋亡之標誌)之細胞)。在經媒劑處理之U87MG腫瘤中觀測到相對極少(<0.1%) TUNEL陽性細胞(圖10C)。用化合物1及雷帕黴素處理之腫瘤中之TUNEL陽性細胞之數目相當(圖10C)。經化合物1處理之腫瘤中之TUNEL陽性細胞與經媒劑對照物處理之腫瘤相比有四倍以上增加。此等資料表明，細胞凋亡促進化合物1活體內之所觀測抗腫瘤活性。

化合物1之抗增殖及抗血管生成活性。利用抗Ki67抗體之免疫組織化學來確定化合物1是否藉由阻斷腫瘤細胞增殖而活體內抑制腫瘤生長。Ki67為表現於增殖細胞中之細胞核抗原。已證實S期中之細胞之分數與Ki67指數之間的

強相關性 (Vielh P 等人, *Am J Clin Pathol* 94:681-686 (1990); Gasparini G 等人, *Int J Cancer* 57:822-829 (1994))。將腫瘤切片與抗 CD31 抗體共染色以測定化合物之抗血管生成活性。CD31(亦稱為 PECAM-1)抗體識別內皮細胞膜上表現之 CD31 分子且參與其黏著相互作用 (DeLisser HM 等人, *Am J Pathol* 151(3):671-677 (1997))。用 Hoechst 染料將細胞核對比染色。使用 Metamorph 軟體將增殖細胞及微血管定量且以臨限區域百分比形式表示。在經媒劑處理之 U87MG 腫瘤中，有大量細胞(約 20%，如 Ki67 陽性臨限區域表示)增殖(圖 10D)。經化合物 1 處理之腫瘤中之增殖細胞之數目與經媒劑處理之腫瘤相比有 59% 減少 ($p < 0.001$)。如藉由 CD31 免疫組織化學所測定，在媒劑對照 U87MG 腫瘤切片中，臨限區域的約 11% 由 CD31 陽性血管構成。當與經媒劑處理之腫瘤相比時，經化合物 1 處理之 U87MG 腫瘤中之 CD31 陽性血管顯著減少 (50%， $p < 0.001$)(圖 10E)。此等資料表明，化合物 1 抑制腫瘤中之 U87MG 腫瘤細胞之增殖及血管生成。

U87MG 人類神經膠母細胞瘤異種移植模型(化合物 2)。
 功效研究：當腫瘤體積達至約 $170-180 \text{ mm}^3$ 時開始，在整個研究期間向攜帶 U87MG 腫瘤之雌性 SCID 小鼠組 ($n=8-10$ 組) 經口給藥媒劑或化合物 2(劑量範圍介於 0.05 與 1 mg/kg 之間)。在早與晚劑量之間間隔 10 小時下向每天兩次(BID) 劑量組給藥。在陽性對照組中，每三天一次(Q3D) 經由腹膜內(IP) 途徑投與雷帕黴素。在各研究結束時，收集血漿

及 / 或 肿 瘤 樣 品 。

表 8-功 效 研 究 之 設 計

研究	劑量組(n)	給藥時程	給藥持續時間
A	媒劑(n=9)	QD	3週
	雷帕黴素4 mg/kg (n=6)	Q3D	3週
	化合物2 0.1 mg/kg (n=9)	QD	3週
	化合物2 0.5 mg/kg (n=9)	QD	3週
	化合物2 1 mg/kg (n=9)	QD	3週
B	媒劑(n=9)	BID	3週
	雷帕黴素4 mg/kg (n=6)	Q3D	3週
	化合物2 0.05 mg/kg (n=9)	BID	3週
	化合物2 0.1 mg/kg (n=9)	BID	3週
	化合物2 0.3 mg/kg (n=9)	BID	3週

BID=每 天 兩 次 ； Q3D=每 三 天 一 次 ； QD=每 天 一 次 。

細胞株與培養物。U87MG細胞株係獲自美國組織培養物保藏中心(ATCC)(Gaithersburg, MD)且生長於含有MEM、2 mM L-麴醯胺酸、0.1 mM非必需胺基酸及1 mM丙酮酸鈉加10% FBS之生長培養基中。使用胰蛋白酶-EDTA將細胞自組織培養瓶分離。離心之後，將細胞集結粒懸浮於PBS中且使用血球計對細胞計數。將最終體積調節至 5×10^6 個細胞/0.1毫升PBS。

腫瘤細胞接種。藉由吸入異氟烷使小鼠麻醉，且隨後在右後肢上使用裝有26口徑針之1 mL無菌注射器以U87MG腫瘤細胞以0.1 mL於PBS中之單細胞懸浮液皮下接種。接種之後，使小鼠回至微隔離籠中。

動物之隨機化。在接種動物之後，在將小鼠隨機化之前使腫瘤生長至約 200 mm^3 。腫瘤達至 200 mm^3 所需之典型天數為14-15天。量測各動物之腫瘤，且腫瘤範圍介於170與

180 mm³之間的動物包括於研究中。隨後將研究庫中之動物隨機分至多個籠中，且將各籠隨機指定至媒劑、陽性對照物或測試物組。所有小鼠均在右耳上用金屬耳標加標籤。典型組由9-10個動物組成。

測試物製備與投與。在0.5% CMC及0.25%吐溫80水溶液中製備化合物2之懸浮液。使用Teflon™研杵及研鉢(Potter-Elvehjem組織研磨機)使調配物均質化。就不同劑量水準而言，將所調配之化合物自最高劑量水準稀釋至最低。在給藥之間，在暗處在4°C下在使用磁攪拌器恆定攪拌下儲存所調配之化合物。藉由經口管飼投與測試物及媒劑。將陽性對照雷帕黴素製備為於2%乙醇、45%聚乙二醇400及53%生理食鹽水中之溶液且藉由IP注射投與。無菌注射器及管飼針用於化合物投與。所有包括注射之程序均在使用前用經70%乙醇消毒之生物安全箱中進行。

腫瘤量測。在開始處理之前測定腫瘤體積，且將其視為起始體積。此後，每週兩次量測腫瘤持續研究之持續時間。使用數位測徑規以毫米為單位量測各腫瘤之長及短軸。使用以下公式計算腫瘤體積：寬度²×長度/2。以mm³表示腫瘤體積。

體重量測。在開始處理之前使用數位天平記錄初始體重。使用初始體重量度計算在研究過程期間之體重變化百分比。每週兩次與腫瘤量測同時地量測各動物之體重。若在研究過程期間注意到有顯著減小，則更頻繁地量測體重。

結果。測試化合物2以QD給藥在0.1、0.5及1 mg/kg下之

抗腫瘤活性(圖 12)。給藥在第 14 天腫瘤體積範圍介於 170 與 180 mm^3 之間時開始且持續直至第 34 天。至第 34 天，媒劑處理組量測為 $2309 \pm 240\text{ mm}^3$ 。在第 34 天，接受雷帕黴素(4 mg/kg , Q3D)之陽性對照組中之所有動物在與媒劑組相比時均具有顯著($p < 0.001$)更小腫瘤。在第 34 天，各處理組之腫瘤抑制以百分比形式展示於圖 10 中且表示經化合物 2 處理之小鼠與經媒劑處理之小鼠之間的平均腫瘤體積差。在化合物 2 下達成劑量依賴性腫瘤抑制。在第 34 天，所有化合物 2 處理組之平均腫瘤體積均比媒劑處理對照小鼠之平均腫瘤體積顯著更小($p < 0.001$)。觀測到如藉由約 65% 腫瘤體積抑制測定之最低有效劑量為 0.5 mg/kg 劑量水準。

測試化合物 2 以 BID 級藥在 0.05 、 0.1 及 0.3 mg/kg 下之抗腫瘤活性(圖 13)。在第 15 天平均腫瘤體積範圍介於 170 與 180 mm^3 之間時開始給藥。至第 35 天 3 週給藥時期結束之時，經媒劑處理之腫瘤達至 $2155 \pm 245\text{ mm}^3$ 之平均體積。在第 35 天，陽性對照物雷帕黴素在與媒劑對照物相比時顯著抑制腫瘤($p < 0.001$)。在化合物 2 下達成劑量依賴性腫瘤抑制(圖 13)。在第 35 天，所有化合物 2 處理組之平均腫瘤體積均比媒劑對照組顯著更小($p < 0.001$)。在第 35 天，圖 13 中呈現之各處理組之腫瘤抑制表示經化合物 2 處理之小鼠與媒劑處理對照小鼠之間的平均腫瘤體積差百分比。觀測到達成約 65% 腫瘤體積抑制之最低有效劑量在 0.1 與 0.3 mg/kg 劑量水準之間。

U87MG 顧內神經膠母細胞瘤模型(化合物 1)。用轉染有

螢光素酶(luciferase)之U87MG細胞(U87-MG-Luc)進行顱內神經膠母細胞瘤研究。裸小鼠以U87MG-Luc細胞顱內接種至腦中。在接種動物之後，使腫瘤生長7天。在腫瘤細胞接種之後第7天時，使用Xenogen成像系統使小鼠成像。將具有平均通量範圍介於 6.29×10^7 與 1.59×10^8 個光子/秒之間的腫瘤之小鼠集中在一起，且將其隨機化至多個處理組。將化合物1調配於0.5% CMC及0.25%吐溫80之水溶液中(為懸浮液形式)。每天一次(QD)向動物經口投與媒劑(CMC-吐溫)或化合物1至多6週。化合物1之劑量範圍介於2.5與20 mg/kg之間。經由腹膜內(IP)途徑投與陽性對照物替莫唑胺(temozolomide)(10 mg/kg, QD)。將替莫唑胺調配於5% N-甲基吡咯啶酮、45% PEG400及50%生理食鹽水中。每週一次使用Xenogen成像系統使動物成像以用於生物發光且監測存活。使用化合物處理與媒劑處理對照組之間的對數等級檢定(log-rank test)進行統計分析。化合物1顯著延長具有顱內神經膠母細胞瘤之小鼠之壽命(參見圖14)。

