



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I631949 B

(45)公告日：中華民國 107 (2018) 年 08 月 11 日

(21)申請案號：103113963

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 04 月 16 日

(51)Int. Cl. : A61K31/4985 (2006.01)

A61K31/7068 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2013/04/17 美國

61/813,053

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

美國

(72)發明人：雷蒙 海瑟 RAYMON, HEATHER (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

CN 102245611A

WO 2010/093435A1

審查人員：劉祥音

申請專利範圍項數：11 項 圖式數：6 共 104 頁

(54)名稱

使用 T O R 激酶抑制劑組合療法以治療癌症之方法

METHODS FOR TREATING CANCER USING TOR KINASE INHIBITOR COMBINATION THERAPY

(57)摘要

本文提供治療或預防癌症之方法，其包括向癌症患者投與有效量之 TOR 激酶抑制劑及有效量之胞苷類似物。

Provided herein are methods for treating or preventing a cancer, comprising administering an effective amount of a TOR kinase inhibitor and an effective amount of a cytidine analog to a patient having a cancer.

指定代表圖：

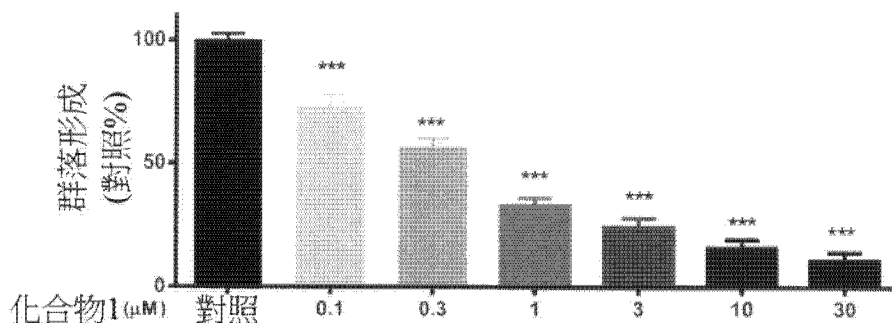
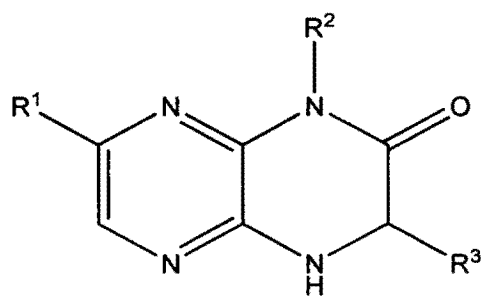


圖 1

特徵化學式：



(I)

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

使用TOR激酶抑制劑組合療法以治療癌症之方法

METHODS FOR TREATING CANCER USING TOR KINASE
INHIBITOR COMBINATION THERAPY

本申請案主張2013年4月17日申請之美國臨時申請案第61/813,053號之權益，該案之全部內容以引用的方式併入本文中。

【技術領域】

本文提供治療或預防癌症之方法，其包括向患有癌症之患者投與有效量之TOR激酶抑制劑及有效量之胞苷類似物。

【先前技術】

異常蛋白磷酸化與疾病起因或結果之間的關係已被知曉超過20年。因此，蛋白激酶已成為極為重要的一類藥物標靶。參見Cohen, *Nature*, 1:309-315 (2002)。各種蛋白激酶抑制劑已在臨床上被用於治療各種疾病(如癌症及慢性炎性疾病，包括糖尿病及中風)。參見Cohen, *Eur. J. Biochem.*, 268:5001-5010 (2001), *Protein Kinase Inhibitors for the Treatment of Disease: The Promise and the Problems*, *Handbook of Experimental Pharmacology*, Springer Berlin Heidelberg, 167 (2005)。

蛋白激酶係催化蛋白質磷酸化並在細胞信號傳遞中起關鍵作用的一大酶家族。蛋白激酶可產生正或負調節作用，此取決於其目標蛋白。蛋白激酶參與調節細胞功能(諸如(但不限於)新陳代謝、細胞週期進展、細胞黏著、血管功能、細胞凋亡及血管再生)之特定信號傳遞路徑。細胞信號傳遞之功能障礙已與諸多疾病有關，其中最常見的疾

病包括癌症及糖尿病。信號轉導受細胞因子調控及信號分子與原癌基因及腫瘤抑制基因之關聯已得到充分證明。類似地，糖尿病及相關病症與蛋白激酶之失調水平之間的關聯亦已得到證明。參見(例如)，Sridhar等人. *Pharmaceutical Research*, 17(11):1345-1353 (2000)。病毒感染及與其相關之病症亦與蛋白激酶之調控有關。Park等人. *Cell* 101(7): 777-787 (2000)。

由於蛋白激酶調控幾乎每個細胞過程(包括新陳代謝、細胞增殖、細胞分化及細胞生存)，因此其等係治療干預各種疾病狀態中之受關注目標。例如，細胞週期控制及血管再生(其中蛋白激酶起重要作用)係與諸多疾病(例如(但不限於)癌症、炎性疾病、異常血管再生及與其相關之疾病、動脈粥樣硬化、黃斑變性、糖尿病、肥胖症及疼痛)有關之細胞過程。

蛋白激酶已成為用於治療癌症之受關注目標。Fabbro等人., *Pharmacology & Therapeutics* 93:79-98 (2002)。已提出蛋白激酶參與人類惡性腫瘤發展可藉由以下方式發生：(1)基因組重排(例如，慢性骨髓性白血病中之BCR-ABL)；(2)產生組成型活性激酶之活性之突變，例如急性骨髓性白血病及胃腸瘤；(3)由致癌基因活化或腫瘤抑制功能損失所致的激酶活性失調，例如在具有致癌RAS之癌症中；(4)由過度表現所致之激酶活性失調，如在EGFR之情況下及(5)可促進瘤表型之發展及維持之生長因子的異位表現。Fabbro等人., *Pharmacology & Therapeutics* 93:79-98 (2002)。

闡明複雜的蛋白激酶路徑及各種蛋白激酶與激酶路徑之間的關係及相互作用的複雜性突出了開發可作為對多種激酶或多種激酶路徑具有有益活性之蛋白激酶調節劑、調控劑或抑制劑之藥劑的重要性。因此，仍需要新穎的激酶調節劑。

名為mTOR(哺乳動物雷帕黴素靶蛋白)之蛋白質(亦稱為FRAP、

RAFTI或RAPT1)係含2549個胺基酸的Ser/Thr蛋白激酶，其已被證明為調節細胞生長及增殖之mTOR/PI3K/Akt路徑中的最關鍵蛋白質之一。Georgakis and Younes Expert Rev. Anticancer Ther. 6(1):131-140 (2006)。mTOR存在於兩種複合物mTORC1及mTORC2中。mTORC1對雷帕黴素類似物(如替西莫司(temsirolimus)或依維莫司(everolimus))敏感，而mTORC2在很大程度上對雷帕黴素不敏感。顯然，雷帕黴素不是TOR激酶抑制劑。若干mTOR抑制劑已經或正在針對癌症治療之臨床試驗中接受評估。替西莫司在2007年被批准用於腎細胞癌且西羅莫司(sirolimus)在1999年被批准用於預防腎移植排斥。依維莫司在2009年被批准用於在使用血管內皮生長因子受體抑制劑時惡化之腎細胞癌患者，在2010年被批准用於需要治療但不是手術切除候選者之患者之與結節性硬化症(TS)相關的室管膜下巨細胞星形細胞瘤(SEGA)，且在2011年被批准用於治療患有不可切除疾病、局部晚期疾病或轉移性疾病之患者之漸進性胰源性神經內分泌瘤(PNET)。仍需要可抑制mTORC1及mTORC2複合物兩者之TOR激酶抑制劑。

DNA依賴性蛋白激酶(DNA-PK)係參與DNA雙股斷裂(DSB)修復之絲胺酸/蘇胺酸激酶。DSB被認為係最致命的DNA損傷且係內在發生或回應於電離輻射及化學療法而發生(評論見Jackson, S. P., Bartek, J. The DNA-damage response in human biology and disease. Nature Rev 2009; 461:1071-1078)。如果不修復，DSB將導致細胞週期停止及/或細胞死亡(Hoeijmakers, J. H. J. Genome maintenance mechanisms for preventing cancer. Nature 2001; 411: 366-374；van Gent, D. C., Hoeijmakers, J. H., Kanaar, R. Chromosomal stability and the DNA double-stranded break connection. Nat Rev Genet 2001; 2: 196-206)。為應對該損傷，細胞已發展出複雜機制來修復該等斷裂且此等機制可形成治療抗性之基礎。存在兩種用於修復DSB的主要途徑，非同源末

端連接(NHEJ)及同源重組(HR)。NHEJ使DNA的斷裂末端集合在一起並在不參照另一模板的情況下使其等再結合(Collis, S. J., DeWeese, T. L., Jeggo P. A., Parker, A.R. The life and death of DNA-PK. *Oncogene* 2005; 24: 949-961)。相反地，HR係依賴於姊妹染色半體之親近，該染色半體提供介導準確修復之模板(Takata, M.、Sasaki, M. S.、Sonoda, E.、Morrison, C.、Hashimoto, M.、Utsumi, H., 等人。Homologous recombination and non-homologous end-joining pathways of DNA double-strand break repair have overlapping roles in the maintenance of chromosomal integrity in vertebrate cells. *EMBO J* 1998; 17: 5497-5508；Haber, J. E. Partners and pathways repairing a double-strand break. *Trends Genet* 2000; 16: 259-264)。NHEJ修復大多數DSB。在NHEJ中，DSB係藉由結合DNA-PK之催化亞單位及然後使其活化之Ku蛋白加以識別。此導致末端加工酶、聚合酶及DNA連接酶IV之募集及活化(Collis, S. J.、DeWeese, T. L.、Jeggo P. A.、Parker, A.R. The life and death of DNA-PK. *Oncogene* 2005; 24: 949-961)。NHEJ係主要由DNA-PK控制且因此抑制DNA-PK係調節對外因誘導型DSB之修復反應之引入方法。缺乏NHEJ路徑組分之細胞在DSB修復方面有缺陷且對電離輻射及拓撲異構酶毒劑高度敏感(評論見Smith, G. C. M., Jackson, S.P. The DNA-dependent protein kinase. *Genes Dev* 1999; 13: 916-934；Jeggo, P.A., Caldecott, K., Pidsley, S., Banks, G.R. Sensitivity of Chinese hamster ovary mutants defective in DNA double strand break repair to topoisomerase II inhibitors. *Cancer Res* 1989; 49: 7057-7063)。DNA-PK抑制劑已被報導具有使癌細胞對治療誘導型DSB敏感之相同作用(Smith, G. C. M., Jackson, S.P. The DNA-dependent protein kinase. *Genes Dev* 1999; 13: 916-934)。

本申請案之第2部分中任何參考文獻之引用或指出不應被理解為承認該參考文獻係本申請案之先前技術。

【發明內容】

本文提供治療或預防癌症之方法，其包括向癌症患者投與有效量之TOR激酶抑制劑及有效量之胞苷類似物。

在某些實施例中，本文提供用於在具有實體瘤之患者中實現完全反應、部分反應或穩定疾病之實體瘤反應評估標準(例如，RECIST 1.1)之方法，其包括向該患者投與有效量之TOR激酶抑制劑及胞苷類似物。在某些實施例中，本文提供用於在白血病患者中實現完全反應、部分反應或穩定疾病之由國家癌症研究所(National Cancer Institute)資助的慢性淋巴細胞性白血病工作組(NCI-WG CLL)反應定義之方法，其包括向該患者投與有效量之TOR激酶抑制劑及胞苷類似物。在某些實施例中，本文提供用於在前列腺癌患者中實現完全反應、部分反應或穩定疾病之前列腺癌工作組2(PCWG2)標準之方法，其包括向該患者投與有效量之TOR激酶抑制劑及胞苷類似物。在某些實施例中，本文提供用於在非霍奇金氏(non-Hodgkin's)淋巴瘤患者中實現完全反應、部分反應或穩定疾病之非霍奇金氏淋巴瘤國際研討會標準(IWC)之方法，其包括向該患者投與有效量之TOR激酶抑制劑及胞苷類似物。在某些實施例中，本文提供用於在多發性骨髓瘤患者中實現完全反應、部分反應或穩定疾病之多發性骨髓瘤國際統一反應標準(IURC)之方法，其包括向該患者投與有效量之TOR激酶抑制劑及胞苷類似物。在某些實施例中，本文提供用於在多形性膠質母細胞瘤患者中實現完全反應、部分反應或穩定疾病之神經腫瘤反應評估(RANO)工作組多形性膠質母細胞瘤之方法，其包括向該患者投與有效量之TOR激酶抑制劑及胞苷類似物。

在某些實施例中，本文提供用於提高癌症患者之無腫瘤進展生

存期之方法，其包括向該患者投與有效量之TOR激酶抑制劑及有效量之胞苷類似物。

在某些實施例中，該TOR激酶抑制劑係文中所述之化合物。

本發明實施例可藉由參考實施方式及實例得到更充分的理解，且其等意欲舉例說明非限制性實施例。

【圖式簡單說明】

圖1描繪化合物1對HepG2群落形成之效應。將HepG2細胞平板接種於瓊脂中並用化合物1培養8天，然後對群落進行計數。將數據計算成相對於僅用DMSO處理之細胞(=100%對照)之對照百分比。各數據點代表n=3個重複實驗之平均值。***相對於DMSO對照 $p < 0.001$ (先後藉由單因素ANOVA及Dunnett事後檢驗獲得)。

圖2描繪5-AZA對HepG2群落形成之效應。將HepG2細胞平板接種於瓊脂中並用化合物培養8天，然後對群落進行計數。將數據計算成相對於僅用DMSO處理之細胞(=100%對照)之對照百分比。各數據點代表n=3個重複實驗之平均值。*** $p < 0.001$ 。

圖3描繪化合物1對SK-Hep-1群落形成之效應。將SK-HEP-1細胞平板接種於瓊脂中並用化合物1培養8至10天，然後對群落進行計數。將數據計算成相對於僅用DMSO處理之細胞(=100%對照)之對照百分比。各數據點代表n=3個重複實驗之平均值。***相對於DMSO對照 $p < 0.001$ (先後藉由單因素ANOVA及Dunnett事後檢驗獲得)。

圖4描繪5-AZA對SK-Hep-1群落形成之效應。將SK-HEP-1細胞平板接種於瓊脂中並用化合物培養8天，然後對群落進行計數。將數據計算成相對於僅用DMSO處理之細胞(=100%對照)之對照百分比。各數據點代表n=3個重複實驗之平均值。*** $p < 0.001$ 。

圖5描繪化合物1加5-AZA對HepG2群落形成之效應。將HepG2細胞平板接種於瓊脂中並用化合物培養8天，然後對群落進行計數。將

數據計算成相對於僅用DMSO處理之細胞(=100%對照)之對照百分比。各數據點代表n=3個重複實驗之平均值。***相對於理論累加性 $p<0.001$ (藉由非成對t檢驗獲得)。

圖6描繪化合物1加5-AZA對SK-Hep-1群落形成之效應。將SK-Hep-1細胞平板接種於瓊脂中並用化合物培養8天，然後對群落進行計數。將數據計算成相對於僅用DMSO處理之細胞(=100%對照)之對照百分比。各數據點代表n=3個重複實驗之平均值。*相對於理論累加性 $p<0.05$ (藉由非成對t檢驗獲得)。

【實施方式】

定義

「烷基」係具有1至10個碳原子(通常1至8個碳原子，或在某些實施例中1至6個、1至4個或2至6個碳原子)之飽和、部分飽和或不飽和直鏈或分支鏈無環烴。代表性烷基包括-甲基、-乙基、-正丙基、-正丁基、-正戊基及-正己基；而飽和分支鏈烷基包括-異丙基、-第二丁基、-異丁基、-第三丁基、-異戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基等。不飽和烷基之實例尤其包括(但不限於)乙烯基、烯丙基、 $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$ 及 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 。烷基可係經取代或未經取代。在某些實施例中，當描述文中所述之烷基「經取代」時，其等可經任何取代基或彼等見於本文所揭示之示例性化合物及實施例中的取代基，以及鹵素(氯、碘、溴或氟)、羥基、烷氧基、烷氧基烷基、胺基、烷基胺基、羧基、硝基、氰基、硫醇、硫醚、亞胺、醯亞胺、脒、胍、烯胺、胺基羰基、醯胺基、膦醯基、膦、硫羰基、磺醯基、磺、磺醯胺、酮、醛、酯、脲、胺基甲酸酯、脞、羥胺、烷氧基胺、芳烷氧基胺、N-氧化物、胼、醯胼、脞、疊氮

化物、異氰酸酯、異硫氰酸酯、氰酸酯、硫氰酸酯、 $B(OH)_2$ 或O(烷基)胺基羰基取代。

「烯基」係具有2至10個碳原子，通常2至8個碳原子，且包括至少一個碳-碳雙鍵的直鏈或分支鏈無環烴。代表性直鏈及分支鏈(C_2 - C_8)烯基包括-乙烯基、-烯丙基、-1-丁烯基、-2-丁烯基、-異丁烯基、-1-戊烯基、-2-戊烯基、-3-甲基-1-丁烯基、-2-甲基-2-丁烯基、-2,3-二甲基-2-丁烯基、-1-己烯基、-2-己烯基、-3-己烯基、-1-庚烯基、-2-庚烯基、-3-庚烯基、-1-辛烯基、-2-辛烯基、-3-辛烯基等。烯基之雙鍵可係非共軛或共軛至另一不飽和基團。烯基可係未經取代或經取代。

「環烷基」係具有單一環或多個稠合或橋接環且具有3至10個碳原子之飽和或部分飽和環狀烷基，其可視需要經1至3個烷基取代。在某些實施例中，環烷基具有3至8個環成員，而在其他實施例中，環碳原子的數量係3至5個、3至6個或3至7個。該環烷基包括(例如)單環結構，如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、1-甲基環丙基、2-甲基環戊基、2-甲基環辛基等；或多環或橋接環結構，如金剛烷基等。不飽和環烷基之實例尤其包括環己烯基、環戊烯基、環己二烯基、丁二烯基、戊二烯基、己二烯基。環烷基可係經取代或未經取代。該經取代之環烷基包括(例如)環己酮等。

「芳基」係具有單環(例如，苯基)或多個稠合環(例如，萘基或蒽基)之6至14個碳原子的芳族碳環基團。在某些實施例中，芳基之環部分包含6至14個碳，且在其他實施例中包含6至12個或甚至6至10個碳原子。特定芳基包括苯基、聯苯基、萘基等。芳基可係經取代或未經取代。短語「芳基」亦包括含有稠合環的基團，如稠合芳族-脂族環系統(例如，茚滿基、四氫萘基等)。

「雜芳基」係在雜芳族環系統中含有1至4個雜原子作為環原子

之芳基環系統，其中剩餘原子係碳原子。在某些實施例中，雜芳基之環部分含有5至6個環原子，且在其他實施例中含有6至9個或甚至6至10個原子。適宜的雜原子包括氧、硫及氮。在某些實施例中，該雜芳基環系統係單環或雙環。非限制性實例包括(但不限於)諸如下列之基團：吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、吡咯基、吡啶基、噻嗪基、嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、苯并噻吩基、呋喃基、苯并呋喃基(例如，異苯并呋喃-1,3-二亞胺)、吲哚基、氮雜吲哚基(例如，吡咯并吡啶基或1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基)、吲唑基、苯并咪唑基(例如，1H-苯并[d]咪唑基)、咪唑并吡啶基(例如，氮雜苯并咪唑基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶基或1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基)、吡唑并吡啶基、三唑并吡啶基、苯并三唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、異噁唑并吡啶基、硫蔡基、嘌呤基、黃嘌呤基、腺嘌呤基、鳥嘌呤基、喹啉基、異喹啉基、四氫喹啉基、喹噁啉基及喹唑啉基。

「雜環基」係其中1至4個環碳原子獨立地經選自由O、S及N組成之群的雜原子置換之芳族(亦稱為雜芳基)或非芳族環烷基。在某些實施例中，雜環基包括3至10個環成員，而其他該等基團具有3至5個、3至6個或3至8個環成員。雜環基之任何環原子(即，雜環之任何碳原子或雜原子)亦可鍵結至其他基團。雜環基可係經取代或未經取代。雜環基包括不飽和、部分飽和及飽和環系統，例如：咪唑基、咪唑啉基及咪唑啶基。短語雜環基包括稠合環種類，其包括彼等包含稠合芳族及非芳族基團者，例如：苯并三唑基、2,3-二氫苯并[1,4]二氧雜環己烯基及苯并[1,3]二氧環戊烯基。該短語亦包括含有雜原子之橋接多環系統，例如(但不限於)奎寧環基。雜環基之代表性實例包括(但不限於)氮雜環丙基、氮雜環丁基、吡咯啶基、咪唑啶基、吡唑啶基、噻唑啶基、四氫噻吩基、四氫呋喃基、二氧環戊烯基、呋喃基、噻吩

