



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108992446 A

(43)申请公布日 2018.12.14

(21)申请号 201811057528.7

(51)Int.Cl.

(22)申请日 2013.03.14

A61K 31/4985(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

(30)优先权数据

61/611,361 2012.03.15 US

61/715,323 2012.10.18 US

(62)分案原申请数据

201380024859.X 2013.03.14

(71)申请人 西格诺药品有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 徐水蟾 克里斯汀·梅·海格

希瑟·雷蒙 黄宝梨

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理

有限公司 11262

代理人 贺淑东

权利要求书1页 说明书75页

(54)发明名称

用TOR激酶抑制剂治疗癌症

(57)摘要

本文提供了用于治疗或预防头颈部鳞状细胞癌的方法,包括向患有头颈部鳞状细胞癌的患者给予有效量的TOR激酶抑制剂。

1. 1-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)-酮或其药学上可接受的盐在制备用于治疗患有头颈部鳞状细胞癌的患者的药物中的用途。

2. 权利要求1所述的用途,其中,所述头颈部鳞状细胞癌是其中PI3K/mTOR途径被激活的鳞状细胞癌。

3. 权利要求2所述的用途,其中,所述头颈部鳞状细胞癌是其中PI3K/mTOR途径由于PTEN缺失、PIK3Ca突变或EGFR过表达或其组合而被激活的鳞状细胞癌。

4. 权利要求1所述的用途,其中,所述患者被给予0.5mg/天至128mg/天的1-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)-酮或其药学上可接受的盐。

5. 权利要求4所述的用途,其中,所述患者被给予0.5mg/天、1mg/天、2mg/天、4mg/天、8mg/天、16mg/天、20mg/天、30mg/天、45mg/天、60mg/天、90mg/天、120mg/天或128mg/天的1-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)-酮或其药学上可接受的盐。

6. 权利要求1所述的用途,其中,所述患者被给予包含0.25mg、1.0mg、5.0mg、7.5mg或10mg的1-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)-酮或其药学上可接受的盐的单位剂量形式。

7. 权利要求1所述的用途,其中,所述头颈部鳞状细胞癌是其中PI3K/mTOR途径被激活的鳞状细胞癌。

8. 权利要求7所述的用途,其中,所述头颈部鳞状细胞癌是其中PI3K/mTOR途径由于PTEN缺失、PIK3Ca突变或EGFR过表达或其组合而被激活的鳞状细胞癌。

用TOR激酶抑制剂治疗癌症

[0001] 本申请是申请日为2013年03月14日、申请号为201380024859.X、名称为“用TOR激酶抑制剂治疗癌症”的发明申请的分案。

[0002] 本申请要求2012年3月15日提交的美国临时申请号61/611,361的权益,以及要求2012年10月18日提交的美国临时申请号61/715,323的权益,其各自的全部内容以引入方式结合于本文作为参考。

1. 技术领域

[0003] 本文提供了治疗或预防头颈部鳞状细胞癌的方法,包括向患有头颈部鳞状细胞癌的患者给予有效量的TOR激酶抑制剂。

2. 背景技术

[0004] 异常的蛋白磷酸化与疾病的原因或结果之间的关系已经为人们所知超过20年。因而,蛋白激酶已成为非常重要的药物靶标组。参见Cohen,Nature,1:309-315 (2002)。多种蛋白激酶抑制剂已经用于临床治疗多种的疾病,例如癌症和慢性炎性疾病,包括糖尿病和中风。参见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)。

[0005] 蛋白激酶是的一个大且多样的酶家族,其催化蛋白磷酸化并在细胞信号转导中起关键性作用。蛋白激酶可发挥正调节或负调节作用,这取决于它们的靶蛋白。蛋白激酶参与调节细胞功能的特定信号通路,所述细胞功能例如但不限于代谢、细胞周期进程、细胞粘附、血管功能、细胞凋亡和血管生成。细胞信号转导的功能失调与许多疾病有关,其中最具特征性的疾病包括癌症和糖尿病。通过细胞因子调节信号转导以及信号分子与原癌基因和肿瘤抑制基因的相关性已经有充分记载。同样,已证明了糖尿病及相关病症与蛋白激酶的去调节水平之间的联系。参见例如Sridhar等人,Pharmaceutical Research,17 (11):1345-1353 (2000)。病毒感染和与其有关的病症也与蛋白激酶的调节有关。Park等人,Cell 101 (7):777-787 (2000)。

[0006] 因为蛋白激酶调节几乎每一个细胞过程,包括代谢、细胞增殖、细胞分化和细胞存活,所以它们对于各种疾病状态的治疗性干预而言都是极具吸引力的靶标。例如,细胞周期调控和血管生成(其中蛋白激酶起至关重要的作用)是与多种病症相关的细胞过程,所述病症例如但不限于癌症、炎性疾病、异常血管生成及与其有关的疾病、动脉粥样硬化、黄斑变性、糖尿病、肥胖和疼痛。

[0007] 对于癌症的治疗,蛋白激酶已成为极具吸引力的靶标。Fabbro等,Pharmacology & Therapeutics 93:79-98 (2002)。已有人提出,蛋白激酶引起人类恶性肿瘤的发生可在以下情况下出现:(1)基因组重排(例如在慢性髓细胞性白血病中的BCR-ABL);(2)导致连续有活性的激酶活性的突变,例如急性髓细胞性白血病和胃肠肿瘤;(3)激酶活性因癌基因的活化或肿瘤抑制功能的丧失而去调节,例如在具有致癌性RAS的癌症中;(4)激酶活性因过表达

而去调节,如在EGFR的情况下;和(5)可影响肿瘤表型的发生和维持的生长因子的异位表达。Fabbro等, *Pharmacology&Therapeutics* 93:79-98 (2002)。

[0008] 对蛋白激酶途径的错综程度和在各种蛋白激酶和激酶途径中和在两者之间的关系和相互作用的复杂性的阐明突出了开发能够作为对多种激酶或多种激酶途径具有有益活性的蛋白激酶调节剂(modulator)、调控剂(regulator)或抑制剂起作用的药物的重要性。因此,对于新的激酶调制剂仍有需求。

[0009] 被称为mTOR(雷帕霉素的哺乳动物靶标,其也被称为FRAP、RAFTI或RAP1)的蛋白质,是一种2549个氨基酸的Ser/Thr蛋白激酶,已经证明其在调节细胞生长和增殖的mTOR/PI3K/Akt途径中是最关键的蛋白质之一。Georgakis和Younes, *Expert Rev. Anticancer Ther.* 6 (1):131-140 (2006)。mTOR存在于两种复合物(mTORC1和mTORC2)中。虽然mTORC1对雷帕霉素类似物(例如坦罗莫司或依维莫司)敏感,但是mTORC2对雷帕霉素非常不敏感。值得注意的是,雷帕霉素不是TOR激酶抑制剂。几种mTOR抑制剂已经或正在评估在临床试验中对癌症治疗的效果。坦罗莫司已在2007年被批准用于肾细胞癌,西罗莫司已在1999年被批准用于预防肾移植排斥反应。依维莫司在2009年被批准用于经历国血管内皮生长因子受体抑制剂治疗的肾细胞癌患者;在2010年被批准用于需要治疗但不准备进行外科切除术的患者中与结节性硬化(TS)相关的室管膜下巨细胞星形细胞瘤(SEGA);在2011年被批准用于患有不可切除的、局部晚期或转移性疾病的患者中的胰脏来源的进行性神经内分泌瘤(PNET)。存在需要另外的TOR激酶抑制剂。

[0010] 本申请第二部分对任意参考文献的引用和鉴定不应解释为承认该参考文献为本申请的现有技术。

[0011] 3.发明概述

[0012] 本文提供了治疗或预防头颈部鳞状细胞癌的方法,包括向患有头颈部鳞状细胞癌的患者给予有效量的TOR激酶抑制剂。

[0013] 在某些实施方式中,本文提供了用于改善患者的实体瘤疗效评价标准(Response Evaluation Criteria in Solid Tumor)(RECIST 1.1)的方法,包括向患有头颈部鳞状细胞癌的患者给予有效量的TOR激酶抑制剂。

[0014] 在一些实施方式中,TOR激酶抑制剂是如本文描述的化合物。

[0015] 参照具体实施方式部分和实施例(其旨在例举非限制性的实施方式),可以更全面地理解本发明的实施方式。

4.具体实施方式

[0016] 4.1定义

[0017] “烷基”基团是指具有1-10个碳原子、通常具有1-8个碳原子或在一些实施方式中具有1-6个、1-4个或2-6个碳原子的饱和、部分饱和或不饱和直链或支链非环状烃。代表性的烷基基团包括-甲基、-乙基、-正丙基、-正丁基、-正戊基和-正己基;而饱和支链烷基包括-异丙基、-仲丁基、-异丁基、-叔丁基、-异戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基等。不饱和烷基基团的实例包括,但不限于,乙烯基、烯丙基、 $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$ 和 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 等。烷基可以是取代或未取代的。

在某些实施方式中,当本文中的烷基被描述为“取代的”时,它可以被本文描述的示例性化合物和实施方式中出现的任意(一个或多个)取代基,以及卤素(氯、碘、溴或氟);羟基;烷氧基;烷氧基烷基;氨基;烷基氨基;羧基;硝基;氰基;巯基;硫醚;亚胺;酰亚胺;脒;胍;烯胺;氨基羰基;酰基氨基;磷酸盐;磷烷;硫羰基;磺酰基;砜;磺胺;酮;醛;酯;尿素;尿烷;脞;羟基胺;烷氧基胺;芳烷氧基胺;甲氧氮芥;肼;酰肼;脲;叠氮化物;异氰酸酯;异硫氰酸酯;氰酸酯;硫氰酸酯; $B(OH)_2$,或O(烷基)氨基羰基所取代。

[0018] “烯基”基团是指具有2-10个碳原子,典型地具有2-8个碳原子,并包含至少一个碳-碳双键的直链或支链非环状烃。代表性的直链和支链(C_2-C_8)烯基包括-乙烯基、-丙烯基、-1-丁烯基、-2-丁烯基、-异丁烯基、-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-辛烯基等等。烯基的双键可以与另外的不饱和基团不共轭或共轭。烯基可以是未取代的或取代的。

[0019] “环烷基”基团是指具有单环或多个稠合的或桥连的环的3-10个碳原子的饱和的、部分饱和的或不饱和的环状烷基,其可选地被1-3个烷基取代。在一些实施方式中,环烷基具有3-8元环,然而在其他实施方式中,环碳原子数目在3-5、3-6、或3-7个的范围内。举例而言,这样的环烷基包括单环结构例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、1-甲基环丙基、2-甲基环戊基、2-甲基环辛基,等等,或者多环或桥环结构例如金刚烷基等等。不饱和环烷基的实例包括环己烯基、环庚烯基、环己二烯基、丁间二烯基、戊二烯基、己二烯基,等等。环烷基可以是取代或未取代的。举例而言,这样的取代的环烷基团括环己酮等等。

[0020] “芳基”基团是指具有单环(例如,苯基)或多个稠合的环(例如,萘基或蒽基)的6-14个碳原子的芳香碳环基团。在一些实施方式中,芳基含有6-14个碳原子,而在其他实施方式中该基团的环部分为6-12个或甚至6-10个碳原子。具体的芳基包括苯基、联苯基、萘基等等。芳基可以是取代或未取代的。短语“芳基基团”也包括含有稠环的基团,例如稠合芳香-脂肪环系统(例如,茚满基、四氢萘基,等等)。

[0021] “杂芳基”基团是指在杂芳环系统中具有一至四个杂原子作为环原子的芳香环系统,其中其余的原子是碳原子。在一些实施方式中,杂芳基含有5-6个环原子,而在其他实施方式中,该基团的环部分为6-9个或甚至6-10个原子。合适的杂原子包括氧、硫和氮。在某些实施方式中,杂芳基环系统是单环或双环。非限制性实例包括但不限于,例如以下的基团:吡咯基(pyrroly1)、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、吡咯基(pyroly1)、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、苯并噻吩基、呋喃基、苯并呋喃基(例如,异苯并呋喃-1,3-二亚胺)、吲哚基、氮杂吲哚基(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,氮杂苯并咪唑基、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、苯并噻二唑基、异噁唑并吡啶基、硫茚基、嘌呤基、黄嘌呤基(xanthinyl)、腺嘌呤基、鸟嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、四氢喹啉基、喹喔啉基、和喹唑啉基。

[0022] “杂环基”是指芳香族环烷基(也称为杂芳基)或非芳香族环烷基,其中一至四个环碳原子独立地被选自O、S和N的杂原子所替代。在一些实施方式中,杂环基团包括3-10个环

成员,而其他的这种基团具有3-5个、3-6个或3-8个环成员。杂环基还可在任意环原子处(即,杂环的任意碳原子或杂原子处)被连接至其他基团。杂环烷基团可被取代或未被取代。杂环基团包括不饱和、部分饱和和饱和的环系统,例如,咪唑基、咪唑啉基和咪唑烷基团。短语杂环基包括稠环类,包括具有稠合芳香族和非芳香族基团的稠环,例如,苯并三唑基、2,3-二氢苯并[1,4]二氧杂环戊烯基和苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基。该术语还包括具有杂原子的桥连的多环环系统,例如,但不限于,喹宁环基。杂环基团的代表性实例包括,但不限于,吡丙啶基、吡丁啶基、吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、噻唑烷基、四氢苯硫基、四氢呋喃基、二氧杂环戊烯基(dioxolyl)、呋喃基、苯硫基、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、异噁唑基、噻唑基、噻唑啉基、异噻唑基、噻二唑基、噁二唑基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫吗啉基、四氢吡喃基(例如,四氢-2H-吡喃基)、四氢硫代吡喃基、氧硫杂环己烷、二氧杂环己烯基(dioxyl)、二硫杂环己烷基(dithianyl)、吡喃基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、三嗪基、二氢吡啶基、二氢二硫酮基、二氢二硫酮基、高哌嗪基、喹宁环基、吡啶基、吡啶啉基、异吡啶基、氮杂吡啶基(吡咯并吡啶基)、吡唑基、吡嗪基、苯并三唑基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并苯硫基、苯并噻唑基、苯并噁二唑基、苯并噁嗪基、苯并二硫酮基、苯并氧硫杂环己二烯基、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]间二氧杂环戊烯基、吡唑吡啶基、咪唑并吡啶基(氮杂苯并咪唑基;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)、三唑吡啶基、异噁唑吡啶基、嘌呤基、黄嘌呤基、腺嘌呤基、鸟嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、喹嗪基、喹噁啉基、喹唑啉基、噌啉基、酞嗪基、茶啶基、蝶啶基、硫代茶基、二氢苯并噻嗪基、二氢苯并呋喃基、二氢吡啶基、二氢苯并二氧杂环戊烯基、四氢吡啶基、四氢吡唑基、四氢苯并咪唑基、四氢苯并三唑基、四氢吡咯并吡啶基、四氢吡唑吡啶基、四氢咪唑并吡啶基、四氢三唑吡啶基和四氢喹啉基团。代表性取代的杂环基团可以被单取代或取代一次以上,例如,但不限于,吡啶基或吗啉基,其被例如下文列举的各种取代基2-、3-、4-、5-或6-取代或双取代。

[0023] “环烷基烷基”基团是指下式的基团:-烷基-环烷基,其中烷基和环烷基如上文定义。取代的环烷基烷基可以在烷基、环烷基处被取代,或者该基团的烷基和环烷基部分均被取代。代表性的环烷基烷基包括但不限于,环戊基甲基、环戊基乙基、环己基甲基、环己基乙基和环己基丙基。代表性的取代的环烷基烷基可以被单取代或被取代一次以上。

[0024] “芳烷基”基团是指下式的基团:-烷基-芳基,其中烷基和芳基如上文定义。取代的芳烷基团可以在烷基、芳基处被取代,或者该基团的烷基和芳基部分均被取代。代表性的芳烷基团包括但不限于苄基和苯乙基,以及稠合(环烷基芳基)烷基,例如4-乙基-茚满基。

[0025] “杂环基烷基”基团是指下式的基团:-烷基-杂环基,其中烷基和杂环基如上文定义。取代的杂环基烷基团可以在烷基、杂环基处被取代,或者该基团的烷基和杂环基部分均被取代。代表性的杂环基烷基团包括但不限于,4-乙基-吗啉基、4-丙基吗啉基、呋喃-2-基甲基、呋喃-3-基甲基、吡啶-3-基甲基、(四氢-2H-吡喃-4-基)甲基、(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基、四氢呋喃-2-基甲基、四氢呋喃-2-基乙基和吡啶-2-基丙基。

[0026] “卤素”是氟、氯、溴或碘。

[0027] “羟基烷基”基团是指被一个或多个羟基取代的上述烷基。

[0028] “烷氧基”基团是指-O-(烷基),其中烷基如上文所述。

[0029] “烷氧基烷基”基团是指-(烷基)-O-(烷基),其中烷基如上文所述。

[0030] “氨基”基团是指下式的基团： $-\text{NH}_2$ 。

[0031] “烷基氨基”基团是指下式的基团： $-\text{NH}-$ 烷基或 $-\text{N}(\text{烷基})_2$ ，其中每个烷基独立地如上文所述。

[0032] “羧基”基团是指下式的基团： $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 。

[0033] “氨基羰基”基团是指下式的基团： $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^\#)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{R}^\#)$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ，其中每一个 $\text{R}^\#$ 独立地为如上文定义的取代或未取代的烷基、环烷基、芳基、芳烷基或杂环基。

[0034] “酰氨基”基团是指下式的基团： $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^\#$ 或 $-\text{N}(\text{烷基})\text{C}(\text{O})\text{R}^\#$ ，其中每个烷基和 $\text{R}^\#$ 独立地如上文所述。

[0035] “烷基磺酰氨基”基团是指下式的基团： $\text{NHSO}_2\text{R}^\#$ 或 $-\text{N}(\text{烷基})\text{SO}_2\text{R}^\#$ ，其中每个烷基和 $\text{R}^\#$ 如上文所述。

[0036] “脲”基团是指下式的基团： $-\text{N}(\text{烷基})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^\#)_2$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{R}^\#)$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^\#)_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{R}^\#)$ 或 $-\text{NH}(\text{CO})\text{NHR}^\#$ ，其中每一个烷基和 $\text{R}^\#$ 独立地如上文所述。

[0037] 当本文描述的基团，除了烷基之外，被称为“被取代”时，它们可被任意合适的取代基所取代。取代基的示意性实例为在本文中披露的示例性化合物和实施方式中的那些取代基，以及卤素（氯、碘、溴或氟）；烷基；羟基；烷氧基；烷氧基烷基；氨基；烷基氨基；羧基；硝基；氰基；巯基；硫醚；亚胺；酰亚胺；脒；胍；烯胺；氨基羰基；酰氨基；磷酸酯基（phosphonato）；膦；硫代羰基；磺酰基；砒；磺酰胺；酮；醛；酯；脲；尿烷；脞；羟胺；烷氧基胺；芳烷氧基胺；N-氧化物；肟；酰肼；脒；叠氮化物；异氰酸酯；异硫氰酸酯；氰酸酯；硫代氰酸酯；氧（ $=\text{O}$ ）；B（OH）₂，O（烷基）氨基羰基；环烷基，其可以是单环或者稠合或非稠合的多元环（例如，环丙基、环丁基、环戊基或环己基），或者杂环基，其可以是单环或者稠合或非稠合的多环（例如，吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基或噻嗪基）；单环或者稠合或非稠合的多环芳基或杂芳基（例如，苯基、萘基、吡咯基、咪唑基、呋喃基、苯硫基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、苯并咪唑基、苯并苯硫基（benzothiophenyl）或苯并呋喃基）芳氧基；芳烷氧基；杂环氧基；以及杂环基烷氧基。

[0038] 本文所用的术语“药学可接受的盐”是指由药学可接受的无毒的酸或碱（包括无机酸和无机碱以及有机酸和有机碱）制备的盐。TOR激酶抑制剂的合适的药学可接受的碱加成盐包括，但不限于，由铝、钙、锂、镁、钾、钠和锌制备的金属盐，或由赖氨酸、N,N'-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺（N-甲基葡糖胺）和普鲁卡因制备的有机盐。适用的无毒性酸包括，但不限于，无机酸和有机酸，例如醋酸、褐藻酸、邻氨基苯甲酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙烯磺酸、甲酸、富马酸、糠酸、半乳糖醛酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、谷氨酸、乙醇酸、氢溴酸、盐酸、羟乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲基磺酸、粘酸、硝酸、扑酸、泛酸、苯乙酸、磷酸、丙酸、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、磺胺酸、硫酸、酒石酸以及对甲苯磺酸。具体的无毒酸包括盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和甲磺酸。具体的盐的实例包括盐酸盐和甲磺酸盐。其他的实例已为本领域公知的，例如，参见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)。

[0039] 除非另有说明，否则本文所用的术语“包合物”是指具有包埋在晶格内空间（例如，

通道)的客体分子(例如,溶剂或水)的晶格形式的TOR激酶抑制剂或其盐,或者是指其中TOR激酶抑制剂是客体分子的晶格。

[0040] 除非另有说明,否则本文所用的术语“溶剂化物”是指进一步包括通过非共价分子间力结合的化学计量或非化学计量的溶剂的TOR激酶抑制剂或其盐。在一种实施方式中,该溶剂化物为水合物。

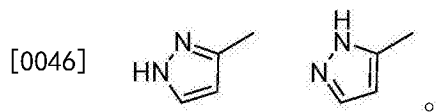
[0041] 除非另有说明,否则本文所用的术语“水合物”是指进一步包括通过非共价分子间力结合的化学计量或非化学计量的水的TOR激酶抑制剂或其盐。

[0042] 除非另有说明,否则本文所用的术语“前药”是指在生物条件下(体外或体内)能够水解、氧化或以其他方式反应以提供活性化合物特别是TOR激酶抑制剂的TOR激酶抑制剂衍生物。前药的实例包括,但不限于,包含如可生物水解的酰胺基、可生物水解的酯、可生物水解的氨基甲酸酯、可生物水解的碳酸酯、可生物水解的酰胺、以及可生物水解的磷酸酯类似物的可生物水解部分的TOR激酶抑制剂的衍生物和代谢产物。在某些实施方式中,具有羧基官能团的化合物的前药为羧酸的低级烷基酯。该羧酸酯可通过对该分子上存在的任意羧酸部分进行酯化而方便地得到。前药通常可采用公知方法进行制备,例如在Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery第6版(Donald J.Abraham编著,2001,Wiley)和Design and Application of Prodrugs(H.Bundgaard编著,1985,Harwood Academic Publishers GmH)中描述的方法。

[0043] 除非另有说明,否则本文所用的术语“立体异构体”或“立体异构纯”是指TOR激酶抑制剂的一种立体异构体,其基本上没有该化合物的其他立体异构体。例如,具有一个手性中心的化合物的立体异构纯化合物基本没有该化合物的相对的对映体。具有两个手性中心的化合物的立体异构纯化合物将基本没有该化合物的其他非对映异构体。典型的立体异构纯化合物包含大于约80wt%的该化合物的一种立体异构体和少于约20wt%的该化合物其他立体异构体,大于约90wt%的该化合物的一种立体异构体和少于约10wt%的该化合物其他立体异构体,大于约95wt%的该化合物的一种立体异构体和少于约5wt%的该化合物其他立体异构体,或者大于约97wt%的该化合物的一种立体异构体和少于约3wt%的该化合物其他立体异构体。所述TOR激酶抑制剂可具有多个手性中心并可作为外消旋体、单独的对映异构体或非对映异构体及其混合物存在。所有这些异构体形式包含在本文中披露的实施方式中,包括它们的混合物。这种TOR激酶抑制剂的立体异构体纯形式的用途以及这些形式的混合物的用途包含在本文披露的实施方式中。例如,含有等量或不等量的特定TOR激酶抑制剂对映体的混合物可用于本文披露的方法和组合物。这些异构体可通过如手性柱或手性拆分试剂等标准技术进行不对称合成或拆分。例如,参见,Jacques,J.等人,Enantiomers, Racemates and Resolutions(Wiley-Interscience,New York,1981);Wilens,S.H.等人,Tetrahedron 33:2725(1977);Eliel,E.L.,Stereochemistry of Carbon Compounds(McGraw-Hill,NY,1962);和Wilens,S.H.,Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions第268页(E.L.Eliel编著,Univ.of Notre Dame Press,Notre Dame,IN,1972)。

[0044] 还应指出,所述TOR激酶抑制剂可包括E异构体和Z异构体或它们的混合物,及顺式和反式异构体或它们的混合物。在特定的实施方式中,所述TOR激酶抑制剂被分离为顺式或反式异构体。在其他实施方式中,所述TOR激酶抑制剂为顺式和反式异构体的混合物。

[0045] “互变异构体”是指彼此平衡的化合物的异构体形式。异构体形式的浓度取决于化合物所在的环境,还可取决于,例如,化合物是否为固体或是否在有机或水溶液中。例如,在水溶液中,吡唑可以如下异构体形式存在,其被称为彼此的互变异构体:



[0047] 本领域技术人员可容易地理解,多种官能团和其他结构可显示互变异构性,且所述TOR激酶抑制剂的所有互变异构体均在本发明的范围内。

[0048] 应当指出,所述TOR激酶抑制剂可在一个或多个原子处包含非天然比例的原子同位素。例如,该化合物可通过放射活性同位素,例如氘 (^3H)、碘-125 (^{125}I)、硫-35 (^{35}S) 或碳-14 (^{14}C) 进行放射性标记,或者是同位素富集的,例如具有氘 (^2H)、碳-13 (^{13}C) 或氮-15 (^{15}N)。本文所用的“同位素体 (isotopologue)”是同位素富集的化合物。术语“同位素富集的”是指具有不同于该原子天然同位素组成的同位素组成的原子。“同位素富集的”还指包含了具有不同于该原子天然同位素组成的同位素组成的原子的化合物。术语“同位素组成”是指在给定原子中各同位素存在的量。放射性标记和同位素富集的化合物可用作治疗性药剂,例如,癌症或炎症治疗药剂,研究试剂,例如结合测定试剂,诊断性药剂,例如体内成像药剂。本文所述的TOR激酶抑制剂的所有同位素变体,不管是否具有放射性,均意在落入本文提供的实施方式的范围内。在一些实施方式中,提供了TOR激酶抑制剂的同位素体,例如,氘、碳-13或氮-15富集的杂芳基化合物的同位素异构体。

[0049] 本文所用的“治疗”是指完全或部分减轻头颈部鳞状细胞癌或其症状,或者减缓或停止头颈部鳞状细胞癌或其症状的进一步发展或恶化。

[0050] 本文所用的“预防”是指完全或部分预防头颈部鳞状细胞癌或其症状的发作、复发或扩散。

[0051] 与TOR激酶抑制剂连用的术语“有效量”是指能够部分或完全减轻与头颈部鳞状细胞癌相关的症状,或者减缓或停止这些症状的进一步发展或恶化,或者治疗或预防头颈部鳞状细胞癌的量。有效量的TOR激酶抑制剂,例如在药物组合物中,可以是能够实现期望效果的水平;例如,口服或肠胃外给药的单位剂量中约0.005mg/kg受试者体重至约100mg/kg患者体重。预期本文公开的有效量的TOR激酶抑制剂可以根据所治疗的迹象的严重程度发生变化对于本领域技术人员而言显而易见的。