G144癌幹細胞衍生顱內神經膠母細胞瘤模型(化合物1)。用轉染有螢光素酶之G144神經膠母細胞瘤細胞(G144-Luc)進行顱內神經膠母細胞瘤研究。裸小鼠以G144-Luc細胞顱內接種至腦中。在接種動物之後，使腫瘤生長5週。在腫瘤細胞接種之後5週結束時，使用Xenogen成像系統使小鼠成像。將具有平均通量範圍介於 3.71×10^6 與 3.87×10^7 個光子/秒之間的腫瘤之小鼠集中在一起，且將其隨機化至多個處理組。將化合物1調配於0.5% CMC及0.25%吐溫

80之水溶液中(為懸浮液形式)。每天一次(QD)向動物經口投與媒劑(CMC-吐溫)或化合物1至多6週。使用10 mg/kg及20 mg/kg化合物1之劑量。經由腹膜內(IP)途徑投與陽性對照物替莫唑胺(TMZ) (10 mg/kg, QD)。將替莫唑胺調配於5% N-甲基吡咯啶酮、45% PEG400及50%生理食鹽水中。藉由每週一次使用Xenogen成像系統成像以用於生物發光來監測動物之腫瘤生長。相繼使用單向方差分析(ANOVA)及與媒劑處理對照組之杜奈特氏事後比較進行統計分析。化合物1顯著抑制顱內腫瘤生長(參見圖15)。

U87MG顱內神經膠母細胞瘤模型(化合物2)。用轉染有螢光素酶之U87MG細胞(U87-MG-Luc)進行顱內神經膠母細胞瘤研究。裸小鼠以U87MG-Luc細胞顱內接種至腦中。在接種動物之後，使腫瘤生長7天。在腫瘤細胞接種之後第7天時，使用Xenogen成像系統使小鼠成像。將具有平均通量範圍介於 2.94×10^7 與 1.89×10^8 個光子/秒之間的腫瘤之小鼠集中在一起，且將其隨機化至多個處理組。將化合物2調配於0.5% CMC及0.25%吐溫80之水溶液中(為懸浮液形式)。每天一次(QD)向動物經口投與媒劑(CMC-吐溫)或化合物2至多6週。化合物2之劑量範圍介於0.5與5 mg/kg之間。經由腹膜內(IP)途徑投與陽性對照物替莫唑胺(10 mg/kg, QD)。將替莫唑胺調配於5% N-甲基吡咯啶酮、45% PEG400及50%生理食鹽水中。每週一次使用Xenogen成像系統使動物成像以用於生物發光且監測存活。使用化合物2處理與媒劑處理對照組之間的對數等級檢定進行統

計分析。化合物2顯著延長具有顱內神經膠母細胞瘤之小鼠之壽命(參見圖16)。

肝細胞癌(Hep3B2.1-7)正位研究。於補充有10% FBS、1% Glutamax及1%青黴素-鏈黴素(penicillin-streptomycin)之RPMI 1640細胞培養基中培養Hep3B2.1-7人類肝腫瘤細胞。藉由胰蛋白酶處理收集細胞，於HBSS中洗滌兩次且對其計數。隨後將細胞再懸浮於HBSS:基質膠(Matrigel)TM(1:1, v/v)中至 2×10^8 個細胞/毫升之最終濃度。在接種之前(同時經由可注射Ketamil (10 mg/mL)/Xylazil (0.9 mg/mL)麻醉劑使動物麻醉)，用酒精擦拭切口部位上之皮膚且直接在肝上方切一個切口至皮膚中以使肝主瓣暴露。將針引入肝主瓣中，其中流出 2×10^6 個Hep3B2.1-7細胞(10 μ L，具有50%基質膠TM)。接種十四天後，選擇性殺死(cull)小鼠之衛星組以評估腫瘤於肝中之存在。

將化合物1粉末懸浮於0.5% CMC/0.25%吐溫80中以達成2 mg/mL之儲備濃度。簡言之，稱重化合物1且添加大量0.5% CMC/0.25%吐溫80以達成2 mg/mL儲備溶液。隨後將混合物渦旋，隨後用研鉢及研杵使其均質化以達成精細懸浮液。新鮮地製備儲備液用於各劑量且將其用0.5% CMC/0.25%吐溫80稀釋以達成所需給藥濃度。

各組中之小鼠每天經口(p.o.)接受媒劑對照物(0.5% CMC/0.25%吐溫80；組1)抑或化合物1(1、5或10 mg/kg；分別為組4、5及6)處理。處理在第0天開始且持續三週。

以5 mL/kg之給藥體積投與媒劑對照物及測試物。在給

藥之前即刻量測各動物之體重。計算向各動物投與之給藥溶液之體積且基於個別體重對其進行調節。

在研究終止時或若小鼠因倫理原因而被選擇性殺死則更早時收集樣品。在最終給藥一小時後，經由末端心臟放血將所有接受媒劑對照物(組1)及化合物1(包括組4-6)之小鼠放血至鋰肝素(Lithium Heparin)收集管中。在4°C下使樣品離心(2000 rcf) 15分鐘。將血漿組分收集至新鮮冷凍小瓶中且儲存於-80°C下。將完整肝及腫瘤切下且稱重。自肝移除腫瘤，且分別稱重。將各腫瘤切為三個部分，其中將一個部分保存於10%中性緩衝福馬林中用於石蠟包埋，且將剩餘兩個部分瞬間冷凍於液氮中且儲存於-80°C下。化合物1在10 mg/kg下展現顯著腫瘤生長抑制(參見圖17-18)。

人類漿細胞骨髓瘤(NCI-H929)研究。在研究開始時雌性SCID小鼠(Fox Chase SCID®, CB17/Icr-*Prkdc*^{scid}, Charles River)為8週大。給動物隨意餵食水(逆滲透，1 ppm Cl)及由18.0%粗蛋白質、5.0%粗脂肪及5.0%組織維組成之NIH 31 Modified and Irradiated Lab Diet®。

NCI-H929漿細胞骨髓瘤細胞係獲自美國典型培養物保藏中心，且維持於Piedmont下於補充有20%胎牛血清、2 mM麴醯胺酸、100個單位/毫升青黴素G鈉、100 µg/mL鏈黴素硫酸鹽、25 µg/mL慶大黴素(gentamicin)及50 µM β-巯基乙醇之RPMI 1640培養基中為指數生長懸浮培養物形式。在37°C下在5% CO₂及95%空氣之氛圍中使腫瘤細胞生



長於含濕氣培育箱中之組織培養瓶中。

在對數期生長期間收集用於植入之NCI-H929腫瘤細胞且以 5×10^7 個細胞/毫升之濃度將其再懸浮於50%基質膠(BD Biosciences)中。向各SCID小鼠在右脅中皮下注射 1×10^7 個NCI-H929腫瘤細胞(0.2 mL細胞懸浮液)。用測徑規二維地量腫瘤以在其平均體積逼近 $100-150\text{ mm}^3$ 時監測生長。由下式計算腫瘤尺寸(以 mm^3 為單位)：

$$\text{腫瘤體積} = \frac{w^2 \times l}{2}$$

其中 w =腫瘤以mm為單位之寬度且 l =腫瘤以mm為單位之長度。在假定1 mg等價於 1 mm^3 腫瘤體積下估算腫瘤重量。

在腫瘤細胞植入十四天後，在研究第1天(D1)，將小鼠分為處理組。在研究期間每週兩次用測徑規量腫瘤。

化合物1為在室溫下乾燥、避光儲存之粉末。將其懸浮於0.5%羧甲基纖維素：0.25%吐溫®80之去離子水(媒劑)溶液中用於給藥。每兩天一次製備化合物1懸浮液；在各處理之間，在 4°C 下藉由連續磁攪拌、避光維持化合物呈懸浮液形式。

每天一次經由經口管飼(p.o.)投與化合物1持續二十八天(qd×28)。自第12天之所計算腫瘤體積確定治療功效。測定各組之MTV(n)，即分析當天可評估之動物數n之中值腫瘤體積。腫瘤生長抑制百分比(%TGI)定義為以對照組之MTV之百分比形式表示之對照組之MTV與藥物處理組之

MTV之間的差異：

$$\%TGI = \left(\frac{MTV_{對照組} - MTV_{藥物處理組}}{MTV_{對照組}} \right) \times 100 = [1 - (MTV_{藥物處理組} / MTV_{對照組})] \times 100$$

使各動物在其贅瘤達至終點體積(2000 mm^3)時安樂死。就腫瘤達至終點體積之各動物而言，藉由以下方程式計算至終點時間(TTE)：

$$TTE = \frac{\log_{10}(\text{終點體積}) - b}{m}$$

其中以天表示TTE，終點體積以 mm^3 為單位，b為截距，且m為由經對數轉換之腫瘤生長資料集之線性回歸所獲得之直線的斜率。

在第1-5天每天、隨後每週兩次稱重動物直至完成研究。在第14天第14次給藥1小時前，在不麻醉下且用肝素鈉作為抗凝血劑自下頷靜脈對各組中之小鼠取樣 0.25 mL 血液。在第14次給藥1小時之後使相同小鼠安樂死，且藉由在 CO_2 麻醉下心臟穿刺來收集全體積血液。將血液處理以用於血漿，其儲存於 -80°C 下。自各安樂死動物切下腫瘤，將其三等分，且將三個部分在單獨容器中瞬間冷凍於液 N_2 中。在 10 mg/kg 化合物1情況下觀測到顯著腫瘤生長抑制(參見圖19)。在 3 mg/kg 及 10 mg/kg 化合物1下觀測到顯著腫瘤生長延遲(參見圖19)。

HCT-116人類結腸直腸癌異種移植模型。HCT-116細胞株係獲自美國組織培養物保藏中心(ATCC)(Gaithersberg，



MD)且生長於含有具有2 mM L-麴醯胺酸、經調節含有90%及10%胎牛血清之McCoy's 5A培養基之生長培養基中。使用胰蛋白酶-EDTA將細胞自組織培養瓶分離。離心之後，將細胞集結粒懸浮於磷酸鹽緩衝生理食鹽水(PBS)中且使用血球計計數。添加基質膠至細胞懸浮液中以將最終體積調節至 2×10^6 個細胞/0.1毫升基質膠:PBS之1:1混合物。