基、吡咯基、吡咯啉基、咪唑基、咪唑啉基、吡唑基、吡唑啉基、三唑基、四唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、噻唑啉基、異噻唑基、噻二唑基、噁二唑基、哌啶基、哌嗪基、嗎啉基、硫嗎啉基、四氫哌喃基(例如，四氫-2H-哌喃基)、四氫硫哌喃基、噁噻烷、二氧雜環己基(dioxyl)、二噻烷基、哌喃基、吡啶基、嘧啶基、噻嗪基、吡嗪基、三嗪基、二氫吡啶基、二氫二硫雜環己烯基(dihydrodithiinylyl)、二氫二硫雜環己基(dihydrodithionyl)、高哌嗪基、奎寧環基、吲哚基、吲哚啉基、異吲哚基、氮雜吲哚基(吡咯并吡啶基)、吲唑基、吲嗪基、苯并三唑基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并噁二唑基、苯并噁嗪基、苯并二硫雜環己烯基、苯并氧硫雜環己烯基、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]二氧環戊烯基、吡唑并吡啶基、咪唑并吡啶基(氮雜苯并咪唑基；例如，1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基或1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮基)、三唑并吡啶基、異噁唑并吡啶基、嘌呤基、黃嘌呤基、腺嘌呤基、鳥嘌呤基、喹啉基、異喹啉基、喹嗪基、喹噁啉基、喹唑啉基、嘧啶基、酞嗪基、萘啶基、蝶啶基、硫萘基、二氫苯并噻嗪基、二氫苯并呋喃基、二氫吲哚基、二氫苯并二氧雜環己烯基、四氫吲哚基、四氫吲唑基、四氫苯并咪唑基、四氫苯并三唑基、四氫吡咯并吡啶基、四氫吡唑并吡啶基、四氫咪唑并吡啶基、四氫三唑并吡啶基、及四氫喹啉基。代表性經取代之雜環基可經單取代或多次取代，例如(但不限於)經諸如彼等下文所列者之各種取代基2-、3-、4-、5-或6-取代或二取代之吡啶基或嗎啉基。

「環烷基烷基」係式-烷基-環烷基之基團，其中烷基及環烷基係如上所定義。經取代之環烷基烷基可在烷基、環烷基或該基團之烷基及環烷基部分上經取代。代表性環烷基烷基包括(但不限於)環戊基甲基、環戊基乙基、環己基甲基、環己基乙基及環己基丙基。代表性經

取代之環烷基烷基可經單取代或多次取代。

「芳烷基」係式-烷基-芳基之基團，其中烷基及芳基如上所定義。經取代之芳烷基可在烷基、芳基或該基團之烷基及芳基部分上經取代。代表性芳烷基包括(但不限於)苄基及苯乙基及稠合(環烷基芳基)烷基，如4-乙基-茚滿基。

「雜環基烷基」係式-烷基-雜環基之基團，其中烷基及雜環基係如上所定義。經取代之雜環基烷基可在烷基、雜環基或該基團之烷基及雜環基部分上經取代。代表性雜環基烷基包括(但不限於)4-乙基-嗎啉基、4-丙基嗎啉基、呋喃-2-基甲基、呋喃-3-基甲基、吡啶-3-基甲基、(四氫-2H-呋喃-4-基)甲基、(四氫-2H-呋喃-4-基)乙基、四氫呋喃-2-基甲基、四氫呋喃-2-基乙基及吡啶-2-基丙基。

「鹵素」係氯、碘、溴或氟。

「羧烷基」係經一或多個羧基取代之上述烷基。

「烷氧基」係-O-(烷基)，其中烷基係如上所定義。

「烷氧基烷基」係-(烷基)-O-(烷基)，其中烷基係如上所定義。

「胺」基係式-NH₂之基團。

「羧胺」基係式-N(R[#])OH或-NHOH之基團，其中R[#]係如文中所定義之經取代或未經取代之烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基或雜環基烷基。

「烷氧基胺」基係式-N(R[#])O-烷基或-NHO-烷基之基團，其中R[#]係如上所定義。

「芳烷氧基胺」基係式-N(R[#])O-芳基或-NHO-芳基之基團，其中R[#]係如上所定義。

「烷基胺」基係式-NH-烷基或-N(烷基)₂之基團，其中各烷基係獨立地如上所定義。

「胺基羰基」係式-C(=O)N(R[#])₂、-C(=O)NH(R[#])或-C(=O)NH₂之

基團，其中各 $R^{\#}$ 係如上所定義。

「醯胺基」係式 $-\text{NHC}(=\text{O})(R^{\#})$ 或 $-\text{N}(\text{烷基})\text{C}(=\text{O})(R^{\#})$ 之基團，其中各烷基及 $R^{\#}$ 係獨立地如上所定義。

「O(烷基)胺基羰基」係式 $-\text{O}(\text{烷基})\text{C}(=\text{O})\text{N}(R^{\#})_2$ 、 $-\text{O}(\text{烷基})\text{C}(=\text{O})\text{NH}(R^{\#})$ 或 $-\text{O}(\text{烷基})\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 之基團，其中各 $R^{\#}$ 係獨立地如上所定義。

「N-氧化物」基團係式 $-\text{N}^+-\text{O}^-$ 之基團。

「羧基」係式 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 之基團。

「酮」基係式 $-\text{C}(=\text{O})(R^{\#})$ 之基團，其中 $R^{\#}$ 係如上所定義。

「醛」基係式 $-\text{CH}(=\text{O})$ 之基團。

「酯」基係式 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(R^{\#})$ 或 $-\text{OC}(=\text{O})(R^{\#})$ 之基團，其中 $R^{\#}$ 係如上所定義。

「脲」基係式 $-\text{N}(\text{烷基})\text{C}(=\text{O})\text{N}(R^{\#})_2$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})\text{C}(=\text{O})\text{NH}(R^{\#})$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{N}(R^{\#})_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}(R^{\#})$ 或 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}_2$ 之基團，其中各烷基及 $R^{\#}$ 係獨立地如上所定義。

「亞胺」基係式 $-\text{N}=\text{C}(R^{\#})_2$ 或 $-\text{C}(R^{\#})=\text{N}(R^{\#})$ 之基團，其中各 $R^{\#}$ 係獨立地如上所定義。

「醯亞胺」基係式 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(R^{\#})\text{C}(=\text{O})(R^{\#})$ 或 $-\text{N}((\text{C}=\text{O})(R^{\#}))_2$ 之基團，其中各 $R^{\#}$ 係獨立地如上所定義。

「胺基甲酸酯」基係式 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(R^{\#})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NH}(R^{\#})$ 、 $-\text{N}(R^{\#})\text{C}(=\text{O})\text{O}(R^{\#})$ 或 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{O}(R^{\#})$ 之基團，其中各 $R^{\#}$ 係獨立地如上所定義。

「脒」基係式 $-\text{C}(=\text{N}(R^{\#}))\text{N}(R^{\#})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{N}(R^{\#}))\text{NH}(R^{\#})$ 、 $-\text{C}(=\text{N}(R^{\#}))\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NH})\text{N}(R^{\#})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}(R^{\#})$ 、 $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}=\text{C}(R^{\#})\text{N}(R^{\#})_2$ 、 $-\text{N}=\text{C}(R^{\#})\text{NH}(R^{\#})$ 、 $-\text{N}=\text{C}(R^{\#})\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(R^{\#})\text{C}(R^{\#})=\text{N}(R^{\#})$ 、 $-\text{NHC}(R^{\#})=\text{N}(R^{\#})$ 、 $-\text{N}(R^{\#})\text{C}(R^{\#})=\text{NH}$ 或

$\text{NHC(R}^\#\text{)=NH}$ 之基團，其中各 $\text{R}^\#$ 係獨立地如上所定義。

「胍」基係式 $-\text{N(R}^\#\text{)C(=N(R}^\#\text{))N(R}^\#)_2$ 、 $-\text{NHC(=N(R}^\#\text{))N(R}^\#)_2$ 、 $-\text{N(R}^\#\text{)C(=NH)N(R}^\#)_2$ 、 $-\text{N(R}^\#\text{)C(=N(R}^\#\text{))NH(R}^\#)$ 、 $-\text{N(R}^\#\text{)C(=N(R}^\#\text{))NH}_2$ 、 $-\text{NHC(=NH)N(R}^\#)_2$ 、 $-\text{NHC(=N(R}^\#\text{))NH(R}^\#)$ 、 $-\text{NHC(=N(R}^\#\text{))NH}_2$ 、 $-\text{NHC(=NH)NH(R}^\#)$ 、 $-\text{NHC(=NH)NH}_2$ 、 $-\text{N=C(N(R}^\#)_2)_2$ 、 $-\text{N=C(NH(R}^\#))_2$ 或 $-\text{N=C(NH}_2)_2$ 之基團，其中各 $\text{R}^\#$ 係獨立地如上所定義。

「烯胺」基係式 $-\text{N(R}^\#\text{)C(R}^\#)=\text{C(R}^\#)_2$ 、 $-\text{NHC(R}^\#)=\text{C(R}^\#)_2$ 、 $-\text{C(N(R}^\#)_2)=\text{C(R}^\#)_2$ 、 $-\text{C(NH(R}^\#))=\text{C(R}^\#)_2$ 、 $-\text{C(NH}_2)=\text{C(R}^\#)_2$ 、 $-\text{C(R}^\#)=\text{C(R}^\#)(\text{N(R}^\#)_2)$ 、 $-\text{C(R}^\#)=\text{C(R}^\#)(\text{NH(R}^\#))$ 或 $-\text{C(R}^\#)=\text{C(R}^\#)(\text{NH}_2)$ 之基團，其中各 $\text{R}^\#$ 係獨立地如上所定義。

「肟」基係式 $-\text{C(=NO(R}^\#))(\text{R}^\#)$ 、 $-\text{C(=NOH)}(\text{R}^\#)$ 、 $-\text{CH(=NO(R}^\#))$ 或 $-\text{CH(=NOH)}$ 之基團，其中各 $\text{R}^\#$ 係獨立地如上所定義。

「醯肼」基係式 $-\text{C(=O)N(R}^\#\text{)N(R}^\#)_2$ 、 $-\text{C(=O)NHN(R}^\#)_2$ 、 $-\text{C(=O)N(R}^\#\text{)NH(R}^\#)$ 、 $-\text{C(=O)N(R}^\#\text{)NH}_2$ 、 $-\text{C(=O)NHNH(R}^\#)_2$ 或 $-\text{C(=O)NHNH}_2$ 之基團，其中各 $\text{R}^\#$ 係獨立地如上所定義。

「肼」基係式 $-\text{N(R}^\#\text{)N(R}^\#)_2$ 、 $-\text{NHN(R}^\#)_2$ 、 $-\text{N(R}^\#\text{)NH(R}^\#)$ 、 $-\text{N(R}^\#\text{)NH}_2$ 、 $-\text{NHNH(R}^\#)_2$ 或 $-\text{NHNH}_2$ 之基團，其中各 $\text{R}^\#$ 係獨立地如上所定義。

「腙」基係式 $-\text{C(=N-N(R}^\#)_2)(\text{R}^\#)_2$ 、 $-\text{C(=N-NH(R}^\#))(\text{R}^\#)_2$ 、 $-\text{C(=N-NH}_2)(\text{R}^\#)_2$ 、 $-\text{N(R}^\#)(\text{N=C(R}^\#)_2)$ 或 $-\text{NH(N=C(R}^\#)_2)$ 之基團，其中各 $\text{R}^\#$ 係獨立地如上所定義。

「疊氮」基係式 $-\text{N}_3$ 之基團。

「異氰酸酯」基係式 $-\text{N=C=O}$ 之基團。

「異硫氰酸酯」基係式 $-\text{N=C=S}$ 之基團。

「氰酸酯」基係式 $-\text{OCN}$ 之基團。

「硫氰酸酯」基係式-SCN之基團。

「硫醚」基係式-S(R[#])之基團，其中R[#]係如上所定義。

「硫羰基」係式-C(=S)(R[#])之基團，其中R[#]係如上所定義。

「亞磺醯基」係式-S(=O)(R[#])之基團，其中R[#]係如上所定義。

「磺」基係式-S(=O)₂(R[#])之基團，其中R[#]係如上所定義。

「磺醯胺基」係式-NHSO₂(R[#])或-N(烷基)SO₂(R[#])之基團，其中各烷基及R[#]係如上所定義。

「磺醯胺」基係式-S(=O)₂N(R[#])₂或-S(=O)₂NH(R[#])或-S(=O)₂NH₂之基團，其中各R[#]係獨立地如上所定義。

「磷酸酯」基團係式-P(=O)(O(R[#]))₂、-P(=O)(OH)₂、-OP(=O)(O(R[#]))(R[#])或-OP(=O)(OH)(R[#])之基團，其中各R[#]係獨立地如上所定義。

「膦」基係式-P(R[#])₂之基團，其中各R[#]係獨立地如上所定義。

當文中所述之基團(烷基除外)被描述為「經取代」時，其等可經任何適當的一或多個取代基取代。取代基之示例性實例係彼等見於文中所揭示之示例性化合物及實施例中者，以及鹵素(氯、碘、溴或氟)；烷基；羥基；烷氧基；烷氧基烷基；胺基；烷基胺基；羧基；硝基；氰基；硫醇；硫醚；亞胺；醯亞胺；脒；胍；烯胺；胺基羰基；醯胺基；磷酸酯；膦；硫羰基；亞磺醯基；磺；磺醯胺；酮；醛；酯；脲；胺基甲酸酯；脞；羥胺；烷氧基胺；芳烷氧基胺；N-氧化物；肼；醯肼；脞；疊氮化物；異氰酸酯；異硫氰酸酯；氰酸酯；硫氰酸酯；氧(=O)；B(OH)₂、O(烷基)胺基羰基；環烷基，其可係單環或稠合或非稠合多環(例如，環丙基、環丁基、環戊基或環己基)；或雜環基，其可係單環或稠合或非稠合多環(例如，吡咯啉基、哌啉基、哌嗪基、嗎啉基或噻吩基)；單環或稠合或非稠合多環芳基或雜芳基(例如，苯基、萘基、吡咯基、吲哚基、呋喃基、噻吩基、咪唑

基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、吡啶基、喹啉基、異喹啉基、吡啶基、吡嗪基、噻嗪基、嘧啶基、苯并咪唑基、苯并噻吩基或苯并呋喃基)；芳氧基；芳烷基氧基；雜環基氧基；及雜環基烷氧基。

如文中所使用，術語「醫藥上可接受的鹽」係指由醫藥上可接受的非毒性酸或鹼(包括無機酸及鹼，及有機酸及鹼)製得的鹽。TOR激酶抑制劑之適宜的醫藥上可接受的鹼加成鹽包括(但不限於)由鋁、鈣、鋰、鎂、鉀、鈉及鋅製得的金屬鹽或由離胺酸、N,N'-二苄基乙二胺、氯普魯卡因、膽鹼、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺(N-甲基葡糖胺)及普魯卡因製得之有機鹽。適宜的非毒性酸包括(但不限於)無機及有機酸，如乙酸、藻酸、鄰氨基苯甲酸、苯磺酸、苯甲酸、樟腦磺酸、檸檬酸、乙烯磺酸、甲酸、富馬酸、糠酸、半乳糖醛酸、葡糖酸、葡糖醛酸、穀胺酸、羥乙酸、氫溴酸、鹽酸、羥乙基磺酸、乳酸、馬來酸、蘋果酸、扁桃酸、甲磺酸、黏酸、硝酸、雙羥萘酸、泛酸、苯乙酸、磷酸、丙酸、水楊酸、硬脂酸、琥珀酸、磺胺酸、硫酸、酒石酸及對甲苯磺酸。特定非毒性酸包括鹽酸、氫溴酸、磷酸、硫酸及甲磺酸。特定鹽之實例因此包括鹽酸鹽及甲磺酸鹽。其他係此項技術中所熟知，參見(例如)Remington's Pharmaceutical Sciences，第18版，Mack Publishing, Easton PA (1990)或Remington: The Science and Practice of Pharmacy，第19版，Mack Publishing, Easton PA (1995)。

如文中所使用且除非另外指出，否則術語「籠形物」意指TOR激酶抑制劑或其鹽係呈包含其中截留有客體分子(例如，溶劑或水)之空間(例如，通道)之晶格形式或其中TOR激酶抑制劑係客體分子之晶格形式。

如文中所使用且除非另外指出，否則術語「溶劑化物」意指另

外包括藉由非共價分子間力結合之化學計量或非化學計量的溶劑之TOR激酶抑制劑或其鹽。在一實施例中，該溶劑化物係水合物。

如文中所使用且除非另外指出，否則術語「水合物」意指另外包括藉由非共價分子間力結合之化學計量或非化學計量的水之TOR激酶抑制劑或其鹽。

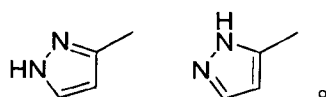
如文中所使用且除非另外指出，否則術語「前藥」意指可在生物條件下水解、氧化或另外反應(活體外或活體內)以提供活性化合物(尤其係TOR激酶抑制劑)之TOR激酶抑制劑衍生物。前藥的實例包括(但不限於)TOR激酶抑制劑之衍生物及代謝物，其包括生物可水解部分，如生物可水解醯胺、生物可水解酯、生物可水解胺基甲酸酯、生物可水解碳酸酯、生物可水解醯脲及生物可水解磷酸酯類似物。在某些實施例中，具有羧基官能基之化合物的前藥係羧酸之低碳數烷基酯。羧酸酯係方便藉由酯化分子上所存在之任何羧酸基團而形成。前藥通常可利用熟知方法製得，例如彼等由Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery第6版(Donald J. Abraham編輯，2001, Wiley)及Design and Application of Prodrugs(H. Bundgaard編輯，1985, Harwood Academic Publishers Gmhf)所描述之方法。

如文中所使用且除非另外指出，否則術語「立體異構體」或「立體異構體純的」意指TOR激酶抑制劑之一種立體異構體，其實質上不含該化合物之其他立體異構體。例如，具有一個對掌性中心之立體異構體純的化合物將實質上不含該化合物之相反對映異構體。具有二個對掌性中心之立體異構體純的化合物將實質上不含該化合物之其他非對映異構體。典型立體異構體純的化合物包含大於約80重量%之該化合物之一種立體異構體及小於約20重量%之該化合物之其他立體異構體，大於約90重量%之該化合物之一種立體異構體及小於約10重量%之該化合物之其他立體異構體，大於約95重量%之該化合物之一

種立體異構體及小於約5重量%之該化合物之其他立體異構體，大於約97重量%之該化合物之一種立體異構體及小於約3重量%之該化合物之其他立體異構體。TOR激酶抑制劑可具有對掌性中心，且可以外消旋物、個別對映異構體或非對映異構體及其混合物形式存在。所有該等異構體形式係包含在本文所揭示之實施例中，包括其混合物。該等TOR激酶抑制劑的立體異構體純形式的用途，以及彼等形式之混合物的用途係涵蓋於本文所揭示之實施例中。例如，包含等量或非等量特定TOR激酶抑制劑之對映異構體的混合物可用於本文所揭示之方法及組合物中。此等異構體可以不對稱方法合成或利用標準技術如對掌性管柱或對掌性離析劑來離析。參見(例如)Jacques, J., 等人., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley-Interscience, New York, 1981); Wilen, S. H., 等人., *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E. L., *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); 及 Wilen, S. H., *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972)。

亦應注意，該等TOR激酶抑制劑可包括E及Z型異構體或其混合物，以及順式及反式異構體或其混合物。在某些實施例中，該等TOR激酶抑制劑係單離成順式或反式異構體。在其他實施例中，該等TOR激酶抑制劑係順式及反式異構體之混合物。

「互變異構體」係指化合物之相互平衡的異構體形式。該等異構體形式之濃度將取決於該化合物所處的環境且可根據(例如)該化合物是固體還是呈有機或水溶液形式而不同。例如，在水溶液中，吡唑可呈現以下異構體形式，其等係稱為彼此的互變異構體：



熟習此項技術者容易理解各種官能基及其他結構可呈現互變異

構性，且TOR激酶抑制劑之所有互變異構體係在本發明之範圍內。

亦應注意，TOR激酶抑制劑中之一或多個原子可包含非天然比例之原子同位素。例如，該等化合物可經放射性同位素(例如：氚(^3H)、碘-125(^{125}I)、硫-35(^{35}S)或碳-14(^{14}C))放射性標記或可同位素富集(例如)氘(^2H)、碳-13(^{13}C)或氮-15(^{15}N)。如文中所使用，「同位素異數體(isotopologue)」係同位素富集化合物。術語「同位素富集」係指原子的同位素組成不同於該原子之天然同位素組成。「同位素富集」亦可指含有至少一個同位素組成不同於天然同位素組成之原子的化合物。術語「同位素組成」係指指定原子所存在之各同位素之量。放射性標記及同位素富集化合物可用作治療劑，例如，癌症及炎症治療劑、研究試劑(例如，結合分析試劑)及診斷劑(例如，活體內顯影劑)。文中所述之TOR激酶抑制劑之所有同位素變體，無論是否為放射性，皆意欲涵蓋於本文所提供之實施例之範圍內。在某些實施例中，提供TOR激酶抑制劑之同位素異數體，例如，該等同位素異數體係氘、碳-13或氮-15富集型TOR激酶抑制劑。