[0052] 本文所用的术语“患者”和“受试者”包括动物,包括,但不限于,动物如牛、猴、马、羊、猪、鸡、火鸡、鹌鹑、猫、狗、小鼠、大鼠、兔或豚鼠,在一种实施方式中为哺乳动物,在另一种实施方式中为人。在一种实施方式中,“患者”和“受试者”是患有头颈部鳞状细胞癌的人。在一种实施方式中,“患者”和“受试者”是患有组织学或细胞学确认的头颈部鳞状细胞癌的人,包括已经接受过(或不能耐受)标准抗癌治疗的受试者,或未接受过标准抗癌治疗的受试者。

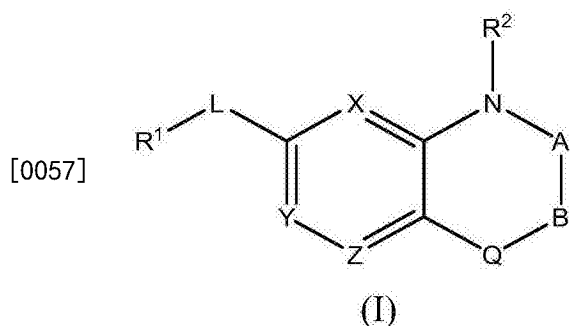
[0053] 在头颈部鳞状细胞癌情况下,抑制可通过以下方式进行评估:对疾病进展的抑制、对肿瘤生长的抑制、原发瘤和/或继发瘤的减小、肿瘤相关症状的减轻、生活质量的改善、原发瘤和/或继发瘤的延迟表现、原发瘤和/或继发瘤的减缓发展、原发瘤和/或继发瘤的减少出现、疾病副效应的减缓或降低严重性、停滞的肿瘤生长和肿瘤退化,等等。在某些实施方

式中,头颈部鳞状细胞癌的治疗可通过在循环血和/或肿瘤细胞和/或皮肤活检或肿瘤活检/涂片(aspirates)中用TOR激酶抑制剂治疗之前、之中和/或之后对S6RP、4E-BP1和/或AKT的磷酸化抑制来进行评价。在其他实施方式中,头颈部鳞状细胞癌的治疗可通过在皮肤样品和/或肿瘤活检/涂片中对DNA依赖蛋白激酶(DNA-PK)的活性抑制来进行评价,例如通过在TOR激酶抑制剂治疗之前、之中和/或之后作为DNA损伤途径生物标志物的DNA-PKS2056的量进行评价。在一种实施方式中,用UV光辐照皮肤样品。在极端情况下,完全抑制在本文中是指预防或化学预防。在此情形下,术语“预防”包括整体预防临床显著的头颈部鳞状细胞癌的开始或预防头颈部鳞状细胞癌临床前显著阶段的开始。此定义还意味着涵盖了对转变成恶性细胞的预防,或者俘获或逆转前恶性细胞向恶性细胞的进展。这包括对于具有发展性头颈部鳞状细胞癌风险的患者的预防性治疗。

[0054] 4.2 TOR激酶抑制剂

[0055] 本文提供的化合物通常是指“TOR激酶抑制剂”。在一种具体实施方式中,TOR激酶抑制剂不包括雷帕霉素或雷帕霉素类似物(rapalogs)。

[0056] 在一种实施方式中,TOR激酶抑制剂包括具有下式(I)的化合物:



[0058] 及其药学上可接受的盐、包合物、溶剂化物、立体异构体、互变异构体和前药,其中:

[0059] X、Y和Z在每次出现时独立地为N或CR³,其中X、Y和Z中的至少一个是N且X、Y和Z中的至少一个是CR³;

[0060] -A-B-Q-共同形成-CHR⁴C(O)NH-、-C(O)CHR⁴NH-、-C(O)NH-、-CH₂C(O)O-、-C(O)CH₂O-、-C(O)O-或C(O)NR³;

[0061] L是直接的键、NH或O;

[0062] R¹是H、取代或未取代的C₁₋₈烷基、取代或未取代的C₂₋₈烯基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基或取代或未取代的杂环烷基;

[0063] R²是H、取代或未取代的C₁₋₈烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基或取代或未取代的杂环烷基;

[0064] R³是H、取代或未取代的C₁₋₈烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、-NHR⁴或-N(R⁴)₂;且

[0065] R⁴在每次出现时独立地为取代或未取代的C₁₋₈烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基或取代或未取代的杂环烷基。

[0066] 在一种实施方式中,式(I)的TOR激酶抑制剂中的-A-B-Q-共同形成-CH₂C(O)NH-。

[0067] 在另一种实施方式中,式(I)的TOR激酶抑制剂中的-A-B-Q-共同形成-C(O)CH₂NH-。

- [0068] 在另一种实施方式中,式(I)的TOR激酶抑制剂中的-A-B-Q-共同形成-C(O)NH-。
- [0069] 在另一种实施方式中,式(I)的TOR激酶抑制剂中的-A-B-Q-共同形成-CH₂C(O)O-。
- [0070] 在另一种实施方式中,式(I)的TOR激酶抑制剂中的-A-B-Q-共同形成-C(O)CH₂O-。
- [0071] 在另一种实施方式中,式(I)的TOR激酶抑制剂中的-A-B-Q-共同形成-C(O)O-。
- [0072] 在另一种实施方式中,式(I)的TOR激酶抑制剂中的-A-B-Q-共同形成-C(O)NR³-。
- [0073] 在另一种实施方式中,式(I)的TOR激酶抑制剂中的Y是CR³。
- [0074] 在另一种实施方式中,式(I)的TOR激酶抑制剂中的X和Z是N且Y是CR³。
- [0075] 在另一种实施方式中,式(I)的TOR激酶抑制剂中的X和Z是N且Y是CH。
- [0076] 在另一种实施方式中,式(I)的TOR激酶抑制剂中的X和Z是CH且Y是N。
- [0077] 在另一种实施方式中,式(I)的TOR激酶抑制剂中的Y和Z是CH且X为N。
- [0078] 在另一种实施方式中,式(I)的TOR激酶抑制剂中的X和Y是CH且Z是N。
- [0079] 在另一种实施方式中,式(I)的TOR激酶抑制剂中的R¹是取代的芳基,如取代的苯基。
- [0080] 在另一种实施方式中,式(I)的TOR激酶抑制剂中的R¹是取代或未取代的芳基,如取代或未取代的苯基或取代或未取代的萘基。
- [0081] 在另一种实施方式中,式(I)的TOR激酶抑制剂中的R¹是取代或未取代的杂芳基,如取代或未取代的喹啉、取代或未取代的吡啶、取代或未取代的嘧啶、取代或未取代的咪唑或取代或未取代的噻吩。
- [0082] 在另一种实施方式中,式(I)的TOR激酶抑制剂中的R¹是H。
- [0083] 在另一实施方式中,式(I)的TOR激酶抑制剂中的R²是取代的C1-8烷基。
- [0084] 在另一种实施方式中,式(I)的TOR激酶抑制剂中的R²是被取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基或取代或未取代的杂环烷基取代的甲基或乙基。
- [0085] 在另一种实施方式中,式(I)的TOR激酶抑制剂中的R²是取代或未取代的环烷基或取代或未取代的杂环烷基。
- [0086] 在另一种实施方式中,式(I)的TOR激酶抑制剂中的R²是取代或未取代的芳基,如取代或未取代的苯基。
- [0087] 在另一种实施方式中,式(I)的TOR激酶抑制剂中的R²是H。
- [0088] 在另一种实施方式中,式(I)的TOR激酶抑制剂中的L是直接的键。
- [0089] 在另一种实施方式中,式(I)的TOR激酶抑制剂中的-A-B-Q-共同形成-C(O)NH-,X和Z是N且Y是CH,R¹是取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基,L是直接的键,且R²是取代或未取代的C1-8烷基。
- [0090] 在另一种实施方式中,式(I)的TOR激酶抑制剂中的-A-B-Q-共同形成-C(O)NH-,X和Z是N且Y是CH,R¹是取代或未取代的芳基,L是直接的键,且R²是取代或未取代的C1-8烷基。
- [0091] 在另一种实施方式中,式(I)的TOR激酶抑制剂中的-A-B-Q-共同形成-C(O)NH-,X和Z是N且Y是CH,R¹是取代或未取代的芳基,且R²是被选自烷氧基、氨基、羟基、环烷基或杂环烷基的一个或多个取代基取代的C₁₋₈烷基。
- [0092] 在另一种实施方式中,式(I)的TOR激酶抑制剂中的-A-B-Q-共同形成-C(O)NH-,X和Z是N且Y是CH,R¹是取代或未取代的芳基,且R²是取代或未取代的环烷基或取代或未取代

的杂环烷基。

[0093] 在另一种实施方式中,式(I)的TOR激酶抑制剂中的-A-B-Q-共同形成-C(O)NH-,X和Z是N且Y是CH, R^1 是取代的苯基,L是直接的键,且 R^2 是取代的C₁₋₈烷基。

[0094] 在另一种实施方式中,式(I)的TOR激酶抑制剂不包括下述化合物,其中X和Z均为N且Y是CH,-A-B-Q-是-C(O)NH-,L是直接的键, R^1 是取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基,且 R^2 是被取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基取代的C₁₋₈烷基。

[0095] 在另一种实施方式中,式(I)的TOR激酶抑制剂不包括下述化合物,其中X和Z均为N且Y是CH,-A-B-Q-是-C(O)NH-,L是直接的键, R^1 是苯基、萘基、茚满基或二苯基,其各自可选地被各自独立地选自由下述组成的组的一个或多个取代基取代:取代或未取代的C₁₋₈烷基、取代或未取代的C₂₋₈烯基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的环烷基或取代或未取代的杂环烷基。

[0096] 在另一种实施方式中,式(I)的TOR激酶抑制剂不包括下述化合物,其中X和Z均为N且Y是CH,-A-B-Q-是-C(O)NH-,L是直接的键, R^1 是苯基、萘基或二苯基,其各自可选地被各自独立地选自由下述组成的组的一个或多个取代基取代: C₁₋₄烷基、氨基、氨基C₁₋₁₂烷基、卤素、羟基、羟基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,其中每个R^g和R^h独立的为选自由下述组成的组:氢、C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基、芳基、芳基C₁₋₆烷基、杂芳基或杂芳基C₁₋₆烷基;或者A是具有一个、两个、三个或四个独立地选自N、O和S杂原子的5-6-元单环杂芳环,该单环杂芳环可选地被各自独立地选自由下述组成的组的一个或多个取代基取代: C₁₋₆烷基、氨基、氨基C₁₋₁₂烷基、卤素、羟基、羟基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,其中每个R_i和R_j独立的为选自由下述组成的组:氢、C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基、芳基、芳基C₁₋₆烷基、杂芳基或杂芳基C₁₋₆烷基;或者A是具有一个、两个、三个或四个选自N、O和S的杂原子的8-10元双环杂芳环,且可选地可以被一个、两个或三个各自独立地选自由下述组成的组的取代基取代: C₁₋₆烷基、氨基、氨基C₁₋₁₂烷基、卤素、羟基、羟基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_k、-COOR_k、-CONR_kR₁、-NR_kCOR₁、-NR_kSO₂R₁、-SO₂R_k、-SO₃R_k或-SO₂NR_kR₁,其中每个R_k和R₁独立的为选自由下述组成的组:氢、C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基、芳基、芳基C₁₋₆烷基、杂芳基或杂芳基C₁₋₆烷基,且 R^2 是被取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基取代的C₁₋₈烷基。

[0097] 在另一种实施方式中,式(I)的TOR激酶抑制剂不包括下述化合物,其中X和Y均为N且Z是CH,-A-B-Q-是-C(O)NH-,L是直接的键, R^1 是取代或未取代的苯基或取代或未取代的杂芳基,且 R^2 是取代或未取代的甲基、未取代的乙基、未取代的丙基或乙酰胺。

[0098] 在另一种实施方式中,式(I)的TOR激酶抑制剂不包括下述化合物,其中X和Y均为N且Z是CH,-A-B-Q-是-C(O)NH-,L是直接的键, R^1 是取代或未取代的苯基或取代或未取代的杂芳基,且 R^2 是乙酰胺。

[0099] 在另一种实施方式中,式(I)的TOR激酶抑制剂不包括下述化合物,其中X是N和Y和Z均为CH,-A-B-Q-是-C(O)NH-,L是直接的键, R^1 是(2,5'-双-1H-苯并咪唑)-5-甲酰胺,且 R^2 是H。

[0100] 在另一种实施方式中,式(I)的TOR激酶抑制剂不包括下述化合物,其中X和Z之一

是CH且另一个是N,Y是CH,-A-B-Q-是-C(O)NH-,L是直接的键, R^1 是未取代的吡啶,且 R^2 是H、甲基或取代的乙基。

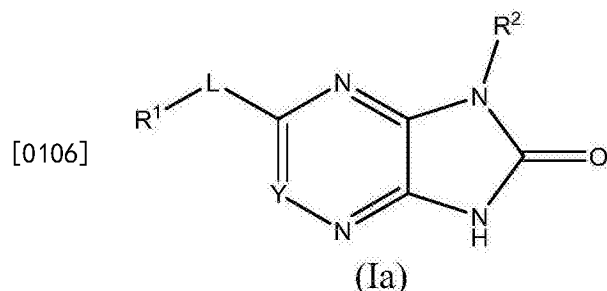
[0101] 在另一种实施方式中,式(I)的TOR激酶抑制剂不包括下述化合物,其中X和Z均为N且Y是CH,-A-B-Q-是-C(O)NH-, R^1 是H、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、芳基或环烷基,且L是NH。

[0102] 在另一种实施方式中,式(I)的TOR激酶抑制剂不包括下述化合物,其中X和Z均为N且Y是CH,-A-B-Q-是-C(O)NR³-, R^2 是H、取代或未取代的 C_{1-8} 烷基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的环烷基或取代或未取代的杂环烷基,且L是NH。

[0103] 在另一种实施方式中,式(I)的TOR激酶抑制剂不包括下述化合物,其中 R^1 是取代或未取代的噁唑烷酮。

[0104] 在另一种实施方式中,式(I)的TOR激酶抑制剂不包括下述化合物中的一种或多种:1,7-二氢-2-苯基-8H-嘌呤-8-酮、1,2-二氢-3-苯基-6H-咪唑并[4,5-e]-1,2,4-三吡啶-6-酮、1,3-二氢-6-(4-吡啶基)-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮、6-(1,3-苯并二氧-5-基)-1,3-二氢-1-[(1S)-1-苯乙基]-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮、3-[2,3-二氢-2-氧-3-(4-吡啶基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]-苯甲酰胺、1-[2-(二甲基氨基)乙基]-1,3-二氢-6-(3,4,5-三甲氧基苯基)-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮、N-[5-(1,1-二甲基乙基)-2-甲氧基苯基]-N'-[4-(1,2,3,4-四氢-2-氧吡啶并[2,3-b]吡啶-7-基)-1-萘乙烯基]-脲、N-[4-(2,3-二氢-2-氧-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-1-萘乙烯基]-N'-[5-(1,1-二甲基乙基)-2-甲氧基苯基]-脲、1,3-二氢-5-苯基-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮、1,3-二氢-5-苯氧基-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮、1,3-二氢-1-甲基-6-苯基-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮、1,3-二氢-5-(1H-咪唑并-1-基)-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮、6-(2,3-二氢-2-氧-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-8-甲基-2(1H)-喹啉酮和7,8-二氢-8-氧-2-苯基-9H-嘌呤-9-乙酸。

[0105] 在一种实施方式中,TOR激酶抑制剂包括具有下式(Ia)的化合物:



[0107] 及其药学上可接受的盐、包合物、溶剂化物、立体异构体、互变异构体和前药,其中:

[0108] L是直接的键、NH或O;

[0109] Y是N或CR³;

[0110] R^1 是H、取代或未取代的 C_{1-8} 烷基、取代或未取代的 C_{2-8} 烯基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基或取代或未取代的杂环烷基;

[0111] R^2 是H、取代或未取代的 C_{1-8} 烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基或取代或未取代的杂环烷基;

[0112] R^3 是H、取代或未取代的 C_{1-8} 烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、-NHR⁴或-N(R⁴)₂;且

[0113] R^4 在每次出现时独立地为取代或未取代的 C_{1-8} 烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基或取代或未取代的杂环烷基。

[0114] 在一种实施方式中,式(Ia)的TOR激酶抑制剂中的 R^1 是取代的芳基,如取代的苯基。

[0115] 在另一种实施方式中,式(Ia)的TOR激酶抑制剂中的 R^1 是取代或未取代的芳基,如取代或未取代的苯基或取代或未取代的萘基。

[0116] 在另一种实施方式中,式(Ia)的TOR激酶抑制剂中的 R^1 是取代或未取代的杂芳基,如取代或未取代的喹啉、取代或未取代的吡啶、取代或未取代的嘧啶、取代或未取代的咪唑或取代或未取代的噻吩。

[0117] 在另一种实施方式中,式(Ia)的TOR激酶抑制剂中的 R^1 是H。

[0118] 在另一种实施方式中,式(Ia)的TOR激酶抑制剂中的 R^2 是取代的 C_{1-8} 烷基。

[0119] 在另一种实施方式中,式(Ia)的TOR激酶抑制剂中的 R^2 是被取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基或取代或未取代的杂环烷基取代的甲基或乙基。

[0120] 在另一种实施方式中,式(Ia)的TOR激酶抑制剂中的 R^2 是取代或未取代的环烷基或取代或未取代的杂环烷基。

[0121] 在另一种实施方式中,式(Ia)的TOR激酶抑制剂中的 R^2 是取代或未取代的芳基,如取代或未取代的苯基。

[0122] 在另一种实施方式中,式(Ia)的TOR激酶抑制剂中的 R^2 是H。

[0123] 在另一种实施方式中,式(Ia)的TOR激酶抑制剂中的Y是CH。

[0124] 在另一种实施方式中,式(Ia)的TOR激酶抑制剂中的L是直接的键。

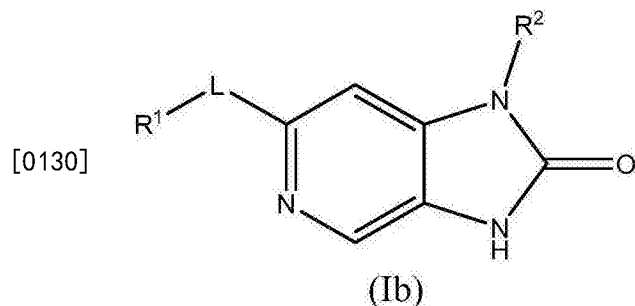
[0125] 在另一种实施方式中,式(Ia)的TOR激酶抑制剂中的 R^1 是取代或未取代的芳基且 R^2 是未取代的 C_{1-8} 烷基。

[0126] 在另一种实施方式中,式(Ia)的TOR激酶抑制剂中的 R^1 是取代或未取代的芳基且 R^2 是被选自烷氧基、氨基、羟基、环烷基或杂环烷基的一个或多个取代基取代的 C_{1-8} 烷基。

[0127] 在另一种实施方式中,式(Ia)的TOR激酶抑制剂中的 R^1 是取代或未取代的芳基且 R^2 是取代或未取代的环烷基或取代或未取代的杂环烷基。

[0128] 在另一种实施方式中,式(Ia)的TOR激酶抑制剂不包括下述化合物,其中Y是CH,L是直接的键, R^1 是取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基,且 R^2 是被取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基取代的 C_{1-8} 烷基。

[0129] 在一种实施方式中,TOR激酶抑制剂包括具有下述式(Ib)的化合物:



[0131] 及其药学上可接受的盐、包合物、溶剂化物、立体异构体、互变异构体和前药,其

中:

[0132] L是直接的键、NH或O;

[0133] R^1 是H、取代或未取代的 C_{1-8} 烷基、取代或未取代的 C_{2-8} 烯基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基或取代或未取代的杂环烷基;且

[0134] R^2 是H、取代或未取代的 C_{1-8} 烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基或取代或未取代的杂环烷基。

[0135] 在一种实施方式中,式(Ib)的TOR激酶抑制剂中的 R^1 是取代的芳基,如取代的苯基。

[0136] 在另一种实施方式中,式(Ib)的TOR激酶抑制剂中的 R^1 是取代或未取代的芳基,如取代或未取代的苯基或取代或未取代的萘基。

[0137] 在另一种实施方式中,式(Ib)的TOR激酶抑制剂中的 R^1 是取代或未取代的杂芳基,如取代或未取代的喹啉、取代或未取代的吡啶、取代或未取代的嘧啶、取代或未取代的吡咯或取代或未取代的噻吩。

[0138] 在另一种实施方式中,式(Ib)的TOR激酶抑制剂中的 R^1 是H。

[0139] 在另一种实施方式中,式(Ib)的TOR激酶抑制剂中的 R^2 是取代的 C_{1-8} 烷基。

[0140] 在另一种实施方式中,式(Ib)的TOR激酶抑制剂中的 R^2 是被取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基或取代或未取代的杂环烷基取代的甲基或乙基。

[0141] 在另一种实施方式中,式(Ib)的TOR激酶抑制剂中的 R^2 是取代或未取代的环烷基或取代或未取代的杂环烷基。

[0142] 在另一种实施方式中,式(Ib)的TOR激酶抑制剂中的 R^2 是取代或未取代的芳基,如取代或未取代的苯基。

[0143] 在另一种实施方式中,式(Ib)的TOR激酶抑制剂中的 R^2 是H。

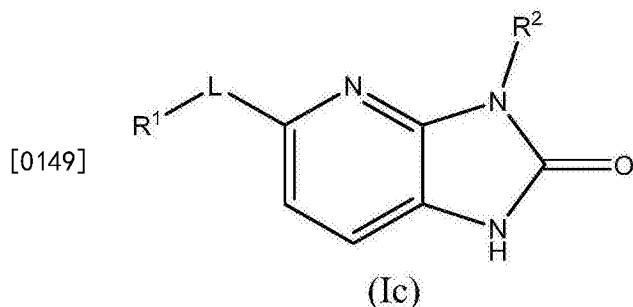
[0144] 在另一种实施方式中,式(Ib)的TOR激酶抑制剂中的L是直接的键。

[0145] 在另一种实施方式中,式(Ib)的TOR激酶抑制剂中的 R^1 是取代或未取代的芳基且 R^2 是未取代的 C_{1-8} 烷基。

[0146] 在另一种实施方式中,式(Ib)的TOR激酶抑制剂中的 R^1 是取代或未取代的芳基且 R^2 是被选自烷氧基、氨基、羟基、环烷基或杂环烷基的一个或多个取代基取代的 C_{1-8} 烷基。

[0147] 在另一种实施方式中,式(Ib)的TOR激酶抑制剂中的 R^1 是取代或未取代的芳基且 R^2 是取代或未取代的环烷基或取代或未取代的杂环烷基。

[0148] 在一种实施方式中,TOR激酶抑制剂包括具有下述式(Ic)的化合物:



[0150] 及其药学上可接受的盐、包合物、溶剂化物、立体异构体、互变异构体和前药,其

中：

[0151] L是直接的键、NH或O；

[0152] R^1 是H、取代或未取代的 C_{1-8} 烷基、取代或未取代的 C_{2-8} 烯基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基或取代或未取代的杂环烷基；且

[0153] R^2 是H、取代或未取代的 C_{1-8} 烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基或取代或未取代的杂环烷基。

[0154] 在一种实施方式中，式(Ic)的TOR激酶抑制剂中的 R^1 是取代的芳基，如取代的苯基。

[0155] 在另一种实施方式中，式(Ic)的TOR激酶抑制剂中的 R^1 是取代或未取代的芳基，如取代或未取代的苯基或取代或未取代的萘基。

[0156] 在另一种实施方式中，式(Ic)的TOR激酶抑制剂中的 R^1 是取代或未取代的杂芳基，如取代或未取代的喹啉、取代或未取代的吡啶、取代或未取代的嘧啶、取代或未取代的吡咯或取代或未取代的噻吩。

[0157] 在另一种实施方式中，式(Ic)的TOR激酶抑制剂中的 R^1 是H。

[0158] 在另一种实施方式中，式(Ic)的TOR激酶抑制剂中的 R^2 是取代的 C_{1-8} 烷基。

[0159] 在另一种实施方式中，式(Ic)的TOR激酶抑制剂中的 R^2 是被取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基或取代或未取代的杂环烷基取代的甲基或乙基。

[0160] 在另一种实施方式中，式(Ic)的TOR激酶抑制剂中的 R^2 是取代或未取代的环烷基或取代或未取代的杂环烷基。

[0161] 在另一种实施方式中，式(Ic)的TOR激酶抑制剂中的 R^2 是取代或未取代的芳基，如取代或未取代的苯基。

[0162] 在另一种实施方式中，式(Ic)的TOR激酶抑制剂中的 R^2 是H。

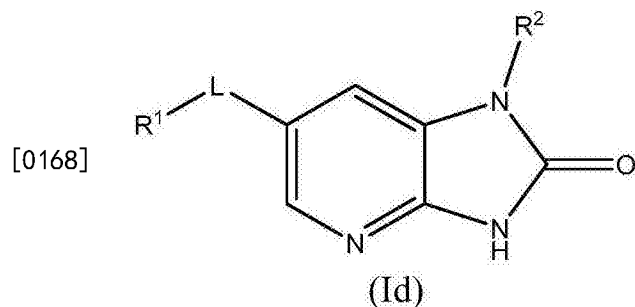
[0163] 在另一种实施方式中，式(Ic)的TOR激酶抑制剂中的L是直接的键。

[0164] 在另一种实施方式中，式(Ic)的TOR激酶抑制剂中的 R^1 是取代或未取代的芳基且 R^2 是未取代的 C_{1-8} 烷基。

[0165] 在另一实施方式中，式(Ic)的TOR激酶抑制剂中的 R^1 是取代或未取代的芳基且 R^2 是被选自烷氧基、氨基、羟基、环烷基或杂环烷基的一个或多个取代基取代的 C_{1-8} 烷基。

[0166] 在另一实施方式中，式(Ic)的TOR激酶抑制剂中的 R^1 是取代或未取代的芳基且 R^2 是取代或未取代的环烷基或取代或未取代的杂环烷基。

[0167] 在一种实施方式中，TOR激酶抑制剂包括具有下述式(Id)的化合物：



[0169] 及其药学上可接受的盐、包合物、溶剂化物、立体异构体、互变异构体和前药，其

中:

[0170] L是直接的键、NH或O;

[0171] R^1 是H、取代或未取代的 C_{1-8} 烷基、取代或未取代的 C_{2-8} 烯基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基或取代或未取代的杂环烷基;且

[0172] R^2 是H、取代或未取代的 C_{1-8} 烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基或取代或未取代的杂环烷基。

[0173] 在一种实施方式中,式(I d)的TOR激酶抑制剂中的 R^1 是取代的芳基,如取代的苯基。

[0174] 在另一种实施方式中,式(I d)的TOR激酶抑制剂中的 R^1 是取代或未取代的芳基,如取代或未取代的苯基或取代或未取代的萘基。

[0175] 在另一种实施方式中,式(I d)的TOR激酶抑制剂中的 R^1 是取代或未取代的杂芳基,如取代或未取代的喹啉、取代或未取代的吡啶、取代或未取代的嘧啶、取代或未取代的吡咯或取代或未取代的噻吩。

[0176] 在另一种实施方式中,式(I d)的TOR激酶抑制剂中的 R^1 是H。

[0177] 在另一种实施方式中,式(I d)的TOR激酶抑制剂中的 R^2 是取代的 C_{1-8} 烷基。

[0178] 在另一种实施方式中,式(I d)的TOR激酶抑制剂中的 R^2 是被取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基或取代或未取代的杂环烷基取代的甲基或乙基。