雌性6-8週大CB17 SCID小鼠係以17-20 g之體重獲自Charles River Laboratories。藉由吸入異氟烷使小鼠麻醉，且隨後在右後肢上使用裝有26口徑針之1 mL無菌注射器以HCT-116腫瘤細胞以0.1 mL單細胞懸浮液皮下接種。接種之後，使小鼠回至微隔離籠中。在隨機化之前使腫瘤生長至約100 mm³。腫瘤達至100 mm³所需之典型天數為7至8天。量測各動物之腫瘤，且腫瘤範圍介於100與150 mm³之間的動物包括於研究中。將動物隨機分至多個籠中，且將各籠隨機指定至媒劑、陽性對照物或測試物組。所有小鼠均在右耳上用金屬耳標加標籤。典型組由8至10個動物組成。

將化合物1調配於0.5% CMC及0.25%吐溫80之水溶液中(為懸浮液形式)。使用Teflon研杵及研鉢(Potter-Elvehjem組織研磨機)使調配物均質化。在給藥之間，在暗處在4°C下在使用磁攪拌器恆定攪拌下儲存所調配之化合物。藉由經口管飼投與測試物及媒劑。將陽性對照物(雷帕黴素)製備為於2%乙醇、45%聚乙二醇400及53%生理食鹽水中之溶液且藉由IP注射投與。以5 mL/kg之體積給藥媒劑及測

試物。以 10 mL/kg 之體積給藥陽性對照物雷帕黴素。無菌注射器及管飼針用於化合物投與。所有包括注射之程序均在使用前用經乙醇噴霧之生物安全箱中進行。

當腫瘤體積達至約 100 mm³ 時開始，在整個研究期間每天兩次(BID)、每天一次(QD)、每兩天一次(Q2D)、每三天一次(Q3D)或每五天一次(Q5D)向攜帶 HCT-116 腫瘤之雌性 SCID 小鼠組(n=9-10/組)經口給藥媒劑或化合物 1(1 mg/kg 至 50 mg/kg)。在早與晚劑量之間間隔 10 小時下向 BID 劑量組給藥。在陽性對照組中，每三天一次經由腹膜內(IP)途徑投與雷帕黴素(n=6/組)。在各研究結束時，收集血漿及/或腫瘤樣品。

在開始處理之前測定腫瘤體積，且將其視為起始體積。此後，每週兩次量測腫瘤持續研究之持續時間。使用數位測徑規以毫米為單位量測各腫瘤之長及短軸。使用以下公式計算腫瘤體積：寬度²×長度/2(使用腫瘤之長[L]及短[W]軸)。以立方毫米(mm³)表示腫瘤體積。以平均值±SE 表示腫瘤體積資料。以體積減少百分比 = 100 - 處理之腫瘤體積 / 對照物之腫瘤體積 × 100 表示媒劑與處理組之間的腫瘤體積差。使用 Graphpad Prism 進行統計分析。在 95% 顯著水準下使用具有 Newman-Keuls 事後測試之單向 ANOVA 進行多個組之間的比較。

在開始處理之前使用數位天平記錄初始體重。使用初始體重計算在研究過程期間之體重變化百分比。每週兩次與進行腫瘤量測同時地量測各動物之體重。若在研究過程期



間注意到有顯著減小，則更頻繁地量測體重。相繼使用單向ANOVA及與各組之初始體重之杜奈特氏比較進行體重之統計分析。

測試化合物1在1 mg/kg、5 mg/kg及10 mg/kg BID及25 mg/kg QD及Q2D之劑量下之抗腫瘤活性且將其展示於圖20中。在第11天腫瘤體積範圍介於75與125 mm³之間時開始給藥。至第25天給藥時期結束之時，媒劑處理組達至 2132 ± 182 mm³之平均體積。在最後一天，接受雷帕黴素(4 mg/kg，Q3D)之陽性對照組中之所有動物在與媒劑組相比時均展示顯著($p < 0.001$)更小腫瘤。在5 mg/kg (BID)、10 mg/kg (BID)及25 mg/kg (QD及Q2D)之化合物1下觀測到顯著($p < 0.001$)腫瘤生長抑制。在BID給藥範式中，腫瘤生長之抑制由於增加劑量導致增加之腫瘤生長抑制而遵循劑量反應。獲得與媒劑對照物相比>65%腫瘤體積減小所需之最小劑量為25 mg/kg QD。在10 mg/kg BID劑量水準下觀測到約50%腫瘤體積減小。在10 mg/kg BID (16.9%)及25 mg/kg QD (14%)劑量組中觀測到體重減輕。在任何其他組中均未觀測到顯著體重變化。研究表明，用化合物1處理以劑量及時程依賴性方式顯著抑制HCT-116結腸直腸瘤生長。

臨床研究

用以評估向具有晚期實體腫瘤、非霍奇金淋巴瘤或多發性骨髓瘤之個體經口投與化合物1之安全性、可耐受性、藥物動力學及初步功效的1/2期、多中心、開放標記、劑

量發現研究

將向具有實體腫瘤、非霍奇金淋巴瘤或多發性骨髓瘤之個體經口投與化合物1。研究經設計為由兩個部分組成之1/2期試驗：劑量遞增(部分A)及劑量擴張(部分B)。

將經口投與化合物1以測定安全性及可耐受性且定義非耐受劑量(NTD)及最大耐受劑量(MTD)。

評估將包括外周血液樣品及腫瘤生物檢體中之S6RP(Ser235/236及/或Ser240/244)及/或4EB-P1(Thr37/46)及AKT(Ser473)及/或mTORC2活性之其他相關生物標記磷酸化在用化合物1處理後之抑制程度及化合物1之功效。

研究群體將由18歲或以上、具有晚期NHL、MM、神經內分泌腫瘤(後者亦採納年齡12歲或以上之個體)或晚期不可切除之實體腫瘤之男性及女性組成，包括已對標準治療有進展(或不能耐受)或未經標準抗癌治療之個體。

就此方案之劑量遞增及劑量擴張部分而言，入選準則均為：(1)在進行任何研究相關評估/程序之前，理解且自願簽署知情同意文件；(2)18歲或以上、具有組織學上或細胞學上證實之晚期NHL、MM或晚期不可切除之實體腫瘤之男性及女性，包括已對標準抗癌治療有進展(或不能耐受)或未經標準抗癌治療之個體；(3)美國東岸癌症臨床研究合作組織(ECOG)體能狀態PS就具有實體腫瘤之個體而言為0或1，且就血液學惡性病而言為0-2；(4)個體必須具有以下實驗室值：絕對嗜中性白血球計數($ANC \geq 1.5 \times 10^9$ 個/公升)，血紅素($Hgb \geq 9$ g/dl)，血小板($plt \geq 100 \times 10^9$ 個/公升，



鉀在正常極限內或可用補充物校正，AST/SGOT 及 ALT/SGPT $\leq 2.5 \times$ 正常值上限(ULN)或若存在肝腫瘤則 $\leq 5.0 \times$ ULN，血清膽紅素 $\leq 1.5 \times$ ULN或若存在肝腫瘤則 $\leq 2 \times$ ULN，血清肌酸酐 $\leq 1.5 \times$ ULN或24小時空隙 ≥ 50 毫升/分鐘，在具有生育可能性之女性中在開始研究處理之前48小時內陰性血清或尿驗孕測試；及(5)能遵守研究隨訪時程及其他方案要求。

就此方案之劑量擴張部分(部分B)而言，入選準則為：

- (1)除MM以外之所有腫瘤之基因突變及/或IHC生物標記分析之腫瘤區塊抑或切片/固定樣品中之福馬林固定、石蠟包埋(FFPE)存檔腫瘤組織的檢索。豁免棄權僅可在例外情形下由主辦者頒予其他腫瘤類型；(2)除NSCLC及NET(視情況選用)及GBM以外之所有腫瘤之可獲得腫瘤之基因突變及/或IHC生物標記分析之令人滿意的篩檢生檢；(3)組織學上證實之以下類型之腫瘤，均為可量測之疾病。類型特定準則在適當時補充或替代以上準則：(a)除WHO IV級寡樹突星狀膠質細胞瘤外之多形性膠質母細胞瘤(GBM)或膠質肉瘤(先前已接受包括放射及/或化學療法之治療，在第1天之前放射完成 >12 週；在第 15 ± 7 天計劃搶救手術腫瘤切除，預期產生 ≥ 200 mg腫瘤組織；除非評估及計劃切除區域超出預先植入之區域之外，否則無預先或定期Gliadel®晶圓植入；除非評估及計劃切除區域超出預先處理之區域之外，否則無預先間質近接療法或立體定位放射外科手術；在第1天前14天內無酶誘導抗癲癇藥物(EIAED)，諸如

卡馬西平(carbamazepine)、苯妥英(phenytoin)、苯巴比妥(phenobarbital)或撲米酮(primidone)；能經歷重複磁共振成像(MRI)掃描；充足FFPE存檔腫瘤物質之可用性(用於PD生物標記))；(b)肝細胞癌(HCC)(若存在門靜脈高壓症，則Plt計數 $\geq 60 \times 10^9$ 個/公升；Child-Pugh計分小於10(亦即B類肝功能或更佳)；距 α -干擾素及/或病毒唑之最後劑量至少4週；在進行性或復發性疾病之記錄下，距先前經皮乙醇注射、射頻切除、經動脈栓塞或冷凍療法至少4週)；(c)非胰臟來源之胃腸神經內分泌腫瘤(NET)(局部不可切除或轉移性中度或高度分化、低度(1級)或中度(2級)，腸管來源或未知原發性來源任一者之非胰臟NET；胰臟、支氣管及具有膈上方之器官(例如喉、咽、甲狀腺)之來源之其他NET、嗜鉻細胞瘤、副神經節瘤、腺類癌及杯狀細胞類癌腫瘤，且分化不良、高級(例如小細胞或大細胞)腫瘤除外；個體年齡12歲或以上；症狀性內分泌產生腫瘤及非功能腫瘤均允許；需要與生長抑素類似物同時治療(個體必須處於證明進行性疾病在治療下之穩定劑量下持續至少兩個月)；在第1個週期第1天之前12個月內放射性疾病進展之跡象；在第1個週期第1天之前3個月內無受體靶向放射性標記治療；除非存在不同於所治療病變之可量測疾病部位，否則在第1個週期第1天之前4週內無肝導引治療；在此群組中視情況選用篩檢及研究中腫瘤生檢；存檔腫瘤集應為所需，但在此群組中不為強制性)；(d)激素受體陽性乳癌(HRPBC)(局部不可切除晚期或轉移性乳癌；ER陽性