應注意，若描繪的結構與該結構之名稱之間存在差異，則更多以描繪的結構為準。

文中所使用之「治療」意指完全或部分緩解癌症或與癌症有關之症狀，或減緩或阻止彼等症狀之進一步發展或惡化。

文中所使用之「預防」意指完全或部分防止癌症或其症狀之發作、復發或擴散。

連同TOR激酶抑制劑或胞苷類似物一起使用之術語「有效量」意指能夠完全或部分緩解與癌症有關之症狀，或減緩或阻止彼等症狀之進一步發展或惡化，或治療或預防患癌症或有患癌症風險之個體之癌症的單獨或組合用量。例如醫藥組合物中之TOR激酶抑制劑或胞苷類似物之有效量可係將實現所需效果之含量；例如，在用於經口及非經

腸投與之單位劑量中為約0.005 mg/kg個體體重至約100 mg/kg患者體重。

術語「癌症」係指以可侵襲周圍組織及轉移至新的身體部位之細胞增殖為特徵之各種惡性腫瘤中的任一者。良性及惡性腫瘤均係根據其等所位於之組織的類型來分類。例如，纖維瘤係纖維結締組織之腫瘤，而黑色素瘤係色素(黑色素)細胞之異常生長。起源於上皮組織(例如皮膚、支氣管及胃中的上皮組織)之惡性腫瘤係稱為癌。發現於(例如)乳腺、前列腺及結腸中之上皮腺組織之惡性腫瘤係稱為腺癌。結締組織(例如，肌肉、軟骨、淋巴組織及骨組織)之惡性生長係稱為肉瘤。淋巴瘤及白血病係在白血球細胞中出現的惡性腫瘤。藉由轉移過程，腫瘤細胞遷移至身體之其他區域可在遠離初始出現部位之區域引起腫瘤。骨組織係惡性腫瘤轉移之最有利部位之一，其出現在所有癌症病例的約30%中。在惡性腫瘤中，肺癌、乳癌、前列腺癌等尤其有可能轉移至骨中。

在腫瘤、癌症、腫瘤生長或腫瘤細胞生長的情況下，抑制作用尤其可藉由原發或繼發性腫瘤之延遲出現、原發或繼發性腫瘤之減緩發展、原發或繼發性腫瘤之發生減少、疾病繼發效應減緩或嚴重度降低、腫瘤生長停止及腫瘤消退來評估。在極端情況下，完全抑制在文中係稱為預防或化學預防。就此而言，術語「預防」包括完全防止臨床顯著瘤形成的發作或防止風險個體之瘤形成之臨床前顯著階段的發作。此定義亦意欲包括防止轉化成惡性細胞或阻止或逆轉惡化前細胞發展成惡性細胞。此包括預防性治療彼等具有發展成瘤形成之風險的個體。

如文中所使用且除非另外指定，否則術語「與...組合」包括同時、一併或依序投與兩種或更多種治療劑，此無特定時間限制，除非另外指出。在一實施例中，TOR激酶抑制劑係與胞苷類似物組合投

與。在一實施例中，該等藥劑係同時存在於細胞中或個體的體內或同時發揮其生物或治療效應。在一實施例中，該等治療劑係在相同組合物或單位劑型中。在其他實施例中，該等治療劑係在不同組合物或單位劑型中。在某些實施例中，第一藥劑可在投與第二治療劑之前(例如，5分鐘、15分鐘、30分鐘、45分鐘、1小時、2小時、4小時、6小時、12小時、24小時、48小時、72小時、96小時、1週、2週、3週、4週、5週、6週、8週或12週之前)，基本上與之同時或在其之後(例如，5分鐘、15分鐘、30分鐘、45分鐘、1小時、2小時、4小時、6小時、12小時、24小時、48小時、72小時、96小時、1週、2週、3週、4週、5週、6週、8週或12週以後)投與或以其任何組合方式投與。例如，在一實施例中，該第一藥劑可在該第二治療劑之前(如1週前)投與。在另一實施例中，該第一藥劑可在該第二治療劑之前(如1天前)投與，且然後與該第二治療劑同時投與。

文中所使用之術語「患者」及「個體」包括動物，其包括(但不限於)諸如牛、猴、馬、羊、豬、雞、火雞、鵪鶉、貓、狗、小鼠、大鼠、兔或豚鼠之動物，在一實施例中為哺乳動物，在另一實施例中為人類。在一實施例中，「患者」或「個體」係患有癌症之人類。

就癌症而言，抑制作用尤其可藉由疾病進展之抑制、腫瘤生長之抑制、原發性腫瘤之減少、腫瘤相關症狀之減輕、腫瘤分泌因子(包括腫瘤分泌激素，如彼等導致類癌症候群者)之抑制、原發性或繼發性腫瘤之延遲出現、原發性或繼發性腫瘤之減緩發展、原發性或繼發性腫瘤之發生減少、疾病繼發效應減緩或嚴重度降低、腫瘤生長停止及腫瘤消退、疾病進展時間(TTP)增加、無進展生存期(PFS)增加、總生存期(OS)增加來評估。文中所用之OS意指自隨機分組至因任何原因導致死亡之時間，且係在意圖治療群體中測得。文中所用之TTP意指自隨機分組至出現客觀腫瘤進展之時間；TTP不包括死亡。如文

中所使用，PFS意指自隨機分組至出現客觀腫瘤進展或死亡之時間。在一實施例中，PFS率將利用Kaplan-Meier估計值來計算。在極端情況下，完全抑制在文中係稱為預防或化學預防。就此而言，術語「預防」包括完全防止臨床顯著晚期癌症的發作或防止癌症之臨床前顯著階段的發作。此定義亦意欲包括防止轉化成惡性細胞或阻止或逆轉惡化前細胞發展成惡性細胞。此包括預防性治療彼等具有發展成癌症之風險的個體。

在某些實施例中，淋巴瘤之治療可藉由非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)國際研討會標準(IWC)(參見Cheson BD, Pfistner B, Juweid, ME等人. Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. J. Clin. Oncol: 2007: (25) 579-586)，使用下文所示之反應及終點定義加以評估：

反應	定義	結節團塊	脾、肝	骨髓
CR	所有疾病證據之消失	(a)治療前 FDG 活潑或 PET 陽性；若為 PET 陰性，則允許任何尺寸的團塊； (b)可變 FDG-活潑或 PET 陰性；CT 上消退至正常尺寸	未觸及，結節消失	在重複活組織檢查時浸潤消除；若形態不確定，免疫組織化學應呈陰性
PR	可測量疾病之消退及無新病灶	至多 6 個最大主要團塊的 SPD 縮小 $\geq 50\%$ ；其他結節之尺寸未增加 (a)治療前 FDG 活潑或 PET 陽性；在先前侵犯部位具有一或多個 PET 陽性 (b) 可變 FDG 活潑或 PET 陰性；CT 上消退	結節 SPD 縮小 $\geq 50\%$ (就單個結節之最大橫徑而言)；肝或脾尺寸無增加	若治療前呈陽性，則不相關；應指定細胞類型
SD	未達到 CR/PR 或 PD	(a)治療前 FDG 活潑或 PET 陽性；在先前疾病部位為 PET 陽性且在 CT 或 PET 上無新部位 (b) 可變 FDG-活潑或 PET 陰性；CT 上先前病灶的尺寸未變化		

PD 或疾病復發	任何新病灶或先前侵犯部位自最低點增大≥50%	出現在任何軸向上≥1.5 cm 的新病灶，多於一個結節之SPD 增加≥50%，或先前識別的短軸≥1 cm 的結節之最長直徑增加≥50%； 若為 FDG 活潑型淋巴瘤，則病灶 PET 呈陽性，或治療前 PET 呈陽性	任何先前病灶之 SPD 自最低點增加 ≥50%	新侵犯或復發性侵犯
-------------	------------------------	--	-------------------------	-----------

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

終點	患者	定義	測量起始點
主要			
總生存期	所有	由任何原因所導致的死亡	進入研究
無進展生存期	所有	出現疾病進展或由任何原因所導致的死亡	進入研究
次要			
無事件生存期	所有	治療失敗或由任何原因所導致的死亡	進入研究
疾病進展時間	所有	至出現疾病進展或由淋巴瘤所導致的死亡之時間	進入研究
無疾病生存期	在 CR 中	至疾病復發或由淋巴瘤或治療急性毒性所導致的死亡之時間	記錄反應
反應持續時間	在 CR 或 PR 中	至出現疾病復發或進展之時間	記錄反應
淋巴瘤特異性生存期	所有	至淋巴瘤所導致的死亡之時間	進入研究
至下次治療時間	所有	至進入新一輪治療的時間	初始治療結束

縮寫：CR：完全緩解；PR：部分緩解

在一實施例中，淋巴瘤之終點係臨床效益之證據。臨床效益可反映生活品質之提高或患者症狀、輸血要求、頻繁感染或其他參數之減少。此終點中亦可使用至淋巴瘤相關症狀再現或惡化之時間。

在某些實施例中，CLL之治療可藉由CLL國際研討會指南(參見 Hallek M、Cheson BD、Catovsky D等人，Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the



International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. Blood, 2008; (111) 12: 5446-5456), 使用其中所示之反應及終點定義(具體如下所示)加以評估：

參數	CR	PR	PD
A 組			
淋巴結病 [†]	無> 1.5 cm	減小≥50%	增大≥ 50%
肝腫大	無	減小≥50%	增大≥ 50%
脾腫大	無	減小≥50%	增大≥ 50%
血淋巴細胞	< 4000/μL	從基線減少≥50%	在基線之上增加≥50%
骨髓 [‡]	正常細胞性，< 30% 淋巴細胞，無 B-淋 巴結。骨髓增生減低 界定 CRi (5.1.6)。	骨髓浸潤或 B-淋巴結減 少 50%	
B 組			
血小板計數	> 100 000/μL	> 100 000/μL 或在基線之 上增加≥50%	從 CLL 二次基線減少 ≥50%
血紅蛋白	> 11.0 g/dL	> 11 g/dL 或在基線之上 增加≥50%	從 CLL 二次基線減少> 2 g/dL
嗜中性白血球 [‡]	> 1500/μL	> 1500/μL 或在基線之上 提高>50%	

A組標準限定腫瘤負荷；B組標準限定造血系統(或骨髓)之功能。CR(完全緩解)：必須滿足所有標準且患者必須無與疾病相關之全身症狀；PR(部分緩解)：必須滿足A組標準中之至少兩者加B組標準中之一者；SD係無漸進性疾病(PD)且未能達到至少一種PR；PD：必須滿足上述A組或B組標準中之一者。多個淋巴結之乘積之總和(藉由臨床試驗中之CT掃描或藉由全科診療中之身體檢查加以評估)。就某

些反應類別而言，此等參數係不相關。

在某些實施例中，多發性骨髓瘤之治療可藉由多發性骨髓瘤國際統一反應標準(IURC)(參見Durie BGM、Harousseau J-L、Miguel JS 等人. International uniform response criteria for multiple myeloma. Leukemia, 2006; (10) 10: 1-7)，使用下文所示之反應及終點定義加以評估：

反應子類	反應標準 ^a
sCR	如下所定義之 CR+正常 FLC 比例及藉由免疫組織化學法或免疫螢光法 ^c 測得骨髓中不含無性繁殖細胞 ^b
CR	血清及尿免疫固定陰性及任何軟組織漿細胞瘤消失及骨髓中漿細胞<5% ^b
VGPR	血清及尿 M-蛋白可藉由免疫固定檢測出但用電泳法檢測不出，或血清 M-蛋白減少 90%或更多+尿 M-蛋白含量<100 mg/24 h
PR	血清 M-蛋白減少≥50%及 24 小時尿 M-蛋白減少≥90%或降至<200 mg/24 h 若血清及尿 M-蛋白不可測定， ^d 則要求受累與未受累 FLC 含量之間的差值縮小≥50%以代替 M-蛋白標準 若血清及尿 M-蛋白不可測定，且血清游離輕分析亦不可測，則要求漿細胞減少≥50%以代替 M-蛋白，前提為基線骨髓漿細胞百分比≥30% 除上述標準外，若在基線處存在軟組織漿細胞瘤，則亦要求漿細胞瘤尺寸縮小≥50%
SD(不再推薦作為反應指標；疾病穩定性最好藉由提供疾病進展時間估計值來描述)	不符合 CR、VGPR、PR 或漸進性疾病之標準

縮寫：CR：完全反應；FLC：游離輕鏈；PR：部分反應；SD：穩定疾病；sCR：嚴格完全反應；VGPR：極佳部分反應；^a在任何新療法開始前，所有反應子類需要兩次連續評估；若進行放射攝影研究，則所有反應子類亦需要漸進性或新發骨病灶的未知證據。放射攝影研究無需滿足此等反應要求；^b不需要藉由重複骨髓活組織檢查來確認；^c有/無無性繁殖細胞係基於 κ/λ 比而定。藉由免疫組織化學法及/或免疫螢光法測得之異常 κ/λ 比需要至少100個漿細胞進行分析。反映

異常無性繁殖存在之異常比例係 $\kappa/\lambda > 4:1$ 或 $< 1:2$ 。^d可測量疾病係由以下測量值中之至少一者界定：骨髓漿細胞 $\geq 30\%$ ；血清M-蛋白 ≥ 1 g/dl(≥ 10 gm/l)[10 g/l]；尿M-蛋白 ≥ 200 mg/24 h；血清FLC分析：受累FLC含量 ≥ 10 mg/dl (≥ 100 mg/l)；前提為血清FLC比例異常。

在某些實施例中，癌症之治療可藉由實體瘤反應評估標準(RECIST 1.1)(參見Thereasse P.等人. New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors. J. of the National Cancer Institute ; 2000 ; (92) 205-216 及 Eisenhauer E.A. 、 Therasse P. 、 Bogaerts J.等人. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline(1.1版本). European J. Cancer ; 2009 ; (45) 228–247)加以評估。目標及非目標病灶之腫瘤反應與出現或不出現新病灶之所有可能組合之總體反應係如下所示：

目標病灶	非目標病灶	新病灶	總體反應
CR	CR	無	CR
CR	不完全反應 /SD	無	PR
PR	非 PD	無	PR
SD	非 PD	無	SD
PD	任何情況	有或無	PD
任何情況	PD	有或無	PD
任何情況	任何情況	有	PD

CR = 完全反應；PR = 部分反應；SD = 穩定疾病；及 PD = 漸進性疾病。

就目標病灶之評估而言，完全反應(CR)係所有目標病灶之消

失，部分反應(PR)係目標病灶最長直徑之總和減小至少30%(以基線最長直徑總和作為參照)，漸進性疾病(PD)係目標病灶最長直徑之總和增加至少20%(以自治療開始之後所記錄之最長直徑最小總和作為參照)或出現一或多個新病灶，且穩定疾病(SD)係既未充分縮小至達到部分反應，亦未充分增加至達到漸進性疾病(以自治療開始之後的最長直徑最小總和作為參照)。

就非目標病灶之評估而言，完全反應(CR)係所有非目標病灶之消失及腫瘤標記物含量之標準化；不完全反應/穩定疾病(SD)一或多個非目標病灶之持續及/或腫瘤標記物含量維持在正常限值之上，且漸進性疾病(PD)係一或多個新病灶之出現及/或現有非目標病灶之明確進展。

下文所述之程序、慣例及定義提供用於實施神經腫瘤反應評估(RANO)工作組關於高度神經膠質瘤反應標準之建議(Wen P.、Macdonald, DR.、Reardon, DA.等人. Updated response assessment criteria for highgrade gliomas: Response assessment in neuro-oncology working group. J Clin Oncol 2010; 28: 1963-1972)的指導。RANO標準針對時間點反應(TPR)標準之主要修改可包括添加操作慣例以界定糖皮質激素劑量之變化及移除個體的臨床惡化組分以專注於客觀放射學評估。基線MRI掃描係定義為在手術後休息期結束時於再開始化合物治療之前進行的評估。該基線MRI係用作評估完全反應(CR)及部分反應(PR)之參照。然而，於基線或後續評估中獲得之最小SPD(垂直直徑乘積總和)將被指定為最低點評估並用作測定進展之參照。在任何由方案所定義之MRI掃描前的5天內，個體不接受糖皮質激素或接受穩定劑量的糖皮質激素。穩定劑量之定義為MRI掃描前連續5天之相同日劑量。若規定的糖皮質激素劑量在基線掃描前的5天內有變化，則需要在糖皮質激素使用符合上述標準下進行新的基線掃描。將使用以

下定義。

可測量病灶：可測量病灶係可經二維測量之對比增強病灶。測量值係由最大增強腫瘤直徑(亦稱為最長直徑，LD)組成。最大垂直直徑係在相同影像上加以測量。二維測量之十字線應交叉且計算此等直徑之乘積。

最小直徑：其中截面為5 mm並具有1 mm略過之T1加權影像。可測量病灶之最小LD係設定為5 mm x 5 mm。可能要求具有更大直徑以列入及/或指定為目標病灶。在基線後，變得小於最低測量要求或不再適合二維測量之目標病灶之低於5 mm的各直徑將被記錄為5 mm默認值。消失的病灶將被記錄為0 mm x 0 mm。

多中心病灶：被視為多中心(與連續性相反)的病灶係其中在兩個(或更多個)病灶之間存在正常介入性腦組織的病灶。就為增強性離散病灶之多中心病灶而言，方法係單獨測量符合納入標準之各增強病灶。若在兩個(或更多個)病灶之間無正常腦組織，則其等將被視為相同病灶。

不可測病灶：所有不符合如上所定義之可測量疾病標準之病灶以及所有非增強及其他確實不可測量的病灶將被視為不可測病灶。不可測病灶包括小於指定最小直徑(即，小於5 mm x 5 mm)之增強性病灶、非增強病灶(例如，如在T1加權造影後、T2加權或流體衰減反轉恢復[FLAIR]影像上所見)、出血性或主要囊性或壞死性病灶及軟腦膜腫瘤。出血性病灶經常具有可能被誤解為增強性腫瘤之內在T1加權高信號，且因此可檢查造影前T1加權影像以排除基線或間隔亞急性出血。

在基線下，病灶的分類方式如下：目標病灶：可選擇至多5個可測量病灶作為代表個體疾病之目標病灶，其中各目標病灶的測量值為至少10 mm x 5 mm；非目標病灶：所有其他病灶，包括所有不可測病

灶(包括質量效應及T2/FLAIR檢查結果)及任何未被選作目標病灶之可測量病灶。在基線下，目標病灶將如可測量病灶之定義中所述來測量，且所有目標病灶之SPD將經測定。將記錄所有其他病灶之存在。在所有治療後評估中，將保持目標病灶及非目標病灶之病灶基線分類且將以一致方式經時記錄及描述病灶(例如，在原始文件及eCRF上以相同順序記錄)。在研究持續期間，所有可測量及不可測病灶必須使用與在基線下相同的技術加以評估(例如，應在相同MRI掃描儀上或至少使用相同磁強度使個體成像)以降低解釋變化的困難。在各評估中，將測量目標病灶並計算SPD。將定性評估非目標病灶且若存在新病灶，則將單獨進行記錄。在各評估中，將測定目標病灶、非目標病灶及新病灶之時間點反應。即使僅評估了病灶子群，亦可證實腫瘤進展。然而，除非觀察到進展，否則只有在評估所有病灶後才可確定客觀狀態(穩定疾病、PR或CR)。

對CR及PR之總體時間點反應之確認評估將在下一次計劃評估中進行，但如果掃描間隔小於28天，則可不進行確認。包含確認要求的最佳反應將源自該一系列時間點。

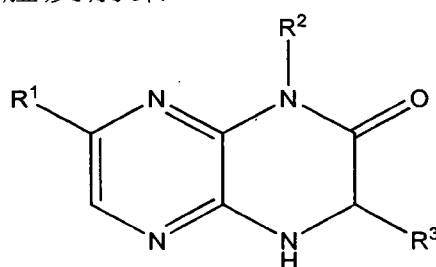
在某些實施例中，癌症之治療可藉由在用TOR激酶抑制劑治療之前、期間及/或之後循環血細胞及/或腫瘤細胞及/或皮膚活組織切片或腫瘤活組織切片/抽出物中之S6RP、4E-BP1、AKT及/或DNA-PK之磷酸化抑制作用來評估。例如，在B細胞、T細胞及/或單核細胞中評估S6RP、4E-BP1、AKT及/或DNA-PK之磷酸化抑制作用。在其他實施例中，癌症之治療可藉由在用TOR激酶抑制劑治療之前、期間及/或之後皮膚樣本及/或腫瘤活組織切片/抽出物中之DNA依賴性蛋白激酶(DNA-PK)活性之抑制作用來評估，例如藉由評估作為DNA損傷路徑之生物標記物之pDNA-PK S2056的含量。在一實施例中，用UV光照射該皮膚樣本。