[0179] 在另一种实施方式中,式(I d)的TOR激酶抑制剂中的 R^2 是取代或未取代的环烷基或取代或未取代的杂环烷基。

[0180] 在另一种实施方式中,式(I d)的TOR激酶抑制剂中的 R^2 是取代或未取代的芳基,如取代或未取代的苯基。

[0181] 在另一种实施方式中,式(I d)的杂芳基化合物中的 R^2 是H。

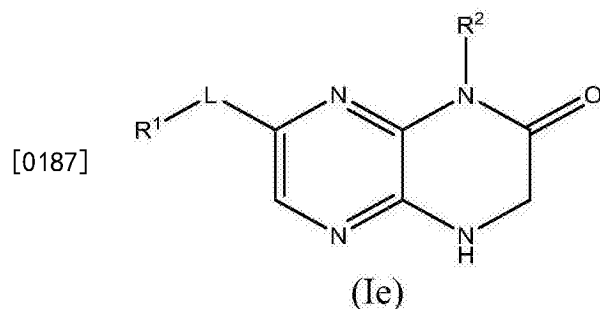
[0182] 在另一种实施方式中,式(I d)的TOR激酶抑制剂中的L是直接的键。

[0183] 在另一种实施方式中,式(I d)的TOR激酶抑制剂中的 R^1 是取代或未取代的芳基且 R^2 是未取代的 C_{1-8} 烷基。

[0184] 在另一种实施方式中,式(I d)的TOR激酶抑制剂中的 R^1 是取代或未取代的芳基且 R^2 是被选自烷氧基、氨基、羟基、环烷基或杂环烷基的一个或多个取代基取代的 C_{1-8} 烷基。

[0185] 在另一种实施方式中,式(I d)的TOR激酶抑制剂中的 R^1 是取代或未取代的芳基且 R^2 是取代或未取代的环烷基或取代或未取代的杂环烷基。

[0186] 在一种实施方式中,TOR激酶抑制剂包括具有下述式(I e)的化合物:



[0188] 及其药学上可接受的盐、包合物、溶剂化物、立体异构体、互变异构体和前药,其

中：

[0189] L是直接的键、NH或O；

[0190] R^1 是H、取代或未取代的 C_{1-8} 烷基、取代或未取代的 C_{2-8} 烯基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基或取代或未取代的杂环烷基；且

[0191] R^2 是H、取代或未取代的 C_{1-8} 烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基或取代或未取代的杂环烷基。

[0192] 在一种实施方式中，式(Ie)的TOR激酶抑制剂中的 R^1 是取代的芳基，如取代的苯基。

[0193] 在另一种实施方式中，式(Ie)的TOR激酶抑制剂中的 R^1 是取代或未取代的芳基，如取代或未取代的苯基或取代或未取代的萘基。

[0194] 在另一种实施方式中，式(Ie)的TOR激酶抑制剂中的 R^1 是取代或未取代的杂芳基，如取代或未取代的喹啉、取代或未取代的吡啶、取代或未取代的嘧啶、取代或未取代的吡咯或取代或未取代的噻吩。

[0195] 在另一种实施方式中，式(Ie)的TOR激酶抑制剂中的 R^1 是H。

[0196] 在另一种实施方式中，式(Ie)的TOR激酶抑制剂中的 R^2 是取代的 C_{1-8} 烷基。

[0197] 在另一种实施方式中，式(Ie)的TOR激酶抑制剂中的 R^2 是被取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基或取代或未取代的杂环烷基取代的甲基或乙基。

[0198] 在另一种实施方式中，式(Ie)的TOR激酶抑制剂中的 R^2 是取代或未取代的环烷基或取代或未取代的杂环烷基。

[0199] 在另一种实施方式中，式(Ie)的TOR激酶抑制剂中的 R^2 是取代或未取代的芳基，如取代或未取代的苯基。

[0200] 在另一种实施方式中，式(Ie)的TOR激酶抑制剂中的 R^2 是H。

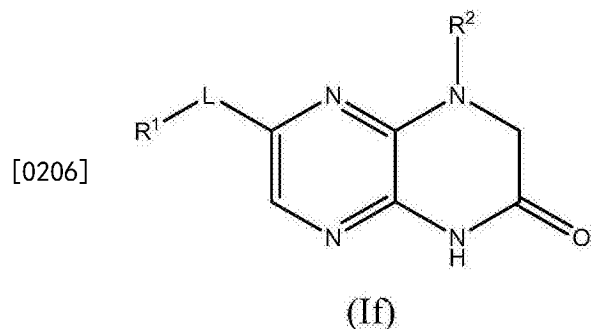
[0201] 在另一种实施方式中，式(Ie)的TOR激酶抑制剂中的L是直接的键。

[0202] 在另一种实施方式中，式(Ie)的TOR激酶抑制剂中的 R^1 是取代或未取代的芳基且 R^2 是未取代的 C_{1-8} 烷基。

[0203] 在另一种实施方式中，式(Ie)的TOR激酶抑制剂中的 R^1 是取代或未取代的芳基且 R^2 是被选自烷氧基、氨基、羟基、环烷基或杂环烷基的一个或多个取代基取代的 C_{1-8} 烷基。

[0204] 在另一种实施方式中，式(Ie)的TOR激酶抑制剂中的 R^1 是取代或未取代的芳基且 R^2 是取代或未取代的环烷基或取代或未取代的杂环烷基。

[0205] 在一种实施方式中，TOR激酶抑制剂包括具有下述式(If)的化合物：



[0207] 及其药学上可接受的盐、包合物、溶剂化物、立体异构体、互变异构体和前药，其

中：

[0208] L是直接的键、NH或O；

[0209] R^1 是H、取代或未取代的 C_{1-8} 烷基、取代或未取代的 C_{2-8} 烯基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基或取代或未取代的杂环烷基；且

[0210] R^2 是H、取代或未取代的 C_{1-8} 烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基或取代或未取代的杂环烷基。

[0211] 在一种实施方式中，式(I_f)的TOR激酶抑制剂中的 R^1 是取代的芳基，如取代的苯基。

[0212] 在另一种实施方式中，式(I_f)的TOR激酶抑制剂中的 R^1 是取代或未取代的芳基，如取代或未取代的苯基或取代或未取代的萘基。

[0213] 在另一种实施方式中，式(I_f)的TOR激酶抑制剂中的 R^1 是取代或未取代的杂芳基，如取代或未取代的喹啉、取代或未取代的吡啶、取代或未取代的嘧啶、取代或未取代的吡咯或取代或未取代的噻吩。

[0214] 在另一种实施方式中，式(I_f)的TOR激酶抑制剂中的 R^1 是H。

[0215] 在另一种实施方式中，式(I_f)的TOR激酶抑制剂中的 R^2 是取代的 C_{1-8} 烷基。

[0216] 在另一种实施方式中，式(I_f)的TOR激酶抑制剂中的 R^2 是被取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基或取代或未取代的杂环烷基取代的甲基或乙基。

[0217] 在另一种实施方式中，式(I_f)的TOR激酶抑制剂中的 R^2 是取代或未取代的环烷基或取代或未取代的杂环烷基。

[0218] 在另一种实施方式中，式(I_f)的TOR激酶抑制剂中的 R^2 是取代或未取代的芳基，如取代或未取代的苯基。

[0219] 在另一种实施方式中，式(I_f)的TOR激酶抑制剂中的 R^2 是H。

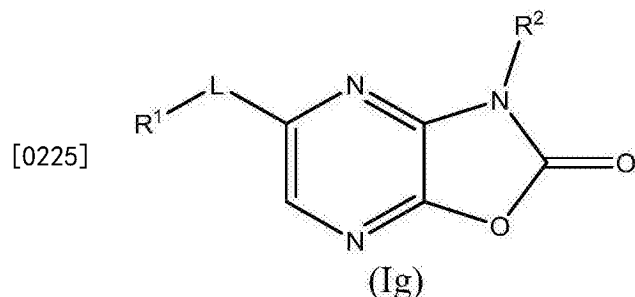
[0220] 在另一种实施方式中，式(I_f)的TOR激酶抑制剂中的L是直接的键。

[0221] 在另一种实施方式中，式(I_f)的TOR激酶抑制剂中的 R^1 是取代或未取代的芳基且 R^2 是未取代的 C_{1-8} 烷基。

[0222] 在另一实施方式中，式(I_f)的TOR激酶抑制剂中的 R^1 是取代或未取代的芳基且 R^2 是被选自烷氧基、氨基、羟基、环烷基或杂环烷基的一个或多个取代基取代的 C_{1-8} 烷基。

[0223] 在另一种实施方式中，式(I_f)的TOR激酶抑制剂中的 R^1 是取代或未取代的芳基且 R^2 是取代或未取代的环烷基或取代或未取代的杂环烷基。

[0224] 在一种实施方式中，TOR激酶抑制剂包括具有下述式(I_g)的化合物：



[0226] 及其药学上可接受的盐、包合物、溶剂化物、立体异构体、互变异构体和前药，其

中:

[0227] L是直接的键、NH或O;

[0228] R^1 是H、取代或未取代的 C_{1-8} 烷基、取代或未取代的 C_{2-8} 烯基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基或取代或未取代的杂环烷基;且

[0229] R^2 是H、取代或未取代的 C_{1-8} 烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基或取代或未取代的杂环烷基。

[0230] 在一种实施方式中,式(Ig)的TOR激酶抑制剂中的 R^1 是取代的芳基,如取代的苯基。

[0231] 在另一种实施方式中,式(Ig)的TOR激酶抑制剂中的 R^1 是取代或未取代的芳基,如取代或未取代的苯基或取代或未取代的萘基。

[0232] 在另一种实施方式中,式(Ig)的TOR激酶抑制剂中的 R^1 是取代或未取代的杂芳基,如取代或未取代的喹啉、取代或未取代的吡啶、取代或未取代的嘧啶、取代或未取代的吡咯或取代或未取代的噻吩。

[0233] 在另一种实施方式中,式(Ig)的TOR激酶抑制剂中的 R^1 是H。

[0234] 在另一种实施方式中,式(Ig)的TOR激酶抑制剂中的 R^2 是取代的 C_{1-8} 烷基。

[0235] 在另一种实施方式中,式(Ig)的TOR激酶抑制剂中的 R^2 是被取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基或取代或未取代的杂环烷基取代的甲基或乙基。

[0236] 在另一种实施方式中,式(Ig)的TOR激酶抑制剂中的 R^2 是取代或未取代的环烷基或取代或未取代的杂环烷基。

[0237] 在另一种实施方式中,式(Ig)的TOR激酶抑制剂中的 R^2 是取代或未取代的芳基,如取代或未取代的苯基。

[0238] 在另一种实施方式中,式(Ig)的TOR激酶抑制剂中的 R^2 是H。

[0239] 在另一种实施方式中,式(Ig)的TOR激酶抑制剂中的L是直接的键。

[0240] 在另一种实施方式中,式(Ig)的TOR激酶抑制剂中的 R^1 是取代或未取代的芳基且 R^2 是未取代的 C_{1-8} 烷基。

[0241] 在另一种实施方式中,式(Ig)的TOR激酶抑制剂中的 R^1 是取代或未取代的芳基且 R^2 是被选自烷氧基、氨基、羟基、环烷基或杂环烷基的一个或多个取代基取代的 C_{1-8} 烷基。

[0242] 在另一种实施方式中,式(Ig)的TOR激酶抑制剂中的 R^1 是取代或未取代的芳基且 R^2 是取代或未取代的环烷基或取代或未取代的杂环烷基。

[0243] 代表性的式(I)的TOR激酶抑制剂包括以下化合物:

[0244] (S)-1-(1-羟基-3-甲基丁烷-2-基)-6-苯基-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;

[0245] 1-((四氢-2H-吡喃-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;

[0246] (R)-6-(萘乙基-1-基)-1-(1-苯乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;

[0247] 1-(3-甲氧基苯基)-6-(4-(甲基磺酰基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;

[0248] (S)-1-(1-苯乙基)-6-(喹啉-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;

[0249] 6-(4-羟基苯基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2

(3H)-酮;

[0250] (S)-6-(萘乙烯-1-基)-1-(1-苯乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;

[0251] (S)-1-(1-羟基-3-甲基丁烷-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;

[0252] (R)-1-(1-羟基-3-甲基丁烷-2-基)-6-苯基-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;

[0253] (R)-1-(1-苯乙基)-6-(喹啉-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;

[0254] (S)-1-(1-羟基-3-甲基丁烷-2-基)-6-(喹啉-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;

[0255] (R)-1-(1-羟基-3-甲基丁烷-2-基)-6-(喹啉-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;

[0256] (R)-1-(1-羟基-3-甲基丁烷-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;

[0257] 1-苯甲基-6-(喹啉-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;

[0258] 1-(4-甲氧基苯甲基)-6-(喹啉-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;

[0259] (R)-1-(1-苯乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;

[0260] (S)-1-(1-苯乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;

[0261] 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;

[0262] 1-环己基-6-(5-异丙基-2-甲氧基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;

[0263] 5-(喹啉-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;

[0264] 1-异丁基-6-(5-异丙基-2-甲氧基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;

[0265] 1-(2-羟基乙基)-6-(5-异丙基-2-甲氧基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;

[0266] 6-(5-异丙基-2-甲氧基苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;

[0267] (R)-1-(1-苯乙基)-6-(喹啉-5-基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮;

[0268] (S)-1-(1-苯乙基)-6-(喹啉-5-基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮;

[0269] 3-(1-苯乙基)-5-(喹啉-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮;

[0270] (R)-3-(1-苯乙基)-5-(喹啉-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮;

[0271] (R)-6-(5-异丙基-2-甲氧基苯基)-1-(3-甲基丁烷-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;

[0272] (S)-6-(5-异丙基-2-甲氧基苯基)-1-(四氢呋喃-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;

[0273] (S)-6-(5-异丙基-2-甲氧基苯基)-1-(3-甲基丁烷-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;

[0274] 1-环戊基-6-(5-异丙基-2-甲氧基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;

[0275] (R)-6-(5-异丙基-2-甲氧基苯基)-1-(四氢呋喃-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;

[0276] 1-(环丙基甲基)-6-(5-异丙基-2-甲氧基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;

- [0277] 1-(环戊基甲基)-6-(5-异丙基-2-甲氧基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0278] 1-(环己基甲基)-6-(5-异丙基-2-甲氧基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0279] 6-(5-异丙基-2-甲氧基苯基)-1-新戊基-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0280] 1-异丙基-6-(3-异丙基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0281] 1-异丙基-6-(2-甲氧基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0282] (S)-3-(1-羟基-3-甲基丁烷-2-基)-5-(5-异丙基-2-甲氧基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮;
- [0283] (R)-1-(2-羟基-1-苯乙基)-6-(喹啉-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0284] (S)-1-(2-羟基-1-苯乙基)-6-(喹啉-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0285] 1-(1-苯乙基)-6-(喹啉-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0286] 1-二苯甲基-6-(喹啉-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0287] (S)-1-(1-苯基丙基)-6-(喹啉-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0288] (R)-1-(1-苯基丙基)-6-(喹啉-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0289] 6-(5-异丙基-2-甲氧基苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0290] 1-(3-甲氧基苯基)-6-(喹啉-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0291] (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;
- [0292] (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;
- [0293] 1-(环戊基甲基)-6-(喹啉-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0294] 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;
- [0295] 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;
- [0296] 1-环戊基-6-(喹啉-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0297] 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;
- [0298] 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;
- [0299] 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;
- [0300] 6-(喹啉-5-基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0301] 6-(喹啉-5-基)-1-(四氢-2H-吡喃-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0302] 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;
- [0303] 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;
- [0304] 6-(异喹啉-5-基)-1-(1-苯乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0305] (R)-1-(1-苯乙基)-6-(喹啉-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮;
- [0306] 1-(1-苯乙基)-6-(喹啉-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮;
- [0307] 1-异丙基-6-(喹啉-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0308] 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;
- [0309] 1-(1-(4-(甲基磺酰基)苯基)乙基)-6-(喹啉-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0310] 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;

- [0311] 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;
- [0312] 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;
- [0313] 1-(1-苯乙基)-6-(喹啉-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0314] 6-(3-氟苯基)-1-(1-苯乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0315] 6-(2-氟苯基)-1-(1-苯乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0316] 1-(1-苯乙基)-6-(喹啉-6-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0317] 1-(哌啶-4-基甲基)-6-(喹啉-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0318] 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;
- [0319] 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;
- [0320] 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;
- [0321] N-(4-(2-氧-3-(1-苯乙基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)苯基)甲烷磺胺;
- [0322] 6-(3-(甲基磺酰基)苯基)-1-(1-苯乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0323] 6-(3-氨基苯基)-1-(1-苯乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0324] 6-(3-(二甲基氨基)苯基)-1-(1-苯乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0325] 1-苯基-6-(喹啉-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0326] 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;
- [0327] N-(3-(2-氧-3-(1-苯乙基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)苯基)甲烷磺胺;
- [0328] 6-(4-(甲基磺酰基)苯基)-1-(1-苯乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0329] 3-(1-苯乙基)-5-(喹啉-5-基)噁唑并[5,4-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0330] 1-(环戊基甲基)-6-(4-羟基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0331] 6-(4-羟基苯基)-1-异丙基-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0332] 6-(4-羟基苯基)-1-异丁基-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0333] 6-(4-羟基苯基)-1-((四氢-2H-吡喃-3-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0334] 1-(环己基甲基)-6-(4-羟基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0335] 5-(3-羟基苯基)-3-(2-甲氧基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮;
- [0336] 4-(3-(3-甲氧基苯基)-2-氧-2,3-二羟基噁唑并[5,4-b]吡嗪-5-基)-正-甲基苯甲酰胺;
- [0337] 1-环戊基-6-(4-羟基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0338] 1-环己基-6-(4-羟基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0339] 4-(3-(环己基甲基)-2-氧-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)苯甲酰胺;
- [0340] 甲基4-(3-(环己基甲基)-2-氧-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)苯甲酸盐;
- [0341] 1-(环己基甲基)-6-(吡啶-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0342] 4-(3-(环己基甲基)-2-氧-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-正-甲基苯甲酰胺;

- [0343] 1-(环己基甲基)-6-(4-(羟甲基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0344] 1-(环己基甲基)-6-(吡啶-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0345] 3-(环己基甲基)-2-氧-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)苯甲腈;
- [0346] 1-(环己基甲基)-6-(1H-吡啶-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0347] 4-(3-(环己基甲基)-2-氧-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-正-异丙基苯甲酰胺;
- [0348] 1-(2-羟基乙基)-6-(4-羟基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0349] 1-(环己基甲基)-6-(1H-吡啶-6-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0350] 3-(3-(环己基甲基)-2-氧-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)苯甲酰胺;
- [0351] 6-(4-(氨基甲基)苯基)-1-(环己基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0352] 6-(4-羟基苯基)-1-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;;
- [0353] 4-(3-(环己基甲基)-2-氧-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)苯甲腈;
- [0354] 1-((1s,4s)-4-羟基环己基)-6-(4-羟基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0355] 1-(环己基甲基)-6-(吡啶-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0356] 4-(3-(环己基甲基)-2-氧-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-N-乙基苯甲酰胺;
- [0357] 1-(环己基甲基)-6-(4-(2-羟基丙烷-2-基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0358] 1-(环己基甲基)-6-(4-羟基-2-甲基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0359] 4-(3-(环己基甲基)-2-氧-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)苯甲酸;
- [0360] 6-(4-羟基苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0361] 6-(4-羟基苯基)-1-(3-甲氧基丙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0362] 6-(4-羟基苯基)-4-(3-甲氧基苯甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0363] 6-(4-羟基苯基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0364] 6-(4-羟基苯基)-1-苯乙基-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0365] 1-((1r,4r)-4-羟基环己基)-6-(4-羟基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0366] 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;
- [0367] 1-(环己基甲基)-6-苯基-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0368] 1-(环己基甲基)-6-(1H-吡啶-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0369] 1-(环己基甲基)-6-(1H-吡啶-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0370] 1-(环己基甲基)-6-(1-氧异吡啶-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0371] 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;
- [0372] 1-(环己基甲基)-6-(2-氧吡啶-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;

- [0373] 1-(环己基甲基)-6-(1H-吡啶-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0374] 1-(环己基甲基)-6-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0375] 6-(4-羟基苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0376] 6-(4-羟基苯基)-1-(哌啶-4-基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0377] 1-(((1r,4r)-4-氨基环己基)甲基)-6-(4-羟基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0378] 1-(环己基甲基)-6-(6-羟基吡啶-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0379] 1-(环己基甲基)-6-(2-甲氧基吡啶-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0380] 4-(3-((1r,4r)-4-羟基环己基)-2-氧-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)苯甲酰胺;
- [0381] 2-(4-(3-(环己基甲基)-2-氧-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)苯基)乙酸;
- [0382] 2-(4-(3-(环己基甲基)-2-氧-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)苯基)乙酰胺;
- [0383] 1-(环己基甲基)-6-(2-氧吡啶-6-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0384] 4-(3-(环己基甲基)-2-氧-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-3-甲基苯甲酸;
- [0385] N-甲基-4-(2-氧-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)苯甲酰胺;
- [0386] 4-(2-氧-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)苯甲酰胺;
- [0387] 7-(4-羟基苯基)-1-(3-甲氧基苯基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0388] 6-(4-(2-羟基丙烷-2-基)苯基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0389] 6-(1H-吡啶-5-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0390] 6-(4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0391] 6-(1H-苯并[d]咪唑并-5-基)-1-(环己基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0392] 4-(2-氧-3-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)苯甲酰胺;
- [0393] 6-(3-(2H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)-1-(环己基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0394] 6-(4-(1H-咪唑并-1-基)苯基)-1-(环己基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0395] 6-(4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-((1r,4r)-4-羟基环己基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0396] 6-(4-(2H-四唑-5-基)苯基)-1-(环己基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-

酮;

[0397] 1-(环己基甲基)-6-(2-羟基吡啶-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;

[0398] 6-(4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;

[0399] 6-(4-(1H-咪唑并-2-基)苯基)-1-(环己基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;

[0400] 6-(4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-1-(环己基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;

[0401] 6-(4-(2-羟基丙烷-2-基)苯基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;

[0402] 1-(环己基甲基)-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;

[0403] 6-(4-(1H-吡唑-3-基)苯基)-1-(环己基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;

[0404] 6-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-1-(环己基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;

[0405] 6-(4-(5-(氨基甲基)-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)-酮盐酸盐;

[0406] 1-(环己基甲基)-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;

[0407] 6-(4-羟基苯基)-1-((1r,4r)-4-甲氧基环己基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;

[0408] 6-(4-羟基苯基)-1-((四氢呋喃-2-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;

[0409] 6-(3-(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;

[0410] 1-((1r,4r)-4-(羟甲基)环己基)-6-(4-羟基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;

[0411] 6-(4-羟基苯基)-1-((1s,4s)-4-甲氧基环己基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;

[0412] 6-(4-羟基苯基)-1-((1r,4r)-4-(甲氧基甲基)环己基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;

[0413] 6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;

[0414] 1-(((1r,4r)-4-羟基环己基)甲基)-6-(4-羟基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;

[0415] 6-(4-羟基苯基)-1-((四氢呋喃-3-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;

[0416] 1-(((1s,4s)-4-羟基环己基)甲基)-6-(4-羟基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;

[0417] 6-(1H-苯并[d]咪唑并-5-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-

b]吡嗪-2(3H)-酮盐酸盐;

[0418] 6-(4-(5-(吗啉代甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;

[0419] 6-(4-羟基苯基)-1-(3-(2-氧吡咯烷-1-基)丙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;

[0420] 6-(4-羟基苯基)-1-(2-吗啉代乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮盐酸盐;

[0421] 1-(环己基甲基)-6-(4-(噁唑-5-基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;

[0422] 6-(2-甲基-1H-苯并[d]咪唑并-5-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮盐酸盐;

[0423] 6-(4-(5-(甲氧基甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;

[0424] 1-((1s,4s)-4-(羟甲基)环己基)-6-(4-羟基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;

[0425] 6-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;

[0426] 6-(1H-吡唑-4-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;

[0427] 6-(2-氨基-1H-苯并[d]咪唑并-5-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮二盐酸盐;

[0428] 6-(4-(5-(2-羟基丙烷-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;

[0429] 6-(4-(5-异丙基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;

[0430] 4-(2-甲氧基-1-(2-吗啉代乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-6-基)苯甲酰胺盐酸盐;

[0431] 4-(1-((1s,4s)-4-羟基环己基)-2-甲氧基-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-6-基)苯甲酰胺;

[0432] 6-(4-羟基苯基)-1-((1s,4s)-4-(甲氧基甲基)环己基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;

[0433] 6-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;

[0434] 1-(2-(2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-6-(4-羟基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;

[0435] 6-(4-(1H-吡唑-1-基)苯基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;

[0436] 6-(4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(2-吗啉代乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;

[0437] 6-(4-(1H-苯并[d]咪唑并-2-基)苯基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;

- [0438] 6-(4-(1H-咪唑并-2-基)苯基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮盐酸盐;
- [0439] 6-(4-(5-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0440] 6-(4-(1H-咪唑并-5-基)苯基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮盐酸盐;
- [0441] 6-(4-羟基苯基)-1-((5-氧吡咯烷-2-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0442] 6-(4-(4,5-二甲基-1H-咪唑并-2-基)苯基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0443] 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;
- [0444] 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;
- [0445] 6-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0446] 6-(4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(2-(2-氧吡咯烷-1-基)乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0447] 6-(4-(5-((二甲基氨基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0448] 6-(4-羟基苯基)-1-(吡咯烷-2-基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮盐酸盐;
- [0449] 6-(2-氨基苯并咪唑-5-基)-1-(环己基甲基)-4-咪唑啉并[4,5-b]吡嗪-2-酮二盐酸盐;
- [0450] 6-(2-(二甲基氨基)-1H-苯并[d]咪唑并-5-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0451] 6-(4-羟基苯基)-1-(哌啶-3-基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0452] 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)-酮盐酸盐;
- [0453] 1-(环己基甲基)-6-(2-(甲基氨基)嘧啶-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0454] 6-(3-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0455] 1-(环己基甲基)-6-(2-(2-甲氧基乙基氨基)嘧啶-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0456] 6-(4-(5-((甲基氨基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0457] 6-(4-(5-氧吡咯烷-2-基)苯基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;

- [0458] 6-(4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0459] 6-(4-(1H-咪唑并-2-基)苯基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0460] 6-(4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(2-甲基-2-吗啉代丙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0461] 6-(4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(1-吗啉代丙烷-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0462] 6-(4-(吡咯烷-2-基)苯基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0463] 6-(4-(5-(氨基甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0464] 6-(5-(羟甲基)噻吩-2-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0465] (1r,4r)-4-(6-(4-羟基苯基)-2-氧-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-1-基)环己烷甲酰胺;
- [0466] (1s,4s)-4-(6-(4-羟基苯基)-2-氧-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-1-基)环己烷甲酰胺;
- [0467] 6-(4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(2-吗啉代乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0468] 6-(4-(5-氧吡咯烷-3-基)苯基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0469] 6-(4-(吡咯烷-3-基)苯基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0470] 6-(1H-苯并[d]咪唑并-5-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0471] 6-(3-(羟甲基)噻吩-2-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0472] 6-(5-(2-羟基乙基)噻吩-2-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0473] 1-(环己基甲基)-6-(嘧啶-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0474] 6-(6-氟吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0475] 6-(6-氨基吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0476] 6-(4-(5-甲基-1H-咪唑并-2-基)苯基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0477] 6-(4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(2-(2-氧吡咯烷-1-基)乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;