及 HER2/neu 陰性 (0 或 1+) 腫瘤；根據 RECIST v1.1 之可量測之疾病；必須已接受至少一種先前激素治療株或在輔助背景下至少一年芳香酶治療或六個月芳香酶抑制劑治療用於轉移性疾病；使雙膦酸鹽或德索單抗 (denusomab) 呈穩定劑量；可使群組擴大以編入最少 5 名個體，其各具有含有 PIK3CA 突變之腫瘤；(e) 多發性骨髓瘤 (MM)(血清 (>0.5 g/dL) 或尿液 (>0.2 g 排泄於 24 小時收集樣品中) 中之骨髓瘤副蛋白質之可量測水準；絕對嗜中性白血球計數 (ANC) $\geq 1.0 \times 10^9$ 個 / 公升；在骨髓單核細胞的 $< 50\%$ 為漿細胞之個體中，血小板 (plt) $\geq 60 \times 10^9$ 個 / 公升，或在骨髓單核細胞的 $\geq 50\%$ 為漿細胞之個體中， $\geq 30 \times 10^9$ 個 / 公升)；(f) 濾漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL)(組織學上證明之濾漫性大 B 細胞非霍奇金氏淋巴瘤；在骨髓單核細胞的 $< 50\%$ 為淋巴瘤細胞之個體中，血小板 (plt) $\geq 60 \times 10^9$ 個 / 公升，或在骨髓單核細胞的 $\geq 50\%$ 為淋巴瘤細胞之個體中， $\geq 30 \times 10^9$ 個 / 公升；距治療性糖皮類固醇之最後劑量至少 4 週；允許糖皮類固醇之腎上腺替換劑量 (至多每天 10 mg 等效物潑尼松 (prednisone)))。

就此方案之劑量遞增及劑量擴張部分而言，排除準則均為：(1) 症狀中樞神經系統轉移 (排除 GBM；允許已預先治療且穩定 6 週之具有腦轉移之個體)；(2) 已知急性或慢性胰臟炎；(3) 具有任何 \geq NCI CTCAE 2 級之周邊神經病之個體；(4) 具有儘管醫學處理但仍 \geq NCI CTCAE 2 級之持續腹瀉或吸收障礙之個體；(5) 削弱心臟功能或臨床上重大心臟

疾病，包括以下任一者：如藉由MUGA掃描或ECHO測定LVEF<45%、完全左束支或雙束阻塞、先天性長QT症候群、持續或臨床上有意義室性心律失常或心房纖維性顫動、在篩檢ECG下QTcF>460毫秒(一式三份記錄之平均值)、在使化合物1開始之前不穩定心絞痛或心肌梗塞≤3個月、需要治療之其他臨床上重大心臟病(諸如充血性心臟衰竭)或不受控制高血壓(血壓≥160/95 mmHg)；(6)具有糖尿病經有效治療之個體或具有以下中任一者之個體：(a)空腹血糖≥126 mg/dL (7.0 mmol/L)，或(b) HbA1c≥6.5%；(7)可導致不可接受之安全性風險或損害方案之適應性的其他併發嚴重及/或不受控制併發醫學病況(例如活性或不受控制感染)；(8)在開始研究藥物之前先前全身性癌導引治療或研究模式≤5個半衰期或4週中較短者，或未自該治療之副作用恢復之個體；(9)在開始研究藥物之前經歷大手術≤2週或未自該治療之副作用恢復之個體；(10)懷孕或母乳餵養之女性；具有生育潛力不使用兩種節育形式之成人：(a)具有生育可能性之女性必須同意自給出知情同意書之時直至化合物1之最後劑量28天後同時使用兩種充足形式之避孕方法(一種必須為非激素)。具有生育可能性之女性定義為未經歷子宮切除術或雙邊卵巢切除術或尚未天然絕經後(亦即未完全行經)至少連續24個月之性成熟女性；(b)男性(配偶為具有生育可能性之女性)必須同意其或其配偶在整個研究期間在參與生殖性活動時將使用至少兩種有效避孕方法(包括一種阻隔避孕法)，且將在服用化合物1之最後

劑量之後持續28天避免懷孕；(11)具有已知HIV感染之個體；(12)除非在個體中具有與HCC之共同罹病率，否則具有已知慢性B型或C型肝炎病毒(HBV/HCV)感染；(13)將阻止個體參與研究之任何顯著醫學病況、實驗室異常或精神疾病；(14)使個體在其參與研究時處於不可接受之風險中的任何病況(包括實驗室異常之存在)；(15)使自研究解釋資料之能力混淆的任何病況。

就此方案之劑量擴張部分(部分B)而言，排除準則為：

- (1)患者正針對其接受治療之併發活性第二惡性病(排除非黑素瘤皮膚癌或子宮頸原位癌)。

將以在用於經口投與之紅棕色明膠膠囊中僅含有活性醫藥成分之適當強度(例如2.5 mg、10 mg及20 mg)提供化合物1。無其他賦形劑將用於產品膠囊中。

以不間斷每天一次之時程經口投與化合物1，在各週期之間無休息時期。每天7.5 mg化合物1之劑量將為此方案中之起始劑量。在早晨服用各劑量，其中個體已禁食隔夜(最少6小時)。將食物攝入延遲直至在家服用化合物1之各天給藥至少一小時後。在臨床隨訪日，在完成了任何給藥前測試後在診所投與化合物1。在所有空腹測試均已完成之後、但決不在給藥之後60分鐘內(在第8天在給藥3小時後)攝取食物。在其中麻煩GI症狀、疲勞或其他症狀持續超出第1個週期之結尾之外之情況下，可將給藥移至該天結束時，使得個體能夠在最後食物攝入與化合物1投與之間維持至少3小時之間隔。若已在單一天上延遲給藥，則

可晚至多 12 個小時服用化合物 1；否則應省略彼天之劑量。

在部分 A 中，個體將接受單個及多個遞升劑量水準之化合物 1 以量測藥物動力學 (PK) 且鑑定最大耐受劑量 (MTD)。改進之加速滴定設計 (Simon R, Freidlin B, Rubinstein L 等人, Accelerated Titration Designs for Phase I Clinical Trials in Oncology, Journal of the National Cancer Institute, (1997) 第 89 卷, 第 15 期。) 將用以確立初始毒性。在加速過程期間，一名個體之初始群組將以 100% 之劑量增量給出化合物 1 直至出現第一過程 2 級或更高毒性之第一個情形，此時使加速部分終止，且將此特定群組擴大為 6 名個體。隨後，將起始具有約 50% 劑量增量及每群組 6 名個體之標準遞增給藥時程，以確立非耐受劑量 (NTD) 及 MTD。亦可評估小增量及劑量群組內之其他個體。

若劑量群組中之 2 名可評估個體經歷劑量限制毒性 (DLT)，則將劑量視為非耐受。當定義為 NTD 時，將停止劑量遞增。將 MTD 定義為低於 NTD 之所測試最後劑量，其中在第 1 個週期期間 6 名可評估個體中之 0 或 1 名經歷 DLT。中間劑量 (亦即 NTD 與 MTD 之前之最後劑量水準之間的劑量) 或任何劑量群組內之其他個體可為更確切地測定 MTD 所需。

在部分 B 中，個體可基於部分 A 之安全性、PK 及 PD 資料以 MTD 及 / 或較低劑量水準使化合物 1 開始。約 150 名個體將經治療且評估每兩個週期一次之治療後之安全性及初步



抗腫瘤活性。腫瘤類型包括非小細胞肺癌(NSCLC)、多形性膠質母細胞瘤(GBM)、肝細胞癌(HCC)、非胰臟來源之胃腸神經內分泌腫瘤(NET)、瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、多發性骨髓瘤(MM)及激素受體陽性乳癌(HRPBC)。至多20名個體被編入各腫瘤類型中。

在第一個週期期間僅部分A中，向各個體投與單一劑量之化合物1(第1天)，隨後為48小時之觀測及PK取樣時期，隨後在第1天每天不間斷給藥持續28天(第1個週期=30天)。在隨後部分A週期中，在自第1至28天連續給藥下以28天之週期治療個體。在部分B中，個體自開始即接受連續給藥持續28天—既無初始觀測時期又無48小時之PK收集。

若存在疾病進展跡象，則可停止治療，但只要研究者認為個體可自治療獲益，則其可繼續接受化合物1。若存在不可接受之毒性或若個體決定自研究中退出，則停止治療。

當指定劑量減少時，則將選擇隨後較低劑量水準。允許兩個劑量減少。就部分A中之起始劑量水準(7.5 mg)而言，減少將呈2.5 mg減量形式。在部分B中，起始劑量水準將為45 mg QD；允許劑量減少至30 mg及15 mg QD。若在部分A中任何個體在2個劑量減少之後繼續經歷不可接受之毒性，則將永久停止化合物1。在部分B中，個體可劑量減少至多2個水準(亦即至15 mg)且在臨牀上適當時再次增加；若發生復發性毒性則允許隨後劑量減少但在該等情形下不

允許再次使劑量再遞增。

每2個週期一次評估個體之功效至第6個週期且此後每3個週期一次。主要功效變數為反應。將在篩檢期間進行腫瘤評估，包括胸及腹及視需要其他部位之成像(CT、MRI及/或PET)。具有腦病變之個體亦將在篩檢時及在追蹤腫瘤評估期間具有腦掃描。在篩檢之後，將在完成第2、4及6個週期時(亦即在第3、5及7個週期時/第1天±7天)且隨後此後每3個月一次(例如第10及13個週期/第1天±7天)進行腫瘤評估(關於除多發性骨髓瘤以外之所有腫瘤)。將僅在完成第4、8、12及16個週期時(亦即在第5、9、13及17個週期時/第1天±7天)進行腫瘤評估(關於多發性骨髓瘤及僅具有已知或疑似骨髓參與之NHL/DLBCL)(骨髓吸出物及生物檢體，若篩檢時異常地存在，則進行PD生物標記分析、細胞遺傳學分析)。若在篩檢時正常，則不必重複細胞遺傳學分析。腫瘤反應將使用切除後MRI掃描作為基線，基於實體腫瘤反應評估準則(RECIST 1.1)、NHL/DLBCL之國際研討會準則(IWC)或多發性骨髓瘤之國際均一反應準則(IURC)及GBM之RANO。鑑於在搶救手術之後評估腫瘤反應之困難性，GBM之主要功效終點將為在自第1天起6個月時無進展之個體相對於GBM類型中功效可評估個體之比例。將在完成第2、4、6個諸如此類週期時評估個體之腫瘤反應。將基於研究者之臨床及放射攝影評估提供抗腫瘤活性之跡象之描述性分析，該等評估包括標靶病變、非標靶病變、新病變及總體反應之評估。