在極端情況下，完全抑制在文中係稱為預防或化學預防。就此而言，術語「預防」包括完全防止臨床顯著癌症的發作或防止癌症之臨床前顯著階段的發作。此定義亦意欲包括防止轉化成惡性細胞或阻止或逆轉惡化前細胞發展成惡性細胞。此包括預防性治療彼等具有發展成癌症之風險的個體。

TOR激酶抑制劑

本文所提供之化合物通常係稱為「TOR激酶抑制劑」。在一態樣中，該等TOR激酶抑制劑不包括雷帕黴素或雷帕黴素類似物(rapalog)。

在一實施例中，該等TOR激酶抑制劑包括具有下式(I)之化合物及其醫藥上可接受的鹽、籠形物、溶劑化物、立體異構體、互變異構體、代謝物、同位素異數體及前藥：



(I)

其中：

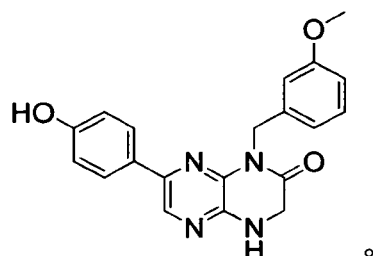
R¹係經取代或未經取代之C₁₋₈烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環基或經取代或未經取代之雜環基烷基；

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

R³係H或經取代或未經取代之C₁₋₈烷基，

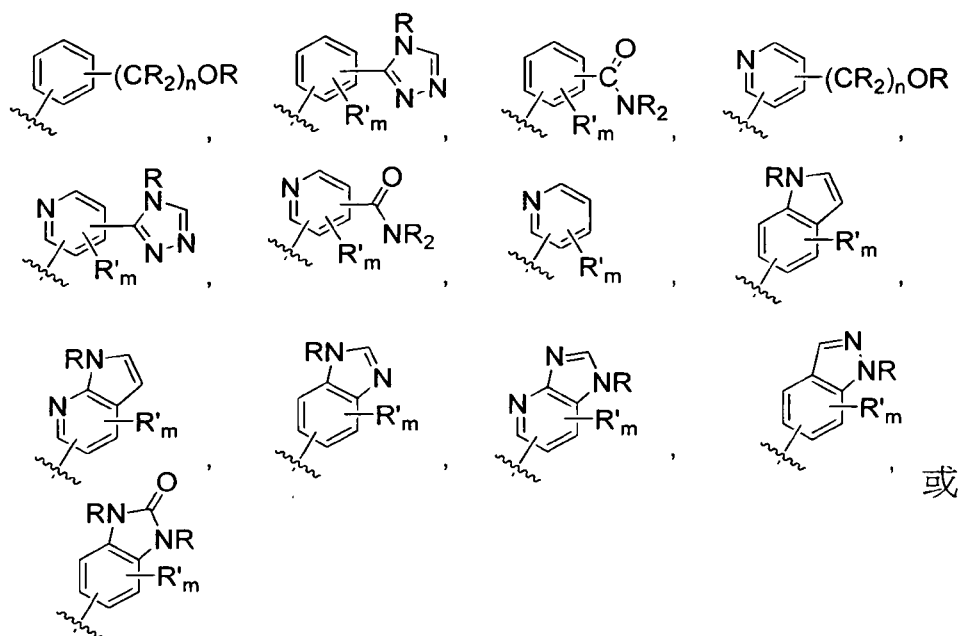
其中在某些實施例中，該等TOR激酶抑制劑不包括如下所示之7-

(4-羥基苯基)-1-(3-甲氧基苄基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮：



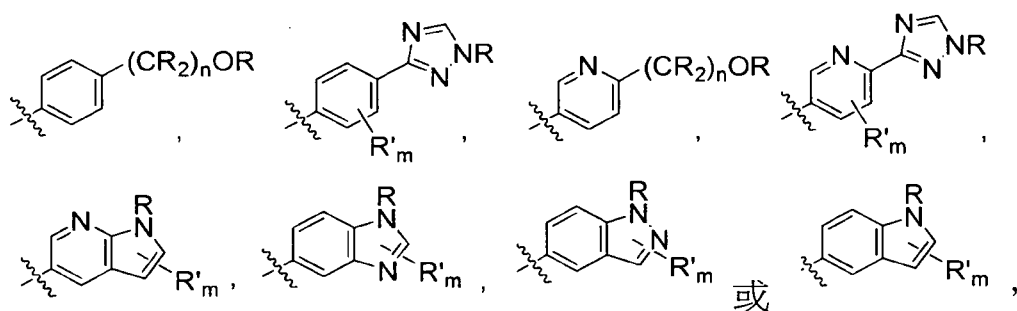
在式(I)化合物之某些實施例中， R^1 係經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基。例如， R^1 係苯基、吡啶基、嘧啶基、苯并咪唑基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、吲唑基、吲噪基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶基或吡唑基，其等各視需要經取代。在某些實施例中， R^1 係經一或多個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代之苯基：經取代或未經取代之 C_{1-8} 烷基(例如，甲基)、經取代或未經取代之雜環基(例如，經取代或未經取代之三唑基或吡唑基)、胺基羰基、鹵素(例如，氟)、氰基、羧基及羧基。在其他實施例中， R^1 係經一或多個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代之吡啶基：經取代或未經取代之 C_{1-8} 烷基(例如，甲基)、經取代或未經取代之雜環基(例如，經取代或未經取代之三唑基)、鹵素、胺基羰基、氰基、羧基(例如，羧丙基)、-OR、及-NR₂，其中各R係獨立地為H或經取代或未經取代之 C_{1-4} 烷基。在某些實施例中， R^1 係視需要經一或多個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代之1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基或苯并咪唑基：經取代或未經取代之 C_{1-8} 烷基及-NR₂，其中R係獨立地為H或經取代或未經取代之 C_{1-4} 烷基。

在某些實施例中， R^1 係



其中R在每次出現時獨立地為H或經取代或未經取代之 C_{1-4} 烷基(例如，甲基)；R'在每次出現時獨立地為經取代或未經取代之 C_{1-4} 烷基(例如，甲基)、鹵素(例如，氟)、氰基、-OR或- NR_2 ；m係0至3；且n係0至3。熟習此項技術者應瞭解，取代基R'可鍵接至稠合環系統中之任何環之任何適宜的原子。

在式(I)化合物之某些實施例中， R^1 係

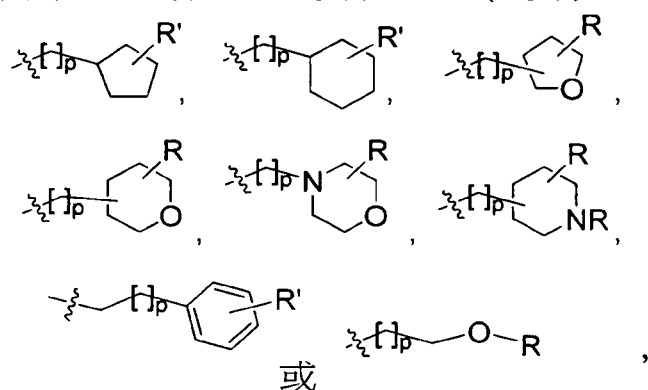


其中R在每次出現時獨立地為H或經取代或未經取代之 C_{1-4} 烷基；R'在每次出現時獨立地為經取代或未經取代之 C_{1-4} 烷基、鹵素、氰基、-OR或- NR_2 ；m係0至3；且n係0至3。

在式(I)化合物之某些實施例中， R^2 係H、經取代或未經取代之 C_{1-8} 烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之 C_{1-4} 烷基-雜環基、經取代或未經取代之 C_{1-4} 烷基-芳

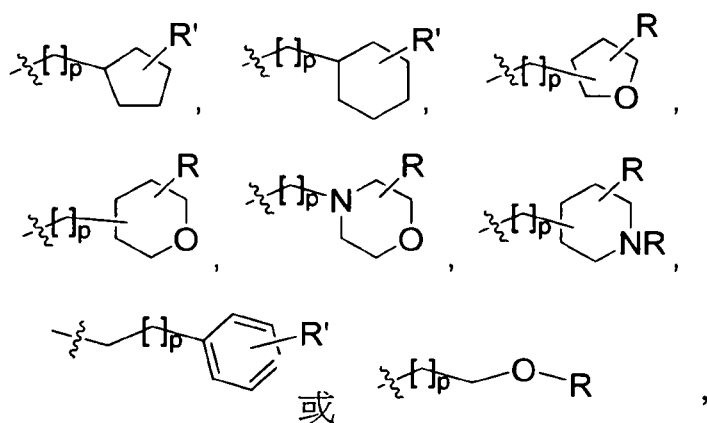
基或經取代或未經取代之 C_{1-4} 烷基-環烷基。例如， R^2 係H、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、環戊基、環己基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、(C_{1-4} 烷基)-苯基、(C_{1-4} 烷基)-環丙基、(C_{1-4} 烷基)-環丁基、(C_{1-4} 烷基)-環戊基、(C_{1-4} 烷基)-環己基、(C_{1-4} 烷基)-吡咯啉基、(C_{1-4} 烷基)-哌啉基、(C_{1-4} 烷基)-哌嗪基、(C_{1-4} 烷基)-嗎啉基、(C_{1-4} 烷基)-四氫呋喃基或(C_{1-4} 烷基)-四氫哌喃基，其等各視需要經取代。

在其他實施例中， R^2 係H、 C_{1-4} 烷基、(C_{1-4} 烷基)(OR)、



其中R在每次出現時獨立地為H或經取代或未經取代之 C_{1-4} 烷基(例如，甲基)； R' 在每次出現時獨立地為、-OR、氰基或經取代或未經取代之 C_{1-4} 烷基(例如，甲基)；且p係0至3。

在式(I)化合物之其他實施例中， R^2 係H、 C_{1-4} 烷基、(C_{1-4} 烷基)(OR)、



其中R在每次出現時獨立地為H或經取代或未經取代之 C_{1-2} 烷基；

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

在式(I)化合物之其他實施例中，R³係H。

在文中所述之某些該等實施例中，R¹係經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基。例如，R¹係苯基、吡啶基、嘧啶基、苯并咪唑基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、吲唑基、吲哚基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶、吡啶基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶基或吡唑基，其等各視需要經取代。在某些實施例中，R¹係經一或多個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代之苯基：經取代或未經取代之C₁₋₈烷基、經取代或未經取代之雜環基、胺基羰基、鹵素、氰基、羧烷基及羧基。在其他實施例中，R¹係經一或多個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代之吡啶基：C₁₋₈烷基、經取代或未經取代之雜環基、鹵素、胺基羰基、氰基、羧烷基、-OR及-NR₂，其中各R係獨立地為H或經取代或未經取代之C₁₋₄烷基。在其他實施例中，R¹係視需要經一或多個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代之1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基或苯并咪唑基：經取代或未經取代之C₁₋₈烷基及-NR₂，其中R係獨立地為H或經取代或未經取代之C₁₋₄烷基。

在某些實施例中，式(I)化合物具有文中所列之R¹基團及文中所列之R²基團。

在式(I)化合物之某些實施例中，該化合物抑制TOR激酶。在式(I)化合物之其他實施例中，該化合物抑制DNA-PK。在式(I)化合物之某些實施例中，該化合物抑制TOR激酶及DNA-PK。

在式(I)化合物之某些實施例中，10 μM濃度之該化合物抑制mTOR激酶、DNA-PK、PI3K或其組合達至少約50%。可在任何適宜的分析系統中證明式(I)化合物為以上激酶之抑制劑。

代表性式(I)TOR激酶抑制劑包括表A中之化合物。

表A

7-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-((反式-4-甲氧基環己基)甲基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(順式-4-甲氧基環己基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-1-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-((順式-4-甲氧基環己基)甲基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

1-乙基-7-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-((順式-4-甲氧基環己基)甲基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(1H-苯并[d]咪唑-4-基)-1-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-((反式-4-甲氧基環己基)甲基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-((反式-4-羥基環己基)甲基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(順式-4-羥基環己基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(順式-4-羥基環己基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-3,4-

二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-乙基-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-((順式-4-羥基環己基)甲基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(1H-吡啶-4-基)-1-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-((反式-4-羥基環己基)甲基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-((順式-4-羥基環己基)甲基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(反式-4-羥基環己基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(反式-4-甲氧基環己基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-異丙基-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(反式-4-甲氧基環己基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(反式-4-羥基環己基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-5

3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-異丙基-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

1-乙基-7-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(2-羥基吡啶-4-基)-1-(2-(四氫-2H-嘧啶-4-基)乙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

1-異丙基-7-(4-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

5-(8-異丙基-7-側氧基-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲基吡啶醯胺；

7-(1H-吡啶-4-基)-1-(2-(四氫-2H-嘧啶-4-基)乙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(2-胺基嘧啶-5-基)-1-(2-(四氫-2H-嘧啶-4-基)乙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(2-胺基吡啶-4-基)-1-(2-(四氫-2H-嘧啶-4-基)乙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(6-(甲基胺基)吡啶-3-基)-1-(2-(四氫-2H-嘧啶-4-基)乙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(6-羥基吡啶-3-基)-1-(2-(四氫-2H-嘧啶-4-基)乙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(4-(1H-吡啶-3-基)苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(吡啶-3-基)-1-(2-(四氫-2H-嘧啶-4-基)乙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(1H-吡啶-4-基)-1-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-

2(1H)-酮；

7-(1H-吡啶-6-基)-1-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(嘧啶-5-基)-1-(2-(四氫-2H-嘧啶-4-基)乙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(6-甲氧基嘧啶-3-基)-1-(2-(四氫-2H-嘧啶-4-基)乙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

1-(2-甲氧基乙基)-7-(1H-吡咯并[2,3-b]嘧啶-5-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

1-乙基-7-(1H-吡咯并[2,3-b]嘧啶-5-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

1-乙基-7-(1H-吡啶-4-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(嘧啶-4-基)-1-(2-(四氫-2H-嘧啶-4-基)乙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(6-氨基嘧啶-3-基)-1-(2-(四氫-2H-嘧啶-4-基)乙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

1-甲基-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)嘧啶-3-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

2-(2-羥丙烷-2-基)-5-(8-(反式-4-甲氧基環己基)-7-側氧基-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2-基)嘧啶 1-氧化物；

4-甲基-5-(7-側氧基-8-((四氫-2H-嘧啶-4-基)甲基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2-基)嘧啶鹽胺；

5-(8-((順式-4-甲氧基環己基)甲基)-7-側氧基-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲基嘧啶鹽胺；

7-(1H-吡啶-4-基)-1-(2-(四氫-2H-嘧啶-4-基)乙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

1-(反式-4-甲氧基環己基)-7-(4-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡嘧并[2,3-b]吡嘧-2(1H)-酮；

3-((7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-2-側氧基-3,4-二氫吡嘧并[2,3-b]吡嘧-1(2H)-基)甲基)苯甲脒；

1-((反式-4-甲氧基環己基)甲基)-7-(4-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡嘧并[2,3-b]吡嘧-2(1H)-酮；

3-(7-側氧基-8-(2-(四氫-2H-嘧喃-4-基)乙基)-5,6,7,8-四氫吡嘧并[2,3-b]吡嘧-2-基)苯甲醯胺；

5-(8-((反式-4-甲氧基環己基)甲基)-7-側氧基-5,6,7,8-四氫吡嘧并[2,3-b]吡嘧-2-基)-4-甲基吡啶醯胺；

3-((7-(6-(2-羥丙烷-2-基)吡啶-3-基)-2-側氧基-3,4-二氫吡嘧并[2,3-b]吡嘧-1(2H)-基)甲基)苯甲脒；

7-(6-(2-羥丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-((1R,3R)-3-甲氧基環戊基)-3,4-二氫吡嘧并[2,3-b]吡嘧-2(1H)-酮；

7-(6-(2-羥丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-((1S,3R)-3-甲氧基環戊基)-3,4-二氫吡嘧并[2,3-b]吡嘧-2(1H)-酮；

7-(6-(2-羥丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-((1S,3S)-3-甲氧基環戊基)-3,4-二氫吡嘧并[2,3-b]吡嘧-2(1H)-酮；

7-(6-(2-羥丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-((1R,3S)-3-甲氧基環戊基)-3,4-二氫吡嘧并[2,3-b]吡嘧-2(1H)-酮；

7-(1H-吡啶-6-基)-1-(2-(四氫-2H-嘧喃-4-基)乙基)-3,4-二氫吡嘧并[2,3-b]吡嘧-2(1H)-酮；

7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(2-嗎啉基乙基)-3,4-二氫吡嘧并[2,3-b]吡嘧-2(1H)-酮；

1-(反式-4-羥基環己基)-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡嘧并[2,3-b]吡嘧-2(1H)-酮；

1-(順式-4-羥基環己基)-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡嘧并[2,3-b]吡嘧-2(1H)-酮；

7-(6-(2-羥丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-嗎啉基乙基)-3,4-二氫吡嘧并[2,3-b]吡嘧-2(1H)-酮；

1-異丙基-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡嘧并[2,3-b]吡嘧-2(1H)-酮；

7-(1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-1-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氫吡嘧并[2,3-b]吡嘧-2(1H)-酮；

1-((順式-4-甲氧基環己基)甲基)-7-(2-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡嘧并[2,3-b]吡嘧-2(1H)-酮；

1-(反式-4-羥基環己基)-7-(6-(2-羥丙烷-2-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡嘧并[2,3-b]吡嘧-2(1H)-酮；

1-(順式-4-羥基環己基)-7-(6-(2-羥丙烷-2-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡嘧并[2,3-b]吡嘧-2(1H)-酮；

4-(7-側氧基-8-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-5,6,7,8-四氫吡嘧并[2,3-b]吡嘧-2-基)苯甲醯胺；

7-(1H-吡啶-5-基)-1-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氫吡嘧并[2,3-b]吡嘧-2(1H)-酮；

7-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-1-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氫吡嘧并[2,3-b]吡嘧-2(1H)-酮；

7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-3,4-二氫吡嘧并[2,3-b]吡嘧-2(1H)-酮；

1-((1S,3R)-3-甲氧基環戊基)-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡嘧并[2,3-b]吡嘧-2(1H)-酮；

1-((1R,3R)-3-甲氧基環戊基)-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡嘧并[2,3-b]吡嘧-2(1H)-酮；

1-((1R,3S)-3-甲氧基環戊基)-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡嘧并[2,3-b]吡嘧-2(1H)-酮；

1-((1S,3S)-3-甲氧基環戊基)-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡嘧并[2,3-b]吡嘧-2(1H)-酮；

7-(1H-吡啶-5-基)-1-(2-(四氫-2H-嘧啶-4-基)乙基)-3,4-二氫吡嘧并[2,3-b]吡嘧-2(1H)-酮；

1-乙基-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡嘧并[2,3-b]吡嘧-2(1H)-酮；

7-(1H-吡啶-6-基)-1-(2-(四氫-2H-嘧啶-4-基)乙基)-3,4-二氫吡嘧并[2,3-b]吡嘧-2(1H)-酮；

7-(4-(2-羥丙烷-2-基)苯基)-1-(反式-4-甲氧基環己基)-3,4-二氫吡嘧并[2,3-b]吡嘧-2(1H)-酮；

7-(6-(2-羥丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-(四氫-2H-嘧啶-4-基)-3,4-二氫吡嘧并[2,3-b]吡嘧-2(1H)-酮；

1-((反式-4-甲氧基環己基)甲基)-7-(2-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡嘧并[2,3-b]吡嘧-2(1H)-酮；

7-(6-(2-羥丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-((順式-4-甲氧基環己基)甲基)-3,4-二氫吡嘧并[2,3-b]吡嘧-2(1H)-酮；

1-(2-甲氧基乙基)-7-(4-甲基-2-(甲基胺基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,4-二氫吡嘧并[2,3-b]吡嘧-2(1H)-酮；

7-(7-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-1-((四氫-2H-嘧啶-4-基)甲基)-3,4-二氫吡嘧并[2,3-b]吡嘧-2(1H)-酮；

7-(2-甲基-4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,4-二氫吡嘧并[2,3-b]吡嘧-2(1H)-酮；

1-(2-甲氧基乙基)-7-(4-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡嘧并[2,3-b]吡嘧-2(1H)-酮；

1-苄基-7-(2-甲基-4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(3-氟-4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(3-氟-4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(3-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

1-(反式-4-甲氧基環己基)-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(6-(2-羥丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-(反式-4-甲氧基環己基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(5-氟-2-甲基-4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(3-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

1-(2-甲氧基乙基)-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(6-(2-羥丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式-4-甲氧基環己基)甲基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

1-(環戊基甲基)-7-(6-(2-羥丙烷-2-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(4-(2-羥丙烷-2-基)苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

(S)-7-(6-(1-羥乙基)吡啶-3-基)-1-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

(R)-7-(6-(1-羥乙基)吡啶-3-基)-1-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氫吡嘧并[2,3-b]吡嘧-2(1H)-酮；