- [0478] 6-(6-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0479] 6-(2-氨基嘧啶-5-基)-1-(环己基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0480] 6-(4-(2-羟基丙烷-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;
- [0481] 6-(4-羟基苯基)-1-((1-甲基哌啶-3-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0482] 6-(2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0483] 1-(环己基甲基)-6-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0484] 6-(4-(羟甲基)噻吩-2-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0485] 6-(1H-苯并[d]咪唑并-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;
- [0486] 6-(4-(4,5-二甲基-1H-咪唑并-2-基)苯基)-1-(2-吗啉代乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0487] 6-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0488] 6-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0489] 6-(4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(2-吗啉代-2-氧乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0490] 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;
- [0491] 6-(4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮;
- [0492] (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;
- [0493] (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;
- [0494] (1r,4r)-4-(6-(4-(2-羟基丙烷-2-基)苯基)-2-氧-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-1-基)环己烷甲酰胺;
- [0495] 6-(3-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0496] 6-(4-(1H-咪唑并-2-基)苯基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0497] 6-(4-(5-(氨基甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;

[0516] $-X-A-B-Y$ -共同形成 $-N(R^2)CH_2C(O)NH-$ 、 $-N(R^2)C(O)CH_2NH-$ 、 $-N(R^2)C(O)NH-$ 、 $-N(R^2)C=N-$ 、或 $-C(R^2)=CHNH-$;

[0517] L是直接的键、NH或O;

[0518] R^2 是取代或未取代的 C_{1-8} 烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基或取代或未取代的杂环烷基;且

[0519] R^3 和 R^4 独立的为H或 C_{1-8} 烷基。

[0520] 在一种实施方式中,式(II)的TOR激酶抑制剂中的 $-X-A-B-Y$ -共同形成 $-N(R^2)CH_2C(O)NH-$ 。

[0521] 在另一种实施方式中,式(II)的TOR激酶抑制剂中的 $-X-A-B-Y$ -共同形成 $-N(R^2)C(O)CH_2NH-$ 。

[0522] 在另一种实施方式中,式(II)的TOR激酶抑制剂中的 $-X-A-B-Y$ -共同形成 $-N(R^2)C(O)NH-$ 。

[0523] 在另一种实施方式中,式(II)的TOR激酶抑制剂中的 $-X-A-B-Y$ -共同形成 $-N(R^2)C=N-$ 。

[0524] 在另一种实施方式中,式(II)的TOR激酶抑制剂中的 $-X-A-B-Y$ -共同形成 $-C(R^2)=CHNH-$ 。

[0525] 在另一种实施方式中,式(II)的TOR激酶抑制剂中的L是直接的键。

[0526] 在另一种实施方式中,式(II)的TOR激酶抑制剂中的 R^1 是取代的芳基,如取代的苯基。

[0527] 在另一种实施方式中,式(II)的TOR激酶抑制剂中的 R^1 是取代或未取代的杂芳基,如取代或未取代的吡啶、取代或未取代的呋喃或取代或未取代的噻吩。

[0528] 在另一种实施方式中,式(II)的TOR激酶抑制剂中的 R^1 是取代或未取代的环烷基,如取代或未取代的环戊基。

[0529] 在另一种实施方式中,式(II)的TOR激酶抑制剂中的 $-X-A-B-Y$ -共同形成 $-N(R^2)C(O)NH-$ 且 R^1 是取代的芳基,如苯基。

[0530] 在另一种实施方式中,式(II)的TOR激酶抑制剂中的 $-X-A-B-Y$ -共同形成 $-N(R^2)C(O)NH-$ 且 R^1 是取代或未取代的杂芳基,如取代或未取代的吡啶、取代或未取代的呋喃或取代或未取代的噻吩。

[0531] 在另一实施方式中,式(II)的TOR激酶抑制剂中的 $-X-A-B-Y$ -共同形成 $-N(R^2)C(O)NH-$ 且 R^1 是取代或未取代的环烷基,如取代或未取代的环戊基。

[0532] 在另一种实施方式中,式(II)的TOR激酶抑制剂中的 R^2 是取代的 C_{1-8} 烷基,如 $-CH_2C_6H_5$ 。

[0533] 在另一种实施方式中,式(II)的TOR激酶抑制剂中的 R^2 是未取代的 C_{1-8} 烷基,如未取代的甲基。

[0534] 在另一种实施方式中,式(II)的TOR激酶抑制剂中的 R^2 是取代或未取代的芳基,如取代或未取代的苯基。

[0535] 在另一种实施方式中,式(II)的TOR激酶抑制剂中的 R^2 是取代的芳基,如卤素、卤代烷基或烷氧基取代的苯基。

[0536] 在另一种实施方式中,式(II)的TOR激酶抑制剂中的 R^2 是取代或未取代的环烷基,

如取代或未取代的环己基或取代或未取代的环庚基。

[0537] 在另一种实施方式中,式(II)的TOR激酶抑制剂中的 R^2 是取代的杂环烷基,如取代的哌啶。

[0538] 在另一种实施方式中,式(II)的TOR激酶抑制剂中的 R^3 和 R^4 是H。

[0539] 在另一种实施方式中,式(II)的TOR激酶抑制剂中的-X-A-B-Y-共同形成-N(R^2)C(O)NH-且 R^2 是未取代的芳基,如未取代的苯基。

[0540] 在另一种实施方式中,式(II)的TOR激酶抑制剂中的-X-A-B-Y-共同形成-N(R^2)C(O)NH-, R^1 是取代或未取代的杂芳基,如取代或未取代的吡啶,且 R^2 是取代或未取代的芳基,如取代或未取代的苯基。

[0541] 在另一种实施方式中,式(II)的TOR激酶抑制剂中的-X-A-B-Y-共同形成-N(R^2)C(O)NH-, R^1 是取代或未取代的杂芳基,如取代或未取代的吡啶, R^2 是取代或未取代的芳基,如取代或未取代的苯基,且 R^3 和 R^4 是H。

[0542] 在另一种实施方式中,式(II)的TOR激酶抑制剂中的-X-A-B-Y-共同形成-N(R^2)C(O)NH-,L是直接的键, R^1 是取代或未取代的杂芳基,如取代或未取代的吡啶, R^2 是取代或未取代的芳基,如取代或未取代的苯基,且 R^3 和 R^4 是H。

[0543] 在另一种实施方式中,式(II)的TOR激酶抑制剂中的-X-A-B-Y-共同形成-N(R^2)C(O)NH-, R^1 是取代或未取代的芳基,如取代或未取代的苯基,且 R^2 是取代或未取代的芳基,如取代或未取代的苯基。

[0544] 在另一种实施方式中,式(II)的TOR激酶抑制剂中的-X-A-B-Y-共同形成-N(R^2)C(O)NH-, R^1 是取代或未取代的芳基,如取代或未取代的苯基, R^2 是取代或未取代的芳基,如取代或未取代的苯基,且 R^3 和 R^4 是H。

[0545] 在另一种实施方式中,式(II)的TOR激酶抑制剂中的-X-A-B-Y-共同形成-N(R^2)C(O)NH-,L是直接的键, R^1 是取代或未取代的芳基,如取代或未取代的苯基, R^2 是取代或未取代的芳基,如取代或未取代的苯基,且 R^3 和 R^4 是H。

[0546] 在另一种实施方式中,式(II)的TOR激酶抑制剂中的-X-A-B-Y-共同形成-N(R^2)C(O)NH-, R^1 是取代或未取代的杂芳基,L是直接的键且 R^2 是取代或未取代的 C_{1-8} 烷基或取代或未取代的环烷基。

[0547] 在另一种实施方式中,式(II)的TOR激酶抑制剂中的-X-A-B-Y-共同形成-N(R^2)C(O)NH-, R^1 是取代或未取代的芳基,L是直接的键且 R^2 是取代或未取代的 C_{1-8} 烷基或取代或未取代的环烷基。

[0548] 在另一种实施方式中,式(II)的TOR激酶抑制剂不包括8,9-二氢-8-氧-9-苯基-2-(3-吡啶基)-7H-嘌呤-6-甲酰胺、8,9-二氢-8-氧-9-苯基-2-(3-吡啶基)-7H-嘌呤-6-甲酰胺、8,9-二氢-8-氧-9-苯基-2-(3-吡啶基)-7H-嘌呤-6-甲酰胺、2-(4-氰基苯基)-8-氧-9-苯基-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺、2-(4-硝基苯基)-8-氧-9-苯基-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺、9-苯基-2-(4-甲氧基苯基)-8-氧-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺、2-甲基-8-氧-9-苯基-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺、9-苯基-9H-嘌呤-2,6-二甲酰胺、9-[2,3-双[(苯甲酰氧基)甲基]环丁基]-2-甲基-9H-嘌呤-6-甲酰胺、9-苯基-2-甲基-9H-嘌呤-6-甲酰胺、9-(2-羟基乙基)-2-甲基-9H-嘌呤-6-甲酰胺、9-(2-羟基乙基)-2-(三氟甲基)-9H-嘌呤-6-甲酰胺、9-(2-羟基乙基)-2-(丙-1-烯基)-9H-嘌呤-6-甲酰胺、9-(2-羟基乙基)-2-苯

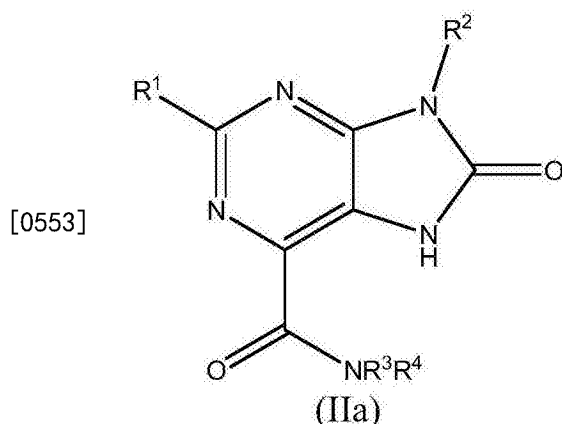
基-9H-嘌呤-6-甲酰胺、9-(3-羟基丙基)-2-甲基-9H-嘌呤-6-甲酰胺、9-(3-羟基丙基)-2-(三氟甲基)-9H-嘌呤-6-甲酰胺、2-甲基-9-苯基甲基-9H-嘌呤-6-甲酰胺或2-甲基-9-β-D-呋喃核糖基-9H-嘌呤-6-甲酰胺。

[0549] 在另一实施方式中,式(II)的TOR激酶抑制剂不包括其中R²是取代的呋喃糖苷的化合物。

[0550] 在另一种实施方式中,式(II)的TOR激酶抑制剂不包括其中R²是取代或未取代的呋喃糖苷的化合物。

[0551] 在另一种实施方式中,式(II)的TOR激酶抑制剂不包括(2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-C-甲基核苷。

[0552] 在一种实施方式中,TOR激酶抑制剂包括具有下式(IIa)的化合物:



[0554] 及其药学上可接受的盐、包合物、溶剂化物、立体异构体、互变异构体和前药,其中:

[0555] R¹是取代或未取代的C₁₋₈烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基或取代或未取代的杂环烷基;

[0556] R²是取代或未取代的C₁₋₈烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基或取代或未取代的杂环烷基;且

[0557] R³和R⁴独立的为H或C₁₋₈烷基。

[0558] 在一种实施方式中,式(IIa)的TOR激酶抑制剂中的R¹是取代的芳基、取代或未取代的杂芳基,如取代的苯基。

[0559] 在另一种实施方式中,式(IIa)的TOR激酶抑制剂中的R¹是取代或未取代的杂芳基,如取代或未取代的吡啶、取代或未取代的吡咯或取代或未取代的喹啉。

[0560] 在另一种实施方式中,式(IIa)的TOR激酶抑制剂中的R¹是取代或未取代的环烷基,如取代或未取代的环戊基。

[0561] 在另一种实施方式中,式(IIa)的TOR激酶抑制剂中的R²是取代的C₁₋₈烷基,如-CH₂C₆H₅。

[0562] 在另一种实施方式中,式(IIa)的TOR激酶抑制剂中的R²是未取代的C₁₋₈烷基,如未取代的甲基。

[0563] 在另一实施方式中,式(IIa)的TOR激酶抑制剂中的R²是取代或未取代的芳基,如取代或未取代的苯基。

[0564] 在另一种实施方式中,式(IIa)的TOR激酶抑制剂中的R²是取代的芳基,如卤素、卤

代烷基或烷氧基取代的苯基。

[0565] 在另一种实施方式中,式(IIa)的TOR激酶抑制剂中的 R^2 是取代或未取代的环烷基,如取代或未取代的环己基或取代或未取代的环庚基。

[0566] 在另一种实施方式中,式(IIa)的TOR激酶抑制剂中的 R^2 是取代的杂环烷基,如取代的哌啶。

[0567] 在另一种实施方式中,式(IIa)的TOR激酶抑制剂中的 R^3 和 R^4 是H。

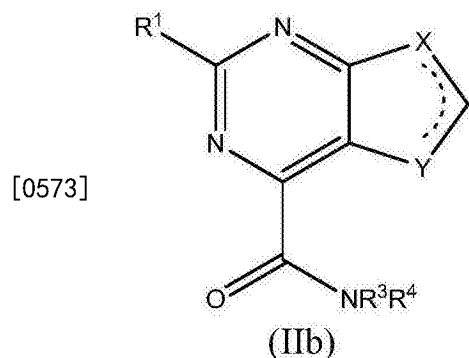
[0568] 在另一种实施方式中,式(IIa)的TOR激酶抑制剂不包括8,9-二氢-8-氧-9-苯基-2-(3-吡啶基)-7H-嘌呤-6-甲酰胺、8,9-二氢-8-氧-9-苯基-2-(3-吡啶基)-7H-嘌呤-6-甲酰胺、8,9-二氢-8-氧-9-苯基-2-(3-吡啶基)-7H-嘌呤-6-甲酰胺、2-(4-氰基苯基)-8-氧-9-苯基-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺、2-(4-硝基苯基)-8-氧-9-苯基-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺、9-苯基甲基-9H-嘌呤-2,6-二甲酰胺、或2-甲基-8-氧-9-苯基-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺。

[0569] 在另一种实施方式中,式(IIa)的TOR激酶抑制剂不包括其中 R^2 是取代的呋喃糖苷的化合物。

[0570] 在另一种实施方式中,式(IIa)的TOR激酶抑制剂不包括其中 R^2 是取代或未取代的呋喃糖苷的化合物。

[0571] 在另一种实施方式中,式(IIa)的TOR激酶抑制剂不包括(2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-C-甲基核苷。

[0572] 在一种实施方式中,TOR激酶抑制剂包括具有下式(IIb)的化合物:



[0574] 及其药学上可接受的盐、包合物、溶剂化物、立体异构体、互变异构体和前药,其中:

[0575] $-X \text{---} Y$ 是 $-C(R^2)=CH-NH-$ 或 $-N(R^2)-CH=N-$;

[0576] R^1 是取代或未取代的 C_{1-8} 烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基或取代或未取代的杂环烷基;

[0577] R^2 是取代或未取代的 C_{1-8} 烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基或取代或未取代的杂环烷基;且

[0578] R^3 和 R^4 独立的为H或 C_{1-8} 烷基。

[0579] 在一种实施方式中,式(IIb)的TOR激酶抑制剂中的 R^1 是取代的芳基,如取代的苯基。

[0580] 在另一种实施方式中,式(IIb)的TOR激酶抑制剂中的 R^1 是取代或未取代的杂芳基,如取代或未取代的吡啶、取代或未取代的吡咯或取代或未取代的喹啉。

[0581] 在另一种实施方式中,式(IIb)的TOR激酶抑制剂中的 R^1 是取代或未取代的环烷基,如取代或未取代的环戊基。

[0582] 在另一种实施方式中,式(IIb)的TOR激酶抑制剂中的 R^2 是取代的 C_{1-8} 烷基,如 $-CH_2C_6H_5$ 。

[0583] 在另一种实施方式中,式(IIb)的TOR激酶抑制剂中的 R^2 是未取代的 C_{1-8} 烷基,如未取代的甲基。

[0584] 在另一种实施方式中,式(IIb)的TOR激酶抑制剂中的 R^2 是取代或未取代的芳基,如取代或未取代的苯基。

[0585] 在另一种实施方式中,式(IIb)的TOR激酶抑制剂中的 R^2 是取代的芳基,如卤素、卤代烷基或烷氧基取代的苯基。

[0586] 在另一种实施方式中,式(IIb)的TOR激酶抑制剂中的 R^2 是取代或未取代的环烷基,如取代或未取代的环己基或取代或未取代的环庚基。

[0587] 在另一种实施方式中,式(IIb)的TOR激酶抑制剂中的 R^2 是取代的杂环烷基,如取代的哌啶。

[0588] 在另一种实施方式中,式(IIb)的TOR激酶抑制剂中的 R^3 和 R^4 是H。

[0589] 在另一种实施方式中,式(IIb)的TOR激酶抑制剂中的 $-X \text{---} Y$ 是 $-C(R^2)=CH-NH-$ 且 R^2 是取代的芳基,如取代的苯基。

[0590] 在另一种实施方式中,式(IIb)的TOR激酶抑制剂中的 $-X \text{---} Y$ 是 $-N(R^2)-CH=N-$ 且 R^2 是取代的芳基,如取代的苯基。

[0591] 在另一实施方式中,式(IIb)的TOR激酶抑制剂中的 R^1 是取代的芳基,如苯基,且 R^2 是取代的芳基,如取代的苯基。

[0592] 在另一种实施方式中,式(IIb)的TOR激酶抑制剂不包括9-苯甲基-9H-嘌呤-2,6-二甲酰胺、9-[2,3-双[(苯甲酰氧基)甲基]环丁基]-2-甲基-9H-嘌呤-6-甲酰胺、9-苯甲基-2-甲基-9H-嘌呤-6-甲酰胺、9-(2-羟基乙基)-2-甲基-9H-嘌呤-6-甲酰胺、9-(2-羟基乙基)-2-(三氟甲基)-9H-嘌呤-6-甲酰胺、9-(2-羟基乙基)-2-(丙-1-烯基)-9H-嘌呤-6-甲酰胺、9-(2-羟基乙基)-2-苯基-9H-嘌呤-6-甲酰胺、9-(3-羟基丙基)-2-甲基-9H-嘌呤-6-甲酰胺、9-(3-羟基丙基)-2-(三氟甲基)-9H-嘌呤-6-甲酰胺、9-苯基甲基-9H-嘌呤-2,6-二甲酰胺、2-甲基-9-苯基甲基-9H-嘌呤-6-甲酰胺或2-甲基-9-β-D-呋喃核糖基-9H-嘌呤-6-甲酰胺。

[0593] 在另一种实施方式中,式(IIb)的TOR激酶抑制剂不包括其中当 $-X \text{---} Y$ 是 $-N(R^2)-CH=N-$ 时 R^2 是取代的环丁基的化合物。

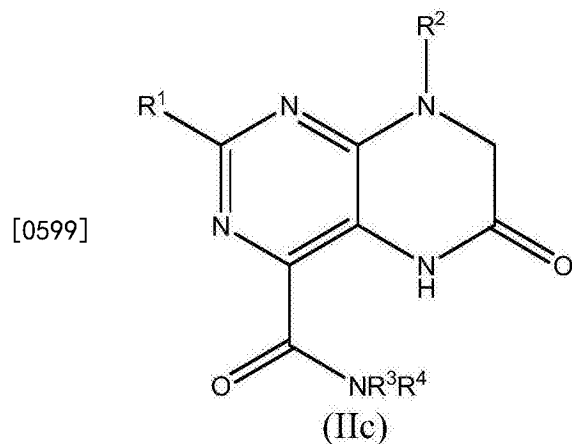
[0594] 在另一种实施方式中,式(IIb)的TOR激酶抑制剂不包括其中当 $-X \text{---} Y$ 是 $-N(R^2)-CH=N-$ 时 R^2 是取代的呋喃糖苷的化合物。

[0595] 在另一种实施方式中,式(IIb)的TOR激酶抑制剂不包括其中当 $-X \text{---} Y$ 是 $-C(R^2)=CH-NH-$ 时 R^2 是取代的嘧啶的化合物。

[0596] 在另一种实施方式中,式(IIb)的TOR激酶抑制剂不包括其中当 $-X \text{---} Y$ 是 $-N(R^2)-CH=N-$ 时 R^2 是取代的氧杂环丁烷(oxetane)的化合物。

[0597] 在另一种实施方式中,式(IIb)的TOR激酶抑制剂不包括其中当 —X— 是 $\text{—N(R}^2\text{)—CH=N—}$ 时 R^2 是取代的环戊基或杂环戊基的化合物。

[0598] 在一种实施方式中,TOR激酶抑制剂包括具有下式(IIc)的化合物:



[0600] 及其药学上可接受的盐、包合物、溶剂化物、立体异构体、互变异构体和前药,其中:

[0601] R^1 是取代或未取代的 C_{1-8} 烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基或取代或未取代的杂环烷基;

[0602] R^2 是取代或未取代的 C_{1-8} 烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基或取代或未取代的杂环烷基;且

[0603] R^3 和 R^4 独立的为H或 C_{1-8} 烷基。

[0604] 在一种实施方式中,式(IIc)的TOR激酶抑制剂中的 R^1 是取代的芳基,如取代的苯基。

[0605] 在另一种实施方式中,式(IIc)的TOR激酶抑制剂中的 R^1 是取代或未取代的杂芳基,如取代或未取代的吡啶、取代或未取代的呋喃或取代或未取代的噻吩。

[0606] 在另一种实施方式中,式(IIc)的TOR激酶抑制剂中的 R^1 是取代或未取代的环烷基,如取代或未取代的环戊基。

[0607] 在另一种实施方式中,式(IIc)的TOR激酶抑制剂中的 R^2 是取代的 C_{1-8} 烷基,如 $\text{—CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 。

[0608] 在另一种实施方式中,式(IIc)的TOR激酶抑制剂中的 R^2 是未取代的 C_{1-8} 烷基,如未取代的甲基。

[0609] 在另一种实施方式中,式(IIc)的TOR激酶抑制剂中的 R^2 是取代或未取代的芳基,如取代或未取代的苯基。

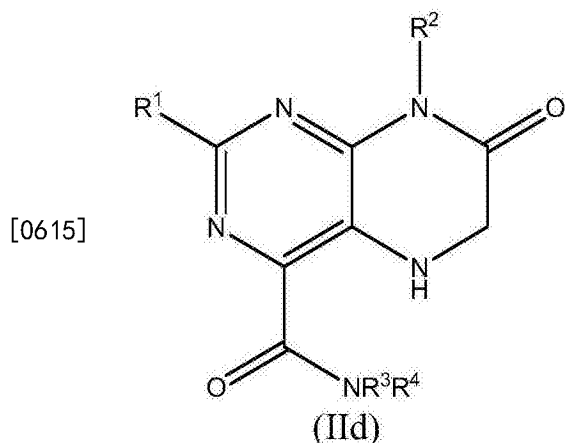
[0610] 在另一种实施方式中,式(IIc)的TOR激酶抑制剂中的 R^2 是取代的芳基,如卤素、卤代烷基或烷氧基取代的苯基。

[0611] 在另一种实施方式中,式(IIc)的TOR激酶抑制剂中的 R^2 是取代或未取代的环烷基,如取代或未取代的环己基或取代或未取代的环庚基。

[0612] 在另一种实施方式中,式(IIc)的TOR激酶抑制剂中的 R^2 是取代的杂环烷基,如取代的哌啶。

[0613] 在另一种实施方式中,式(IIc)的TOR激酶抑制剂中的 R^3 和 R^4 是H。

[0614] 在一种实施方式中，TOR激酶抑制剂包括具有下式 (IIId) 的化合物：



[0616] 及其药学上可接受的盐、包合物、溶剂化物、立体异构体、互变异构体和前药，其中：

[0617] R¹是取代或未取代的C₁-8烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基或取代或未取代的杂环烷基；

[0618] R²是取代或未取代的C₁-8烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基或取代或未取代的杂环烷基；且

[0619] R³和R⁴独立的为H或C₁-8烷基。

[0620] 在一种实施方式中，式 (IIId) 的TOR激酶抑制剂中的R¹是取代的芳基，如取代的苯基。

[0621] 在另一种实施方式中，式 (IIId) 的TOR激酶抑制剂中的R¹是取代或未取代的杂芳基，如取代或未取代的吡啶、取代或未取代的呋喃或取代或未取代的噻吩。

[0622] 在另一种实施方式中，式 (IIId) 的TOR激酶抑制剂中的R¹是取代或未取代的环烷基，如取代或未取代的环戊基。

[0623] 在另一种实施方式中，式 (IIId) 的TOR激酶抑制剂中的R²是取代的C₁-8烷基，如-CH₂C₆H₅。

[0624] 在另一种实施方式中，式 (IIId) 的TOR激酶抑制剂中的R²是未取代的C₁-8烷基，如未取代的甲基。

[0625] 在另一种实施方式中，式 (IIId) 的TOR激酶抑制剂中的R²是取代或未取代的芳基，如取代或未取代的苯基。

[0626] 在另一种实施方式中，式 (IIId) 的TOR激酶抑制剂中的R²是取代的芳基，如卤素、卤代烷基或烷氧基取代的苯基。

[0627] 在另一种实施方式中，式 (IIId) 的TOR激酶抑制剂中的R²是取代或未取代的环烷基，如取代或未取代的环己基或取代或未取代的环庚基。

[0628] 在另一种实施方式中，式 (IIId) 的TOR激酶抑制剂中的R²是取代的杂环烷基，如取代的哌啶。

[0629] 在另一种实施方式中，式 (IIId) 的TOR激酶抑制剂中的R³和R⁴是H。

[0630] 代表性的式 (IV) 的TOR激酶抑制剂包括以下化合物：

[0631] 9-苯甲基-8-氧-2-(吡啶-3-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺；

- [0632] N-甲基-8-氧-9-苯基-2-(吡啶-3-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;
- [0633] 8-氧-9-苯基-2-(吡啶-2-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;
- [0634] 2-(2-氯吡啶-3-基)-8-氧-9-苯基-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;
- [0635] 2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-8-氧-9-苯基-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;
- [0636] N,N-二甲基-8-氧-9-苯基-2-(吡啶-3-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;
- [0637] 9-甲基-8-氧-2-(吡啶-3-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;
- [0638] 2-(4-羟基苯基)-9-(2-甲氧基苯基)-8-氧-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;
- [0639] 2-(3-羟基苯基)-8-氧-9-邻-甲苯基-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;
- [0640] 2-(1H-咪唑-4-基)-9-(2-甲氧基苯基)-8-氧-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;
- [0641] 2-(1H-咪唑-6-基)-9-(2-甲氧基苯基)-8-氧-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;
- [0642] 2-(3-羟基苯基)-9-(4-甲氧基苯基)-8-氧-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;
- [0643] 2-(2-羟基吡啶-4-基)-9-(2-甲氧基苯基)-8-氧-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;
- [0644] 9-(2-氯苯基)-2-(3-羟基苯基)-8-氧-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;
- [0645] 9-(2-氟苯基)-2-(3-羟基苯基)-8-氧-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;
- [0646] 9-(2,6-二氟苯基)-2-(3-羟基苯基)-8-氧-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;
- [0647] 9-环庚基-8-氧-2-(吡啶-3-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;
- [0648] 9-(2-甲氧基苯基)-8-氧-2-(喹啉-5-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;
- [0649] 2-环戊基-9-(2-甲氧基苯基)-8-氧-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;
- [0650] 9-(2-甲氧基苯基)-8-氧-2-(3-(三氟甲基)苯基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;
- [0651] 9-(2-甲氧基苯基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-8-氧-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;
- [0652] 2-(3-羟基苯基)-8-氧-9-(4-(三氟甲基)苯基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;
- [0653] 9-苯甲基-2-(3-羟基苯基)-8-氧-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;
- [0654] 2-(3-羟基苯基)-8-氧-9-(2-(三氟甲氧基)苯基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;
- [0655] 9-(2,4-二氯苯基)-2-(3-羟基苯基)-8-氧-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;
- [0656] 9-(2-甲氧基苯基)-2-(3-硝基苯基)-8-氧-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;
- [0657] 2-(3-氰基苯基)-8-氧-9-苯基-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;
- [0658] 9-(3-氟苯基)-2-(3-羟基苯基)-8-氧-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;
- [0659] 9-(2-甲氧基苯基)-8-氧-2-(2-(三氟甲基)苯基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;
- [0660] 2-(5-氟吡啶-3-基)-9-(2-甲氧基苯基)-8-氧-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;
- [0661] 2-(1-苯甲基哌啶-4-基)-9-(2-甲氧基苯基)-8-氧-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;
- [0662] 苯甲基4-(6-氨甲酰基-8-氧-2-(吡啶-3-基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)哌啶-1-羧酸盐;
- [0663] 9-环己基-2-(3-羟基苯基)-8-氧-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;
- [0664] 9-(2-甲氧基苯基)-8-氧-2-(3-(三氟甲氧基)苯基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;
- [0665] 9-苯基-2-(吡啶-3-基)-9H-嘌呤-6-甲酰胺;
- [0666] 6-氧-8-苯基-2-(吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢蝶啶-4-甲酰胺;