部分A之焦點之功效變數將為最佳總體反應。將使用類別變數之頻率列表或連續變數之描述統計來概述其他初步功效變數。

在部分B中，待分析之功效變數包括治療結束時之腫瘤反應、活性與無進展個體之比例及反應持續時間。當治療組或群組之最後個體自研究退出或完成6個週期時，功效變數將到期。

將使用卡本-麥爾估計來計算無進展之存活率。亦將使用腫瘤特定評估準則在起反應之個體中報導反應持續時間。將藉由腫瘤類型提供各定期反應評估(亦即第2、4、6個週期等)時之反應率及PFS率之雙邊90% CI。

將使用類別變數之頻率列表或連續變數之描述統計來概述其他初步功效變數(包括ECOG體能狀態、CTC及PET結果)。

待研究之參數包括血液及腫瘤中之mTOR生物標記抑制；組織病理學反應；與藥物基因體學發現之相關性；及外周血液樣品及腫瘤中之pAKT (Ser473)、磷酸化S6RP (Ser235/236及/或Ser240/244)、磷酸化4EB-P1 (Thr37/46) 及/或其他相關生物標記之抑制百分比；不良事件；及臨床結果。將藥效學(PD)量度併入此研究中以評估mTORC1及mTORC2路徑之標靶抑制、該抑制之結果及PK/PD關係。在部分A及B中，生物標記分析將涉及量測衍生自分離血小板之蛋白質溶胞物中之pAKT (mTORC2)。將藉由流動式細胞量測術使用全血樣品來量測p4EB-P1及pS6RP

(mTORC1)及 pAKT (mTORC2)之水準。同樣，在部分A及B中，可能時將在具有可獲得疾病之個體之連續腫瘤生物檢體中量測用以評估化合物1活性的pAKT、p4EB-P1、pS6、Ki67及/或其他相關標記。將藉由比較生物標記在治療前後之樣品中之水準來測定各生物標記之變化，且在可能時，使此等變化與血液及組織(在可用時)中之藥物曝露及隨時間之腫瘤反應相關。將在統計分析計劃及最終研究報告中描述關於此等結果之所有統計分析及模型的全部細節。

此研究之安全性變數為不良事件、臨床實驗室變數、12導程ECG (12-lead ECG)(中心評述)、LVEF評估、身體檢查及生命徵象。在部分A中，每次由安全性檢查委員會(SRC)確定評估更高劑量水準抑或斷言MTD之決策，既定群組之所有臨床及實驗室安全性資料均可用於檢查。SRC亦將確定適用於部分B之劑量、給藥或時程。在部分B期間，SRC將繼續有規則地檢查安全性資料且視需要提出有關研究延續之建議。

在某些實施例中，經歷本文中所提供之臨床方案之患者將展示陽性腫瘤反應，諸如腫瘤生長抑制或腫瘤尺寸減小。在某些實施例中，經歷本文中所提供之臨床方案之患者將展示腦病變之改良，諸如數目或尺寸減小。在某些實施例中，經歷本文中所提供之臨床方案之患者將達成完全反應、部分反應或穩定疾病之實體腫瘤反應評估準則(RECIST 1.1)。在某些實施例中，經歷本文中所提供之臨



床方案之患者將預防進行性疾病之實體腫瘤反應評估準則 (RECIST 1.1)。在某些實施例中，經歷本文中所提供之臨床方案之患者將展示國際研討會準則 (IWC) 或國際均一反應準則 (IURC) 之改良。在某些實施例中，經歷本文中所提供之臨床方案之患者將展示神經腫瘤工作組反應評估 (RANO) 準則之改良。在某些實施例中，經歷本文中所提供之臨床方案之患者將展示 ECOG 體能狀態或 PET 結果之改良。

全血中之 TOR 路徑生物標記量測。將自臨床部位接收之血液樣品等分試樣至 96 深孔盤中且在 37°C 下靜置 1 小時。在 37°C 下用抗 IgD 及 LPS 刺激樣品 15 分鐘。溶解紅血球且在 37°C 下用 BD 溶解/固定緩衝液以 15:1 緩衝液比血液之比率固定白血球 10 分鐘。將盤離心，吸出，且添加 1 mL 冰冷甲醇至含有固定白血球之孔中以使細胞具滲透性以供胞內染色。將盤儲存於 -80°C 下隔夜。將盤解凍，離心，吸出，且用 PBS + 0.5% BSA 洗滌兩次。將細胞用對表面標記 (CD3、CD14 及 CD19) 及對 mTOR 路徑標記 (包括 pS6 (S235/236)、p4EBP1 (T37/46) 及 pAKT (S473)) 具有特異性之抗體染色。將細胞用 PBS 洗滌兩次，且用 1.6% PFA 固定。

樣品分析：在 8 色細胞計上分析樣品。在樣品獲取期間在多個點獲得 8 峰彩虹珠 (8-peak rainbow bead) (Spherotech Libertyville, IL) 之對照孔。自 T 細胞、B 細胞及單核細胞之螢光強度水準計算各標記之中值螢光強度 (MFI)。MFI 係

使用8峰彩虹珠校正且以ERF(參考螢光團之等效數目)形式呈現。使用在8個顏色上具有8個強度之彩虹校準顆粒使用在重對數尺上進行之線性回歸轉化自MFI計算ERF。測定各患者之受刺激及未受刺激之T細胞、B細胞及單核細胞中之pS6、p4EBP1及pAKT自基線的變化百分比。當可用時，基線值為兩個隨訪(篩檢及第1個週期/第1天給藥前0小時)之平均值。

部分A：加速劑量遞增結果。在5個劑量水準下治療28名個體： $7.5(n=1)$ 、 $15(n=2)$ 、 $30(n=9)$ 、 $45(n=7)$ 及 $60\text{ mg}(n=8)$ 。基線特徵關於1期腫瘤試驗為典型的。儘管允許ECOG 2，但個體的>95%具有ECOG 0或1。編入各種腫瘤類型，其中最常見為CRC、乳癌及胰臟癌。一半患者已接受3種以上預先治療(參見圖21)。

評估五個劑量水準。在第3個劑量水準(30 mg)下觀測到第一個2級相關毒性且此後將群組擴大至具有50%劑量遞增增量之最少6名個體。將其他個體回填至除劑量水準1以外之所有群組中。在 30 mg 下將3級高血糖症報導為DLT且在 45 mg 下將3級皮疹報導為DLT。作為反應，改進方案DLT準則以使得可在隨後患者中將此等事件視為DLT之前對皮疹及高血糖症進行醫學處理。在 60 mg 下將疲勞及黏膜炎報導為DLT，且此劑量稱為NTD；MTD經測定為每天一次 45 mg 且此為部分B中所用之劑量(參見圖22)。

最常見化合物1相關事件(>20%)以及所有相關3/4級事件展示於圖22中。疲勞、GI毒性(包括黏膜炎/口炎)、高血糖

症、皮疹及關節痛為最常見事件。出現一種需要住院之3級間質肺炎之情況。保持化合物1給藥且肺炎對類固醇治療起反應。最大耐受劑量(MTD)為45 mg QD(參見圖23)。

以通常在第1個週期期間出現之發作頻繁報導高血糖症。高血糖症與胰島素及C肽提高相關(圖24)且為劑量相關。在首次出現高血糖症時，在以二甲雙胍及/或胰島素快速干預之試驗中早期實施每天手指針刺葡萄糖監測。高血糖症通常可處理且患者能夠在相同或更低劑量下繼續化合物1治療。

觀測到與劑量成比例之藥物曝露，但存在高水準之個體間曝露變異性。在30 mg及更高之劑量水準下，超過該等水準之曝露在給藥後基於臨床前異種移植模型估計提供TORC1(pS6)及TORC2(pAkt)路徑的>50%抑制持續至少8小時。在15天給藥之後僅存在極微藥物積聚。在4至8小時之終末半衰期下觀測到與劑量成比例之曝露(平均穩態C_{max} 485 ng/mL，AUC₀₋₂₄ 2371 ng^xhr/mL)(參見圖25)。

使用刺激分析在血液樣品中監測TOR路徑生物標記抑制(圖26)。藉由量測p4EBP1及pS6之變化監測TORC1抑制且藉由量測pAkt之變化監測TORC2抑制。在化合物1之第一個劑量之後獲得資料且取樣時間點為給藥前、給藥後1.5、3及5小時。監測B細胞、T細胞及單核細胞中之生物標記抑制，且選擇具有最一致發現之細胞類型用於呈現。如藉由臨床前模型及所達成之人體曝露所預測，在30 mg及更高之化合物1劑量下觀測到TORC1及TORC2生物標記

物兩者之一一致抑制持續給藥後至多5小時。一般而言，TORC1標記pS6之抑制比p4EBP1標記更完全及持久。pAkt之抑制證實化合物1針對TORC2路徑之活性且將此藥劑與雷帕黴素類似物區分開來，該等雷帕黴素類似物為顯著TORC1抑制劑且已展示觸發pAkt之反饋上調。PK/PD分析表明化合物1曝露與mTOR激酶抑制之間的劑量依賴性關係。

十五名個體在穩定範圍中展示標靶病變反應(參見圖28)，其中1名乳癌個體展示標靶病變的大於30%消退(參見圖27)。2名具有最大腫瘤消退之個體均具有ER+乳癌。一名具有乳癌之個體完成11個以上週期之研究治療且展示經證實之PR，而第二名具有ER+乳癌之個體完成接近6個週期之研究治療且在第一次重演掃描時(2個治療週期之後)顯示SD。