7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-3,4-二氫吡嘧并[2,3-b]吡嘧-2(1H)-酮；

7-(4-(2-羥丙烷-2-基)苯基)-1-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氫吡嘧并[2,3-b]吡嘧-2(1H)-酮；

7-(6-(2-羥丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-(4-(三氟甲基)苄基)-3,4-二氫吡嘧并[2,3-b]吡嘧-2(1H)-酮；

7-(6-(2-羥丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-(3-(三氟甲基)苄基)-3,4-二氫吡嘧并[2,3-b]吡嘧-2(1H)-酮；

7-(6-(2-羥丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氫吡嘧并[2,3-b]吡嘧-2(1H)-酮；

7-(4-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氫吡嘧并[2,3-b]吡嘧-2(1H)-酮；

7-(6-(2-羥丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氫吡嘧并[2,3-b]吡嘧-2(1H)-酮；

7-(6-(2-羥丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-3,4-二氫吡嘧并[2,3-b]吡嘧-2(1H)-酮；

7-(4-甲基-2-(甲基胺基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-3,4-二氫吡嘧并[2,3-b]吡嘧-2(1H)-酮；

7-(2-胺基-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-3,4-二氫吡嘧并[2,3-b]吡嘧-2(1H)-酮；

7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氫吡嘧并[2,3-b]吡嘧-2(1H)-酮；

(R)-7-(6-(2-羥丙烷-2-基)吡啶-3-基)-3-甲基-1-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氫吡嘧并[2,3-b]吡嘧-2(1H)-酮；

(S)-7-(6-(2-羥丙烷-2-基)吡啶-3-基)-3-甲基-1-(2-(四氫-2H-嘧喃-4-基)乙基)-3,4-二氫吡嘧并[2,3-b]吡嘧-2(1H)-酮；

7-(6-(2-羥丙烷-2-基)吡啶-3-基)-3,3-二甲基-1-(2-(四氫-2H-嘧喃-4-基)乙基)-3,4-二氫吡嘧并[2,3-b]吡嘧-2(1H)-酮；

7-(2-胺基-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-1-(2-(四氫-2H-嘧喃-4-基)乙基)-3,4-二氫吡嘧并[2,3-b]吡嘧-2(1H)-酮；

7-(6-(2-羥丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-(四氫-2H-嘧喃-4-基)乙基)-3,4-二氫吡嘧并[2,3-b]吡嘧-2(1H)-酮；

7-(2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(2-(四氫-2H-嘧喃-4-基)乙基)-3,4-二氫吡嘧并[2,3-b]吡嘧-2(1H)-酮；

7-(4-(1H-1,2,4-三唑-5-基)苯基)-1-(2-(四氫-2H-嘧喃-4-基)乙基)-3,4-二氫吡嘧并[2,3-b]吡嘧-2(1H)-酮；

1-(1-羥丙烷-2-基)-7-(2-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡嘧并[2,3-b]吡嘧-2(1H)-酮；及

1-(2-羥乙基)-7-(2-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡嘧并[2,3-b]吡嘧-2(1H)-酮，

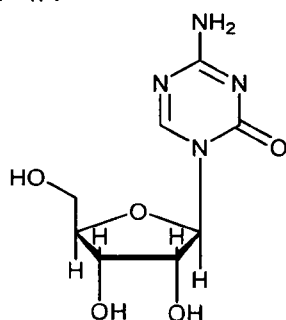
及其醫藥上可接受的鹽、籠形物、溶劑化物、立體異構體、互變異構體、代謝物、同位素異數體及前藥。

胞苷類似物

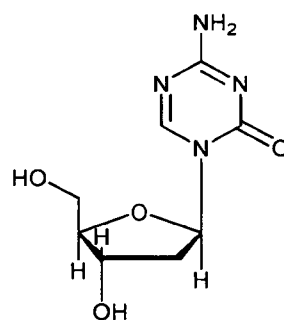
核苷類似物在臨床上已被用於治療病毒感染及某些癌症。大多數核苷類似物被分類為抗代謝物。在其等進入細胞後，核苷類似物係連續磷酸化形成核苷5'-單磷酸酯、二磷酸酯及三磷酸酯。

核苷類似物5-氮雜胞苷(亦稱為4-胺基-1-β-D-呋喃核糖基-1,3,5-三嗪-2(1H)-酮；全國服務中心(National Service Center)名稱爲NSC-102816；CAS登記號320-67-2；阿札胞苷(azacitidine)；Aza、AZA及5-AZA；且目前銷售名稱爲VIDAZA[®])及2'-去氧-5-氮雜胞苷(亦稱為5-_s

氮雜-2'-去氧胞苷、地西他濱(decitabine)、5-氮雜-CdR、Dac及DAC，且目前銷售名稱為DACOGEN®)係已被美國食品藥品管理局(U.S. Food and Drug Administration)批准用於治療骨髓發育不良症候群(MDS)之DNA甲基轉移酶(DNMT)抑制劑。阿札胞苷及地西他濱係胞苷類似物；此等胞苷類似物與其相關天然核苷之間的結構差異係胞嘧啶環之5-位置存在用於代替碳的氮。阿札胞苷可定義為具有分子式 $C_8H_{12}N_4O_5$ 、244.21公克/莫耳之分子量及如下文所示的結構。地西他濱可定義為具有分子式 $C_8H_{12}N_4O_4$ 、228.21公克/莫耳之分子量及如下文所示的結構。



阿札胞苷



地西他濱

5-氮雜胞苷或5-氮雜-2'-去氧胞苷在併入複製DNA中後可與DNA甲基轉移酶形成共價複合物。DNA甲基轉移酶係負責重新DNA甲基化及在複製DNA之子代DNA鏈中複製確定的甲基化模式。抑制DNA甲基轉移酶可導致DNA低甲基化，從而藉由參與正常細胞週期調控、分化及死亡之基因的再表現使形態上發育不良的未成熟細胞恢復正常功能。胞苷類似物之細胞毒性作用可導致不再回應於正常細胞生長控制機制之快速分裂細胞的死亡。與5-氮雜-2'-去氧胞苷不同，5-氮雜胞苷亦併入RNA中。阿札胞苷之細胞毒性作用可源於多種機制，包括抑制DNA、RNA及蛋白質合成；併入RNA及DNA中；及活化DNA損傷路徑。

5-氮雜胞苷及5-氮雜-2'-去氧胞苷已在臨床試驗中經受測試且在

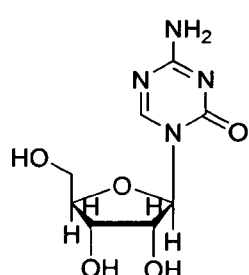
(例如)骨髓發育不良症候群(MDS)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、急性淋巴細胞性白血病(ALL)及非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)之治療中顯示顯著活性。參見(例如)Aparicio等人, *Curr. Opin. Invest. Drugs* 3(4): 627-33 (2002)。5-氮雜胞苷已接受過NCI發起的MDS治療試驗且已被批准用於治療MDS之所有FAB亞型。參見(例如)Kornblith等人, *J. Clin. Oncol.* 20(10): 2441-2452 (2002); Silverman等人, *J. Clin. Oncol.* 20(10): 2429-2440 (2002)。5-氮雜胞苷可藉由其細胞毒性活性及其DNA甲基轉移酶抑制作用減少轉化成AML, 從而改變MDS之自然進程。在第III期研究中, 皮下投與之5-氮雜胞苷在具有高風險MDS之個體中顯著延長生存時間及至轉化成AML或死亡之時間。參見(例如)P. Fenaux等人, *Lancet Oncol.*, 2009, 10(3):223-32; Silverman等人, *Blood* 106(11): Abstract 2526 (2005)。胞苷類似物類別之其他成員包括(例如): 1- β -D-呋喃阿糖基胞嘧啶(阿糖胞苷(Cytarabine)或ara-C)、假異胞苷(psi ICR)、5-氟-2'-去氧胞苷(FCdR)、2'-去氧-2',2'-二氟胞苷(吉西他濱(Gemcitabine))、5-氮雜-2'-去氧-2',2'-二氟胞苷、5-氮雜-2'-去氧-2'-氟胞苷、1- β -D-呋喃核糖基-2(1*H*)-嘧啶酮(澤布拉林(Zebularine))、2',3'-二去氧-5-氟-3'-硫雜胞苷(恩曲他濱(Emtriva))、2'-環胞苷(安西他濱(Ancitabine))、1- β -D-呋喃阿糖基-5-氮雜胞嘧啶(法扎拉濱(Fazarabine)或ara-AC)、6-氮雜胞苷(6-氮雜-CR)、5,6-二氫-5-氮雜胞苷(dH-氮雜-CR)、N⁴-戊氧羰基-5'-去氧-5-氟胞苷(卡培他濱(Capecitabine))、N⁴-十八烷基-阿糖胞苷及反油酸阿糖胞苷。

5-氮雜胞苷及某些其他胞苷類似物被批准皮下(SC)或靜脈內(IV)投與以用於治療某些增生性疾病。經口投與胞苷類似物對患者及醫生而言將更為理想及方便, 例如, 藉由消除可能伴隨SC投與發生之注射部位反應及/或允許提高患者順應性。然而, 由於化學不安定性、

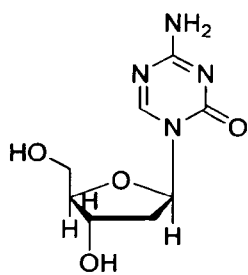
酶促不安定性及/或不良滲透性之組合，經口遞送胞苷類似物已顯得很困難。例如，胞苷類似物已被認為係酸不安定性及在酸性胃環境中不安定。開發胞苷類似物口服劑型之先前嘗試已要求藥物核心具有腸溶衣以保護活性醫藥成分(API)在胃中免受治療上不可接受的水解，以使得該藥物較佳在下胃腸道之特定區域(如小腸中的空腸)中經吸收。參見(例如)Sands等人，美國專利公開案第2004/0162263號(申請案號10/698,983)。此外，此項技術中所普遍接受的信念係水在調配期間導致胞苷類似物之不利水解降解，隨後影響API在劑型中的安定性。因此，為了胞苷類似物之預期經口遞送而塗覆於藥物核心上的塗層先前已受限於基於有機溶劑之系統以使API最少地曝露於水。

在某些實施例中，該胞苷類似物係5-氮雜胞苷。在其他實施例中，該胞苷類似物係5-氮雜-2'-去氧胞苷(地西他濱或5-氮雜-CdR)。在其他實施例中，該胞苷類似物係(例如)：1-β-D-呋喃阿糖基胞嘧啶(阿糖胞苷或ara-C)、假異胞苷(psi ICR)、5-氟-2'-去氧胞苷(FCdR)、2'-去氧-2',2'-二氟胞苷(吉西他濱)、5-氮雜-2'-去氧-2',2'-二氟胞苷、5-氮雜-2'-去氧-2'-氟胞苷、1-β-D-呋喃核糖基-2(1*H*)-嘧啶酮(澤布拉林)、2',3'-二去氧-5-氟-3'-硫雜胞苷(恩曲他濱)、2'-環胞苷(安西他濱)、1-β-D-呋喃阿糖基-5-氮雜胞嘧啶(法扎拉濱或ara-AC)、6-氮雜胞苷(6-氮雜-CR)、5,6-二氫-5-氮雜胞苷(dH-氮雜-CR)、N⁴-戊氧羰基-5'-去氧-5-氟胞苷(卡培他濱)、N⁴-十八烷基-阿糖胞苷、反油酸阿糖胞苷或其衍生物或相關類似物。

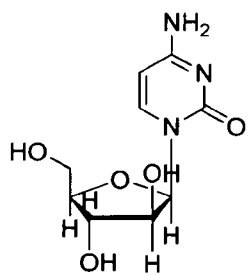
在某些實施例中，示例性胞苷類似物具有下文提供之結構：



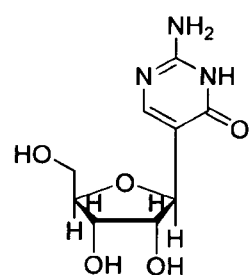
阿札胞苷



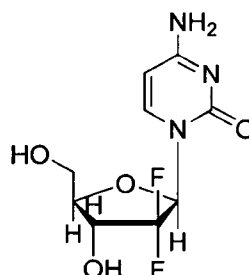
地西他濱



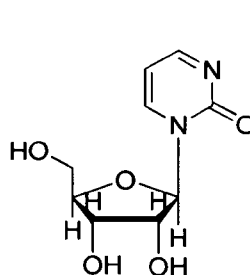
阿糖胞苷 (Ara-C)



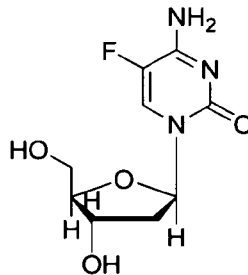
假異胞苷 (psi ICR)



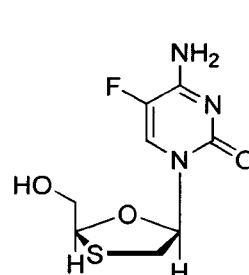
吉西他濱



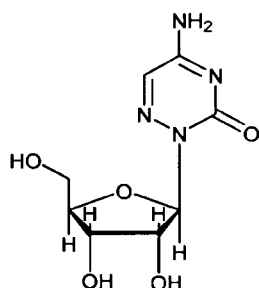
澤布拉林



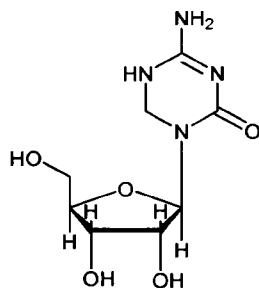
FCdR



恩曲他濱



6-氮雜胞苷



5,6-二氫-5-氮雜胞苷

TOR激酶抑制劑之製造方法

可藉由熟知的標準合成方法來獲得該等TOR激酶抑制劑，參見(例如)March, J. *Advanced Organic Chemistry: Reactions Mechanisms, and Structure*, 第4版, 1992。用於製備式(III)化合物及其中間物之起始材料係可購得或可使用已知合成方法及反應物由市售材料製得。

用於製備式(I)化合物之特定方法係揭示於2012年2月7日發佈之美國專利案第8,110,578號及2013年10月29日發佈之美國專利案第8,569,494號中，其等各以全文引用的方式併入本文中。

使用方法

本文提供治療或預防癌症之方法，其包括向癌症患者投與有效量之TOR激酶抑制劑及有效量之胞苷類似物。

在某些實施例中，該癌症係頭部、頸部、眼睛、口部、喉嚨、食管、支氣管、喉部、咽部、胸部、骨骼、肺部、結腸、直腸、胃部、前列腺、膀胱、子宮、子宮頸、乳房、卵巢、睪丸或其他生殖器官、皮膚、甲狀腺、血液、淋巴結、腎臟、肝臟、胰臟及腦部或中樞神經系統之癌症。

在其他實施例中，該癌症係實體瘤。在某些實施例中，該實體瘤係復發性或難治性實體瘤。

在一實施例中，該實體瘤係神經內分泌瘤。在某些實施例中，該神經內分泌瘤係腸源性神經內分泌瘤。在某些實施例中，該神經內分泌瘤係非胰源性。在某些實施例中，該神經內分泌瘤係非胰腸源性。在某些實施例中，該神經內分泌瘤具有未知原發來源。在某些實施例中，該神經內分泌瘤係產生症狀性內分泌的腫瘤或非功能性腫瘤。在某些實施例中，該神經內分泌瘤係局部不可切除的適度轉移性分化良好的低度(1級)或中度(2級)腫瘤。

在一實施例中，該癌症不為非小細胞肺癌(NSCLC)。

在一實施例中，該實體瘤不為非小細胞肺癌(NSCLC)。

在另一實施例中，該實體瘤係多形性膠質母細胞瘤(GBM)。

在另一實施例中，該實體瘤係肝細胞癌(HCC)。

在另一實施例中，該實體瘤係乳癌。在一實施例中，該乳癌係激素受體陽性。在一實施例中，該乳癌係雌激素受體陽性(ER+、ER+/Her2或ER+/Her2+)。在一實施例中，該乳癌係雌激素受體陰性(ER-/Her2+)。在一實施例中，該乳癌係三陰性(TN)(不表現對應於雌激素受體(ER)、孕激素受體(PR)之基因及/或蛋白質及不過度表現Her2/neu蛋白之乳癌)。

在另一實施例中，該實體瘤係結腸直腸癌(CRC)。

在另一實施例中，該實體瘤係唾液腺癌。

在另一實施例中，該實體瘤係胰臟癌。

在另一實施例中，該實體瘤係腺囊癌。

在另一實施例中，該實體瘤係腎上腺癌。

在另一實施例中，該實體瘤係食管癌、腎癌、平滑肌肉瘤或副神經節瘤。

在一實施例中，該實體瘤係晚期實體瘤。

在另一實施例中，該癌症係頭頸鱗狀細胞癌。

在另一實施例中，該癌症係E-26(ETS)過度表現型耐去勢性前列腺癌。

在另一實施例中，該癌症係E-26(ETS)過度表現型尤文氏(Ewings)肉瘤。

在其他實施例中，該癌症係血液腫瘤。

在其他實施例中，該癌症係多發性骨髓瘤。

在其他實施例中，該癌症係非霍奇金氏淋巴瘤。在某些實施例中，該非霍奇金氏淋巴瘤係瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、濾泡性淋巴瘤(FL)、急性骨髓性白血病(AML)、套細胞淋巴瘤(MCL)或ALK⁺退行性大細胞淋巴瘤。在一實施例中，該非霍奇金氏淋巴瘤係晚期實體非霍奇金氏淋巴瘤。在一實施例中，該非霍奇金氏淋巴瘤係瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)。

在其他實施例中，該癌症係與涉及mTOR、PI3K或Akt激酶及其突變體或同功異形體之路徑有關之癌症。在本文所提供之方法之範圍內的其他癌症包括彼等與以下激酶之路徑有關的癌症：PI3K α 、PI3K β 、PI3K δ 、KDR、GSK3 α 、GSK3 β 、ATM、ATX、ATR、cFMS及/或DNA-PK激酶及其突變體或同功異形體。在某些實施例中，與mTOR/PI3K/Akt路徑有關之癌症包括實體及血液腫瘤，例如：多發性骨髓瘤、套細胞淋巴瘤、瀰漫性大B細胞淋巴瘤、急性骨髓性淋

瘤、濾泡性淋巴瘤、慢性淋巴細胞性白血病；及實體瘤，例如：乳癌、肺癌、子宮內膜癌、卵巢癌、胃癌、子宮頸癌及前列腺癌；膠質母細胞瘤；腎癌；肝細胞癌；結腸癌；神經內分泌瘤；頭頸腫瘤；及肉瘤，如尤文氏肉瘤。

在其他實施例中，該癌症係骨髓發育不良症候群。在某些實施例中，該骨髓發育不良症候群亞型係難治性貧血(RA)或難治性貧血併有環形含鐵胚血球(若伴有嗜中性白血球減少症或血小板減少症或需要輸血)、難治性貧血併有過多母細胞(RAEB)、難治性貧血併有過多轉化中母細胞(RAEB-T)或慢性骨髓單核細胞白血病(CMMoL)。

在某些實施例中，本文提供用於在具有實體瘤之患者中實現完全反應、部分反應或穩定疾病之實體瘤反應評估標準(例如，RECIST 1.1)之方法，其包括向該患者投與有效量之TOR激酶抑制劑及胞苷類似物。在某些實施例中，本文提供用於在白血病患者中實現完全反應、部分反應或穩定疾病之由國家癌症研究所(National Cancer Institute)資助的慢性淋巴細胞性白血病工作組(NCI-WG CLL)反應定義之方法，其包括向該患者投與有效量之TOR激酶抑制劑及胞苷類似物。在某些實施例中，本文提供用於在前列腺癌患者中實現完全反應、部分反應或穩定疾病之前列腺癌工作組2(PCWG2)標準之方法，其包括向該患者投與有效量之TOR激酶抑制劑及胞苷類似物。在某些實施例中，本文提供用於在非霍奇金氏淋巴瘤患者中實現完全反應、部分反應或穩定疾病之非霍奇金氏淋巴瘤國際研討會標準(IWC)之方法，其包括向該患者投與有效量之TOR激酶抑制劑及胞苷類似物。在某些實施例中，本文提供用於在多發性骨髓瘤患者中實現完全反應、部分反應或穩定疾病之多發性骨髓瘤國際統一反應標準(IURC)之方法，其包括向該患者投與有效量之TOR激酶抑制劑及胞苷類似物。在某些實施例中，本文提供用於在多形性膠質母細胞瘤患者中實現完全