- [0667] 6-氧-8-苯基-2-(吡啶-4-基)-5,6,7,8-四氢蝶啶-4-甲酰胺;
- [0668] 2-(3-氨基苯基)-9-(2-甲氧基苯基)-8-氧-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;
- [0669] 2-(3-羟基苯基)-9-(2-甲氧基苯基)-9H-嘌呤-6-甲酰胺;
- [0670] 9-环戊基-2-(3-羟基苯基)-8-氧-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;
- [0671] 9-叔-丁基-2-(3-羟基-苯基)-8-氧-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;
- [0672] [2-(3-羟基苯基)-9-(2-甲氧基苯基)-8-氧(7-氢嘌呤-6-基)]-N-甲基甲酰胺;
- [0673] 2-苯基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-甲酰胺;
- [0674] [2-(3-羟基苯基)-9-(2-甲氧基苯基)-8-氧(7-氢嘌呤-6-基)]-N,N-二甲基甲酰胺;
- [0675] 2-(3-羟基苯基氨基)-9-(2-甲氧基苯基)-8-氧-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;
- [0676] 2-(4-羟基苯基氨基)-9-(2-甲氧基苯基)-8-氧-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;
- [0677] 9-(反式-4-羟基环己基)-2-(3-羟基苯基)-8-氧-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;
- [0678] 9-(反式-4-羟基环己基)-8-氧-2-(吡啶-3-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;
- [0679] 9-(反式-4-羟基环己基)-2-(3-羟基苯基)-8-氧-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;
- [0680] 9-(反式-4-羟基环己基)-8-氧-2-(吡啶-3-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;
- [0681] 2-(3-羟基苯基氨基)-9-(2-甲氧基苯基)-9H-嘌呤-6-甲酰胺;
- [0682] 9-异丙基-2-(3-羟基-苯基)-8-氧-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;
- [0683] 4-(6-氨基甲酰基-9-(2-甲氧基苯基)-8-氧-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)苯甲酸甲酯;
- [0684] 2-(2-氯-3-羟基苯基)-9-(2-甲氧基苯基)-8-氧-7-氢嘌呤-6-甲酰胺;
- [0685] 2-(3-氰基苯基)-9-(2-甲氧基苯基)-8-氧-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;
- [0686] 2-(2-羟基苯基氨基)-9-(2-甲氧基苯基)-8-氧-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;
- [0687] 2-(3-羟基苯基)-9-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-8-氧-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;
- [0688] 2-(3-羟基苯基)-8-氧-9-(2-(三氟甲基)苯基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;
- [0689] 2-(4-氰基-苯基)-9-(2-甲氧基-苯基)-8-氧-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;
- [0690] 4-[6-氨基甲酰基-9-(2-甲氧基-苯基)-8-氧-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基]-苯甲酸;
- [0691] 3-(6-氨基甲酰基-9-(2-甲氧基苯基)-8-氧-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)苯甲酸甲酯;
- [0692] 3-(6-氨基甲酰基-9-(2-甲氧基苯基)-8-氧-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)苯甲酸;
- [0693] 2-(3-羟基苯基)-9-(2-异丙基苯基)-8-氧-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;
- [0694] 2-(1H-吡唑-6-基)-9-(2-甲氧基苯基)-8-氧-7-氢嘌呤-6-甲酰胺;
- [0695] 2-(4-氨基甲酰基苯基)-9-(2-甲氧基苯基)-8-氧-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;
- [0696] 9-(2-乙基苯基)-2-(3-羟基苯基)-8-氧-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;
- [0697] 9-(2,5-二氯苯基)-2-(3-羟基苯基)-8-氧-7-氢嘌呤-6-甲酰胺;
- [0698] 2-(3-氨基甲酰基苯基)-9-(2-甲氧基苯基)-8-氧-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;
- [0699] 9-(2,6-二氯苯基)-2-(3-羟基苯基)-8-氧-7-氢嘌呤-6-甲酰胺;
- [0700] 2-(2-羟基苯基)-9-(2-甲氧基苯基)嘌呤-6-甲酰胺;
- [0701] 2-(1H-吡唑-5-基)-9-(2-甲氧基苯基)-8-氧-7-氢嘌呤-6-甲酰胺;
- [0702] 9-(2,3-二氯苯基)-2-(3-羟基苯基)-8-氧-7-氢嘌呤-6-甲酰胺;
- [0703] 2-[4-(羟甲基)苯基]-9-(2-甲氧基苯基)-8-氧-7-氢嘌呤-6-甲酰胺;

- [0704] 2-[3-(羟甲基)苯基]-9-(2-甲氧基苯基)-8-氧-7-氢嘌呤-6-甲酰胺;
- [0705] 9-(2-甲氧基苯基)-8-氧-2-(吡啶-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;
- [0706] 2-(4-氟-3-羟基苯基)-9-(2-甲氧基苯基)-8-氧-7-氢嘌呤-6-甲酰胺;
- [0707] 2-(2-氟-3-羟基苯基)-9-(2-甲氧基苯基)-8-氧-7-氢嘌呤-6-甲酰胺;
- [0708] 2-[4-(1-羟基-异丙基)苯基]-9-(2-甲氧基苯基)-8-氧-7-氢嘌呤-6-甲酰胺;
- [0709] 2-[3-(1-羟基-异丙基)苯基]-9-(2-甲氧基苯基)-8-氧-7-氢嘌呤-6-甲酰胺;
- [0710] 9-(2-甲氧基苯基)-2-(2-硝基苯基)-8-氧-7-氢嘌呤-6-甲酰胺;
- [0711] 9-(2-甲氧基苯基)-2-(4-硝基苯基)-8-氧-7-氢嘌呤-6-甲酰胺;
- [0712] 9-(2-甲氧基苯基)-2-(2-硝基苯基)-8-氧-7-氢嘌呤-6-甲酰胺;
- [0713] 9-(2,4-二氟苯基)-2-(3-羟基苯基)-8-氧-7-氢嘌呤-6-甲酰胺;
- [0714] 9-(2-甲氧基苯基)-2-{3-[(甲基磺酰基)氨基]苯基}-8-氧-7-氢嘌呤-6-甲酰胺;
- [0715] 9-(4-氯-2-氟苯基)-2-(3-羟基苯基)-8-氧-7-氢嘌呤-6-甲酰胺;
- [0716] 9-(2-氯苯基)-8-氧-2-(3-吡啶基)-7-氢嘌呤-6-甲酰胺;
- [0717] 8-氧-2-(3-吡啶基)-9-[2-(三氟甲基)苯基]-7-氢嘌呤-6-甲酰胺;
- [0718] 9-(3-氯-2-氟苯基)-2-(3-羟基苯基)-8-氧-7-氢嘌呤-6-甲酰胺;
- [0719] 9-(2-氟-3-三氟甲基苯基)-2-(3-羟基苯基)-8-氧-7-氢嘌呤-6-甲酰胺;
- [0720] 9-(2,3,4-三氟苯基)-2-(3-羟基苯基)-8-氧-7-氢嘌呤-6-甲酰胺;
- [0721] 2-(1H-苯并[d]咪唑并-6-基)-9-(2-甲氧基苯基)-8-氧-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;
- [0722] 2-[3-(乙酰基氨基)苯基]-9-(2-甲氧基苯基)-8-氧-7-氢嘌呤-6-甲酰胺;
- [0723] 2-(3-羟基苯基)-8-(2-甲氧基苯基)-6-氧-5,6,7,8-四氢蝶啶-4-甲酰胺;
- [0724] 9-(2-甲氧基苯基)-8-氧-2-吡啶-4-基-7-氢嘌呤-6-甲酰胺;
- [0725] 9-(2-甲氧基苯基)-8-氧-2-吡啶-3-基-7-氢嘌呤-6-甲酰胺;
- [0726] 9-(4-氨基环己基)-2-(3-羟基苯基)-8-氧-7-氢嘌呤-6-甲酰胺;
- [0727] 2-[3-(二氟甲基)苯基]-9-(2-甲氧基苯基)-8-氧-7-氢嘌呤-6-甲酰胺;
- [0728] 2-[5-(二氟甲基)-2-氟苯基]-9-(2-甲氧基苯基)-8-氧-7-氢嘌呤-6-甲酰胺;
- [0729] 2-(1H-苯并[d]咪唑并-4-基)-9-(2-甲氧基苯基)-8-氧-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;
- [0730] 2-(6-羟基吡啶-3-基)-8-氧-9-(2-(三氟甲基)苯基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;
- [0731] 2-(1H-苯并[d]咪唑-6-基)-9-(2-氟苯基)-8-氧-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;
- [0732] 2-苯并咪唑-6-基-8-氧-9-[2-(三氟甲基)苯基]-7-氢嘌呤-6-甲酰胺;
- [0733] 2-(5-氯吡啶-3-基)-8-氧-9-(2-(三氟甲基)苯基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;
- [0734] 反式-4-(6-氨甲酰基-9-(2-甲氧基苯基)-8-氧-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基氨基)环己基氨基甲酸盐/酯;
- [0735] (R)-9-(2-甲氧基苯基)-8-氧-2-(吡咯烷-3-基氨基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;
- [0736] (S)-9-(2-甲氧基苯基)-8-氧-2-(吡咯烷-3-基氨基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺

胺;

[0737] (顺式)-4-(6-氨甲酰基-9-(2-甲氧基苯基)-8-氧-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基氨基)环己基氨基甲酸盐/酯;

[0738] 2-(反式-4-羟基环己基氨基)-9-(2-甲氧基苯基)-8-氧-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;

[0739] 2-(4-氯吡啶-3-基)-8-氧-9-(2-(三氟甲基)苯基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;

[0740] 2-(顺式-4-羟基环己基氨基)-9-(2-甲氧基苯基)-8-氧-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;

[0741] 2-(4-((1H-咪唑-1-基)甲基)苯基氨基)-9-(2-甲氧基苯基)-8-氧-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;

[0742] 2-(4-羟基吡啶-3-基)-8-氧-9-(2-(三氟甲基)苯基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;

[0743] (R)-9-(2-甲氧基苯基)-8-氧-2-(吡咯烷-2-基甲基氨基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;

[0744] (S)-9-(2-甲氧基苯基)-8-氧-2-(吡咯烷-2-基甲基氨基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;

[0745] 2-(4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-9-(2-甲氧基苯基)-8-氧-7-氢嘌呤-6-甲酰胺;

[0746] 2-(2-羟基乙基氨基)-9-(2-甲氧基苯基)-8-氧-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;

[0747] 9-(2-甲氧基苯基)-8-氧-2-(2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;

[0748] 2-(3-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-9-(2-甲氧基苯基)-8-氧-7-氢嘌呤-6-甲酰胺;

[0749] 9-(二苯基-2-基)-2-(3-羟基苯基)-8-氧-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;

[0750] 2-(4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-9-(2-氟苯基)-8-氧-7-氢嘌呤-6-甲酰胺;

[0751] 2-(4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-9-(2-异丙基苯基)-8-氧-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;

[0752] 9-(2-甲氧基苯基)-2-(2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-8-氧-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;

[0753] 2-(3-(羟甲基)苯基氨基)-9-(2-甲氧基苯基)-8-氧-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;

[0754] 2-(2-(羟甲基)苯基氨基)-9-(2-甲氧基苯基)-8-氧-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;

[0755] 9-(2-叔-丁基苯基)-2-(3-羟基苯基)-8-氧-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;

[0756] 2-(3-羟基苯基)-8-氧-9-(2-苯氧基苯基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;

[0757] 2-(1H-苯并[d]咪唑-6-基)-9-(2-异丙基苯基)-8-氧-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;

[0758] 2-(1H-吡唑-4-基)-9-(2-甲氧基苯基)-8-氧-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;

- [0759] 2-(2-羟基吡啶-3-基)-8-氧-9-(2-(三氟甲基)苯基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;
- [0760] 2-(1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-9-(2-甲氧基苯基)-8-氧-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;
- [0761] 2-(4-(1H-咪唑-1-基)苯基)-9-(2-异丙基苯基)-8-氧-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;
- [0762] 9-(2-环己基苯基)-2-(3-羟基苯基)-8-氧-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;
- [0763] 2-(4-(1H-咪唑-2-基)苯基)-9-(2-异丙基苯基)-8-氧-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;
- [0764] 2-(1H-苯并[d]咪唑-1-基)-9-(2-甲氧基苯基)-8-氧-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;
- [0765] 2-(1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-9-(2-异丙基苯基)-8-氧-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;
- [0766] 9-(2-异丙基苯基)-8-氧-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;
- [0767] 2-(1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-8-氧-9-(2-(三氟甲基)苯基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;
- [0768] 9-(2-甲氧基苯基)-2-(2-(甲硫基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-8-氧-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;
- [0769] 2-(1H-吡咯-5-基)-9-(2-异丙基苯基)-8-氧-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;
- [0770] 9-(环己基甲基)-2-(3-羟基苯基)-8-氧-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;
- [0771] 9-(2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2-(3-羟基苯基)-8-氧-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;
- [0772] 2-(3-羟基苯基)-9-异丁基-8-氧-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;
- [0773] 9-(反式-4-甲氧基环己基)-2-(3-羟基苯基)-8-氧-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;
- [0774] 9-(顺式-4-甲氧基环己基)-2-(3-羟基苯基)-8-氧-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;
- [0775] 2-(3-羟基苯基)-8-氧-9-(5,6,7,8-四氢萘-1-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;
- [0776] 2-(4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-9-环己基-8-氧-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;
- [0777] 2-(3-羟基苯基)-9-(1H-吡咯-4-基)-8-氧-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;
- [0778] 9-(2-氟-3-甲氧基苯基)-2-(3-羟基苯基)-8-氧-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;
- [0779] 9-(2-氟-5-甲氧基苯基)-2-(3-羟基苯基)-8-氧-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;
- [0780] 9-环己基-2-(1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-8-氧-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;
- [0781] 2-(3-羟基苯基)-8-氧-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺;
- [0782] 2-(3-羟基苯基)-8-氧-9-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲

酰胺；

[0783] 9-(2-环戊基苯基)-2-(3-羟基苯基)-8-氧-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺；

[0784] 2-(3-羟基苯基)-8-氧-9-(哌啶-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺；

[0785] 9-(2-氟-4-甲氧基苯基)-2-(3-羟基苯基)-8-氧-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺；

[0786] 2-(1H-苯并[d]咪唑-6-基)-9-环己基-8-氧-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺；

[0787] 2-苯并咪唑-6-基-9-(反式-4-甲氧基环己基)-8-氧-7-氢嘌呤-6-甲酰胺；

[0788] 2-(4-(氨基甲基)苯基)-9-(2-甲氧基苯基)-8-氧-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺；

[0789] 2-(3-羟基苯基)-9-(顺式-4-(甲氧基甲基)环己基)-8-氧-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺；

[0790] 9-(反式-4-氨基环己基)-2-(3-羟基苯基)-8-氧-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺；

[0791] 2-(3-羟基苯基)-9-(2-异丁基苯基)-8-氧-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺；

[0792] (R)-2-(3-羟基苯基)-8-氧-9-(四氢呋喃-3-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺；

[0793] (S)-2-(3-羟基苯基)-8-氧-9-(四氢呋喃-3-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺；

[0794] 2-(3-(氨基甲基)苯基)-9-(2-甲氧基苯基)-8-氧-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺；

[0795] 2-(4-(1H-1,2,3-三唑-5-基)苯基)-9-(2-异丙基苯基)-8-氧-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺；

[0796] 2-(4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-9-(顺式-4-甲氧基环己基)-8-氧-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺；

[0797] 2-(1H-苯并[d]咪唑-6-基)-9-(顺式-4-甲氧基环己基)-8-氧-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺；

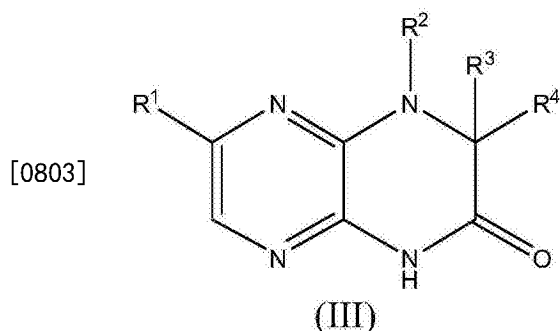
[0798] 2-(1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-9-(顺式-4-甲氧基环己基)-8-氧-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺；

[0799] 2-(3-羟基苯基)-9-((1r,4r)-4-(甲氧基甲基)环己基)-8-氧-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺；和

[0800] 9-(2-异丙基苯基)-2-(4-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-8-氧-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-甲酰胺，

[0801] 及其药学上可接受的盐、包合物、溶剂化物、立体异构体、互变异构体和前药。

[0802] 在一种实施方式中，TOR激酶抑制剂包括具有下式(III)的化合物：



[0804] 及其药学上可接受的盐、包合物、溶剂化物、立体异构体、互变异构体和前药，其中：

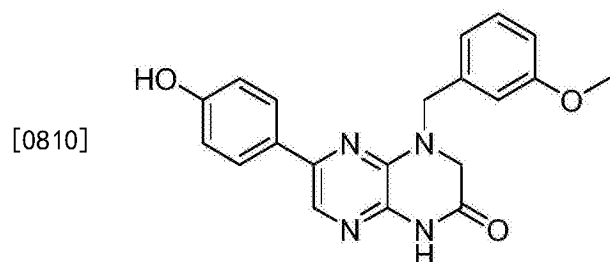
[0805] R¹是取代或未取代的C₁₋₈烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环或取代或未取代的杂环烷基；

[0806] R^2 是H、取代或未取代的 C_{1-8} 烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳烷基或取代或未取代的环烷基烷基；

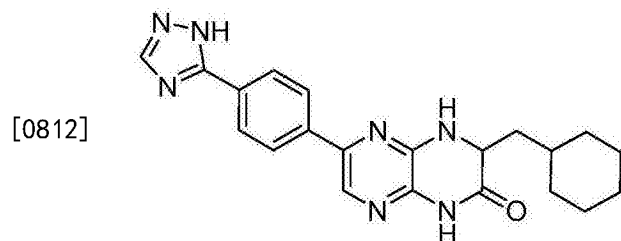
[0807] R^3 和 R^4 各自独立地为H、取代或未取代的 C_{1-8} 烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的环烷基烷基，或 R^3 和 R^4 与其连接的原子一起形成取代或未取代的环烷基或取代或未取代的杂环；

[0808] 或 R^2 与 R^3 和 R^4 之一与其连接的原子一起形成取代或未取代的杂环，

[0809] 其中在某些实施方式中，TOR激酶抑制剂不包括下述化合物，即：

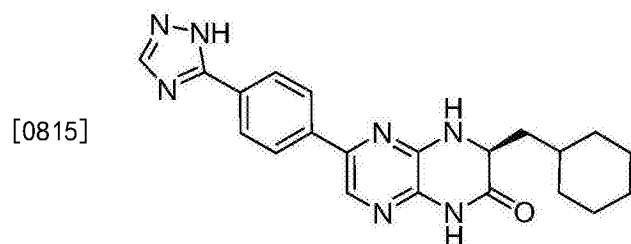


[0811] 6-(4-羟基苯基)-4-(3-甲氧基苯甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；



[0813] 6-(4-(1H-1,2,4-三唑-5-基)苯基)-3-(环己基甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

[0814] 或，

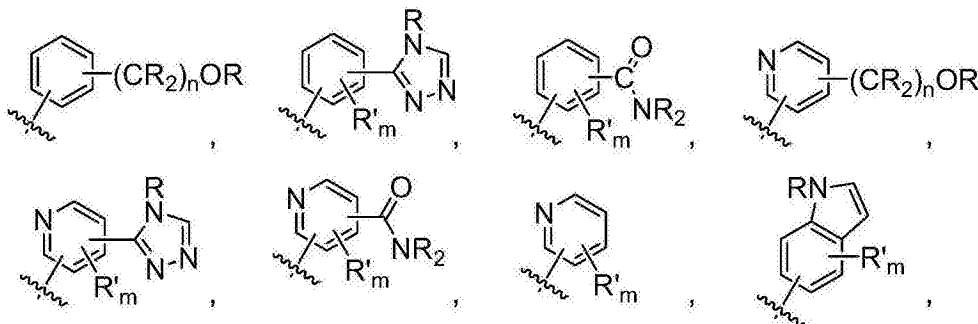


[0816] (R)-6-(4-(1H-1,2,4-三唑-5-基)苯基)-3-(环己基甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮。

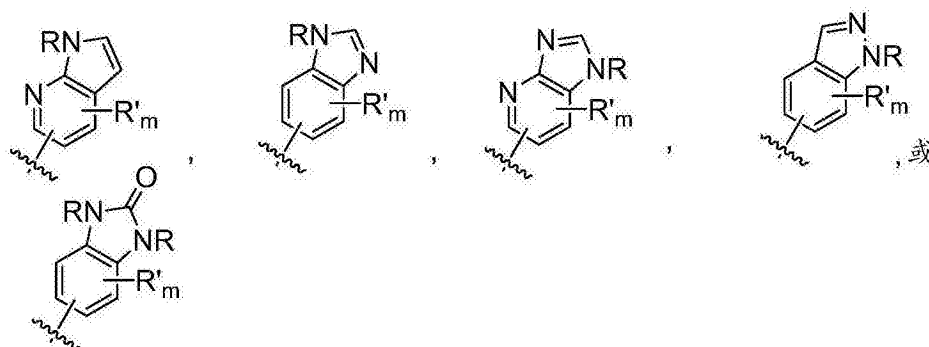
[0817] 在式(III)化合物的一些实施方式中， R^1 是取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基。在一种实施方式中， R^1 是苯基、吡啶基、嘧啶基、苯并咪唑基、吲哚基、吲唑基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶基、或吡唑基，各自可选地是取代的。在一些实施方式中， R^1 是被一个或多个独立地选自由下述组成的组的取代基取代的苯基：取代或未取代的 C_{1-8} 烷基(例如，甲基)、取代或未取代的杂环(例如，取代或未取代的三唑基或吡唑基)、卤素(例如，氟)、氨基羰基、氰基、羟基烷基(例如，羟基丙基)和羟基。在其他实施方式中， R^1 是被一个或多个独立地选自由下述组成的组的取代基取代的吡啶基：取代或未取代的 C_{1-8} 烷基、取代或未取

代的杂环(例如,取代或未取代的三唑基)、卤素、氨基羰基、氰基、羟基烷基、-OR,和-NR²,其中每个R独立地是H或取代或未取代的C₁₋₄烷基。在其他实施方式中,R¹是1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基或苯并咪唑基,各自可选地被一个或多个独立地选自由下述组成的组的取代基取代:取代或未取代的C₁₋₈烷基和-NR²,其中每个R独立地是H或取代或未取代的C₁₋₄烷基。

[0818] 在式(III)化合物的一些实施方式中,R¹是

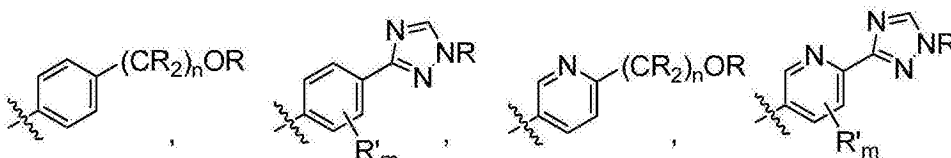


[0819]

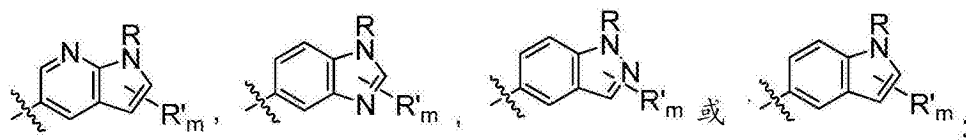


[0820] 其中R在每次出现时独立地为H或取代或未取代的C₁₋₄烷基(例如,甲基);R'在每次出现时独立地为取代或未取代的C₁₋₄烷基、卤素(例如,氟)、氰基、-OR、或-NR²;m是0-3;并且n是0-3。本领域技术人员应理解,任何取代基R'可以连接至该稠环系统的任何环的任何合适的原子。本领域技术人员也应理解,R¹的连接键(以等分的波浪线表示)可以连接至该稠环系统的任何环的任何原子。

[0821] 在式(III)化合物的一些实施方式中,R¹是



[0822]

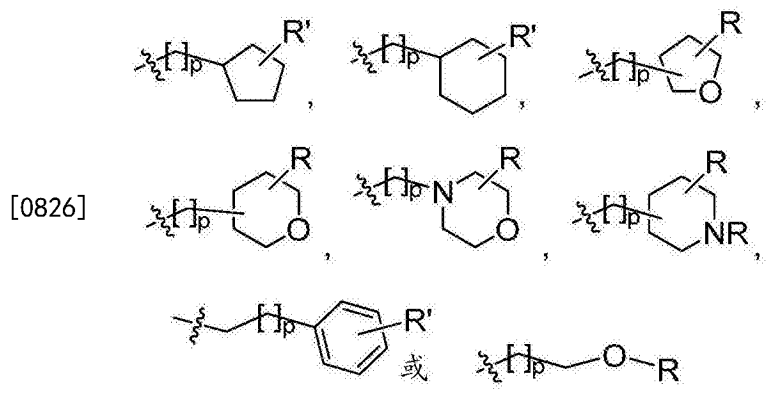


[0823] 其中R在每次出现时独立地为H或取代或未取代的C₁₋₄烷基;R'在每次出现时独立地为取代或未取代的C₁₋₄烷基、卤素、氰基、-OR、或-NR²;m是0-3;并且n是0-3。

[0824] 在式(III)化合物的一些实施方式中,R²是H、取代或未取代的C₁₋₈烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环、取代或未取代的C₁₋₄烷基-杂环、取代或未取代的C₁₋₄烷基-芳基或取代或未取代的C₁₋₄烷基-环烷基。例如,R²是H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丙基、叔丁基、正戊基、异戊基、环戊基、环己基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、