劑量水準、治療持續時間及最佳總體反應展示於圖29中。一名具有乳癌之個體展示完全PR且完成11個以上週期之研究治療。將該個體劑量自30遞增至45 mg。八名個體在其第一次重演掃描時(2個治療週期之後)具有穩定疾病。SD之最長持續時間為24週。具有SD之腫瘤包括NSCLC(2)、乳癌、唾液癌、胰臟癌、腺囊癌、腎上腺癌及結腸直腸癌(CRC)。在15至60 mg範圍內之劑量下觀測到SD。

達成部分反應(參見圖27)持續至少11個月且完成11個以上週期之研究治療的ER+/Her2-乳癌個體，表明標靶病變在2個治療週期之後第一次重演時之30%減小；表明在10

個治療週期之後各隨後重演時最大50%減小之進一步消退；且隨後因在第12個週期期間惡化肺部症狀之臨床進展表現而將其自研究中移除。部分反應自第一次重演掃描至最後掃描之持續時間為220天(7.2個月或7.9個週期)且部分反應自第一次重演掃描至最後劑量之持續時間為271天(8.9個月或9.7個週期)。自第一劑量至最後掃描之至進展時間為277天(9.1個月或9.9個週期)且自第一劑量至最後劑量之至進展時間為328天(10.8個月或11.7個週期)。

化合物1較好耐受與靶向此路徑之其他藥物相當之毒性。觀測到TORC1/TORC2路徑抑制之跡象以及初步抗腫瘤活性信號(包括上文所述之部分反應及穩定疾病)。所選血液及實體腫瘤中之擴張群組將在45 mg QD之MTD下評估化合物1。

部分B：劑量擴張發現(基於2012年9月20日發現)。

TOR路徑生物標記抑制：在所有群組中，如藉由pAkt及p4EPB1形成之抑制所量測，當在基線(篩檢及第1個週期/第1天($t=0$ 小時)之平均值)下及第1個週期/第1天($t=$ 給藥之後1.5小時)中及第1個週期/第15天($t=0$ 小時及1.5小時)中量測時，均在血液中觀測到TORC1及TORC2抑制。藉由配對t試驗分析資料，且當將基線與第1個週期/第1天($t=$ 給藥之後1.5小時)及第1個週期/第15天($t=0$ 小時)與第1個週期/第15天($t=1.5$ 小時)之間比較時，獲得P值 <0.001 。

NSCLC患者：在大多數患者中觀測到TORC1抑制(如藉由p4EPB1自基線之變化百分比量測)及TORC2抑制(如藉由

pAkt/tAkt自基線之變化百分比量測)。在NSCLC患者中可見明顯臨床活性信號。在17名可評估患者中，觀測到至多35%減小之最佳標靶病變反應，其中11名患者滿足至少穩定疾病且1名患者滿足部分反應RECIST 1.1準則。四名患者完成至少6個週期之研究治療且一名患者在10個週期之後維持研究藥物。

HCC患者：在大多數患者中觀測到TORC1抑制(如藉由p4EPB1自基線之變化百分比量測)及TORC2抑制(如藉由pAkt/tAkt自基線之變化百分比量測)。在HCC患者中可見一些臨床活性信號。在14名可評估患者中，觀測到至多47%減小之最佳標靶病變反應，其中5名患者滿足至少穩定疾病且2名患者滿足部分反應RECIST 1.1準則。八名患者完成至少4個週期之研究治療。

DLBCL患者：在所分析之第一個患者中觀測到TORC1抑制(如藉由p4EPB1自基線之變化百分比量測)及TORC2抑制(如藉由pAkt自基線之變化百分比量測)。在DLBCL患者中可見一些臨床活性信號。在11名可評估患者中，觀測到至多75%減小之最佳標靶病變反應，其中1名患者滿足至少穩定疾病且2名患者滿足部分反應RECIST 1.1準則。在大多數治療個體中重演腫瘤評估待定。九名患者維持研究藥物且進行至多6個週期。

GBM患者：在大多數患者中觀測到TORC1抑制(如藉由p4EPB1自基線之變化百分比量測)及TORC2抑制(如藉由pAkt自基線之變化百分比量測)。在10名可評估GBM患者



中觀測到無臨床活性徵象(定義為6個月無進展之存活)。

MM患者：在2名患者中觀測到TORC1抑制(如藉由p4EPB1自基線之變化百分比量測)及TORC2抑制(如藉由pAkt自基線之變化百分比量測)。在MM患者中未見腫瘤反應。在11名可評估患者中，在至多9個治療週期之後，無一者滿足使用IURCMM準則之部分反應。在9個週期之後兩名患者維持研究藥物。

NET患者：在NET患者中可見一些臨床活性信號。六名具有充足追蹤之患者滿足穩定疾病RECIST 1.1準則。十三名患者維持研究藥物且進行至多5個週期。初步活性信號包括一些具有頑抗性基線症狀之患者之類癌症候群相關症狀之改良、一些患者之內分泌激素標記(染色顆粒素、胃泌素、血清素、升糖素)之減少及大多數個體之如藉由PET成像量測之腫瘤代謝活性之降低。

乳癌患者：五名個體在擴張期中開始研究藥物。將收集生物標記及反應資訊。

用以評估向具有多形性膠質母細胞瘤或膠質肉瘤之個體經口投與化合物2之安全性、可耐受性、藥物動力學及初步功效的1A/1B期、多中心、開放標記、劑量發現研究

將向具有多形性膠質母細胞瘤或膠質肉瘤之個體經口投與化合物2。將在此研究中評估化合物2於人類中之安全性及可耐受性以及功效。將在兩個部分中進行研究：劑量遞增(部分A)及劑量擴張(部分B)。將個體依序編入部分A中。將藉由腫瘤類型來使部分B中之編入分層。

此研究之主要目標為：A. 測定化合物2在經口投與時之安全性及可耐受性且定義NTD及MTD。B. 測定化合物2之PK。此研究之次要目的為：A. 評估血液、皮膚及/或腫瘤生物檢體/吸出物(在用化合物2治療之前及期間可用時)中之S6RP及/或4E-BP1磷酸化之抑制程度用於mTORC1活性且評估AKT及/或其他相關生物標記磷酸化之抑制程度用於mTORC2活性。B. 使用pDNA-PK S2056及/或DNA損傷路徑之其他相關生物標記評估用UV光照射之皮膚樣品及/或腫瘤生物檢體/吸出物中之DNA-PK活性在化合物2治療之前及期間之抑制。C. 提供關於化合物2之功效的資訊。

化合物2將以呈現於僅含有活性醫藥成分之明膠膠囊中之四個強度(例如0.25 mg、1.0 mg、5.0 mg及10 mg)可用。將膠囊封裝於裝有感應密封及防兒童開啟(child-resistant)聚丙烯封閉的高密度聚乙烯(HDPE)瓶中。

此研究之主要終點為：a)以下安全性終點：使用NCI CTCAE準則第4版評估之DLT、NTD及MTD；b) PK終點： $C_{\text{最大}}$ 、AUC、 $t_{\text{最大}}$ 、 $t_{1/2}$ 、CL/F、Vz/F及化合物2之積聚指數。此研究之次要終點為：a)藉由血液、皮膚及/或腫瘤生物檢體/吸出物(在可用時)中之S6RP及/或4E-BP1及/或AKT及/或其他相關生物標記磷酸化水準之變化測定之生物標記抑制；b)藉由皮膚及/或腫瘤生物檢體/吸出物(在可用時)中之pDNA-PK及/或其他相關生物標記水準測定之UV刺激之DNA-PK活性之抑制；c)使用腫瘤適當反應準則藉由各腫瘤類型之反應率測定之抗腫瘤功效。



將 30 與 60 名之間的個體編入部分 A 中，設計以確立初始毒性。

部分 B 將由約 100 名具有預定類型之晚期實體腫瘤(諸如多形性膠質母細胞瘤)之個體組成以進一步評估化合物 2 之安全性概況且提供功效資訊。將藉由腫瘤類型及劑量水準來評估腫瘤反應率。部分 B 群體將由在部分 A 期間可見之功效及進行中之臨床前研究之資料來定義。

總研究設計將由篩檢時期(第 28 天至第 1 天)、治療及評估時期(28 天之 QD(及 / 或 BID)週期直至腫瘤進展、不可接受之毒性或個體 / 醫師決定停止投與化合物 2)及治療結束及追蹤時期(治療程序在 21 天之最後劑量內結束；在最後劑量之後追蹤持續 28 天用於最終安全性評估)構成。

個體將在第 1 個週期第 1 天時開始化合物 2 QD 或 BID 級藥(或其他適合方案)且在 28 天之週期中每天接受治療。當存在腫瘤進展跡象時，可停止化合物 2，但只要研究者認為個體可獲益，則其可繼續接受研究藥物。當存在不可接受之毒性或個體決定自研究中退出時，將停止化合物 2 投與。

每天一次抑或兩次(或其他適合給藥方案)經口投與化合物 2，在各週期之間無休息時期。在早晨與至少 200 mL 水一起服用各 QD 劑量，其中個體已禁食隔夜(最少 6 小時)。將食物攝入延遲直至在家服用化合物 2 之各天給藥至少 90 分鐘後。在臨床隨訪日，在完成了任何給藥前測試後在診所投與早晨化合物 2 劑量。在所有空腹測試均已完成之

後、但決不比給藥之後 90 分鐘更早(在第 15 天在給藥 3 小時後)攝取食物。就接受化合物 2 QD 之個體而言，在麻煩相關 GI 症狀、疲勞或其他症狀持續超出第 1 個週期之結尾之外之情況下，可將給藥移至該天晚些時候，使得個體可在化合物 2 投與與最後食物攝入之間維持 3 小時之間隔，且在攝取其他食物之前維持 90 分鐘之延遲。若已在單一天上延遲給藥，則可晚至多 12 個小時服用化合物 2；否則應省略彼此劑量。