反應、部分反應或穩定疾病之神經腫瘤反應評估(RANO)工作組多形性膠質母細胞瘤之方法，其包括向該患者投與有效量之TOR激酶抑制劑及胞苷類似物。

在某些實施例中，本文提供用於提高癌症患者之無腫瘤進展生存期之方法，其包括向該患者投與有效量之TOR激酶抑制劑及有效量之胞苷類似物。

在一實施例中，本文提供用於預防或延遲患者之漸進性疾病之實體瘤反應評估標準(例如，RECIST 1.1)之方法，其包括向癌症患者投與有效量之TOR激酶抑制劑及有效量之胞苷類似物。在一實施例中，漸進性疾病之預防或延遲係以目標病灶總體尺寸與治療前相比改變(例如)-30%至+20%為特徵或由此實現。在另一實施例中，目標病灶之尺寸變化係相比於治療前總體尺寸減小大於30%，例如，目標病灶尺寸減小大於50%。在另一實施例中，該預防係以相比於治療前非目標病灶之尺寸減小或進展延遲為特徵或由此實現。在一實施例中，該預防係由相比於治療前目標病灶之數量減少而實現或以此為特徵。在另一實施例中，該預防係由相比於治療前非目標病灶之數量或品質降低而實現或以此為特徵。在一實施例中，該預防係由相比於治療前目標病灶之缺少或消失而實現或以此為特徵。在另一實施例中，該預防係由相比於治療前非目標病灶之缺少或消失而實現或以此為特徵。在另一實施例中，該預防係由相比於治療前防止新病灶出現而實現或以此為特徵。在又一實施例中，該預防係由相比於治療前防止疾病進展之臨床徵兆或症狀(例如，癌症相關性惡病質或疼痛增加)出現而實現或以此為特徵。

在某些實施例中，本文提供相比於治療前減小患者之目標病灶尺寸之方法，其包括向癌症患者投與有效量之TOR激酶抑制劑及有效量之胞苷類似物。

在某些實施例中，本文提供相比於治療前減小患者之非目標病灶尺寸之方法，其包括向癌症患者投與有效量之TOR激酶抑制劑及有效量之胞苷類似物。

在某些實施例中，本文提供相比於治療前減少患者之目標病灶數量之方法，其包括向癌症患者投與有效量之TOR激酶抑制劑及有效量之胞苷類似物。

在某些實施例中，本文提供相比於治療前減少患者之非目標病灶數量之方法，其包括向癌症患者投與有效量之TOR激酶抑制劑及有效量之胞苷類似物。

在某些實施例中，本文提供使患者之所有目標病灶消失之方法，其包括向癌症患者投與有效量之TOR激酶抑制劑及有效量之胞苷類似物。

在某些實施例中，本文提供使患者之所有非目標病灶消失之方法，其包括向癌症患者投與有效量之TOR激酶抑制劑及有效量之胞苷類似物。

在某些實施例中，本文提供治療癌症之方法，該等方法包括向癌症患者投與有效量之TOR激酶抑制劑及有效量之胞苷類似物，其中該治療產生藉由實體瘤反應評估標準(例如，RECIST 1.1)所測定之完全反應、部分反應或穩定疾病。

在某些實施例中，本文提供治療癌症之方法，該等方法包括向癌症患者投與有效量之TOR激酶抑制劑及有效量之胞苷類似物，其中該治療相比於治療前減小目標病灶尺寸、減小非目標病灶尺寸及/或不產生新目標及/或非目標病灶。

在某些實施例中，本文提供治療癌症之方法，該等方法包括向癌症患者投與有效量之TOR激酶抑制劑及有效量之胞苷類似物，其中該治療預防或延遲臨床進展(例如，癌症相關性惡病質或疼痛增加)。

在某些實施例中，本文提供治療癌症之方法，該等方法包括向癌症患者投與有效量之TOR激酶抑制劑及有效量之胞苷類似物，其中該治療尤其產生以下結果中之一或多者：抑制疾病進展、抑制腫瘤生長、減少原發性腫瘤、減輕腫瘤相關症狀、抑制腫瘤分泌因子(包括腫瘤分泌激素，如彼等導致類癌症候群者)、延遲原發性或繼發性腫瘤之出現、減緩原發性或繼發性腫瘤之發展、減少原發性或繼發性腫瘤之發生、減緩疾病之繼發效應或降低其嚴重度、腫瘤生長停止及腫瘤消退、疾病進展時間(TTP)增加、無進展生存期(PFS)增加及/或總生存期(OS)增加。

在某些實施例中，該TOR激酶抑制劑係文中所述之化合物。在一實施例中，該TOR激酶抑制劑係式(I)化合物。在一實施例中，該TOR激酶抑制劑係表A中之化合物。在一實施例中，該TOR激酶抑制劑係化合物1(文中所述之分子式為 $C_{21}H_{27}N_5O_3$ 之TOR激酶抑制劑)。在一實施例中，該TOR激酶抑制劑係化合物2(文中所述之分子式為 $C_{16}H_{16}N_8O$ 之TOR激酶抑制劑)。在一實施例中，該TOR激酶抑制劑係化合物3(文中所述之分子式為 $C_{21}H_{24}N_8O_2$ 之TOR激酶抑制劑)。在一實施例中，該TOR激酶抑制劑係化合物4(文中所述之分子式為 $C_{20}H_{25}N_5O_3$ 之TOR激酶抑制劑)。在一實施例中，化合物1係7-(6-(2-羥丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-((1*r*,4*r*)-4-甲氧基環己基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮，其另外命名為7-(6-(2-羥丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基環己基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮或7-(6-(2-羥丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-((1*R**,4*R**)-4-甲氧基環己基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮。在另一實施例中，化合物2係1-乙基-7-(2-甲基-6-(1*H*-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮或其互變異構體，例如，1-乙基-7-(2-甲基-6-(4*H*-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮或1-乙基-7-(2-甲

基-6-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡嘧并[2,3-b]吡嘧-2(1H)-酮。在另一實施例中，化合物3係7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(2-(四氫-2H-嘧喃-4-基)乙基)-3,4-二氫吡嘧并[2,3-b]吡嘧-2(1H)-酮。在另一實施例中，化合物4係1-((反式)-4-羥基環己基)-7-(6-(2-羥丙烷-2-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡嘧并[2,3-b]吡嘧-2(1H)-酮，其另外命名為1-((1r,4r)-4-羥基環己基)-7-(6-(2-羥丙烷-2-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡嘧并[2,3-b]吡嘧-2(1H)-酮。在一實施例中，化合物4係化合物1之代謝物。

與胞苷類似物組合投與之TOR激酶抑制劑可進一步與放射療法或外科手術組合。在某些實施例中，TOR激酶抑制劑係與胞苷類似物組合投與至正在接受放射療法、先前已接受放射療法或將要接受放射療法之患者。在某些實施例中，TOR激酶抑制劑係與胞苷類似物組合投與至已接受過外科手術(如腫瘤切除手術)之患者。

本文另外提供用於治療先前已接受過癌症治療之患者及彼等先前未經過治療者之方法。本文另外提供用於治療已接受過外科手術以試圖治療癌症之患者及彼等未接受過外科手術者之方法。由於癌症患者具有異質臨床表現及不同臨床結果，因此給予患者之治療可根據其預後而變化。熟練的臨床醫師將能夠在無需過度實驗下容易地確定可有效用於治療個別癌症患者之特定第二藥劑、外科手術之類型及非藥物型標準療法之類型。

在某些實施例中，TOR激酶抑制劑係連同胞苷類似物以循環方式投與至患者。循環療法包括投與活性劑達一段時間，然後停止一段時間，及重複此連續投與。循環療法可減少抗性的發展、避免或減少副作用及/或提高治療效力。

在一實施例中，TOR激酶抑制劑係與胞苷類似物每日以單劑量或分劑量組合投與並持續約3天、約5天、約1週、約2週、約3週、約4週

(例如，28天)、約5週、約6週、約7週、約8週、約10週、約15週或約20週，然後停止約1天至約10週。在一實施例中，文中所提供之方法涵蓋約1週、約2週、約3週、約4週、約5週、約6週、約8週、約10週、約15週或約20週之循環治療。在某些實施例中，TOR激酶抑制劑係與胞苷類似物以單劑量或分劑量組合投與約3天、約5天、約1週、約2週、約3週、約4週(例如，28天)、約5週或約6週，且停止約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、29或30天。在某些實施例中，停止期1天。在某些實施例中，停止期係3天。在某些實施例中，停止期係7天。在某些實施例中，停止期係14天。在某些實施例中，停止期係28天。給藥循環之頻率、數量及長度可增加或減小。

在一實施例中，文中所提供之方法包括：i)向個體投與第一日劑量之TOR激酶抑制劑及胞苷類似物；ii)視需要停藥至少1天之時間，其間不向該個體投與胞苷類似物；iii)向該個體投與第二劑量之TOR激酶抑制劑及胞苷類似物；及iv)重複步驟ii)至iii)複數次。

在一實施例中，文中所提供之方法包括在第1天向個體投與一劑胞苷類似物，之後在第2天及後續的天數中向該個體投與TOR激酶抑制劑及胞苷類似物。

在某些實施例中，TOR激酶抑制劑與胞苷類似物之組合係連續投與約1至約52週。在某些實施例中，TOR激酶抑制劑與胞苷類似物之組合係連續投與約0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12個月。在某些實施例中，TOR激酶抑制劑與胞苷類似物之組合係連續投與約7、約14、約21、約28、約35、約42、約84或約112天。

在某些實施例中，當TOR激酶抑制劑係與胞苷類似物組合投與時，該TOR激酶抑制劑係連續投與28天，而胞苷類似物係連續投與21天，然後7天不投與胞苷類似物。在一實施例中，在28天的週期中，

在第1天單獨投與胞苷類似物，在第2至21天組合投與胞苷類似物及TOR激酶抑制劑，且在第22至28天單獨投與TOR激酶抑制劑。在某些該等實施例中，從第2週期開始，在第1天投與胞苷類似物及TOR激酶抑制劑，胞苷類似物係連續投與直至第21天，而TOR激酶抑制劑係連續投與直至第28天。上述28天的週期可視需要長久持續，例如持續1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12個月或更久。

在某些實施例中，當TOR激酶抑制劑係與胞苷類似物在28天週期中組合投與時，在第1至7天單獨投與胞苷類似物，且在第8至28天單獨投與TOR激酶抑制劑。該等28天的週期可視需要長久持續，例如持續1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12個月或更久。

在某些實施例中，當TOR激酶抑制劑係與胞苷類似物在28天週期中組合投與時，在第1至7天組合投與胞苷類似物及TOR激酶抑制劑，且在第8至28天單獨投與TOR激酶抑制劑。該等28天的週期可視需要長久持續，例如持續1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12個月或更久。

在某些實施例中，胞苷類似物與TOR激酶抑制劑係使用包括投與約200 mg胞苷類似物一次/天達7或更多天及約2.5 mg至約50 mg(例如約2.5 mg、約10 mg、約15 mg、約16 mg、約20 mg、約30 mg或約45 mg)TOR激酶抑制劑一次/天之治療週期組合投與。在某些實施例中，包含胞苷類似物之調配物係使用包括投與約200 mg胞苷類似物兩次/天達7或更多天及約2.5 mg至約50 mg(例如約2.5 mg、約10 mg、約15 mg、約16 mg、約20 mg、約30 mg或約45 mg)TOR激酶抑制劑一次/天之治療週期來投與。在某些實施例中，包含胞苷類似物之調配物係使用包括投與約200 mg胞苷類似物一次/天達14或更多天及約2.5 mg至約50 mg(例如約2.5 mg、約10 mg、約15 mg、約16 mg、約20 mg、約30 mg或約45 mg)TOR激酶抑制劑一次/天之治療週期來投與。在某些

實施例中，包含胞苷類似物之調配物係使用包括投與約200 mg胞苷類似物兩次/天達14或更多天及約2.5 mg至約50 mg(例如約2.5 mg、約10 mg、約15 mg、約16 mg、約20 mg、約30 mg或約45 mg)TOR激酶抑制劑一次/天之治療週期來投與。在某些實施例中，包含胞苷類似物之調配物係使用包括投與約200 mg胞苷類似物一次/天達21或更多天及約2.5 mg至約50 mg(例如約2.5 mg、約10 mg、約15 mg、約16 mg、約20 mg、約30 mg或約45 mg)TOR激酶抑制劑一次/天之治療週期來投與。在某些實施例中，包含胞苷類似物之調配物係使用包括投與約200 mg胞苷類似物兩次/天達21或更多天及約2.5 mg至約50 mg(例如約2.5 mg、約10 mg、約15 mg、約16 mg、約20 mg、約30 mg或約45 mg)TOR激酶抑制劑一次/天之治療週期來投與。在某些實施例中，包含胞苷類似物之調配物係使用包括投與約200 mg胞苷類似物三次/天達7或更多天及約2.5 mg至約50 mg(例如約2.5 mg、約10 mg、約15 mg、約16 mg、約20 mg、約30 mg或約45 mg)TOR激酶抑制劑一次/天之治療週期來投與。在某些實施例中，包含胞苷類似物之調配物係使用包括投與約200 mg胞苷類似物三次/天達14或更多天及約2.5 mg至約50 mg(例如約2.5 mg、約10 mg、約15 mg、約16 mg、約20 mg、約30 mg或約45 mg)TOR激酶抑制劑一次/天之治療週期來投與。在某些實施例中，包含胞苷類似物之調配物係使用包括投與約300 mg胞苷類似物一次/天達7或更多天及約2.5 mg至約50 mg(例如約2.5 mg、約10 mg、約15 mg、約16 mg、約20 mg、約30 mg或約45 mg)TOR激酶抑制劑一次/天之治療週期來投與。在某些實施例中，包含胞苷類似物之調配物係使用包括投與約300 mg胞苷類似物兩次/天達7或更多天及約2.5 mg至約50 mg(例如約2.5 mg、約10 mg、約15 mg、約16 mg、約20 mg、約30 mg或約45 mg)TOR激酶抑制劑一次/天之治療週期來投與。在某些實施例中，包含胞苷類似物之調配物係使用包括投與約

300 mg胞苷類似物一次/天達14或更多天及約2.5 mg至約50 mg(例如約2.5 mg、約10 mg、約15 mg、約16 mg、約20 mg、約30 mg或約45 mg)TOR激酶抑制劑一次/天之治療週期來投與。在某些實施例中，包含胞苷類似物之調配物係使用包括投與約300 mg胞苷類似物兩次/天達14或更多天及約2.5 mg至約50 mg(例如約2.5 mg、約10 mg、約15 mg、約16 mg、約20 mg、約30 mg或約45 mg)TOR激酶抑制劑一次/天之治療週期來投與。在某些實施例中，包含胞苷類似物之調配物係使用包括投與約300 mg胞苷類似物一次/天達21或更多天及約2.5 mg至約50 mg(例如約2.5 mg、約10 mg、約15 mg、約16 mg、約20 mg、約30 mg或約45 mg)TOR激酶抑制劑一次/天之治療週期來投與。在某些實施例中，包含胞苷類似物之調配物係使用包括投與約300 mg胞苷類似物兩次/天達21或更多天及約2.5 mg至約50 mg(例如約2.5 mg、約10 mg、約15 mg、約16 mg、約20 mg、約30 mg或約45 mg)TOR激酶抑制劑一次/天之治療週期來投與。在某些實施例中，包含胞苷類似物之調配物係使用包括投與約300 mg胞苷類似物三次/天達7或更多天及約2.5 mg至約50 mg(例如約2.5 mg、約10 mg、約15 mg、約16 mg、約20 mg、約30 mg或約45 mg)TOR激酶抑制劑一次/天之治療週期來投與。在某些實施例中，包含胞苷類似物之調配物係使用包括投與約300 mg胞苷類似物三次/天達14或更多天及約2.5 mg至約50 mg(例如約2.5 mg、約10 mg、約15 mg、約16 mg、約20 mg、約30 mg或約45 mg)TOR激酶抑制劑一次/天之治療週期來投與。在某些實施例中，本文所提供之方法包括利用本文所提供之一或多種週期投與包含胞苷類似物及TOR激酶抑制劑之調配物及重複該等週期中之一或多者達(例如)約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或大於12個月之時間。TOR激酶抑制劑及胞苷類似物可各自獨立地每天投與一次(QD)、兩次(BD)或三次(TID)。

在某些實施例中，當TOR激酶抑制劑係與胞苷類似物組合投與時，該TOR激酶抑制劑之投與量係約2.5 mg至約50 mg/天(例如約2.5 mg、約10 mg、約15 mg、約20 mg、約30 mg或約45 mg/天)且胞苷類似物之投與量係約50 mg/m²/天至約2,000 mg/m²/天(例如約50 mg/m²/天、約75 mg/m²/天、約100 mg/m²/天、約120 mg/m²/天、約140 mg/m²/天、約150 mg/m²/天、約180 mg/m²/天、約200 mg/m²/天、約220 mg/m²/天、約240 mg/m²/天、約250 mg/m²/天、約260 mg/m²/天、約280 mg/m²/天、約300 mg/m²/天、約320 mg/m²/天、約350 mg/m²/天、約380 mg/m²/天、約400 mg/m²/天、約450 mg/m²/天或約500 mg/m²/天)。在某些實施例中，約2.5 mg/天TOR激酶抑制劑係與約75 mg/m²/天或約100 mg/m²/天胞苷類似物組合投與。在某些實施例中，約10 mg/天TOR激酶抑制劑係與約75 mg/m²/天或約100 mg/m²/天胞苷類似物組合投與。在某些實施例中，約15 mg/天TOR激酶抑制劑係與約75 mg/m²/天或約100 mg/m²/天胞苷類似物組合投與。在某些實施例中，約20 mg/天TOR激酶抑制劑係與約75 mg/m²/天或約100 mg/m²/天胞苷類似物組合投與。在某些實施例中，約30 mg/天TOR激酶抑制劑係與約75 mg/m²/天或約100 mg/m²/天胞苷類似物組合投與。在某些實施例中，約45 mg/天TOR激酶抑制劑係與約75 mg/m²/天或約100 mg/m²/天胞苷類似物組合投與。

在某些實施例中，當TOR激酶抑制劑係與胞苷類似物組合投與時，該TOR激酶抑制劑之投與量係約2.5 mg至約50 mg/天(例如約2.5 mg、約10 mg、約15 mg、約16 mg、約20 mg、約30 mg或約45 mg/天)且胞苷類似物之投與量係約50 mg至約1000 mg/天(例如約50 mg、約60 mg、約70 mg、約80 mg、約90 mg、約100 mg、約120 mg、約140 mg、約150 mg、約160 mg、約180 mg、約200 mg、約220 mg、約240 mg、約250 mg、約260 mg、約280 mg、約300 mg、約320 mg、約340

mg、約350 mg、約360 mg、約380 mg、約400 mg、約420 mg、約450 mg、約480 mg、約500 mg、約600 mg、約700 mg、約800 mg、約900 mg或約1,000 mg/天)。在某些實施例中，約2.5 mg/天TOR激酶抑制劑係與約200 mg或約300 mg/天胞苷類似物組合投與。在某些實施例中，約10 mg/天TOR激酶抑制劑係與約200 mg或約300 mg/天胞苷類似物組合投與。在某些實施例中，約15 mg/天TOR激酶抑制劑係與約200 mg或約300 mg/天胞苷類似物組合投與。在某些實施例中，約16 mg/天TOR激酶抑制劑係與約200 mg或約300 mg/天胞苷類似物組合投與。在某些實施例中，約20 mg/天TOR激酶抑制劑係與約200 mg或約300 mg/天胞苷類似物組合投與。在某些實施例中，約30 mg/天TOR激酶抑制劑係與約200 mg或約300 mg/天胞苷類似物組合投與。在某些實施例中，約45 mg/天TOR激酶抑制劑係與約200 mg或約300 mg/天胞苷類似物組合投與。

在某些實施例中，當TOR激酶抑制劑與胞苷類似物組合投與時，該TOR激酶抑制劑:胞苷類似物比係約1:1至約1:30。在某些實施例中，當TOR激酶抑制劑與胞苷類似物組合投與時，該TOR激酶抑制劑:胞苷類似物比係小於約1:1、小於約1:10或小於約1:30。在某些實施例中，當TOR激酶抑制劑與胞苷類似物組合投與時，該TOR激酶抑制劑:胞苷類似物比係約1:1、約1:10或約1:30。

在某些實施例中，當TOR激酶抑制劑係與胞苷類似物組合投與時，胞苷類似物之投與量可介於(例如)約50 mg/m²/天至約2,000 mg/m²/天之間、約100 mg/m²/天至約1,000 mg/m²/天之間、約50 mg/m²/天至約200 mg/m²/天之間、約50 mg/m²/天至約100 mg/m²/天之間、約100 mg/m²/天至約500 mg/m²/天之間或120 mg/m²/天至約250 mg/m²/天之間。在某些實施例中，特定劑量係(例如)約50 mg/m²/天、約75 mg/m²/天、約100 mg/m²/天、約120 mg/m²/天、約140

mg/m²/天、約150 mg/m²/天、約180 mg/m²/天、約200 mg/m²/天、約220 mg/m²/天、約240 mg/m²/天、約250 mg/m²/天、約260 mg/m²/天、約280 mg/m²/天、約300 mg/m²/天、約320 mg/m²/天、約350 mg/m²/天、約380 mg/m²/天、約400 mg/m²/天、約450 mg/m²/天或約500 mg/m²/天。在某些實施例中，特定劑量係(例如)至多約100 mg/m²/天、至多約120 mg/m²/天、至多約140 mg/m²/天、至多約150 mg/m²/天、至多約180 mg/m²/天、至多約200 mg/m²/天、至多約220 mg/m²/天、至多約240 mg/m²/天、至多約250 mg/m²/天、至多約260 mg/m²/天、至多約280 mg/m²/天、至多約300 mg/m²/天、至多約320 mg/m²/天、至多約350 mg/m²/天、至多約380 mg/m²/天、至多約400 mg/m²/天、至多約450 mg/m²/天、至多約500 mg/m²/天、至多約750 mg/m²/天或至多約1000 mg/m²/天。