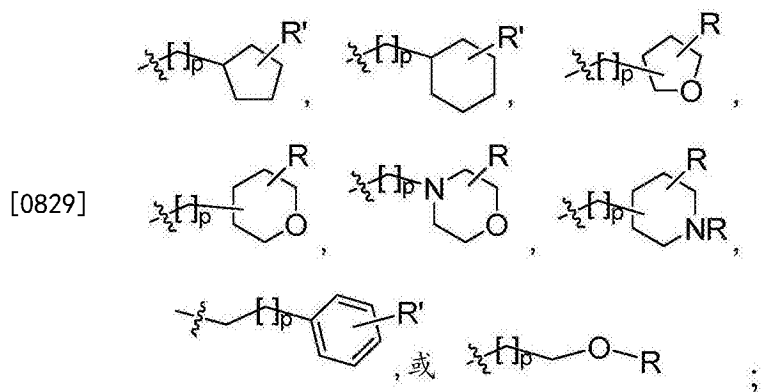
(C₁₋₄烷基)-苯基、(C₁₋₄烷基)-环丙基、(C₁₋₄烷基)-环丁基、(C₁₋₄烷基)-环戊基、(C₁₋₄烷基)-环己基、(C₁₋₄烷基)-吡咯烷基、(C₁₋₄烷基)-哌啶基、(C₁₋₄烷基)-哌嗪基、(C₁₋₄烷基)-吗啉基、(C₁₋₄烷基)-四氢呋喃基、或(C₁₋₄烷基)-四氢吡喃基,每个可选地被取代。

[0825] 在其他实施方式中,R²是H、C₁₋₄烷基、(C₁₋₄烷基)(OR),



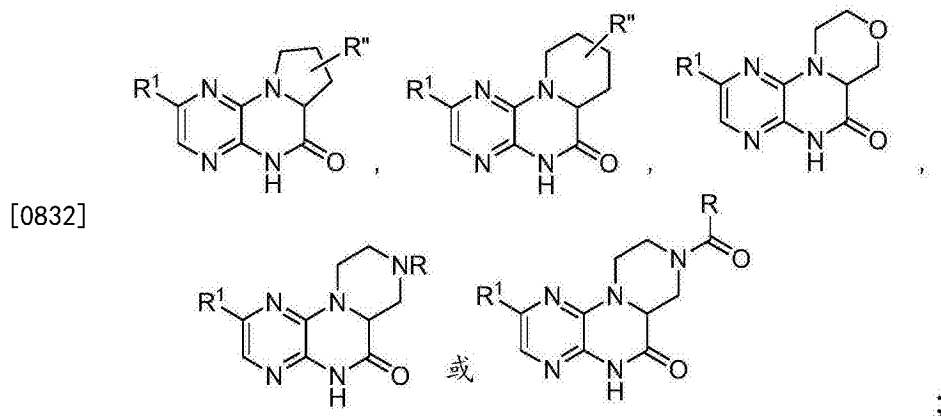
[0827] 其中R在每次出现时独立地为H或取代或未取代的C₁₋₄烷基(例如,甲基);R'在每次出现时独立地为H、-OR、氰基或取代或未取代的C₁₋₄烷基(例如,甲基);且p为0-3。

[0828] 在一些该实施方式中,R²是H、C₁₋₄烷基、(C₁₋₄烷基)(OR),



[0830] 其中R在每次出现时独立地为H或取代或未取代的C₁₋₂烷基;R'在每次出现时独立地为H、-OR、氰基或取代或未取代的C₁₋₂烷基;且p为0-1。

[0831] 在式(III)化合物的一些实施方式中,R²和R³和R⁴之一与其连接的原子一起形成取代或未取代的杂环。例如,在一些实施方式中,式(III)化合物是



[0833] 其中R在每次出现时独立地为H或取代或未取代的C₁₋₄烷基;R''是H、OR或取代或未

取代的C₁₋₄烷基；且R¹按本文定义。

[0834] 在式(III)化合物的一些实施方式中，R³和R⁴均为H。在其它实施方式中，R³和R⁴之一是H且另一个不是H。在其它实施方式中，R³和R⁴之一是C₁₋₄烷基(例如，甲基)且另一个是H。在其它实施方式中，R³和R⁴均为C₁₋₄烷基(例如，甲基)。

[0835] 在一些前述实施方式中，R¹是取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基。例如，R¹是苯基、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，各自可选地是取代的。在一些实施方式中，R¹是被一个或多个独立地选自由下述组成的组的取代基取代的苯基：取代或未取代的C₁₋₈烷基、取代或未取代的杂环、卤素、氨基羰基、氰基、羟基烷基和羟基。在其它实施方式中，R¹是被一个或多个独立地选自由下述组成的组的取代基取代的吡啶基：氰基、取代或未取代的C₁₋₈烷基、取代或未取代的杂环、羟基烷基、卤素、氨基羰基、-OR和-NR²，其中每个R独立地是H或取代或未取代的C₁₋₄烷基。在其它实施方式中，R¹是1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基或苯并咪唑基，其可选地被一个或多个独立地选自由下述组成的组的取代基取代：取代或未取代的C₁₋₈烷基和-NR²，其中R独立地是H或取代或未取代的C₁₋₄烷基。

[0836] 在某些实施方式中，式(III)的化合物具有本文所示的R¹基团和本文所示的R²基团。

[0837] 在式(III)化合物的一些实施方式中，10μM浓度的化合物以至少约50%抑制mTOR、DNA-PK或PI3K或其组合。式(III)的化合物可在任何合适的分析系统中被显示为上述激酶的抑制剂。

[0838] 代表性的式(III)的TOR激酶抑制剂包括以下化合物：

[0839] 6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

[0840] 6-(4-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

[0841] 6-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-4-((反式-4-甲氧基环己基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

[0842] 6-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-4-((顺式-4-甲氧基环己基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

[0843] 6-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-4-((反式-4-甲氧基环己基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

[0844] 6-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-4-((反式-4-羟基环己基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

[0845] 6-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-4-((顺式-4-甲氧基环己基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

[0846] 6-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-4-((反式-4-羟基环己基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

[0847] 6-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-4-((顺式-4-羟基环己基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

- [0848] 6-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-4-((顺式-4-羟基环己基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0849] 6-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-4-(反式-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0850] 6-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-4-(反式-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0851] 6-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-4-(反式-4-羟基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0852] 6-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-4-((顺式-4-羟基环己基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0853] 6-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-4-(顺式-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0854] 6-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-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;
- [0855] 6-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-4-异丙基-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0856] 6-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-4-(顺式-4-羟基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0857] 6-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-4-(顺式-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0858] 6-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-4-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0859] 6-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0860] 6-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-4-乙基-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0861] 6-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-4-(反式-4-羟基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0862] 6-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0863] 6-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-4-异丙基-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0864] 4-乙基-6-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0865] 6-(3-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0866] 6-(3-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-4-(顺式-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0867] 6-(3-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-4-(反式-4-甲氧基环己基)-3,

4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0868] 4-(2-甲氧基乙基)-6-(4-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0869] 6-(3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)苯基)-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0870] 5-(8-(2-甲氧基乙基)-6-氧-5,6,7,8-四氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2-基)-4-甲基吡啶甲酰胺;

[0871] 3-(6-氧-8-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-5,6,7,8-四氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2-基)苯甲酰胺;

[0872] 3-(6-氧-8-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-5,6,7,8-四氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2-基)苯甲腈;

[0873] 5-(8-(反式-4-甲氧基环己基)-6-氧-5,6,7,8-四氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2-基)-4-甲基吡啶酰胺;

[0874] 6-(1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0875] 6-(1H-呋唑-6-基)-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0876] 4-((1R,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;

[0877] 4-((1S,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;

[0878] 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;

[0879] 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;

[0880] 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;

[0881] 6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0882] 6-(1H-呋唑-6-基)-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0883] 6-(1H-呋唑-5-基)-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0884] 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;

[0885] 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;

[0886] 6-(3-氟-2-甲基-4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0887] 6-(3-氟-2-甲基-4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-4-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0888] 3,3-二甲基-6-(4-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0889] 6-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-4-((1R,3S)-3-甲氧基环戊基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0890] 6-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-4-((1S,3R)-3-甲氧基环戊基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0891] 6-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-4-(((1S,3S)-3-甲氧基环戊基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0892] 6-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-4-(((1R,3R)-3-甲氧基环戊基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0893] 6-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-4-((1S,3S)-3-甲氧基环戊基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0894] 6-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-4-((1R,3R)-3-甲氧基环戊基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0895] 6-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-4-(((1R,3S)-3-甲氧基环戊基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0896] 6-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-4-(((1S,3R)-3-甲氧基环戊基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0897] 6-(3-氟-4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-4-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0898] 6-(3-氟-4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0899] 7'-(2-甲基-4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1'-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1'H-螺[环戊烷-1,2'-吡嗪并[2,3-b]吡嗪]-3'(4'H)-酮;

[0900] 7'-(2-甲基-4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1'-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1'H-螺[环丁烷-1,2'-吡嗪并[2,3-b]吡嗪]-3'(4'H)-酮;

[0901] 4-(环丙基甲基)-6-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0902] 7'-(2-甲基-4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1'H-螺[环戊烷-1,2'-吡嗪并[2,3-b]吡嗪]-3'(4'H)-酮;

[0903] 7'-(2-甲基-4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1'H-螺[环丁烷-1,2'-吡嗪并[2,3-b]吡嗪]-3'(4'H)-酮;

[0904] 7'-(2-甲基-4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1'H-螺[环丙烷-1,2'-吡嗪并[2,3-b]吡嗪]-3'(4'H)-酮;

[0905] (R)-6-(4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-4-((四氢呋喃-2-基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0906] (S)-6-(4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-4-((四氢呋喃-2-基)甲基)-3,4-二氢吡

嗉并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0907] 6-(1H-吡唑-5-基)-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0908] 4-(6-氧-8-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-5,6,7,8-四氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2-基)苯甲酰胺;

[0909] 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)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0910] 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;

[0911] 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;

[0912] 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-吡喃-4-基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0913] (R)-6-(6-(1-羟基乙基)吡啶-3-基)-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0914] 3,3-二甲基-6-(2-甲基-4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0915] 6-(6-(2-羟基丙烷-2-基)-4-甲基吡啶-3-基)-4-(反式-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0916] 6-(6-(2-羟基丙烷-2-基)-4-甲基吡啶-3-基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0917] 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;

[0918] 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-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0919] 6-(6-(2-羟基丙烷-2-基)-2-甲基吡啶-3-基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0920] 6-(6-(2-羟基丙烷-2-基)-2-甲基吡啶-3-基)-4-(反式-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0921] (S)-6-(6-(1-羟基乙基)吡啶-3-基)-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0922] 3,3-二甲基-6-(2-甲基-4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0923] 6-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-3,3-二甲基-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0924] 6-(4-(2-羟基丙烷-2-基)苯基)-4-(反式-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0925] 6-(4-(2-羟基丙烷-2-基)苯基)-4-((反式-4-甲氧基环己基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

- [0926] 4-(顺式-4-甲氧基环己基)-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;
- [0927] 4-(反式-4-甲氧基环己基)-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;
- [0928] 6-(4-(2-羟基丙烷-2-基)苯基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0929] 4-(2-甲氧基乙基)-6-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0930] 9-(6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)-3-吡啶基)-6,11,4a-三氢吗啉代[4,3-e]吡嗪并[2,3-b]吡嗪-5-酮;
- [0931] 6-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0932] 5-(8-(顺式-4-甲氧基环己基)-6-氧-5,6,7,8-四氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2-基)-6-甲基吡啶腈;
- [0933] 6-(6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0934] 9-(4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲基苯基)-3-(2-甲氧基乙酰基)-6,11,4a-三氢哌嗪并[1,2-e]吡嗪并[2,3-b]吡嗪-5-酮;
- [0935] 9-(4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲基苯基)-6,11,4a-三氢哌嗪并[1,2-e]吡嗪并[2,3-b]吡嗪-5-酮;
- [0936] 9-(4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲基苯基)-3-(2-甲氧基乙基)-6,11,4a-三氢哌嗪并[1,2-e]吡嗪并[2,3-b]吡嗪-5-酮;
- [0937] 4-(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;
- [0938] 9-(6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲基-3-吡啶基)-6,11,4a-三氢吗啉代[4,3-e]吡嗪并[2,3-b]吡嗪-5-酮;
- [0939] 4-(反式-4-羟基环己基)-6-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0940] 4-(顺式-4-羟基环己基)-6-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0941] 6-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-4-((四氢呋喃-3-基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0942] 4-(环戊基甲基)-6-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0943] 6-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-4-新戊基-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0944] 6-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-4-异丁基-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0945] 3-甲基-6-(2-甲基-4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)

乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0946] 6-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-4-(哌啶-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0947] 6-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-4-(2-(四氢-2H-吡喃-3-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0948] 8-(4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲基苯基)(3aS,2R)-2-甲氧基-5,10,3a-三氢吡嗪并[2,3-b]吡咯烷并[1,2-e]吡嗪-4-酮;

[0949] 8-(4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲基苯基)(2R,3aR)-2-甲氧基-5,10,3a-三氢吡嗪并[2,3-b]吡咯烷并[1,2-e]吡嗪-4-酮;

[0950] 8-(4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲基苯基)(2S,3aR)-2-甲氧基-5,10,3a-三氢吡嗪并[2,3-b]吡咯烷并[1,2-e]吡嗪-4-酮;

[0951] 8-(4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲基苯基)(2S,3aS)-2-甲氧基-5,10,3a-三氢吡嗪并[2,3-b]吡咯烷并[1,2-e]吡嗪-4-酮;

[0952] 6-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0953] (S)-6-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-4-((四氢呋喃-2-基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0954] (R)-6-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-4-((四氢呋喃-2-基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0955] 6-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0956] 9-(4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲基苯基)-3-甲基-6,11,4a-三氢哌嗪并[1,2-e]吡嗪并[2,3-b]吡嗪-5-酮;

[0957] 9-(4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6,11,4a-三氢吗啉代[4,3-e]吡嗪并[2,3-b]吡嗪-5-酮;

[0958] 9-(4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲基苯基)-6,11,4a-三氢哌啶并[1,2-e]吡嗪并[2,3-b]吡嗪-5-酮;

[0959] 6-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-4-(反式-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0960] 6-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-4-(顺式-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0961] 6-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-4-(2-吗啉代乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0962] 6-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-4-苯乙基-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0963] 6-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0964] 4-(环己基甲基)-6-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0965] 6-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-4-((反式-4-甲氧基环己基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0966] 6-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-4-((顺式-4-甲氧基环己基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0967] (R)-6-(6-(2-羟基丙烷-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;

[0968] (S)-6-(6-(2-羟基丙烷-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;

[0969] 6-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-4-苯基-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0970] (S)-6-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-3-甲基-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0971] 9-[6-(1-羟基-异丙基)-3-吡啶基]-6,11,4a-三氢吗啉代[4,3-e]吡嗪并[2,3-b]吡嗪-5-酮;

[0972] 6-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0973] 6-(6-(2-羟基丙烷-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;

[0974] 6-(2-氨基-7-甲基-1H-苯并[d]咪唑并-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;

[0975] 6-(6-(2-羟基丙烷-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;

[0976] 9-(4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲基苯基)-6,11,4a-三氢吗啉代[4,3-e]吡嗪并[2,3-b]吡嗪-5-酮;

[0977] 6-(4-甲基-2-(甲基氨基)-1H-苯并[d]咪唑并-6-基)-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0978] 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]吡咯烷并[1,2-e]吡嗪-4-酮;

[0979] 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;

[0980] 6-(4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0981] 6-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0982] 6-(4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-4-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0983] 6-(4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-4-(3-(三氟甲基)苯甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0984] 6-(2-甲基-4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-

3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

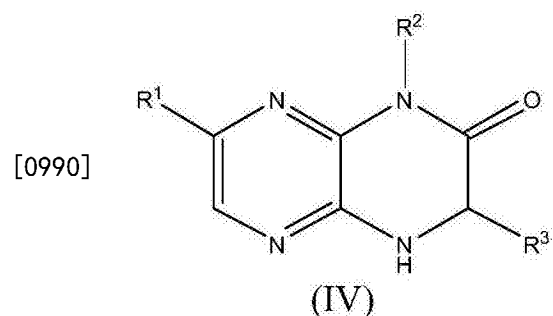
[0985] 6-(4-甲基-1H-苯并[d]咪唑并-6-基)-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0986] 6-(4-(2-羟基丙烷-2-基)苯基)-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;和

[0987] 6-(4-(1H-1,2,4-三唑-5-基)苯基)-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮,

[0988] 及其药学上可接受的盐、包合物、溶剂化物、立体异构体、互变异构体和前药。

[0989] 在一种实施方式中,TOR激酶抑制剂包括具有下式(IV)的化合物:



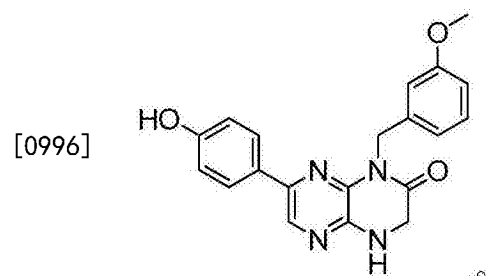
[0991] 及其药学上可接受的盐、包合物、溶剂化物、立体异构体、互变异构体和前药,其中:

[0992] R¹是取代或未取代的C₁₋₈烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环或取代或未取代的杂环烷基;

[0993] R²是H、取代或未取代的C₁₋₈烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳烷基或取代或未取代的环烷基烷基;

[0994] R³是H或取代或未取代的C₁₋₈烷基,

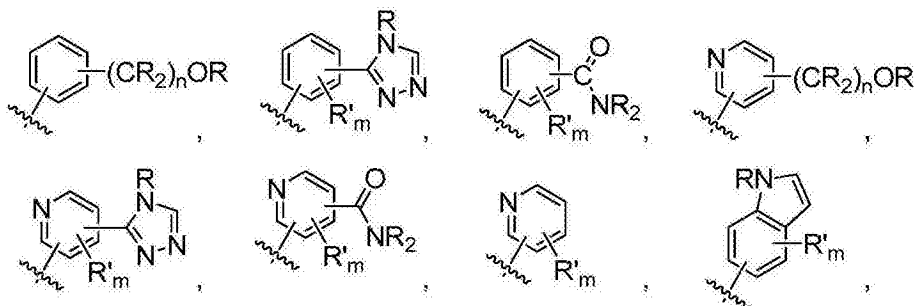
[0995] 其中在某些实施方式中,TOR激酶抑制剂不包括7-(4-羟基苯基)-1-(3-甲氧基苯基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮,如下所示:



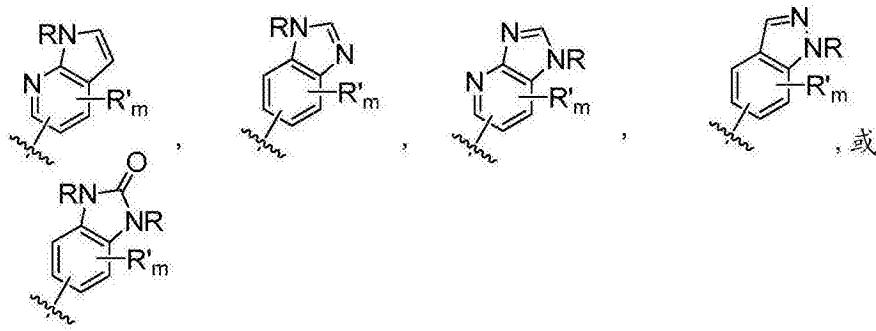
[0997] 在式(IV)化合物的一些实施方式中,R¹是取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基。例如,R¹是苯基、吡啶基、嘧啶基、苯并咪唑基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、吲唑基、吲哚基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶基、或吡唑基,各自可选地是取代的。在一些实施方式中,R¹是被一个或多个独立地选自由下述组成的组的取代基取代的苯基:取代或未取代的C₁₋₈烷基(例如,甲基)、取代或未取代的杂环(例如,取代或未取代的三唑基或吡唑基)、氨基羰基、卤素(例如,氟)、氰基、羟基烷基和羟基。在其它实施方式中,R¹是被一个或多个独立地选自由下述组成的组的取代基取代的吡啶基:取代或未取代的C₁₋₈烷基(例如,甲基)、取代或未取代的杂环(例如,取

代或未取代的三唑基)、卤素、氨基羰基、氰基、羟基烷基(例如,羟基丙基)、-OR,和-NR²,其中每个R独立地是H或取代或未取代的C₁₋₄烷基。在一些实施方式中,R¹是1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基或苯并咪唑基,其可选地被一个或多个独立地选自由下述组成的组的取代基取代:取代或未取代的C₁₋₈烷基和-NR²,其中R独立地是H或取代或未取代的C₁₋₄烷基。

[0998] 在一些实施方式中,R¹是

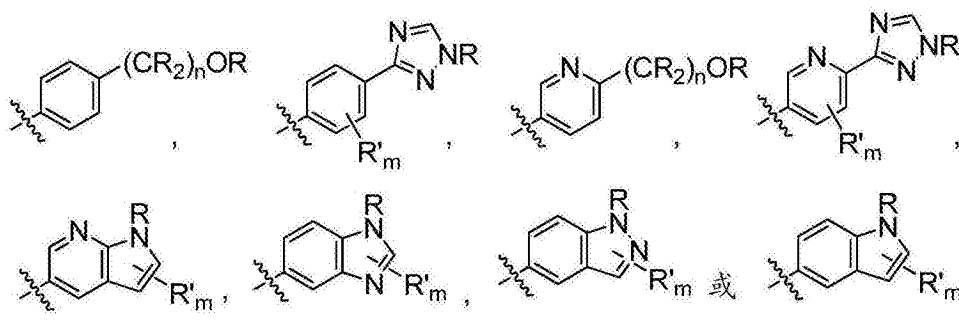


[0999]



[1000] 其中R在每次出现时独立地为H或取代或未取代的C₁₋₄烷基(例如,甲基);R'在每次出现时独立地为取代或未取代的C₁₋₄烷基(例如,甲基)、卤素(例如,氟)、氰基、-OR,或-NR²;m是0-3;并且n是0-3。本领域技术人员应理解,任何取代基R'可以连接至该耦合环系统的任何环的任何合适的原子。

[1001] 在式(IV)化合物的一些实施方式中,R¹是



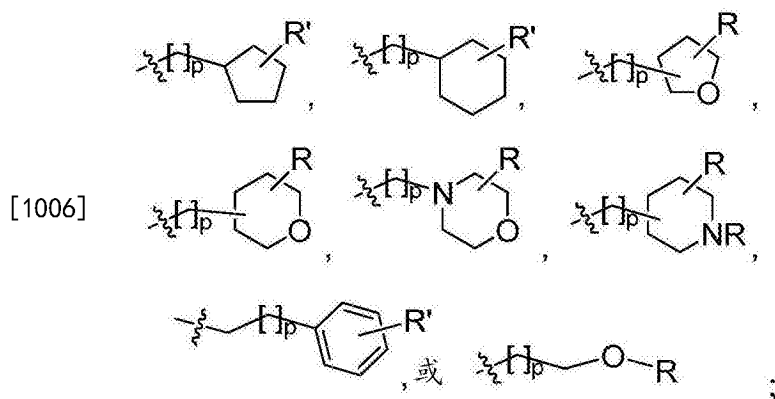
[1002]

[1003] 其中R在每次出现时独立地为H或取代或未取代的C₁₋₄烷基;R'在每次出现时独立地为取代或未取代的C₁₋₄烷基、卤素、氰基、-OR或-NR²;m是0-3;并且n是0-3。

[1004] 在式(IV)化合物的一些实施方式中,R²是H、取代或未取代的C₁₋₈烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环、取代或未取代的C₁₋₄烷基-杂环、取代或未取代的C₁₋₄烷基-芳基或取代或未取代的C₁₋₄烷基-环烷基。例如,R²是H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丙基、叔丁基、正戊基、异戊基、环戊基、环己基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、(C₁₋₄烷基)-苯基、(C₁₋₄烷基)-环丙基、(C₁₋₄烷基)-环丁基、(C₁₋₄烷基)-环戊基、(C₁₋₄烷基)-环己基、(C₁₋₄烷基)-吡咯烷基、(C₁₋₄烷基)-哌啶基、(C₁₋₄烷基)-哌嗪基、(C₁₋₄烷基)-吗啉

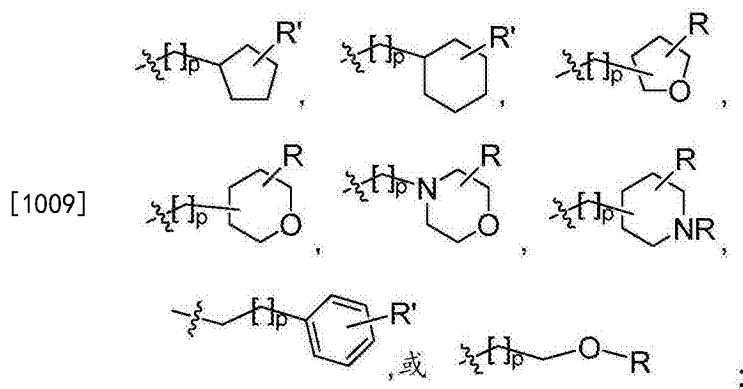
基、(C₁₋₄烷基)-四氢呋喃基、或(C₁₋₄烷基)-四氢吡喃基,每个可选地被取代。

[1005] 在其他实施方式中,R²是H、C₁₋₄烷基、(C₁₋₄烷基)(OR),



[1007] 其中R在每次出现时独立地为H或取代或未取代的C₁₋₄烷基(例如,甲基);R'在每次出现时独立地为H、-OR、氰基或取代或未取代的C₁₋₄烷基(例如,甲基);且p为0-3。

[1008] 在式(IV)化合物的其它实施方式中,R²是H、C₁₋₄烷基、(C₁₋₄烷基)(OR),



[1010] 其中R在每次出现时独立地为H或取代或未取代的C₁₋₂烷基;R'在每次出现时独立地为H、-OR、氰基或取代或未取代的C₁₋₂烷基;且p为0-1。

[1011] 在式(IV)化合物的其它实施方式中,R³是H。

[1012] 在本文描述的一些实施方式中,R¹是取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基。例如,R¹是苯基、吡啶基、嘧啶基、苯并咪唑基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、咪唑基、咪唑基、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,各自可选地是取代的。在一些实施方式中,R¹是被一个或多个独立地选自由下述组成的组的取代基取代的苯基:取代或未取代的C₁₋₈烷基、取代或未取代的杂环、氨基羰基、卤素、氰基、羟基烷基和羟基。在其它实施方式中,R¹是被一个或多个独立地选自由下述组成的组的取代基取代的吡啶基:C₁₋₈烷基、取代或未取代的杂环、卤素、氨基羰基、氰基、羟基烷基、-OR和-NR²,其中每个R独立地是H或取代或未取代的C₁₋₄烷基。在其它实施方式中,R¹是1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基或苯并咪唑基,其可选地被一个或多个独立地选自由下述组成的组的取代基取代:取代或未取代的C₁₋₈烷基和-NR²,其中R独立地是H或取代或未取代的C₁₋₄烷基。

[1013] 在某些实施方式中,式(IV)的化合物具有本文所示的R¹基团和本文所示的R²基团。

[1014] 在式(IV)化合物的一些实施方式中,10μM浓度的化合物以至少约50%抑制mTOR、

DNA-PK或PI3K或其组合。式(IV)的化合物可在任何合适的分析系统中被显示为上述激酶的抑制剂。

[1015] 代表性的式(IV)的TOR激酶抑制剂包括以下化合物:

[1016] 7-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-((反式-4-甲氧基环己基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[1017] 7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(顺式-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[1018] 7-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[1019] 7-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-((顺式-4-甲氧基环己基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[1020] 1-乙基-7-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[1021] 7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-((顺式-4-甲氧基环己基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[1022] 7-(1H-苯并[d]咪唑并-4-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[1023] 7-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[1024] 7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-((反式-4-甲氧基环己基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[1025] 7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-((反式-4-羟基环己基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[1026] 7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(顺式-4-羟基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[1027] 7-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(顺式-4-羟基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[1028] 7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[1029] 7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-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;

[1030] 7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-乙基-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[1031] 7-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-((顺式-4-羟基环己基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[1032] 7-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[1033] 7-(1H-吡咯-4-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

- [1034] 7-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-((反式-4-羟基环己基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [1035] 7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-((顺式-4-羟基环己基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [1036] 7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(反式-4-羟基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [1037] 7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(反式-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [1038] 7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-异丙基-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [1039] 7-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(反式-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [1040] 7-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(反式-4-羟基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [1041] 7-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [1042] 7-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-异丙基-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [1043] 1-乙基-7-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [1044] 7-(2-羟基吡啶-4-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [1045] 1-异丙基-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;
- [1046] 5-(8-异丙基-7-氧-5,6,7,8-四氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2-基)-4-甲基吡啶酰胺;
- [1047] 7-(1H-吡唑-4-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [1048] 7-(2-氨基嘧啶-5-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [1049] 7-(2-氨基吡啶-4-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [1050] 7-(6-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [1051] 7-(6-羟基吡啶-3-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [1052] 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;
- [1053] 7-(吡啶-3-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

- [1054] 7-(1H-吡啶-4-基)-1-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [1055] 7-(1H-吡啶-6-基)-1-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [1056] 7-(嘧啶-5-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [1057] 7-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [1058] 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;
- [1059] 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;
- [1060] 1-乙基-7-(1H-吡啶-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [1061] 7-(吡啶-4-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [1062] 7-(6-氨基吡啶-3-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [1063] 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;
- [1064] 2-(2-羟基丙烷-2-基)-5-(8-(反式-4-甲氧基环己基)-7-氧-5,6,7,8-四氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2-基)吡啶-1-氧化物;
- [1065] 4-甲基-5-(7-氧-8-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-5,6,7,8-四氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2-基)吡啶酰胺;
- [1066] 5-(8-((顺式-4-甲氧基环己基)甲基)-7-氧-5,6,7,8-四氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2-基)-4-甲基吡啶酰胺;
- [1067] 7-(1H-吡啶-4-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [1068] 1-(反式-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;
- [1069] 3-((7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-2-氧-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-1(2H)-基)甲基)苯甲腈;
- [1070] 1-((反式-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;
- [1071] 3-(7-氧-8-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-5,6,7,8-四氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2-基)苯甲酰胺;
- [1072] 5-(8-((反式-4-甲氧基环己基)甲基)-7-氧-5,6,7,8-四氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2-基)-4-甲基吡啶酰胺;
- [1073] 3-((7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-2-氧-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-1(2H)-基)甲基)苯甲腈;
- [1074] 7-(6-(2-羟基丙烷-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;

- [1075] 7-(6-(2-羟基丙烷-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;
- [1076] 7-(6-(2-羟基丙烷-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;
- [1077] 7-(6-(2-羟基丙烷-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;
- [1078] 7-(1H-吡唑-6-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [1079] 7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(2-吗啉代乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [1080] 1-(反式-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;
- [1081] 1-(顺式-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;
- [1082] 7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-吗啉代乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [1083] 1-异丙基-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;
- [1084] 7-(1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [1085] 1-((顺式-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)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [1086] 1-(反式-4-羟基环己基)-7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [1087] 1-(顺式-4-羟基环己基)-7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [1088] 4-(7-氧-8-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-5,6,7,8-四氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2-基)苯甲酰胺;
- [1089] 7-(1H-吡唑-5-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [1090] 7-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [1091] 7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [1092] 1-((1S,3R)-3-甲氧基环戊基)-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;
- [1093] 1-((1R,3R)-3-甲氧基环戊基)-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;
- [1094] 1-((1R,3S)-3-甲氧基环戊基)-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;

[1095] 1-((1S,3S)-3-甲氧基环戊基)-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;

[1096] 7-(1H-吡啶-5-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[1097] 1-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;

[1098] 7-(1H-吡啶-6-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[1099] 7-(4-(2-羟基丙烷-2-基)苯基)-1-(反式-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[1100] 7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[1101] 1-((反式-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)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[1102] 7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-((顺式-4-甲氧基环己基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[1103] 1-(2-甲氧基乙基)-7-(4-甲基-2-(甲基氨基)-1H-苯并[d]咪唑并-6-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[1104] 7-(7-甲基-2-氧-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑并-5-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[1105] 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;

[1106] 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;

[1107] 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;

[1108] 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;

[1109] 7-(3-氟-4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[1110] 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;

[1111] 1-(反式-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;

[1112] 7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-(反式-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[1113] 7-(5-氟-2-甲基-4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

- [1114] 7-(3-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [1115] 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;
- [1116] 7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式-4-甲氧基环己基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [1117] 1-(环戊基甲基)-7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [1118] 7-(4-(2-羟基丙烷-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;
- [1119] (S)-7-(6-(1-羟基乙基)吡啶-3-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [1120] (R)-7-(6-(1-羟基乙基)吡啶-3-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [1121] 7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [1122] 7-(4-(2-羟基丙烷-2-基)苯基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [1123] 7-(6-(2-羟基丙烷-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;
- [1124] 7-(6-(2-羟基丙烷-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;
- [1125] 7-(6-(2-羟基丙烷-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;
- [1126] 7-(4-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [1127] 7-(6-(2-羟基丙烷-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;
- [1128] 7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [1129] 7-(4-甲基-2-(甲基氨基)-1H-苯并[d]咪唑并-6-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [1130] 7-(2-氨基-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑并-6-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [1131] 7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [1132] (R)-7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-3-甲基-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [1133] (S)-7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-3-甲基-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)

乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[1134] 7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-3,3-二甲基-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[1135] 7-(2-氨基-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑并-6-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[1136] 7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[1137] 7-(2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[1138] 7-(4-(1H-1,2,4-三唑-5-基)苯基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[1139] 1-(1-羟基丙烷-2-基)-7-(2-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;和

[1140] 1-(2-羟基乙基)-7-(2-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,

[1141] 及其药学上可接受的盐、包合物、溶剂化物、立体异构体、互变异构体和前药。

[1142] 4.3制备TOR激酶抑制剂的方法

[1143] TOR激酶抑制剂可以通过标准的公知合成方法来获得,参见例如, March, J. Advanced Organic Chemistry; Reactions Mechanisms, and Structure, 第4版, 1992。用于制备式(III)的化合物及其中间产物的起始原料是可商购获得的或可利用可商购获得的原料用已知合成方法和试剂来制备的。

[1144] 制备式(I)的化合物的具体方法公开于2011年7月19日公布的美国专利号7,981,893,其整体并入本文作为参考。制备式(II)的化合物的具体方法公开于2011年6月28日公布的美国专利号7,968,556,其整体并入本文作为参考。制备式(III)和式(IV)的化合物的具体方法公开于2012年2月7日公布的美国专利号8,110,578和2010年10月25日提交的美国公开号2011/0137028,其整体并入本文作为参考。

[1145] 4.4使用方法

[1146] 本文提供了用于治疗或预防头颈部鳞状细胞癌(也称为HNSCC)的方法,包括向患有头颈部鳞状细胞癌的患者给予有效量的TOR激酶抑制剂。在某些实施方式中,向患有局部晚期的、复发的或转移的头颈部鳞状细胞癌且不接受治疗性手术切除的患者给予TOR激酶抑制剂。在另一种实施方式中,向之前接受过至少一次铂基化疗的患者给予TOR激酶抑制剂。在一些实施方式中,向患有表现出DNA-PK过表达的肿瘤的患者给予TOR激酶抑制剂。

[1147] 在一种实施方式中,本文提供了用于治疗或预防已转移的头颈部鳞状细胞癌的方法,包括向患有已转移的头颈部鳞状细胞癌的患者给予有效量的TOR激酶抑制剂。在特定实施方式中,已转移的头颈部鳞状细胞癌已经转移至腋窝淋巴结、上颚、颈淋巴结、肺、上段(superior segment)、鼻或鼻腔通道、颈、颅底、颈部(cervix)、胸壁、胸膜液、背阔肌、扁桃体或表3中所示的位置。

[1148] 在一些实施方式中,本文提供了用于治疗头颈部鳞状细胞癌的方法,该方法包括向患有头颈部鳞状细胞癌的患者给予有效量的TOR激酶抑制剂,其中治疗导致对疾病进展

的抑制、对肿瘤生长的抑制、原发性肿瘤的减小、肿瘤相关症状的减轻、对肿瘤分泌因子的抑制(包括肿瘤分泌激素,如对类癌综合征有作用的那些)、原发性或继发性肿瘤的延迟表现、原发性或继发性肿瘤的减缓发展、原发性或继发性肿瘤的减少出现、疾病副效应的减缓或降低严重性、停滞的肿瘤生长和肿瘤退化、增加的疾病进展时间(TTP)、增加的无进展生存期(PFS)、和/或增加的总生存期(OS)等等中的一种或多种。

[1149] 在一种实施方式中,本文提供了用于预防头颈部鳞状细胞癌转移的方法,包括对患有头颈部鳞状细胞癌的患者给予有效量的TOR激酶抑制剂。

[1150] 在一种实施方式中,本文提供了用于改进患者实体瘤疗效评价标准(RECIST 1.1)(参见Eisenhauer E.A.,Therasse P.,Bogaerts J.等,New response evaluation criteria in solid tumours:Revised RECIST guideline(version 1.1).European J.Cancer;2009;(45)228-247)的方法,包括对患有头颈部鳞状细胞癌的患者给予有效量的TOR激酶抑制剂。

[1151] 在一种实施方式中,本文提供了用于抑制患有头颈部鳞状细胞癌的患者中的S6RP、4E-BP1和/或AKT的磷酸化的方法,包括向所述患者给予有效量的TOR激酶抑制剂。在一些该实施方式中,在患者的生物样品中评价磷酸化的抑制,例如在循环血和/或肿瘤细胞、皮肤活检或肿瘤活检或涂片中。在该实施方式中,通过比较TOR激酶抑制剂给药前后磷酸-S6RP、4E-BP1和/或AKT的量来评价磷酸化的抑制量。在某些实施方式中,本文提供了用于在患有头颈部鳞状细胞癌的患者中检测S6RP、4E-BP1或AKT磷酸化抑制的方法,包括向所述患者给予有效量的TOR激酶抑制剂,检测在所述患者中磷酸化的S6RP、4E-BP1和/或AKT的量,并将所述磷酸化的S6RP、4E-BP1和/或AKT的量与该患者在给予有效量的TOR激酶抑制剂之前的这些量进行比较。

[1152] 在某些实施方式中,本文提供了用于在患有头颈部鳞状细胞癌的患者生物样品中抑制S6RP、4E-BP1和/或AKT的磷酸化的方法,包括向所述患者给予有效量的TOR激酶抑制剂,并将TOR激酶抑制剂给药前后获得的患者生物样品中磷酸化的S6RP、4E-BP1和/或AKT的量进行比较,其中所述TOR激酶抑制剂给药后获得的生物样品中磷酸化的S6RP、4E-BP1和/或AKT的量比TOR激酶抑制剂给药前获得的生物样品中磷酸化的S6RP、4E-BP1和/或AKT的量少说明存在抑制。

[1153] 在一种实施方式中,本文提供了用于在患有头颈部鳞状细胞癌的患者中抑制DNA依赖蛋白激酶(DNA-PK)活性的方法,包括向所述患者给予有效量的TOR激酶抑制剂。在一些实施方式中,在患有头颈部鳞状细胞癌患者的皮肤中评价DNA-PK的抑制,在一个实施例中在所述患者被UV光辐照的皮肤样品中评价。在另一种实施方式中,在患有头颈部鳞状细胞癌患者的肿瘤活检或涂片中评价DNA-PK的抑制。在一种实施方式中,通过测量TOR激酶抑制剂给药之前和之后磷酸化的DNA-PK S2056(也称为pDNA-PK S2056)的量来评价抑制。在某些实施方式中,本文提供了用于测量患有头颈部鳞状细胞癌患者的皮肤样品中DNA-PK S2056的磷酸化抑制的方法,包括向所述患者给予有效量的TOR激酶抑制剂,测量皮肤样品中磷酸化的DNA-PK S2056的量,并将所述磷酸化的DNA-PK S2056的量与给予有效量的TOR激酶抑制剂之前患者的皮肤样品中的量进行比较。在一种实施方式中,用UV光辐照皮肤样品。

[1154] 在某些实施方式中,本文提供了用于抑制患有头颈部鳞状细胞癌患者的皮肤样

品中的DNA依赖蛋白激酶(DNA-PK)活性的方法,包括向所述患者给予有效量的TOR激酶抑制剂,并将TOR激酶抑制剂给药前后获得的患者生物样品中磷酸化的DNA-PK的量进行比较,其中所述TOR激酶抑制剂给药后获得的生物样品中磷酸化的DNA-PK的量比TOR激酶抑制剂给药前获得的生物样品中磷酸化的DNA-PK的量少说明存在抑制。

[1155] 在一些实施方式中,TOR激酶抑制剂是如本文描述的化合物。在一种实施方式中,TOR激酶抑制剂是化合物1(本文所示的TOR激酶抑制剂,其具有分子式 $C_{16}H_{16}N_8O$)。在一种实施方式中,化合物1是1-乙基-7-(2-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。

[1156] TOR激酶抑制剂能够与放疗或外科手术联用。在某些实施方式中,向正在接受放疗的患者、之前经历过放疗的患者或将要接受放疗的患者给予TOR激酶抑制剂。在某些实施方式中,向接受过如肿瘤切除术的患者给予TOR激酶抑制剂。

[1157] 本文进一步提供了对之前已经接受过头颈部鳞状细胞癌治疗但对标准疗法无应答的患者、以及之前未接受过治疗的患者进行治疗的方法。本文进一步提供了对之前已经接受过对有争议的病症的治疗尝试的手术的患者、以及之前未接受过手术的患者进行治疗的方法。由于头颈部鳞状细胞癌患者具有异质性临床表现和改变的临床结果,因此对患者给予的治疗可以根据他/她的预后而变化。有经验的临床医师能够容易地判断可被有效地用于治疗患有头颈部鳞状细胞癌的个体患者的具体第二试剂、手术类型和基于非药物的标准治疗类型,而无需进行过度实验。

[1158] 在一种实施方式中,头颈部鳞状细胞癌中的PI3K/mTOR途径被激活。在某些实施方式中,头颈部鳞状细胞癌中的PI3K/mTOR途径由于PTEN损失、PIK3Ca突变或EGFR过表达或其组合而被激活。

[1159] 4.5药物组合物和给药途径

[1160] 本文提供了包含有效量的TOR激酶抑制剂的组合物和包含有效量的TOR激酶抑制剂以及药学可接受的载体或溶媒的组合物。在一些实施方式中,本文描述的药物组合物适合于口服、肠胃外、粘膜、透皮或局部给药。

[1161] 所述TOR激酶抑制剂可以以常规制剂形式经口或肠胃外给药于患者,例如胶囊、微胶囊、片剂、颗粒剂、粉剂、锭剂、丸剂、栓剂、注射剂、混悬剂和糖浆剂。合适的剂型可以通过使用的常规有机或无机添加剂的方法来制备,所述添加剂例如赋形剂(例如,蔗糖、淀粉、甘露糖、山梨醇、乳糖、葡萄糖、纤维素、滑石粉、磷酸钙或碳酸钙)、粘结剂(例如,纤维素、甲基纤维素、羟甲基纤维素、聚丙烯吡咯烷酮、聚乙烯吡咯烷酮、明胶、阿拉伯胶、聚乙二醇、蔗糖或淀粉)、崩解剂(例如,淀粉、羧甲基纤维素、羟丙基淀粉、低取代的羟丙基纤维素、碳酸氢钠、磷酸钙或柠檬酸钙)、润滑剂(例如,硬脂酸镁、轻质无水硅酸、滑石粉或月桂醇硫酸钠)、矫味剂(例如,柠檬酸、薄荷醇、甘氨酸或橘子粉)、防腐剂(例如,苯甲酸钠、亚硫酸氢钠、羟苯甲酯或羟苯丙酯)、稳定剂(例如,柠檬酸、柠檬酸钠或乙酸)、悬浮剂(例如,甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮或硬脂酸铝)、分散剂(例如,羟丙基纤维素)、稀释剂(例如,水)、和底蜡(例如,可可油、白凡士林或聚乙二醇)。药物组合物中TOR激酶抑制剂的有效量可以是在能实现期望的效果的水平;例如,约0.005mg/kg患者体重至约10mg/kg患者体重,以口服或肠胃外给药的单位剂量。

[1162] 向患者给药的TOR激酶抑制剂的剂量可以在很大范围内变化并可以遵从保健医师

的判断。通常，TOR激酶抑制剂可以每天向患者给药1至4次，以约0.005mg/kg患者体重至约10mg/kg患者体重的剂量，但上述剂量可以根据患者的年龄、体重和用药情况以及给药类型而适当地改变。在一种实施方式中，所述剂量为约0.01mg/kg患者体重至约5mg/kg患者体重、约0.05mg/kg患者体重至约1mg/kg患者体重、约0.1mg/kg患者体重至约0.75mg/kg患者体重、约0.25mg/kg患者体重至约0.5mg/kg患者体重或者约0.007mg/kg患者体重至约1.7mg/kg患者体重。在一种实施方式中，每天给药一次剂量。在另一种实施方式中，每天给药两次剂量。在任何情况下，TOR激酶抑制剂的给药剂量取决于诸如活性组分的可溶性、所用的剂型和给药途径等因素。

[1163] 在另一种实施方式中，本文提供了用于治疗或预防头颈部鳞状细胞癌的方法，包括向有需要的患者给予约0.375mg/天至约750mg/天、约0.75mg/天至约375mg/天、约3.75mg/天至约75mg/天、约7.5mg/天至约55mg/天、约18mg/天至约37mg/天、约0.5mg/天至约60mg/天、或约0.5mg/天至约128mg/天的TOR激酶抑制剂。在另一种实施方式中，本文提供了用于治疗或预防头颈部鳞状细胞癌的方法，包括向有需要的患者给予约0.5mg/天至约1200mg/天、约10mg/天至约1200mg/天、约100mg/天至约1200mg/天、约400mg/天至约1200mg/天、约600mg/天至约1200mg/天、约400mg/天至约800mg/天或约600mg/天至约800mg/天的TOR激酶抑制剂。在一种具体实施方式中，本文公开的方法包括向有需要的患者给予0.5mg/天、1mg/天、2mg/天、4mg/天、8mg/天、16mg/天、20mg/天、25mg/天、30mg/天、45mg/天、60mg/天、90mg/天、120mg/天或128mg/天的TOR激酶抑制剂。

[1164] 在另一种实施方式中，本文提供了单位剂量制剂，包含约0.1mg至约2000mg、约1mg and 200mg、约35mg至约1400mg、约125mg至约1000mg、约250mg至约1000mg、或约500mg至约1000mg的TOR激酶抑制剂。

[1165] 在一种具体实施方式中，本文提供了单位剂量制剂，包含约0.1mg、0.25mg、0.5mg、1mg、5mg、7.5mg、10mg、15mg、20mg、30mg、45mg、50mg、60mg、75mg、100mg、125mg、150mg、200mg、250mg、300mg、400mg、600mg或800mg的TOR激酶抑制剂。

[1166] 在另一种实施方式中，本文提供了单位剂量制剂，包含0.1mg、0.25mg、0.5mg、1mg、2.5mg、5mg、10mg、15mg、20mg、30mg、35mg、50mg、70mg、100mg、125mg、140mg、175mg、200mg、250mg、280mg、350mg、500mg、560mg、700mg、750mg、1000mg或1400mg的TOR激酶抑制剂。在一种具体实施方式中，本文提供了单位剂量制剂，其包含5mg、7.5mg、10mg、15mg、20mg、30mg、45mg或60mg的TOR激酶抑制剂。

[1167] TOR激酶抑制剂可以每天一次，两次，三次，四次或更多次给药。

[1168] TOR激酶抑制剂可以由于方便的原因而口服给药。在一种实施方式中，当口服给药时，TOR激酶抑制剂与食物和水一起给药。在另一种实施方式中，将TOR激酶抑制剂被分散在水或果汁中（例如，苹果汁或橙汁）并作为混悬剂口服给药。在另一种实施方式中，当口服给药时，TOR激酶抑制剂在禁食状态下给药。

[1169] TOR激酶抑制剂也可通过皮内、肌肉内、腹膜内、经皮、静脉内、皮下、鼻内、硬膜外、舌下、脑内、阴道内、经皮肤、直肠内、粘膜内、通过吸入给药，或对耳部、鼻部、眼部或皮肤局部给药。给药方式根据保健医师的判断来确定，并且部分地取决于医学病症的位置。

[1170] 在一种实施方式中，本文提供了胶囊，其包含TOR抑制剂而没有其他载体、辅料或赋形剂。

[1171] 在另一种实施方式中,本文提供了包含有效量的TOR抑制剂和药学上可接受的载体或溶媒的组合物,其中药学上可接受的载体或溶媒可以包含赋形剂、稀释剂或其混合物。在一种实施方式中,所述组合物是药物组合物。

[1172] 所述组合物可以是片剂、咀嚼片剂、胶囊、溶液、注射液(parenteral solution)、锭剂、栓剂或混悬剂等的形式。组合物可以被配制为在一个剂量单位中包含每天的剂量,或每天剂量的一部分,所述剂量单位可以是单独的药片或胶囊或适宜体积的液体。在一种实施方式中,所述溶液优于水溶性盐来制备,例如盐酸盐。通常,所有组合物根据药物化学上已知的方法来制备。胶囊可以通过混合TOR激酶抑制剂与合适的载体或稀释剂并在胶囊中填装合适量的该混合物来制备。通常的载体和稀释剂包括,但不限于,惰性粉末物质例如多种不同类型的淀粉,粉状纤维素,尤其是晶体或微晶纤维素,糖例如果糖、甘露糖和蔗糖、谷物粉和类似的可食用粉末。

[1173] 片剂可以通过湿颗粒或通过干颗粒直接压制来制备。其剂型中通常混合了稀释剂、粘结剂、润滑剂和崩解剂和所述化合物。典型的稀释剂包括,例如,各种淀粉、乳糖、甘露醇、高岭土、磷酸钙或硫酸钙、无机盐例如氯化钠和粉状糖。粉状纤维素衍生物也是有用的。在一种实施方式中,所述药物组合物是不含乳糖的。典型的粘结剂是这样的物质,例如淀粉、明胶和糖例如乳糖、果糖、葡萄糖等等。天然或合成的树脂也是常规的,包括阿拉伯胶、海藻酸盐、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮等等。聚乙二醇、乙基纤维素和蜡也可用作粘结剂。

[1174] 在片剂剂型中可能需要润滑剂来防止药片和冲头(punch)留在模具中。润滑剂可以选自滑顺的固体例如滑石粉、硬脂酸镁和硬脂酸钙、硬脂酸和氢化植物油。片剂崩解剂是当被润湿时能膨胀以使药片破碎并释放化合物的物质。崩解剂包括淀粉、粘土、纤维素、藻胶和树脂。更具体地,例如,可以使用玉米和马铃薯淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、木纤维素、粉状天然海绵、离子交换树脂、海藻酸、果阿胶、柑橘渣(citrus pulp)和羧甲基纤维素、以及月桂醇硫酸钠。片剂可以被作为矫味剂和密封剂的糖包被,或用成膜保护剂包被以改变片剂的溶解特性。所述组合物也可以制备为可咀嚼片剂,例如,通过在剂型中使用例如甘露醇的物质。

[1175] 当期望TOR激酶抑制剂作为栓剂给药时,可以使用典型的基质。可可油是常规的栓剂基质,其通过加入蜡以略微提高其熔点来修饰。与水易混合的栓剂基质典型地包括,各种分子量的聚乙二醇,其具有广泛应用。

[1176] TOR激酶抑制剂的效果可以通过合适的剂型来延迟或延长。例如,可以制备TOR激酶抑制剂的缓慢溶解的小颗粒并混入片剂或胶囊,或作为缓慢释放的可植入装置。该技术也包括制作数种不同溶解速度的小颗粒并用所述小颗粒的混合物填装胶囊。片剂或胶囊可以包被一层膜,该膜能抵抗溶解一段预期的时间。即使肠胃外制剂也可以通过使TOR激酶抑制剂溶解或悬浮于使其在血清中能够缓慢分散的油性或乳化的赋形剂中而制成长效制剂。

[1177] 4.6试剂盒

[1178] 在某些实施方式中,本文提供了包含TOR激酶抑制剂的试剂盒。

[1179] 在其他实施方式中,本文提供了包含TOR激酶抑制剂和监控患者对给药所述TOR激酶抑制剂的应答的工具的试剂盒。在一些实施方式中,患者罹患头颈部鳞状细胞癌。在特定的实施方式中,所测量的患者应答是:对疾病进展的抑制、对肿瘤生长的抑制、原发瘤和/或继发瘤的减小、肿瘤相关症状的减轻、生活质量的改善、原发瘤和/或继发瘤的延迟表现、原

发瘤和/或继发瘤的减缓发展、原发瘤和/或继发瘤的减少出现、疾病副效应的减慢或严重性降低、肿瘤生长停滞和肿瘤退化。

[1180] 在其他实施方式中,本文提供了包含TOR激酶抑制剂和测量在患者中对S6RP、4E-BP1和/或AKT磷酸化抑制的量的工具的试剂盒。在一些实施方式中,该试剂盒包括测量在患者的循环血或肿瘤细胞和/或皮肤活检或肿瘤活检/涂片中对S6RP、4E-BP1和/或AKT磷酸化抑制的工具。在一些实施方式中,本文提供了包含TOR激酶抑制剂和通过比较TOR激酶抑制剂给药之前、之中和/或之后磷酸-S6RP、4E-BP1和/或AKT的量来评价磷酸化抑制的量的测量工具的试剂盒。在一些实施方式中,患者罹患头颈部鳞状细胞癌。

[1181] 在其他实施方式中,本文提供了包含TOR激酶抑制剂和测量在患者中对DNA依赖蛋白激酶(DNA-PK)活性抑制的量的工具的试剂盒。在一些实施方式中,该试剂盒包括检测在患者的皮肤样品或肿瘤活检/涂片中对DNA依赖蛋白激酶(DNA-PK)活性抑制的量的工具。在一种实施方式中,该试剂盒包含检测患者的皮肤样品或肿瘤活检/涂片中pDNA-PK S2056的量的工具。在一种实施方式中,用UV光辐照皮肤样品。在一些实施方式中,本文提供了包含TOR激酶抑制剂和检测在TOR激酶抑制剂给药之前、之中和/或之后对DNA依赖蛋白激酶(DNA-PK)活性抑制的量的工具的试剂盒。在一些实施方式中,本文提供了包含TOR激酶抑制剂和测量在TOR激酶抑制剂给药之前、之中和/或之后磷酸化的DNA-PK S2056的量的工具的试剂盒。在一些实施方式中,患者罹患头颈部鳞状细胞癌。

[1182] 在一些实施方式中,本文提供的试剂盒包括有效治疗或预防头颈部鳞状细胞癌的量的TOR激酶抑制剂。在一些实施方式中,本文提供的试剂盒包括具有分子式 $C_{16}H_{16}N_8O$ 的TOR激酶抑制剂。在一些实施方式中,本文提供的试剂盒包含化合物1。