最初將以 QD 方案形式投與化合物 2。

在較低劑量之安全性資料檢查令人滿意之後，以遞增方式投與劑量。在第一劑量投與最後一個體之後在各劑量遞增之間將有最少 28 天。在各群組內，使編入交錯，以使得各個體在第 1 週期第 1 天之間有最少 24 小時，以評估初始毒性。

化合物 2 之各週期持續 28 天且在各週期之間無休息時期。當有疾病進展跡象時，可使個體停止，但只要個體如研究者判斷可由治療獲益，則其可繼續接受化合物 2。當有不可接受之毒性或若個體決定自研究退出，將停止化合物 2 投與。

在部分 A 中，個體群組最初將接受 QD 遞升劑量之化合物 2 以測量 PK 且鑑定 MTD。在部分 A 中，0.5 mg QD 為化合物 2 起始劑量。改良之加速滴定設計 (Simon, R., Freidlin, B., Rubinstein, L. 等人, Accelerated titration designs for Phase I clinical trials in oncology, *J Nat Canc Institute* 1997; .89,



(15): 1138-1147)將用以確立初始毒性。在加速期期間，一名個體之初始群組將給予100%之劑量增量化合物2直至出現疑似藥物相關之第一週期2級或更高毒性之第一個情形，此時將終止加速期，且將此特定群組擴大為總共6名個體。隨後，將起始約50%劑量增量及每群組6名個體之標準遞增給藥時程，以確立NTD及MTD。必要時，亦可基於毒性、PK/PD結果或腫瘤生檢發現來評估較小增量及一劑量群組內之其他個體。

基於初始劑量群組產生之期中(interim) PK及PD，亦評估部分A中每天兩次(BID)給藥方案。此給藥方案將在6名個體之群組中以等於或低於已顯示可耐受、但分成兩個相等劑量相隔約12小時投與之總每日劑量起始。此後，QD及BID給藥群組之劑量遞增可獨立地發生。亦可考慮與連續每天給藥相當或較低劑量強度之間歇給藥時程用於評估。

若劑量群組中之6名可評估個體中之兩者或兩者以上在第1個週期期間經歷DLT，則將劑量視為非耐受。當定義為NTD時，將停止劑量遞增。將MTD定義為低於NTD之所測試最後劑量，其中在第1個週期期間6名可評估個體中之0或1名經歷DLT。中間劑量(亦即NTD與NTD之前之最後劑量水準之間的劑量)或任何劑量群組內之其他個體可能為更確切地測定MTD所需，若新近PK-PD結果表明替代方案為適當的，則此等方案可為所需。

在部分B中，個體可基於部分A之安全性、PK及PD資料

以 MTD 及 / 或較低劑量水準使化合物 2 以 QD 或 BID 方案開始。在部分 B 中，將評估約 100 名個體在每兩個週期一次之治療後之安全性及抗腫瘤活性。

將可評估所有接受至少一個劑量之化合物 2 之個體之安全性。在部分 A 中，就劑量限制毒性(DLT)而言可評估之個體定義為在第 1 個週期給藥開始之後第一個 28 天中(a)以群組規定劑量接受計劃 28 個劑量之化合物 2 中之至少 21 者且具有用於藉由 SRC 之安全性評估之充足資料；抑或(b)經歷研究藥物相關 DLT 的個體。將替換給藥群組中之不可評估個體。在部分 B 中，腫瘤反應之功效可評估個體定義為接受至少一個週期之化合物 2 且具有基線及至少一個基線後功效評估之個體。

在部分 A 及部分 B 中，在任何週期(包括第 1 個週期)中均允許劑量降低。在部分 A 期間在第 1 個週期中進行之劑量降低將構成 DLT，但將允許個體繼續在降低之劑量下研究藥物。將使用國家癌症研究所不良事件之常見術語準則(National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE)第 4 版，2009 來對 AE 定級。

當指示劑量降低時，將選擇將在 QD 或 BID 時程上之下一個較低劑量水準。對於 BID，將選擇在 10 mg BID、8 mg BID 及 4 mg BID 之起始劑量以下之劑量降低。允許兩個劑量降低。可在修改之劑量水準下進行另一 PK 評估以便以替代性劑量表徵個體內 PK 概況。



在部分A中，在第1個週期中並不允許個體內劑量遞增超出最初指定至個體之劑量。在第1個週期以外繼續服用化合物2者可具有增加之劑量水準，得到替代性劑量水準已顯示被此研究中至少一個其他個體群組充分耐受。在此等情況下，可進行在較高劑量水準下之另一PK評估。在部分B中，不允許在MTD以外之劑量遞增。

在下文中，統計分析將藉由如需要或可適用之研究階段、劑量水準、給藥方案及腫瘤群組進行。

研究群體定義如下：(a)意圖治療(ITT)之群體-所有服用至少一個劑量之化合物2之個體；(b)安全性群體-所有服用至少一個劑量之化合物2之個體，其與用於此研究之ITT群體相同；(c)功效可評估(EE)群體-所有滿足資格準則、完成化合物2之至少一個週期且具有基線及至少一個有效的基線後功效評估之ITT個體。

當至多20個可評估個體已編入各腫瘤類型及劑量水準/方案時，將縮減入編個體。在部分B中，總體上，樣本尺寸並非基於統計計算，而是基於此類1期研究傳統所用之臨床經驗及實際考量。

部分B部分中之所有功效可評估個體均將入選用於功效分析。一旦所有個體均自研究中退出或完成6個週期，即由各腫瘤類型分析功效。藉由腫瘤類型提供反應率之雙邊95%信賴區間。提供在部分A段期間展現完整或部分反應之所有個體之逐例描述。抗腫瘤活性之其他跡象之描述性分析將基於功效之臨床、放射照相及生物評估提供。

所有經治療之個體均將入選用於功效分析。使用切除後MRI掃描作為基線，使用RANO準則，基於研究者之評估，初始功效變量為腫瘤反應。鑑於在搶救手術之後評估腫瘤反應之困難性，GBM之原發功效終點將為在自第1天起6個月時無進展之個體相對於GBM類型中功效可評估個體之比例。將使用類別變數之頻率列表或連續變數之描述統計來概述其他補充功效變數，包括CTC評估。

就此方案之劑量遞增及劑量擴張部分而言，入選準則均為：(a)在進行任何研究相關評估/程序之前，理解且自願簽署知情同意文件；(b)18歲或以上、具有組織學上或細胞學上證實之多形性膠質母細胞瘤或膠質肉瘤之男性及女性，包括已對標準抗癌治療有進展(或不能耐受)或無其他習知療法存在之男性及女性；(c)同意篩檢腫瘤活檢(部分A視情況選用；部分B強制性，除了如針對下文個別腫瘤類型指定者)；(d)ECOG PS為0或1；(e)以下實驗室值：(1)絕對嗜中性白血球計數($ANC \geq 1.5 \times 10^9$ 個/公升)；(2)血紅素($Hgb \geq 9\text{ g/dl}$)；(3)血小板($plt \geq 100 \times 10^9$ 個/公升)；(4)鉀在正常範圍內或可用補充物校正；(5)AST/SGOT及ALT/SGPT $\leq 2.5 \times$ 正常值上限(ULN)或若存在肝腫瘤則 $\leq 5.0 \times$ ULN；(6)血清總膽紅素 $\leq 1.5 \times$ ULN或若存在肝腫瘤則 $\leq 2 \times$ ULN；(7)血清肌酸酐 $\leq 1.5 \times$ ULN或24小時清除率 ≥ 50 毫升/分鐘；及(8)在具有生育可能性之女性中在開始研究處理之前72小時內陰性血清或尿驗孕測試；及(f)能遵守研究隨訪時程及其他方案要求。



針對此方案之劑量擴張部分(部分B)，入選準則為：(a)同意擷取經福馬林固定經烷烴嵌埋(FFPE)之檔案腫瘤組織(呈腫瘤塊或切片/固定樣本形式)之個體；及(b)經組織學上證實之多形性膠質母細胞瘤或膠質肉瘤，排除WHO IV級寡星形細胞瘤(先前已接受包括放射及/或化學療法之治療，在第1天之前放射完成 >12 週；在第 15 ± 7 天計劃搶救手術腫瘤切除，預期得到 ≥300 mg腫瘤組織。篩檢腫瘤活檢未作要求；除非評估及計劃切除區域超出預先植入之區域之外，否則無預先或定期Gliadel®晶圓植入；除非評估及計劃切除區域超出預先處理之區域之外，否則無預先間質近接療法或立體定位放射外科手術；在第1天前14天內無酶誘導抗癲癇藥物(EIAED)，諸如卡馬西平、苯妥英、苯巴比妥或撲米酮；及能夠經歷重複磁共振成像(MRI)掃描)。

就此方案之劑量遞增及劑量擴張部分而言，排除準則為：(a)症狀中樞神經系統癌轉移；(b)已知急性或慢性胰腺炎；(c)任何周邊神經病 \geq NCI CTCAE 2級；(d)儘管醫學處理，但仍 \geq NCI CTCAE 2級之持續腹瀉或吸收障礙。吞咽能力受損；(e)削弱心臟功能或臨床上重大心臟疾病；(f)在積極治療時之糖尿病；(g)可導致不可接受之安全性風險或損害方案之適應性的其他併發嚴重及/或不受控制併發醫學病況(例如活性或不受控制感染)；(h)在開始研究藥物之前先前全身性癌導引治療或研究模式 ≤ 5 個半衰期或4週中較短者，或未自該治療之副作用恢復者；(i)在開始

研究藥物之前大手術≤2週或未自該治療之副作用恢復者；(j)懷孕或母乳餵養；(k)具有生殖潛力不使用兩種節育形式之成人；(l)已知HIV感染；(m)已知慢性B型或C型肝炎病毒(HBV/HCV)感染(除非此感染在個體中具有與HCC之共同罹病率)；(n)將阻止個體參與研究之任何顯著醫學病況、實驗室異常或精神疾病；包括不能吞咽膠囊；(o)使個體在其參與研究時處於不可接受之風險中的任何病況(包括實驗室異常之存在)；(p)使解釋研究資料之能力混淆的任何病況；或(q)患者正針對其接受治療之併發活性第二惡性病(排除非黑素瘤皮膚癌或子宮頸原位癌)。