在某些實施例中，當TOR激酶抑制劑係與胞苷類似物組合投與時，胞苷類似物之投與量可介於(例如)約5 mg/天至約2,000 mg/天之間、約10 mg/天至約2,000 mg/天之間、約20 mg/天至約2,000 mg/天之間、約50 mg/天至約1,000 mg/天之間、約100 mg/天至約600 mg/天之間、約100 mg/天至約500 mg/天之間、約150 mg/天至約500 mg/天之間、約250 mg/天至約350 mg/天之間或約150 mg/天至約250 mg/天之間。在某些實施例中，特定劑量係(例如)約10 mg/天、約20 mg/天、約50 mg/天、約75 mg/天、約100 mg/天、約120 mg/天、約150 mg/天、約180 mg/天、約200 mg/天、約240 mg/天、約250 mg/天、約280 mg/天、約300 mg/天、約320 mg/天、約350 mg/天、約360 mg/天、約400 mg/天、約450 mg/天、約500 mg/天、約600 mg/天、約700 mg/天、約800 mg/天、約900 mg/天、約1,000 mg/天、約1,200 mg/天或約1,500 mg/天。在某些實施例中，特定劑量係(例如)至多約10 mg/天、至多約20 mg/天、至多約50 mg/天、至多約75 mg/天、至多約100 mg/

天、至多約120 mg/天、至多約150 mg/天、至多約200 mg/天、至多約250 mg/天、至多約300 mg/天、至多約350 mg/天、至多約400 mg/天、至多約450 mg/天、至多約500 mg/天、至多約600 mg/天、至多約700 mg/天、至多約800 mg/天、至多約900 mg/天、至多約1,000 mg/天、至多約1,200 mg/天或至多約1,500 mg/天。

醫藥組合物及投與途徑

本文提供包含有效量之TOR激酶抑制劑及有效量之胞苷類似物的組合物；及包含有效量之TOR激酶抑制劑及胞苷類似物及醫藥上可接受的載劑或媒劑的組合物。

在某些實施例中，文中所述之醫藥組合物係適用於經口、非經腸、經黏膜、經皮或局部投與。

該等組合物可以習知製劑形式(如膠囊、微膠囊、錠劑、粒劑、粉劑、片劑、丸劑、栓劑、注射液、懸浮液及糖漿)經口或非經腸投與至患者。適宜的調配物可藉由常用方法利用習知的有機或無機添加劑來製備，例如：賦形劑(例如，蔗糖、澱粉、甘露醇、山梨糖醇、乳糖、葡萄糖、纖維素、滑石、磷酸鈣或碳酸鈣)、黏合劑(例如，纖維素、甲基纖維素、羥甲基纖維素、聚丙基吡咯啉酮、聚乙基吡咯啉酮、明膠、阿拉伯膠、聚乙二醇、蔗糖或澱粉)、崩解劑(例如，澱粉、羧甲基纖維素、羥丙基澱粉、低取代度羥丙基纖維素、碳酸氫鈉、硫酸鈣或檸檬酸鈣)、潤滑劑(例如，硬脂酸鎂、輕質無水矽酸、滑石或月桂基硫酸鈉)、調味劑(例如，檸檬酸、薄荷醇、甘胺酸或橘子粉)、防腐劑(例如，苯甲酸鈉、亞硫酸氫鈉、對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯)、安定劑(例如，檸檬酸、檸檬酸鈉或乙酸)、懸浮劑(例如，甲基纖維素、聚乙基吡咯啉酮或硬脂酸鋁)、分散劑(例如，羥丙基甲基纖維素)、稀釋劑(例如，水)及基質蠟(例如，可可油、白礦脂或聚乙二醇)。該醫藥組合物中之有效量之TOR激酶抑制

劑可係將實現所需效果之含量；例如，在用於經口及非經腸投與之單位劑量中為約0.005 mg/kg患者體重至約10 mg/kg患者體重。

欲投與至患者之TOR激酶抑制劑的劑量及胞苷類似物之劑量可相當廣泛地變化且可依從醫療保健從業者之判斷。通常，該等TOR激酶抑制劑及胞苷類似物可每天投與至患者一至四次，劑量為約0.005 mg/kg患者體重至約10 mg/kg患者體重，但上述劑量可根據患者之年齡、體重及醫療狀況及投與類型適當地變化。在一實施例中，該劑量係約0.01 mg/kg患者體重至約5 mg/kg患者體重、約0.05 mg/kg患者體重至約1 mg/kg患者體重、約0.1 mg/kg患者體重至約0.75 mg/kg患者體重或約0.25 mg/kg患者體重至約0.5 mg/kg患者體重。在一實施例中，每天給藥一次。在任何特定情況下，該TOR激酶抑制劑的投與量將取決於諸如活性組分溶解度、所用調配物及投與途徑之因素。

在另一實施例中，本文提供單位劑量調配物，其包含約1 mg至約2000 mg、約1 mg至約200 mg、約35 mg至約1400 mg、約125 mg至約1000 mg、約250 mg至約1000 mg、約500 mg至約1000 mg、約1 mg至約30 mg、約1 mg至約25 mg或約2.5 mg至約20 mg TOR激酶抑制劑(單獨或與胞苷類似物組合)。在另一實施例中，本文提供單位劑量調配物，其包含1 mg、2.5 mg、5 mg、約7.5 mg、8 mg、10 mg、15 mg、20 mg、30 mg、35 mg、45 mg、50 mg、70 mg、100 mg、125 mg、140 mg、175 mg、200 mg、250 mg、280 mg、350 mg、500 mg、560 mg、700 mg、750 mg、1000 mg或1400 mg TOR激酶抑制劑(單獨或與胞苷類似物組合)。在另一實施例中，本文提供單位劑量調配物，其包含約2.5 mg、約10 mg、約15 mg、約20 mg、約30 mg或約45 mg TOR激酶抑制劑(單獨或與胞苷類似物組合)。在一特定實施例中，本文提供單位劑量調配物，其包含約5 mg、約7.5 mg及約10 mg TOR激酶抑制劑(單獨或與胞苷類似物組合)。

在一特定實施例中，本文提供單位劑量調配物，其包含約7.5 mg、約8 mg、約10 mg、約15 mg、約30 mg、約45 mg、約50 mg、約75 mg、約100 mg或約400 mg與胞苷類似物組合之TOR激酶抑制劑。

在另一實施例中，本文提供單位劑量調配物，其包含約5 mg至約2,000 mg、約10 mg至約2,000 mg、約20 mg至約2,000 mg、約50 mg至約1,000 mg、約100 mg至約600 mg、約100 mg至約500 mg、約150 mg至約500 mg、約250 mg至約350 mg或約150 mg至約250 mg胞苷類似物(單獨或與TOR激酶抑制劑組合)。在某些實施例中，胞苷類似物之特定含量係(例如)約10 mg、約20 mg、約50 mg、約75 mg、約100 mg、約120 mg、約150 mg、約180 mg、約200 mg、約240 mg、約250 mg、約300 mg、約320 mg、約350 mg、約360 mg、約400 mg、約420 mg、約450 mg、約480 mg、約500 mg、約600 mg、約700 mg、約800 mg、約900 mg、約1,000 mg、約1,200 mg或約1,500 mg。在某些實施例中，胞苷類似物之特定含量係(例如)至多約10 mg、至多約20 mg、至多約50 mg、至多約75 mg、至多約100 mg、至多約120 mg、至多約150 mg、至多約200 mg、至多約250 mg、至多約300 mg、至多約350 mg、至多約400 mg、至多約450 mg、至多約500 mg、至多約600 mg、至多約700 mg、至多約800 mg、至多約900 mg、至多約1,000 mg、至多約1,200 mg或至多約1,500 mg。

在某些實施例中，本文提供單位劑量調配物，其中該TOR激酶抑制劑:胞苷類似物比係約1:1至約1:10。在某些實施例中，本文提供單位劑量調配物，其中該TOR激酶抑制劑:胞苷類似物比係小於約1:1、小於約1:3或小於約1:10。在某些實施例中，本文提供單位劑量調配物，其中該TOR激酶抑制劑:胞苷類似物比係約1:1、約1:3或約1:10。

TOR激酶抑制劑可每天與胞苷類似物組合投與一次、兩次、三次、四次或更多次。

為了方便，TOR激酶抑制劑可連同胞苷類似物經口投與。在一實施例中，當經口投與時，TOR激酶抑制劑及胞苷類似物係隨膳食及水一起投與。在另一實施例中，該TOR激酶抑制劑及胞苷類似物係分散於水或果汁(例如，蘋果汁或橘子汁)中並作為懸浮液經口投與。在另一實施例中，當經口投與時，TOR激酶抑制劑及胞苷類似物係在空腹狀態下投與。

該TOR激酶抑制劑亦可與胞苷類似物一起經靜脈內投與(如靜脈輸注)或經皮下投與(如皮下注射)。投與方式係由醫療保健從業者來判斷且可部分取決於醫學病症之位置。

在一實施例中，本文提供包含TOR激酶抑制劑及胞苷類似物且不含其他載劑、賦形劑或媒劑之膠囊。

在另一實施例中，本文提供包含有效量之TOR激酶抑制劑、有效量之胞苷類似物及醫藥上可接受的載劑或媒劑之組合物，其中醫藥上可接受的載劑或媒劑可包含賦形劑、稀釋劑或其混合物。在一實施例中，該組合物係醫藥組合物。

該等組合物可呈錠劑、可咀嚼錠劑、膠囊、溶液、非經腸溶液、片劑、栓劑及懸浮液等形式。組合物可調配成包含日劑量或日劑量之方便部分(呈劑量單位，其可係單一錠劑或膠囊或液體之方便體積)。在一實施例中，該等溶液係由水溶性鹽(如鹽酸鹽)製得。通常，所有組合物係根據醫藥化學中之已知方法製得。膠囊可藉由混合TOR激酶抑制劑及適宜的載劑或稀釋劑並在膠囊中填充適量該混合物而製得。常用的載劑及稀釋劑包括(但不限於)惰性粉末物質，例如許多不同種類的澱粉、粉狀纖維素(尤其係結晶及微晶纖維素)、糖(如果糖、甘露醇及蔗糖)、穀物粉及類似可食用粉末。

錠劑可藉由直接壓縮、濕式製粒或乾式製粒製得。其調配物通常併入稀釋劑、黏合劑、潤滑劑及崩解劑以及該化合物。典型稀釋劑

包括(例如)各種類型的澱粉、乳糖、甘露醇、高嶺土、磷酸鈣或硫酸鈣、無機鹽(如氯化鈉)及糖粉。亦可使用粉狀纖維素衍生物。在一實施例中，該醫藥組合物不含乳糖。典型的錠劑黏合劑係諸如澱粉、明膠及糖(如乳糖、果糖、葡萄糖等)之物質。天然及合成膠亦係方便，包括阿拉伯膠、藻酸鹽、甲基纖維素、聚乙烷基吡咯啉等。聚乙二醇、乙基纖維素及蠟亦可用作黏合劑。本文提供包含化合物1之示例性錠劑調配物。

錠劑調配物中可能需要潤滑劑以防止錠劑及沖模在模具中黏連。該潤滑劑可選自諸如滑石、硬脂酸鎂及硬脂酸鈣之光滑固體、硬脂酸及氫化植物油。錠劑崩解劑係在潤濕時膨脹，從而使錠劑分解並釋放該化合物之物質。其等包括澱粉、黏土、纖維素、藻膠及膠質。更具體言之，可使用(例如)玉米及馬鈴薯澱粉、甲基纖維素、瓊脂、膨潤土、木質纖維素、天然海綿粉、陽離子交換樹脂、藻酸、瓜耳膠、柑橘渣及羧甲基纖維素以及月桂基硫酸鈉。錠劑可經糖(作為調味劑及密封劑)塗覆或經成膜保護劑塗覆以改變該錠劑之溶解性質。該等組合物亦可調配成可咀嚼錠劑，例如藉由在調配物中使用諸如甘露醇之物質。

當希望以栓劑形式組合投與TOR激酶抑制劑與胞苷類似物之組合時，可使用典型基質。可可油係傳統栓劑基質，其可藉由添加蠟經改質以小幅提升其熔點。尤其包含各種分子量之聚乙二醇之水混溶性栓劑基質被廣泛使用。

可藉由適當調配來延遲或延長TOR激酶抑制劑與胞苷類似物之組合之作用。例如，可製備與胞苷類似物組合之TOR激酶抑制劑之緩溶性顆粒並將其併入錠劑或膠囊中或作為緩釋可移植裝置。該技術亦包括製造具有若干種不同溶解速率之顆粒並用該等顆粒之混合物填充膠囊。錠劑或膠囊可經抵抗溶解達一段可預期時間之薄膜塗覆。甚至非

經腸製劑亦可藉由將TOR激酶抑制劑與胞苷類似物之組合溶解或懸浮於允許其緩慢分散於血清中之油性或乳化媒劑中而變得長效。

在某些實施例中，化合物1係以2013年6月6日公開之美國專利申請公開案第2013-0142873號中所述之調配物形式投與，該案之全文以引用的方式併入本文中(具體言之，參見段落[0323]至段落[0424]及段落[0636]至段落[0655])。在其他實施例，化合物1係以2013年5月29日申請之美國臨時專利申請案第61/828,506號中所述之調配物形式投與，該案之全文以引用的方式併入本文中(具體言之，參見段落[0246]至段落[0403]及段落[0571]至段落[0586])。

在某些實施例中，化合物2係以2013年4月17日申請之美國臨時申請案第61/813,064號中所述之調配物形式投與，該案之全文以引用的方式併入本文中(具體言之，參見段落[0168]至段落[0189]及段落[0262]至段落[0294])。在其他實施例，化合物2係以2013年12月3日申請之美國臨時專利申請案第61/911,201號中所述之調配物形式投與，該案之全文以引用的方式併入本文中(具體言之，參見段落[0170]至段落[0190]及段落[0264]至段落[0296])。

套組

在某些實施例中，本文提供包含TOR激酶抑制劑及胞苷類似物之套組。

在某些實施例中，本文提供包含TOR激酶抑制劑之一或多個單位劑型(如彼等文中所述者)及胞苷類似物之一或多個單位劑型(如彼等文中所述者)之套組。

在某些實施例中，本文提供之套組另外包含使用說明書，例如用於投與TOR激酶抑制劑及胞苷類似物之說明書。

實例

生物化學分析

mTOR HTR-FRET分析。以下係可用於測定測試化合物之TOR激酶抑制活性之一分析實例。將TOR激酶抑制劑溶解於DMSO中並製備成10 mM原液並適當稀釋以供實驗用。試劑製備方法如下：

「Simple TOR緩衝液」(用於稀釋高甘油TOR部分)：10 mM Tris pH7.4、100 mM NaCl、0.1%Tween-20、1 mM DTT。將Invitrogen mTOR(目錄號PV4753)稀釋於此緩衝液中達0.200 $\mu\text{g/mL}$ 之分析濃度。

ATP/底物溶液：0.075 mM ATP、12.5 mM MnCl_2 、50 mM Hepes(pH7.4)、50 mM β -GOP、250 nM微囊藻毒素(Microcystin)LR、0.25 mM EDTA、5 mM DTT及3.5 $\mu\text{g/mL}$ GST-p70S6。

檢測試劑溶液：50 mM HEPES(pH 7.4)、0.01%Triton X-100、0.01%BSA、0.1 mM EDTA、12.7 $\mu\text{g/mL}$ Cy5- α GST Amersham (目錄號PA92002V)、9 ng/mL α -磷酸p70S6 (Thr389) (Cell Signaling小鼠單株#9206L)、627 ng/mL α -小鼠Lance Eu (Perkin Elmer目錄號AD0077)。

將0.5 μL 測試化合物DMSO溶液添加至20 μL Simple TOR緩衝液中。將5 μL ATP/底物溶液添加至20 μL Simple TOR緩衝溶液中(對照)及如上所製備的化合物溶液中，以引發反應。60分鐘後，藉由添加5 μL 之60 mM EDTA溶液停止該分析；然後添加10 μL 檢測試劑溶液並使該混合物靜置至少2小時，接著在設定成檢測LANCCE Eu TR-FRET(在320 nm下激發及在495/520 nm下發射)之Perkin-Elmer Envision微板讀數儀上讀數。

在mTOR HTR-FRET分析中測試TOR激酶抑制劑且發現該等化合物在其中具有活性，其中某些化合物在該分析中具有低於10 μM 的 IC_{50} ，某些化合物具有介於0.005 nM與250 nM之間的 IC_{50} ，其他化合物具有介於250 nM與500 nM之間的 IC_{50} ，其他化合物具有介於500 nM與1 μM 之間的 IC_{50} ，且其他化合物具有介於1 μM 與10 μM 之間的 IC_{50} 。

DNA-PK分析。DNA-PK分析係利用Promega DNA-PK分析套組(目錄號V7870)中所提供之程序進行。DNA-PK酶可自Promega購得(Promega目錄號V5811)。

文中所述之選定TOR激酶抑制劑在此分析中具有或有望具有低於10 μM 之 IC_{50} ，其中某些文中所述之TOR激酶抑制劑具有低於1 μM 之 IC_{50} ，且其他化合物具有低於0.10 μM 之 IC_{50} 。

基於細胞之分析

材料及方法。細胞株及細胞培養物：細胞株係購自美國模式培養物保藏所(ATCC)並維持於ATCC所建議之培養基中。所使用或可使用的卵巢癌細胞株包括以下各項：Ovcar-3、Ovcar-4、Ovcar-5、Oncar-8及Caov-3。所使用或可使用的多發性骨髓瘤(MM)細胞株包括下列：NCI-H929、LP-1、MM1.s、U266B1、DF-15及RPMI-8226人類MM來源細胞株。REVLIMID[®]抗性細胞株H929/R1及H929/R4係藉由將H929親代細胞(H929)持續曝露於遞增濃度之REVLIMID[®]達最少5個月時間而建立。對照細胞株H929/D藉由將H929親代細胞持續曝露於0.1%DMSO而建立。每3天用10 μM REVLIMID脈衝式處理所建立的H929/R1及H929/R4一次，而每3天用0.1%DMSO脈衝式處理H929/D一次。肝細胞癌、乳癌、肺癌及黑色素瘤細胞株係自商業來源購得(ATCC、DSMZ、HSRRB)且通常維持於37°C/5%CO₂下之含10%胎牛血清之RPMI1640或DMEM中。所使用或可使用的肝細胞癌(HCC)細胞株包括下列：Hep3B、HepG2、HuH-7、PLC-PRF-5、SK-HEP-1、SNU-182、SNU-387、SNU-398、SNU-423、SNU-449及SNU-387。

卵巢細胞株之細胞活力分析。利用Cell Titer-Glo[®]發光法細胞活力分析(目錄號G7570)(Promega Corporation, Madison, WI)評估細胞活力。該分析係基於所存在之三磷酸腺苷(ATP)(代謝活性細胞之指示物)之量化測定培養物中的活細胞數之均相方法。均相分析程序包括

將單一試劑(CellTiter-Glo試劑)直接添加至培養於血清補充培養基中之細胞中。將細胞以先前各細胞株之最佳化密度接種於96孔平底板(Costar目錄號33595)中。在5%CO₂/37°C下培養該等細胞過夜。第二天，製備化合物稀釋液且重複分析所有濃度三次。在5%CO₂/37°C下，用TOR激酶抑制劑或TOR激酶抑制劑及第二活性劑培養該等細胞3天。在3天培養期後，伴隨震盪將100 µL CellTiter-Glo試劑添加至各孔中達2 min且另外在室溫下培養10 min(不震盪)以使信號穩定。在VICTOR X2多標記平板讀數儀上測量發光。使用相同平板中的DMSO對照(無化合物)反應作為100%細胞生長來計算生長抑制百分比。就單一化合物處理(TORKi及第二活性劑分開)而言，使用來自IDBS之XLfit軟體將三次重複測定之平均值繪製成曲線以獲得IC₅₀值。XLfit中用於測定IC₅₀之公式係模型編號205，其使用4參數邏輯斯(Logistic)模型或S形劑量反應模型來計算IC₅₀值。結果係列於表1中。