[1183] 在一些实施方式中,本文提供的试剂盒进一步包含使用说明,例如给药TOR激酶抑制剂和/或监控患者对给药TOR激酶抑制剂应答的说明。

[1184] 5. 实施例

[1185] 5.1 生物学实施例

[1186] 5.1.1 生物化学分析

[1187] mTOR HTR-FRET分析。下面是用于确定待测化合物的TOR激酶抑制活性的分析的实施例。将TOR激酶抑制剂溶解于DMSO并制备为10mM的储存溶液并稀释至适合于实验。试剂如下所述来制备:

[1188] “简易TOR缓冲液”(用于稀释高甘油TOR流分):10mM Tris pH 7.4,100mM NaCl,0.1% Tween-20,1mM DTT。Invitrogen mTOR(cat#PV4753)在该缓冲液中稀释至分析浓度为0.200 μ g/mL。

[1189] ATP/底物溶液:0.075mM ATP,12.5mM MnCl₂,50mM Hepes,pH 7.4,50mM β -GOP,250nM微藻素LR,0.25mM EDTA,5mM DTT,和3.5 μ g/mL GST-p70S6。

[1190] 检测试剂溶液:50mM HEPES,pH 7.4,0.01% Triton X-100,0.01% BSA,0.1mM EDTA,12.7 μ g/mL Cy5- α GST Amersham(Cat#PA92002V),9ng/mL α -phospho p70S6(Thr389)(细胞信号传导小鼠单克隆#9206L),627ng/mL α -小鼠Lance Eu(Perkin Elmer Cat#AD0077)。

[1191] 向20 μ L的简易mTor缓冲液中加入0.5 μ L的DMSO中的待测化合物。将5 μ L的ATP/底物溶液加入20 μ L的简易TOR缓冲液溶液(对照)和上文制备的化合物溶液中以启动反应。在60

分钟时通过加入5 μ L的60mM EDTA溶液来终止分析;然后加入10 μ L的检测试剂溶液,将混合物保持至少2小时之后读数Perkin-Elmer Envision Microplate Reader试剂盒以检测 LANCE Eu TR-FRET (在320nm处激发并在495/520nm处发射)。

[1192] TOR激酶抑制剂在mTor HTR-FRET分析中测试并发现其具有活性,其中某些化合物在分析中具有IC₅₀低于10 μ M,而一些化合物具有的IC₅₀在0.005nM和250nM之间,其他化合物具有的IC₅₀在250nM和500nM之间,其他化合物具有的IC₅₀在500nM和1 μ M之间,以及其他的化合物具有的IC₅₀在1 μ M和10 μ M之间。

[1193] DNA-PK分析。利用Promega DNA-PK分析试剂盒(catalog#V7870)中所述的步骤进行DNA-PK分析。DNA-PK酶从Promega购得(Promega cat#V5811)。

[1194] 所选的TOR激酶抑制剂在该分析中具有或预期具有低于10 μ M的IC₅₀,本文中描述的一些TOR激酶抑制剂具有低于1 μ M的IC₅₀,其他的TOR激酶抑制剂具有低于0.10 μ M的IC₅₀。

[1195] 5.1.2基于细胞的分析

[1196] 对头颈部(HN)癌细胞系的生长抑制分析。将化合物1(本文所示的具有分子式C₁₆H₁₆N₈O的TOR激酶抑制剂)溶解于二甲亚砜(DMSO)来制备10mM母液。进行一系列滴定以产生1.5 μ M-10mM的工作浓度范围。通过声学分配器(EDC ATS-100)将用以产生1.5 μ M-10mM最终浓度的等分试样点样加至空的384-孔板。将化合物1以10-点系列稀释方式(3倍稀释)在平板中点样一式两份。DMSO浓度保持恒定最终分析浓度0.1%DMSO。复制平板用于不同细胞系和检测方法。化合物平板复制后,将所有平板密封(Agilent ThermoLoc)并储存在-20℃长达1个月。化合物1在对照细胞系(A549)中的重复测试产生一致的GI₅₀和IC₅₀值,而与平板复制顺序或在-20℃下的储存时间无关,表明化合物1在本研究使用的储存条件下稳定至少1个月。当准备好进行检测时,将平板从冰箱取出,解冻,并在刚好添加测试细胞之前解封。检测前,在培养瓶中生长和扩增细胞以提供足够量的起始材料。然后将细胞稀释至合适密度并直接添加至化合物点样的384孔板。让细胞在37℃/5%CO₂下生长72小时。在添加化合物的时间点(t₀),通过活力分析(Cell Titer-Glo)对活性细胞中存在的ATP所产生的荧光水平进行定量来评价起始细胞数。72小时后,通过Cell Titer-Glo和荧光检测来评价化合物处理的细胞的细胞活力。在至少3个独立测试中分析了细胞系受到化合物1的生长抑制。在每个分析中包括对照细胞系(肺肿瘤细胞系,A549)。对于该对照细胞系的化合物应答进行密切监控以能够比较在分析过程中产生的数据。所有数据进行归一化并以DMSO处理的细胞的百分比呈现。然后将结果表达为GI₅₀值。对GI₅₀值进行0时刻的细胞计数校正。此外,计算了每种细胞系化合物1的IC₅₀值。针对所选的HN细胞系的化合物1的结果列于表1。

[1197] 表1

[1198]

HNC 细胞系	n	GI ₅₀ (μ M)	GI ₅₀ SD	GI ₅₀ SEM	IC ₅₀ (μ M)	IC ₅₀ SD	IC ₅₀ SEM	n	Cal_X
A253	3	0.3028	0.056	0.0323	0.3779	0.0925	0.0534	1	10
BHY	2	0.0395	0.0135	0.0096	0.2104	0.0736	0.0521	1	10
CAL-27	3	0.1442	0.0367	0.0212	0.1768	0.057	0.0329	1	10
CAL-33	3	0.0427	0.0041	0.0024	0.0698	0.0089	0.0051	1	0.8764
Detroit562	3	0.1691	0.0506	0.0292	0.2539	0.0477	0.0275	1	10
FADU	3	0.7925	0.0893	0.0516	1.162	0.0219	0.0127	1	10
HN	3	0.1166	0.0156	0.009	0.1777	0.0183	0.0106	1	10
RPMI-2650	3	0.2187	0.0615	0.0355	0.3888	0.0841	0.0486	1	10
SCC-15	3	0.0568	0.0147	0.0085	0.6792	0.2094	0.1209	1	10
SCC-25	3	0.1271	0.0419	0.0242	0.1788	0.044	0.0254	1	10
SCC-9	3	0.1292	0.06	0.0346	0.3625	0.0936	0.054	1	10

[1199] SD=标准差。

[1200] SEM=标准平均误差。

[1201] HN癌细胞系的凋亡分析。检测前,在培养瓶中生长和扩增细胞,以提供足够量的起始材料。然后将细胞稀释至期望密度并直接添加至化合物点样的384孔板。使细胞在37℃, 5%CO₂下生长24小时。通过定量24小时时间点的处理的细胞和对照细胞中半胱天冬酶3和半胱天冬酶7的活性(半胱天冬酶3/7-Glo)评价凋亡应答。所有数据进行归一化并以相对于DMSO处理的细胞的值呈现。然后将结果表示为CalX,其是使半胱天冬酶3/7的水平相对于DMSO处理的细胞的水平在其处理过程中翻倍所需的最小分子浓度。

[1202] 化合物1对所选的HN癌细胞系中的凋亡进行诱导的结果列于表2。

[1203] 表2

HNC 细胞系	n	CalX μ M
A253	1	>10
BHY	1	>10
CAL-27	1	>10

[1204]

HNC 细胞系	n	CalX μ M
CAL-33	1	0.8764
Detroit562	1	>10
FADU	1	>10
HN	1	>10
RPMI-2650	1	>10
SCC-15	1	>10
SCC-25	1	>10
SCC-9	1	>10

[1205]

[1206] 使用患者肿瘤细胞进行增殖和凋亡分析。冷藏保存的患者来源的肿瘤细胞从液氮存储中进行复苏并在药物处理前在包被的平板上条件化。通过添加3倍稀释的初始浓度(30 μ M) 化合物例如化合物1来评价化合物的抗增殖潜力。通过检测S期中的乙炔二氧尿苷(EdU) 引入(incorporation)来评价细胞的有丝分裂活性。未处理的对照孔接受含DMSO(用于溶解

每种化合物和EdU的溶媒)的培养基。通过添加10倍稀释的初始浓度10 μ M的化合物(例如化合物1)分析化合物的潜在凋亡激活。通过检测由半胱天冬酶3和7的激活导致的CellEvent引入来评价细胞的凋亡活性。未处理的对照孔接受含DMSO(用于溶解每种化合物和细胞事件的溶媒)的培养基。条件化后,将细胞系接种于两块96孔板的3D基质上。使细胞定殖(settle)并形成球形结构48小时。然后,接种后48小时,用化合物处理细胞。

[1207] 增殖分析。细胞仅在第1天处理。对于最后的48小时处理,加入EdU检测细胞增殖。在处理最后,将平板固定、透化并进行EdU摄入(增殖标志物)和DAPI(细胞核标志物)染色。使用ImageXpress Micro(Molecular Devices,Sunnyvale,CA)以4X放大对平板进行成像。对每个孔5个位置的7个z-堆栈进行捕捉并去卷积(deconvoluted)以产生用于分析的图像。对于增殖分析,使用Multi Wave评分算法(Molecular Devices,Sunnyvale,CA)分析图像定量每个孔的EdU平均荧光强度(MFI)。处理的孔的EdUMFI's标准化为未处理的孔的那些,以产生化合物应答曲线。如表3所示,化合物1表现出对患者肿瘤细胞增殖的抑制,其IC₅₀值范围为~100-1800nM。

[1208] 凋亡分析。细胞仅在第1天处理。在48小时化合物处理后,加入CellEvent检测细胞中的凋亡活性。与CellEvent孵育1小时后,用Hoechst(细胞核染色)染色细胞15分钟。使用ImageXpress Micro(Molecular Devices,Sunnyvale,CA)以4X放大对平板进行成像。对每个孔5个位置的7个z-堆栈进行捕捉并去卷积以产生用于分析的图像。对于凋亡分析,使用Multi Wave评分算法(Molecular Devices,Sunnyvale,CA)分析图像,定量每个孔使用CellEvent活化的半胱天冬酶3和7的平均荧光强度(MFI)。对处理的孔和未处理的对照的CellEvent平均荧光强度(MFI)进行平均并标绘。在用浓度0.1-10 μ M的化合物1处理的一些患者来源的样品中观察到凋亡。

[1209] 表3

[1210]

年龄/性别	临床诊断	采集位置	增殖IC ₅₀ (nM)
71岁,男性	鳞状细胞舌头	右腋结	317.9
77岁,男性	鳞状细胞H&N	右胸膜活检	441.1
未知	未标明	左颞	546.9
60岁,男性	鳞状细胞H&N	左颈淋巴结	498.9
67岁,男性	H&N癌	肺	341.9
70岁,男性	H&N癌	左上段	260.0
54岁,男性	鳞状癌H&N	右鼻	240.5
54岁,女性	鳞状细胞H&N	颈淋巴结	145.7
45岁,女性	舌头	左颈部肿块	376.8
54岁,男性	鳞状细胞H&N	肿块,颅底切除	157.2
44岁,女性	鳞状细胞H&N	左颈部,颈	428.7
74岁,女性	鳞状细胞H&N	右肺下叶	322.2
56岁,男性	鳞状癌H&N	右肺下叶	139.3
51岁,男性	鳞状癌H&N	颈部	1717.0
44岁,男性	鳞状细胞H&N	左胸壁	156.6

63岁,男性	鳞状细胞H&N	胸膜液	536.4
53岁,男性	喉癌	左侧颈	103.4
36岁,女性	鳞状细胞H&N	肿块,左侧背阔肌肉	115.4
43岁,男性	鳞状细胞H&N	左侧扁桃体	161.9

[1211] 5.1.3体内分析:

[1212] 用不同的头颈部鳞状细胞癌 (HNSCC) 荷瘤肿瘤小鼠进行移植瘤研究。对SCID或裸鼠在右后腿上方侧腹部区域皮下接种HNSCC细胞 (例如FaDu、Cal-33、Cal-27)。对动物接种后,在随机取样前使得肿瘤生长至约150-200mm³。将化合物1配制于0.5% CMC和0.25% Tween 80的水中 (作为悬浮液)。对动物每天一次 (QD) 口服给药载体 (CMC-Tween) 或化合物1,共26-40天。化合物1的剂量范围可以在1和5mg/kg之间。用卡尺一周两次测量肿瘤,使用公式 $W^2 \times L/2$ (其中“W”是肿瘤宽度,“L”是肿瘤长度) 计算肿瘤体积。

[1213] 5.1.4临床研究

[1214] 1A/1B期,多中心,开放标记,剂量发现研究用于评价对患有头颈部鳞状细胞癌的受试者口服化合物1的安全性、耐受性、药代动力学和初步疗效

[1215] 向患有头颈部鳞状细胞癌的受试者口服给药化合物1。本研究中将评价化合物1在人类中的安全性和耐受性以及疗效。本研究以两部分进行:剂量递增 (A部分) 和剂量扩展 (B部分)。在A部分按顺序招募受试者。B部分中的招募将通过肿瘤类型进行分级。

[1216] 化合物1将以3个强度 (0.25mg、1.0mg和5.0mg) 在仅含活性药物成分的明胶胶囊中提供。将胶囊包装在配有感应密封 (induction seals) 和防儿童开启聚丙烯瓶塞的高密度聚乙烯 (HDPE) 瓶中。研究药剂师将重新包装并适当分配给每个受试者。

[1217] A部分将招募30-60名受试者,设计为建立初期毒性。

[1218] B部分将包含约100名患有预先设定的肿瘤类型 (包括头颈部鳞状细胞癌) 的受试者,以进一步评价化合物1的安全性谱和提供效果信息。肿瘤反应率将通过肿瘤类型和剂量水平进行评价。B部分人群将由A部分中观察到的效果和来自进行中的临床前研究的数据进行定义。

[1219] 全部的研究设计将包括筛选期 (第-28天至第1天)、治疗和评价期 (28天的QD (和/或BID) 周期直至肿瘤进展、不可接受的毒性或受试者/医师决定不继续给药化合物1) 和治疗结束和随访期 (治疗方案在21天的最后剂量中结束;在最后剂量后随访28天用于最终安全性评价)。

[1220] 在周期1的第1天受试者将开始化合物1的QD或BID给药 (或其他合适的方案),并在28天的周期中每天接受治疗。当有肿瘤进展的证据时可以不继续化合物1,但是受试者可以继续接受研究药物,只要研究者认为他们正在获益。当有不可接受的毒性、或受试者决定退出研究时,化合物1的给药将不再继续。

[1221] 化合物1将每天1次或2次口服给药 (或其他合适的给药方案),在周期之间没有休息期。每个QD剂量将在早上以至少200mL水送服,其中受试者已经禁食过夜 (至少6小时)。在家服用化合物1的天数里,食物的摄入将延至直到给药至少90分钟后。在去诊所的天数里,早上的化合物1剂量将在诊所中在已经完成任何给药前的测试后进行给药。可以在所有禁食测试都已经完成后摄入食物,但是无论如何不能早于给药后90分钟 (在第15天给药后3小时)。对于QD接受化合物1而在第1周期末之后仍然保持与问题相关的GI症状、疲劳或其他症

状的受试者,给药可以转到当天稍晚些时候,只要受试者能够保持化合物1给药和最后摄入食物之间有3小时间隔以及进一步消化食物之前有90分钟的延迟。如果在单一的一天中给药已经被延迟了,可以晚至12小时摄入化合物1,否则该剂量应该省略。

[1222] 化合物1将在初始以QD方案进行给药。

[1223] 在从较低剂量得到的安全性数据令人满意后,将以递增的方式进行给药剂量。在剂量递增之间第一剂量给药至最后一名受试者之后,将有至少28天。在每个组中,入选将被错开,从而对每名受试者而言周期1第一天之间至少有24小时以评价初始毒性。

[1224] 每个周期的化合物1持续28天,周期之间没有休息期。受试者可以继续接受化合物1,只要研究者判断他们获益。当有疾病进展的证据、不能接受的毒性、或受试者或研究者决定不继续时,化合物1的给药将不再继续。

[1225] 在A部分,受试者的组将最初QD接受递增剂量的化合物1以检测PK和鉴定MTD。在A部分,0.5mg QD是化合物2起始剂量。将使用修饰的加速滴定设计 (Simon,R.,Freidlin,B.,Rubinstein,L.等,Accelerated titration designs for Phase I clinical trials in oncology,J Nat Canc Institute 1997;89,(15):1138-1147) 建立初始毒性。在加速阶段,将对一名受试者的初始组给予剂量100%增加的化合物1,直至第一周期发生疑似与药物相关的2级或更高毒性的第一例情况,在该时刻将停止加速阶段且这一特定的测试组将被扩展至共6名受试者。随后,将开始约50%剂量增加的标准递增剂量方案以及每组6名受试者以建立NTD和MTD。如果有必要的话,也可以基于毒性、PK/PD结果或肿瘤活检发现来评价一个剂量组中更小的增加和额外的受试者。

[1226] 基于来自初始剂量组的临时PK和PD结果,也将在A部分评价每天两次(BID)的给药方案。这将在6名受试者的测试组中以已显示为可耐受的或更低的总的每日剂量水平开始,但是分为两个相等的剂量,其间隔约12小时给药。此后,QD和BID剂量组可独立进行剂量增加。也可考虑评价与连续每日剂量相当或更低剂量密度的间歇给药方案。

[1227] 当一个剂量组的6名可评价受试者中的2名或更多在第1周期中经历DLT时,剂量将被认为是不可耐受的。当定义了NTD时,剂量递增将被停止。MTD定义为在NTD之下检测的最后剂量,其中6个可评价受试者中的0或1个在第1周期经历DLT。可能需要中间剂量(即,在NTD和NTD之前的最后剂量水平之间的剂量)或任何剂量组中的另外的受试者以更精确地确定MTD,如可能改变方案,如果得到的PK-PD结果表明这些可以是合适的话。

[1228] 在B部分,受试者可基于来自A部分的安全性、PK和PD数据以QD或BID方案开始MTD和/或更低剂量水平的化合物1。在B部分,将在治疗每两个周期后评价约100名受试者的安全性和抗肿瘤活性。

[1229] 所有接受至少一剂量化合物1的受试者将可评价安全性。在A部分,可评价剂量限制毒性(DLT)的受试者被定义为在第1周期给药开始后的第1个28天:(a)以组别指定剂量接受计划的28个剂量中至少21个的化合物1并具有足以由SRC进行安全性评价的数据;或(b)经历研究药物相关的DLT。不可评价的受试者将在给药组中被替换。在B部分,对肿瘤应答有效的可评价受试者被定义为接受至少一个周期的化合物1,并具有基线和至少一个基线后有效性评价。

[1230] 在A和B部分,在任何周期都允许剂量减少,包括第1个周期。在A部分中的第1周期发生的剂量减少将构成DLT,但是受试者将被允许继续以所述降低的剂量服用研究药物。将

使用2009年美国国家癌症研究中心对不良事件的通用术语标准 (NCI CTCAE) 第4版对AEs进行分级。

[1231] 当指示剂量减少时,下一个更低的剂量水平将用于QD或者将选择BID方案。对于比起始剂量10mg BID低的BID剂量减少,将选择8mg BID和4mg BID。允许两种剂量减少。可以对修饰的剂量水平进行额外的PK评价,以鉴定受试者内对于替代剂量的PK谱。

[1232] 在A部分,在第1周期不允许超过最初对受试者分配剂量的受试者内剂量递增。在SRC批准后,那些超过第1周期仍继续摄入化合物的受试者可以具有增加的剂量水平,只要在此研究中替代的剂量水平已经显示被至少一组其他受试者良好地耐受即可。在这些情况下,可进行更高剂量水平下的额外的PK评价。在B部分,不允许超过MTD的剂量递增。

[1233] 本1a/1b期研究的主要目的是确定当对成人受试者口服给药时化合物1的安全性、耐受性、NTD和MTD,并确定口服化合物1的PK特征。第二目标是评价在血液、皮肤和/或肿瘤活检/抽出物中对mTORC1活性和AKT和/或其他相关的mTORC2活性生物标记物而言对S6RP和/或4E-BP1磷酸化的抑制程度和探讨化合物1在通过肿瘤类型选择的剂量水平/给药方案下的抗肿瘤活性。进一步的第二目标是使用pDNA-PK S2056和其他DNA损伤途径的生物标记物评价在受紫外线辐射的皮肤样品和/或肿瘤活检/抽出物中化合物1在治疗前和治疗中对DNA-PK活性的抑制。

[1234] 下文中,将通过研究阶段、剂量水平、给药方案和根据需要或合适的肿瘤测试组进行统计分析。

[1235] 研究群体定义如下:(a) 意向治疗 (ITT) 群-所有摄入至少一剂量化合物1的受试者;(b) 安全群-所有摄入至少一剂量化合物1的受试者,其对本研究而言与ITT群体相同;(c) 疗效评价 (EE) 群-所有符合合格标准、完成了至少一个周期的化合物1、且具有基线和至少一个基线后有效性评价的ITT受试者。

[1236] 当在每个肿瘤类型和剂量水平/给药方案中多达20名可评价的受试者已经入选时,将缩减受试者的入选。在整个B部分中,样品大小不是根据统计计算,而是根据传统上用于这种类型的1期研究的临床经验和实践考虑。

[1237] B部分中所有可评价疗效的受试者将被包含在疗效分析中。一旦所有受试者都已退出研究或完成6个周期,将对每个肿瘤类型进行疗效分析。将根据肿瘤类型提供双方95%置信区间的应答率。将提供在A部分中表现出完全或部分应答的所有受试者的个案描述。将基于临床、放射照相和生物评价疗效提供抗肿瘤活性其他证据的描述性分析。

[1238] 将在偶数的周期中对受试者评价疗效。主要的疗效变量是应答率。肿瘤应答将基于RECIST 1.1。对其他补充性疗效变量,包括CTC评价,将使用类别变量频次列表或对连续变量的描述性统计进行概述。

[1239] 对于本方案的剂量递增部分和剂量扩展部分而言,入选标准为:(a) 在进行任何研究相关评价/方案前即理解并主动签署知情同意书;(b) 男性和女性,18岁或以上,患有组织学或细胞学证实的头颈部鳞状细胞癌;(c) 同意筛选肿瘤活检;(d) 0或1的ECOG PS;(e) 下列实验室值:(1) 中性粒细胞绝对计数 (ANC) $\geq 1.5 \times 10^9/L$; (2) 血红蛋白 (Hgb) $\geq 9g/dl$; (3) 血小板 (plt) $\geq 100 \times 10^9/L$; (4) 钾在正常范围内或通过补充可校正;(5) 如果肝肿瘤存在则AST/SGOT和ALT/SGPT $\leq 2.5x$ 正常值上限 (ULN) 或 $\leq 5.0x$ ULN; (6) 血清胆红素 $\leq 1.5x$ ULN; (7) 血清肌酐 $\leq 1.5x$ ULN,或24小时清除率 $\geq 50mL/min$;和 (8) 有生育可能的女性在开始研

究处理前72小时内血清或尿妊娠试验阴性;和(f)能够跟上研究访问日程和其他方案要求。

[1240] 对于本方案的剂量扩展部分(B部分),入选标准为:(a)受试者同意取回福尔马林固定的、石蜡包埋的(FFPE)肿瘤块或切片/装好的样品档案肿瘤组织;和(b)组织学确认的头颈部鳞状细胞癌(局部晚期的、复发的或转移的头颈部鳞状细胞癌且不接受治疗性手术切除;根据RECISTv1.1可检测的疾病;必须已经接受了至少一次在前的基于铂的化疗;受试组可被扩展以入选最少5名具有DNA-PK过表达的肿瘤的受试者;且同意进行成对的(筛选和治疗中)肿瘤活检)。

[1241] 对于本方案的剂量递增部分和剂量扩展部分而言,排除标准为:(a)有症状的中枢神经系统转移;(b)已知的急性或慢性胰腺炎;(c)任何周围神经病变 $\geq$ NCI CTCAE2级;(d)虽然有医疗管理但是持续性腹泻或吸收不良 $\geq$ NCI CTCAE2级,下咽功能受损;(e)心功能受损或临床明显的心脏疾病;(f)积极治疗中的糖尿病;(g)可能导致不可接受的安全风险或妥协(compromise)符合方案的其他并发的严重和/或不受控制的伴随医疗状况(例如积极或不受控制的感染);(h)研究药物开始前预先进行全身性癌症导向的治疗或调查模式 $\leq$ 5个半衰期或4周,取其更短的那个,或者尚未从该治疗的副反应中恢复的;(i)研究药物开始前大手术 $\leq$ 2周或者尚未从该治疗的副反应中恢复的;(j)怀孕或哺乳期;(k)未进行两种形式生育控制的有生育潜力的成人;(l)已知的HIV感染;(m)已知的慢性乙型或丙型肝炎病毒(HBV/HCV)感染,除非这是患有HCC受试者的伴随疾病;(n)任何显著的医学状况、实验室异常或精神疾病,包括无法吞咽胶囊,其将妨碍受试者参与本研究;(o)包括存在实验室异常的任何状况,如果受试者要参加本研究的话,其将受试者置于不可接受的风险;(p)扰乱解释研究数据的任何状况;或(q)并发活性第二恶性肿瘤,患者正为其接受治疗,不包括非黑色素瘤皮肤癌或在宫颈原位的癌症。

[1242] 对于本方案的剂量扩展部分(B部分),排除标准为:预先用靶向两种复合物(双重TORC1+TORC2抑制剂)和/或PI3K/AKT途径的试剂治疗。然而,在本研究的两个部分中都允许预先用孤立的TORC1抑制剂(例如雷帕霉素及其衍生物)治疗。

[1243] 在一些实施方式中,经历本文提供的临床方案的患者将表现出阳性肿瘤应答,例如肿瘤生长抑制或肿瘤体积减小。在某些实施方式中,经历本文提供的临床方案的患者在给药有效量的化合物1后将达到完全应答、部分应答或病情稳定的实体瘤疗效评价标准(例如RECIST 1.1)。在某些实施方式中,经历本文提供的临床方案的患者将表现出增加的生存率而没有肿瘤进展。在一些实施方式中,经历本文提供的临床方案的患者将表现出对疾病进展的抑制、对肿瘤生长的抑制、原发肿瘤的减小、肿瘤相关症状的减轻、对肿瘤分泌因子的抑制(包括肿瘤分泌激素,如对类癌综合征有作用的那些)、原发瘤或继发瘤的延迟表现、原发瘤或继发瘤的减缓发展、原发瘤或继发瘤的减少出现、疾病副效应的减慢或严重性降低、停滞的肿瘤生长和肿瘤退化、增加的疾病进展时间(TTP)、增加的无进展生存期(PFS)、和/或增加的总生存期(OS)等等。

[1244] 本文引用了许多参考文献,所述参考文献的公开内容都通过引用结合到本文中。本文公开的实施方式并不限于旨在说明已公开实施方式的几个方面的实施例中所公开的具体实施方式的范围,并且本公开内容涵盖了功能上等同的任何实施方式。实际上,除了本文示出和描述的那些以外,本文公开的实施方式的各种修改对本领域技术人员来说都是显而易见的,并且都意在落入所附权利要求书的范围之内。