就此方案之劑量擴張部分(部分B)而言，排除準則為：使用靶向mTOR複合物(TORC1+TORC2雙重抑制劑)及/或PI3K/AKT路徑之藥劑的先前治療。然而，在此研究之兩個部分中允許使用經分離之TORC1抑制劑(例如雷帕黴素類似物)的先前治療。

在某些實施例中，經歷本文中提供之臨床方案之患者將展示陽性腫瘤反應，諸如抑制腫瘤生長或減小腫瘤尺寸。在某些實施例中，經歷本文中提供之臨床方案之患者將在關於高級神經膠質瘤之反應準則之神經腫瘤(RANO)反應評估工作組中展示改良。

化合物2對紫外線B刺激之人類皮膚之作用。在UV照射人類皮膚之後，在化合物2治療之前及期間，藉由評估DNA-PK S2056之磷酸化狀態來評估化合物2對DNA-PK之抑制作用。在篩檢期間測定各個體之最小紅斑劑量(MED)。為了



測定 MED，使各個體在其腕部上之 6 個區域接受 UV 照射。自先前劑量起逐漸增加各區域上之 UV 劑量。起始 UV 劑量根據費茲柏屈克分類法 (Fitzpatrick classification) 視個體之皮膚類型而定。UV 照射之光譜為 UV 光 B 光譜 (UVB)。UVB 曝露後約 22 小時至 24 小時進行 MED 測定。

在篩檢期間，且在 MED 測定之後，個體在腕部上之一個部位接受 $2 \times \text{MED}$ UV 劑量。採集兩份衝壓活檢 (約 4 mm 直徑 \times 0.8 mm 深)，一者來自經 UV 照射之部位且一者來自相鄰未經 UV 照射之皮膚。衝壓活檢在 UV 曝露後 4 小時 (± 15 分鐘) 採集。在第 1 個週期第 15 天至第 22 天，個體在相對腕部上之一個部位接受 $2 \times \text{MED}$ UV 劑量。採集兩份衝壓活檢 (約 4 mm 直徑 \times 0.8 mm 深)，一者來自經 UV 輻射之部位且一者來自相鄰未經 UV 輻射之皮膚。衝壓活檢在 UV 曝露後 4 小時 (± 15 分鐘) 及化合物 2 給藥後 2 小時 (± 15 分鐘) 採集。所有皮膚樣本均立即放入 10% 福馬林，固定 24 小時，且隨後轉移至 70% 乙醇中。在 48 小時至 72 小時內將樣本嵌埋於烷烴中。使用 IHC 分析，針對磷酸化 DNA-PK 分析來自活檢之皮膚樣本。使用自動化系統 (亦即 Aperio)，用核演算法，使用主觀評價等級及 / 或客觀記分百分比及強度之組合來定量磷酸化 DNA-PK 以評估染色。

UV 曝光設備：DermaPal UV 單元 (由 Daavlin 製造) 使用 FS 螢光日光燈且曝光係藉由嵌入式數位計時器調節。DermaPal 經調適在燈泡上安置 12 oz 苯乙烯發泡體咖啡杯，其因此變成確定所有曝光距離且防止不期望曝光之裝

置。提供由六級中性密度濾光片組成之分離裝置來提供定級系列之UV劑量以建立各患者之MED。kodacel濾光器與此裝置組合使用。

已引用許多參考文獻，其揭示內容以全文引用的方式併入本文中。本文所揭示之實施例在範疇方面不受實例中揭示之特定實施例限制，該等特定實施例意欲作為所揭示之實施例之少數態樣的說明，且本發明涵蓋功能上等效之任何實施例。實際上，除本文中展示及描述之修改以外，本文所揭示之實施例之各種修改對熟習此項技術者將顯而易見且意欲屬於隨附申請專利範圍之範疇。

【圖式簡單說明】

圖1提供化合物1(圖1A)及化合物2(圖1B)針對某些NHL細胞株之 GI_{50} 值。

圖2描繪化合物1及化合物2對某些NHL細胞株之細胞凋亡之效應。

圖3描繪化合物2對某些多發性骨髓瘤細胞株之增殖(A)及生存力(B)之效應。

圖4描繪化合物1對某些多發性骨髓瘤細胞株之增殖(A)及生存力(B)之效應。

圖5描繪化合物2對某些多發性骨髓瘤細胞株之增殖(A)及生存力(B)之效應。

圖6描繪化合物1對某些多發性骨髓瘤細胞株之增殖(A)及生存力(B)之效應。

圖7A描繪化合物1於不同子類型($ER^+/\text{Her}2^-$ 、

ER+/Her2+、ER-/Her2+及三陰性(TN))之乳癌細胞株中之效能。圖7B描繪化合物1敏感性與乳癌細胞株中之ER、HER、PIK3CA及TP53狀態之相關性。

圖8描繪化合物1對具有不同雷帕黴素敏感性之細胞株之增殖的效應。

圖9描繪化合物1於NCI-H441非小細胞肺癌模型中之抗腫瘤活性。

圖10A及10B描繪化合物1使用不同給藥範式於U87MG人類神經膠母細胞瘤異種移植模型中之抗腫瘤活性。圖10C描繪藉由TUNEL染色對U87MG腫瘤中之細胞凋亡細胞之定量。圖10D及10E分別描繪U87MG腫瘤中之Ki67及CD31之定量。

圖11描繪U87MG人類神經膠母細胞瘤異種移植模型中小鼠之體重變化。

圖12描繪化合物2在每天一次給藥範式下於U87MG人類神經膠母細胞瘤異種移植模型中之抗腫瘤活性。

圖13描繪化合物2在每天兩次給藥下於U87MG人類神經膠母細胞瘤異種移植模型中之抗腫瘤活性。

圖14描繪化合物1於U87MG顱內神經膠母細胞瘤模型中之卡本-麥爾存活圖。

圖15描繪化合物1於G144癌幹細胞衍生顱內神經膠母細胞瘤模型中之抗腫瘤活性。

圖16描繪化合物2於U87MG顱內神經膠母細胞瘤模型中之卡本-麥爾存活圖。

圖 17 描繪化合物 1 於 Hep3B2.1-7 正位肝模型中之功效。

圖 18 描繪化合物 1 對 Hep3B2.1-7 正位肝模型中之腫瘤尺寸之效應。

圖 19 描繪化合物 1 於 SCID 小鼠之 NCI-H929 人類漿細胞骨髓瘤異種移植模型中之功效。

圖 20 描繪化合物 1 於 SCID 小鼠之 HCT-116 人類結腸直腸癌異種移植模型中之抗腫瘤活性。

圖 21 描繪部分 A 個體之基線特徵。

圖 22 描繪部分 A 加速 (1+5) 劑量遞增設計及 DLT 定義。

圖 23 描繪最常見化合物 1 相關不良事件 (總頻率 > 20%) 及所有相關 3/4 級事件 (N=28)。

圖 24 描繪胰島素及 C 肽之高血糖症相關提高。

圖 25 描繪第 15 天時人類個體中之化合物 1 之平均 (\pm SD) 穩態血漿濃度。

圖 26 描繪人類個體之血液中之劑量相關 TOR 路徑抑制。

圖 27 描繪具有 ER+/Her2- 乳癌之患者之放射性反應。此個體顯示在 2 個治療週期後第一次重演 (restaging) 時標靶病變減小 30%。

圖 28 描繪最佳標靶病變反應 (n=19；9 名個體不重演 (7 名早期戒斷 (withdrawal)/PD；1 名不合格；1 名骨髓瘤))。

圖 29 描繪劑量水準、治療持續時間及最佳總體反應 (n=27*)。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：101138515

※申請日：101/10/18

※IPC分類：C07D; A61K

一、發明名稱：(中文/英文)

以TOR激酶抑制劑治療癌症

A61K 31/4985 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

TREATMENT OF CANCER WITH TOR KINASE INHIBITORS

二、中文發明摘要：

本文提供治療或預防患者之實體腫瘤、非霍奇金淋巴瘤
(non-Hodgkin lymphoma)或多發性骨髓瘤之方法，該等方法包含向具有實體腫瘤、非霍奇金淋巴瘤或多發性骨髓瘤之患者投與有效量之TOR激酶抑制劑。

三、英文發明摘要：

Provided herein are methods for treating or preventing a solid tumor, non-Hodgkin lymphoma or multiple myeloma in a patient, comprising administering an effective amount of a TOR kinase inhibitor to a patient having a solid tumor, non-Hodgkin lymphoma or multiple myeloma.

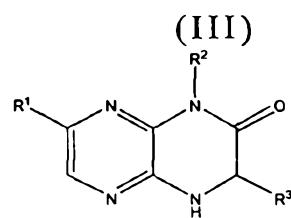
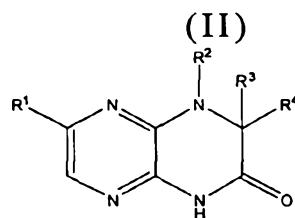
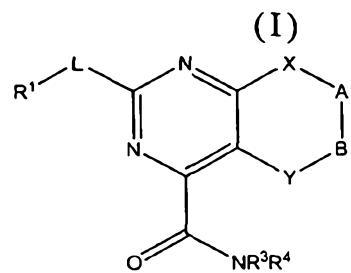
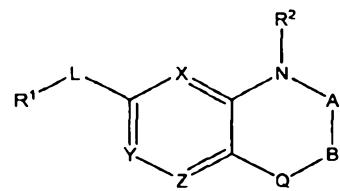
四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(1A及1B)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(IV)

七、申請專利範圍：

1. 一種 7-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-(反-4-甲氧基環己基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮或其醫藥學上可接受之鹽或互變異構體之用途，其用於製造用以治療實體腫瘤的藥劑，其中該實體腫瘤係為非小細胞肺癌或乳癌，且其中該實體腫瘤為雷帕黴素抵抗性。
2. 如請求項1之用途，其中該實體腫瘤為晚期實體腫瘤。
3. 如請求項1之用途，其中該實體腫瘤為非小細胞肺癌。
4. 如請求項1之用途，其中該實體腫瘤為乳癌。
5. 如請求項4之用途，其中該乳癌為ER+/Her2-、ER+/Her2+、ER-/Her2+或三陰性(TN)。