使用TOR激酶抑制劑與第二活性劑之組合測量細胞增殖抑制之協同作用。首先使用TOR激酶抑制劑及個別第二活性劑進行細胞活力分析以測定用於後續組合研究之劑量範圍。為維持該TOR激酶抑制劑及第二活性劑之類似效力，最高組合劑量係在各化合物之近似IC₅₀下開始，其中在稀釋期間具有1:1或1:10之恆定比。將該TOR激酶抑制劑及第二活性劑各自添加至一個含有0.2%DMSO最終濃度之孔中(重複三次)。在相同平板中重複三次使用TOR激酶抑制劑及各第二活性劑同時或依序處理細胞(含有0.2%DMSO)。將受化合物處理影響之細胞數歸一化至DMSO對照(100%活力)並將數據輸入CalcuSyn軟體(V2.1, Biosoft)中。根據具有數學建模及模擬之Chou-Talalay's CI方法，使用CalcuSyn，藉由組合指數(CI)量化協同作用。若CI值在0.1至0.3之間，則該值指示強協同作用；在0.3至0.7之間指示協同作用；在0.7至0.85之間指示中等協同作用，在0.85至0.90之間指示輕度協同作用，

且在0.90至1.10之間指示幾近累加作用(*Trends Pharmacol. Sci.* 4, 450-454, 1983)。ED₅₀係實現50%生長抑制的中效劑量。結果係列於表1中。

表1.化合物1、化合物3及VIDAZA®在卵巢癌細胞株中之ED₅₀下的組合指數(CI)

	ED50 下的 CI	
細胞株	化合物 3	化合物 1
Ovcar-3	0.55	1.23
Ovcar-4	0.61	0.99
Ovcar-5	0.76	0.92
Ovcar-8	0.81	0.99
Caov-3	0.92	1.08

肝細胞株之細胞活力分析。將TOR激酶抑制劑及第二藥劑經由聲分配器(EDC Biosystems)添加至空的384孔透明平底黑色聚苯乙烯TC處理型平板(目錄號3712, Corning, MA)中。將該TOR激酶抑制劑橫穿該平板連續稀釋3倍以獲得9種濃度，且將該第二藥劑沿該平板連續稀釋3倍以獲得7種濃度。進行該兩種藥劑之正交滴定以形成63種不同濃度的化合物。亦單獨添加兩種化合物以測定其作為單一藥劑之作用。使用DMSO(無化合物)作為100%活力對照及背景(無細胞)。最終分析DMSO濃度為0.2%(體積/體積)。將細胞以最佳化濃度直接添加至該等化合物之上以確保在培養4天後細胞生長係在該分析之線性檢測範圍內。在其終點下，使用Promega公司之CellTiter-Glo發光法細胞活力分析(目錄號G7573, Promega, WI)，以製造商標準操作程序測定細胞活力。將扣除背景之發光計數轉化成相對於經DMSO處理之對照細胞的細胞活力百分比。使用XLFit4(IDBS, UK)產生劑量反應曲線，其係藉由使用4參數邏輯斯模型/S形劑量反應模型 [$y = (A + ((B - A) / (1 + ((C/x)^D))))$] 擬合各濃度下的對照數據百分比而得到。為評估

該兩種藥劑對細胞株之組合效應，藉由比較其組合反應與該兩種藥劑分開之理論累加反應來分析數據。使用分數乘積法(Webb 1961): $(fu)_{A,B} = (fu)_A \times (fu)_B$ (其中 fu =未受處理影響之分數)計算兩種藥劑(A及B)之預期累加效應。當觀察到的未受影響分數之組合小於 $(fu)_{A,B}$ 時，確定為組合協同效應；而當觀察到的未受影響分數之組合 $= (fu)_{A,B}$ 時，確定為累加效應。結果係列於表2中。

表2. 在選定HCC細胞株中TOR激酶抑制劑及第二活性劑與Vidaza之組合

HCC 細胞株	組合	協同效應
Hep3B	化合物 1 + VIDAZA [®]	弱協同作用
HepG2	化合物 1 + VIDAZA [®]	弱協同作用
PLC-PRF-5	化合物 1 + VIDAZA [®]	累加作用
SK-HEP-1	化合物 1 + VIDAZA [®]	協同作用
SNU-387	化合物 1 + VIDAZA [®]	累加作用
SNU-398	化合物 1 + VIDAZA [®]	累加作用
SNU-423	化合物 1 + VIDAZA [®]	累加作用
SNU-449	化合物 1 + VIDAZA [®]	累加作用
SNU-475	化合物 1 + VIDAZA [®]	累加作用

人類肝細胞癌固著非依賴性生長分析中化合物1與5-AZA之組合效應

概要。在2種人類肝細胞癌(「HHC」)細胞株(HepG2及SK-Hep-1)中，藉由群落形成分析評估化合物1對固著非依賴性生長(AIG)之效應。在兩種細胞株中，化合物1在0.1至100 μM之濃度下均顯示劑量依賴性及顯著的抗群落形成活性。在兩種細胞株中，化合物1均與5-AZA協同抑制群落形成。

研究目標。此研究之目標係評估化合物1及化合物1與5-AZA之組合在2種HHC腫瘤細胞株中對腫瘤細胞固著非依賴性生長之直接效應。此評估係在群落形成分析中進行。

材料及方法

研究材料。細胞株/細胞：人類細胞株HepG2及SK-Hep-1細胞係自美國模式培養物保藏所(ATCC; Manassas, VA)獲得。在含有10%Premium FBS(Lonza, Walkersville, MD)之DMEM(杜貝卡氏改良依格培養基(Dulbecco's Modified Eagle's Medium))(Mediatech; Mannasas, VA)中培養細胞。

實驗程序。(1)單藥群落形成分析。將Nobel瓊脂(1.2公克; BD; Franklin Lakes, NJ)放置於一100 mL的無菌瓶中。添加無菌水(100 mL)並施加微波直至瓊脂煮沸。混合等體積的瓊脂及2X RPMI培養基(ECE Scientific; Doylestown, PA)並轉移300 μ L至24孔平底板(BD; Franklin Lakes, NJ)之各孔中。將平板保存在4°C下直至瓊脂固化。收集HepG2及SK-Hep-1細胞之培養物並以 3.6×10^3 個細胞/mL再懸浮於培養基中。在無菌管中混合等體積的瓊脂、2X RPMI及細胞懸浮液(1:1:1)並立即轉移500 μ L/孔至24孔板中。將平板保存在4°C下直至瓊脂固化。將含有化合物或DMSO之培養基(500 μ L)添加至各孔中(各處理之最終DMSO濃度為0.2%)。在0.1、0.3、1、3、10及30 μ M之最終濃度下測試化合物1。在1、3及10 μ M之最終濃度下測試5-AZA。重複進行三次細胞處理。在5%CO₂氣氛中，於37°C下培養細胞8至10天。使用Nikon DXM1200數位照相機及Nikon ACT1軟體拍攝各孔之照片(2倍放大率)並保存為TIFF文件。使用ImageQuant TL(GE Healthcare; Piscataway, NJ)群落計數軟體對群落進行計數。(2)組合研究群落形成分析。將Nobel瓊脂(1.2公克; BD; Franklin Lakes, NJ)放置於一100 mL的無菌瓶中。添加無菌水(100 mL)並施加微波直至瓊脂煮沸。混合等體積的瓊脂及2X RPMI培養基(ECE Scientific; Doylestown, PA)並轉移300 μ L至24孔平底板(BD; Franklin Lakes, NJ)之各孔中。將平板保存在4°C下直至瓊脂固化。收集HepG2及SK-Hep-1細胞之培養物並以 3.6×10^3 個細胞/mL再懸浮於培養基中。在無菌管中混合等體積的瓊脂、2X RPMI

及細胞懸浮液(1:1:1)並立即轉移500 μL /孔至24孔板中。將平板保存在4°C下直至瓊脂固化。將含有化合物或DMSO之培養基(500 μL)添加至各孔中(各處理之最終DMSO濃度為0.2%)。如下以單一處理方式處理細胞：在0.1及0.3 μM 之最終濃度下測試化合物1。在3 μM 下測試5-AZA。測試0.1及0.3 μM 化合物1與3 μM 5-AZA之組合。重複進行三次細胞處理。在5%CO₂氣氛中，於37°C下培養細胞8至10天。使用Nikon DXM1200數位照相機及Nikon ACT1軟體拍攝各孔之照片(2倍放大率)並保存為TIFF文件。使用ImageQuant TL(GE Healthcare; Piscataway, NJ)群落計數軟體對群落進行計數。

數據分析。群落形成之抑制百分比係藉由歸一化至DMSO對照(100%對照)算得。使用GraphPad Prism 5.01版本，利用單因素ANOVA及Dunnett事後檢驗或非成對t檢驗計算相對於DMSO對照之顯著性。為評估組合效應，藉由比較組合反應與該兩種藥劑之理論累加反應來分析來自三個獨立實驗之數據。

使用分數乘積法(Webb): $(f_u)_{A,B} = (f_u)_A \times (f_u)_B$ (其中 f_u =未受處理影響之分數)計算兩種藥劑(A及B)之預期累加效應。當觀察到的未受影響分數之組合顯著小於 $(f_u)_{A,B}$ 時，確定為組合協同效應；而當觀察到的未受影響分數之組合等於 $(f_u)_{A,B}$ 時，確定為累加效應。當觀察到的未受影響分數顯著大於 $(f_u)_{A,B}$ 時，發生部分累加效應。

結果。在HepG2細胞中進行單藥處理之群落形成分析之結果係示於圖1中。經0.1、0.3、1、3、10及30 μM 化合物1處理之HepG2細胞分別顯示群落形成之顯著抑制為對照之74、57、33、24、16及11%(p 值 <0.001)。如圖2中所示，1、3及10 μM 之5-AZA顯著抑制對照之43-76%的群落形成(p 值 <0.001)。

在SK-Hep-1細胞中進行單藥處理之群落形成分析之結果係示於圖3中。用0.3至30 μM 化合物1處理後，於SK-Hep-1細胞中觀察到群落

形成之顯著抑制(對照之0-45%)(p 值 <0.001)。用3 μ M及更高濃度化合物1進行處理的結果係群落形成之100%抑制。如圖4中所示，10 μ M之5-AZA顯著抑制對照之38%的群落形成(p 值 <0.001)。

HepG2細胞中之化合物1組合群落形成分析之結果係示於圖5及表3中。圖5顯示0.1 μ M化合物1加3 μ M 5-AZA對群落形成具有非顯著性累加效應，而0.3 μ M化合物1與3 μ M 5-AZA之組合協同減少HepG2群落之數量(p 值 <0.001)。

SK-Hep-1細胞中之化合物1組合群落形成分析之結果係示於圖6及表4中。圖6顯示化合物1加3 μ M 5-AZA之組合協同減少SK-Hep-1群落之數量(p 值 <0.05)。

結論。 化合物1與5-AZA之組合對固著非依賴性生長之效應係藉由HepG2及SK-Hep-1細胞中之群落形成分析加以評估。在兩種細胞株中，化合物1於0.1至100 μ M的濃度下均顯示劑量依賴性及顯著的抗群落形成性。

在HepG2細胞中，化合物1與5-AZA之組合具有累加效應至協同效應。

在SK-HEP-1細胞中，化合物1與5-AZA組合具有協同效應。

表3.化合物1 HepG2群落形成分析之結果

化合物	群落形成(對照%)	組合效應	實際對理論對照% 之 p 值
0.1 μ M 化合物 1 + 3 μ M 5-AZA	45	累加效應	ns
0.3 μ M 化合物 1 + 3 μ M 5-AZA	83	協同效應	***

將HepG2細胞平板接種於瓊脂中並用化合物培養8天，然後對群落進行計數。將數據計算成相對於僅用DMSO處理之細胞(=0%抑制)

之抑制百分比。結果代表 $n=3$ 個重複實驗之平均值。使用分數乘積法計算化合物組合之組合效應。 $***p<0.001$ 。ns=非顯著。

表4. 化合物1 SK-Hep-1群落形成分析之結果

化合物	群落形成(對照%)	組合效應	實際對理論對照% 之 p 值
0.1 μ M 化合物 1 + 3 μ M 5-AZA	35	協同效應	*
0.3 μ M 化合物 1 + 3 μ M 5-AZA	45	協同效應	*

將SK-Hep-1細胞平板接種於瓊脂中並用化合物培養8天，然後對群落進行計數。將數據計算成相對於僅用DMSO處理之細胞(=0%抑制)之抑制百分比。結果代表 $n=3$ 個重複實驗之平均值。使用分數乘積法計算化合物組合之組合效應。*相對於理論累加性 $p<0.05$ (藉由非成對t檢驗獲得)。

化合物2與5-AZA在乳癌細胞株中之組合效應

抗增殖分析。將細胞自液氮保存態解凍。一旦細胞展開並以其預期倍增時間分裂，即開始篩選。將細胞以表5中所列之細胞密度接種於經組織培養物處理之384孔板中的生長培養基中。

表5：乳癌細胞株組

細胞株名稱	腫瘤	生長培養基	細胞密度 (細胞/孔)
BT-20	癌	含有 10% FBS 之依格(Eagles) MEM	500
BT-474	癌	含有 10% FBS 之 Hybri-Care	500
BT-549	導管癌	含有 10% FBS 及 0.023 IU/ml 牛胰島素之 RPMI	500
HCC1187	導管癌	含有 10% FBS 之 RPMI	500
HCC-1428	腺癌	含有 10% FBS 之 RPMI	500
HCC1806	導管癌	含有 10% FBS 之 RPMI	500
HCC1937	導管癌	含有 10% FBS 之 RPMI	500
HCC70	導管癌	含有 10% FBS 之 RPMI	500
Hs-578-T	癌	含有 10% FBS 及 0.01 mg/ml 牛胰島素之 DMEM	500

MCF7	腺癌	含有 10% FBS 及 0.01 mg/ml 牛胰島素之依格 MEM	500
MDA-MB-157	癌	含有 10% FBS 之 RPMI(含 5% CO ₂)	500
MDA-MB-231	腺癌	含有 10% FBS 之 RPMI(含 5% CO ₂)	500
MDA-MB-436	腺癌	含有 10% FBS(含 5% CO ₂)之 RPMI 加補充物	500
MDA-MB-453	腺癌	含有 10% FBS 之 RPMI(含 5% CO ₂)	500
MDA-MB-468	腺癌	含有 10% FBS 之 DMEM(含 5% CO ₂)	500
HCC1500	導管癌	含有 10% FBS 之 RPMI	500
MDA-MB-175-VII	導管癌	含有 10% FBS 之 RPMI	500

經由離心使細胞在分析板中平衡並在處理前放置於附接至給藥模組之37°C培養器中達24小時。在處理時，收集一組分析板(未接受處理)並藉由添加ATP Lite(Perkin Elmer)測量ATP水平。在Envision平板讀數儀上使用超靈敏發光讀取此等T零點(T₀)平板。用化合物(單一化合物或組合)培養經處理分析板72小時。72小時後，使平板顯影以利用ATPLite進行終點分析。經由自動化處理收集所有數據點；控制品質；並加以分析。若分析板通過以下品質控制標準，則可接受其等：相對螢光素酶值在整個實驗過程中保持一致；Z因子分數大於0.6；未處理/媒劑對照在該板上表現一致。協同分數之計算方法係提供於下文中。

使用生長抑制(GI)作為細胞活力之量度。在給藥時(T₀)及72小時後(T₇₂)測量媒劑之細胞活力。0%之GI讀數代表無生長抑制-經化合物處理之細胞與T₇₂媒劑信號匹配。100%GI代表完全生長抑制-經化合物處理之細胞與T₀媒劑信號匹配。在具有100%GI之孔中，細胞數於處理階段期間未增加且對於在此效應水平下達到平衡之化合物而言可顯示細胞抑制效應。200%GI代表培養孔中所有細胞完全死亡。達到

200%GI之活性平衡之化合物被視為具有細胞毒性。GI係藉由應用以下測試及等式算得：

$$\text{若 } T < V_0 : 100 * [1 - (T - V_0) / V_0]$$

$$\text{若 } T \geq V_0 : 100 * [1 - (T - V_0) / (V - V_0)]$$

其中T係測試物品之信號測量值，V係經媒劑處理之對照的測量值，且V₀係0時間點下的媒劑對照測量值。此公式係衍生自國家癌症研究所之NCI-60高通量篩選中所使用之生長抑制(Growth Inhibition)計算方法。

協同分數分析。使用Chalice軟體(Zaliscus Inc., Cambridge MA)測定協同分數。簡言之，為測量超過Loewe累加性之組合效應，使用標量測量使協同相互反應之強度(稱為協同分數)特徵化。協同分數之計算方法如下：

$$\text{協同分數} = \log f_X \log F_Y \sum \max(0, I_{\text{data}})(I_{\text{data}} - I_{\text{Loewe}})$$

其中I_{data}係在指定的藥物濃度組合下所觀察到的抑制作用。

累加性計算方法為：

$$\text{滿足 } (X/X_I) + (Y/Y_I) = 1 \text{ 之 } I_{\text{Loewe}},$$

其中X_I及Y_I係實現所觀察到的組合效應I所需之單藥有效濃度。

所觀察到的超過Loewe累加性之活性確定可能的協同相互作用。

相對於所有經媒劑處理之對照孔之中值計算矩陣中各組成藥劑及組合點之部分抑制。該協同分數等式使用Loewe累加性模型整合超過數字上衍生自組成藥劑活性之模型表面之矩陣中各點處之活性體積實驗觀察值。使用該協同分數等式(上文)中之其他術語以使用於個別藥劑之各種稀釋因子標準化及允許在整個實驗過程中比較協同分數。包含陽性抑制門控或I_{data}乘數可移除0效應水平附近之雜訊及偏移在高活性水平下發生的協同相互作用的結果。

自交型組合篩選分析。其中協同分數大於平均自交分數加兩個標準偏差(2σ)之組合可被視為95%信賴區間下之候選協同效應。

為客觀地建立組合篩選分析之命中標準，選擇20種化合物在該17細胞株組中自交以作為實驗測定基線累加非協同反應之方法。20種自交化合物之同一性係藉由選擇具有各種最大反應值及單藥劑量反應陡度之化合物加以測定。彼等產生在統計學上代替彼等基線累加性值之效應水平之藥物組合係被視為具有協同效應。

化合物2在該17細胞株組中具有不同活性。就各細胞株而言，以384孔板格式進行三倍10點劑量滴定。就其中GI₅₀達到大於50%之抑制水平的細胞株而言，中值GI₅₀係0.14 μ M。

表6：經化合物2及5-Aza處理之乳癌細胞株組之協同分數。超過平均自交臨限值+兩個標準偏差(2σ)之協同分數被描繪成粗體。

細胞株	協同分數	平均自交分數+ 2σ
BT-20	1.16	3.23
BT-474	1.35	3.37
BT-549	2.03	3.94
HCC1187	4.21	4.80
HCC-1428	1.56	3.22
HCC-1500	1.95	4.17
HCC1806	2.09	5.05
HCC1937	4.8	2.89
HCC70	4.61	3.45
Hs-578-T	5.53	4.09
MCF7	2.75	3.07
MDA-MB-157	3.98	4.68
MDA-MB-175-VII	0.3	2.82
MDA-MB-231	4.27	2.61

MDA-MB-436	2.91	1.91
MDA-MB-453	1.42	2.99
MDA-MB-468	7.29	4.66

結論：如表6中所見，化合物2與5-Aza之組合在多種乳癌細胞株中及尤其在基底樣乳癌細胞株中顯示協同效應。

TOR激酶抑制劑及第二活性劑之活性

可使用(例如)卵巢癌細胞株在細胞活力分析中與TOR激酶抑制劑組合地接受測試之第二活性劑之其他實例係(例如)胞苷類似物。

可使用(例如)多發性骨髓瘤細胞株在細胞活力分析中與TOR激酶抑制劑組合地接受測試之第二活性劑之其他實例係(例如)胞苷類似物。

已使用或可使用(例如)肝細胞癌細胞株在細胞活力分析中與TOR激酶抑制劑組合地接受測試之第二活性劑之其他實例係(例如)胞苷類似物。

活體內分析

DLBCL異種移植模型。將人類DLBCL(WSU-DLCL2)癌細胞株注射至SCID(重度複合型免疫缺陷)小鼠中。在活體外培養基中繁殖癌細胞株。藉由將 1×10^6 個細胞注射至小鼠中產生具有腫瘤的動物。在動物接種後，允許該等腫瘤在隨機分組之前生長至某一尺寸。將具有100至400 mm³異種移植腫瘤之小鼠集中在一起並隨機分配至不同治療組中。將TOR激酶抑制劑及胞苷類似物以不同劑量水平投與至具有腫瘤的小鼠。此外，該研究中包括參考化學治療劑如CHOP療法(環磷酰胺、多柔比星(doxorubicin)、長春新鹼(vincristine)及強的松(prednisone)之組合)及陰性對照。投與途徑可包括皮下(SC)、腹膜內(IP)、靜脈內(IV)、肌肉內(IM)及經口(PO)。在研究過程中測量腫瘤及體重，並記錄發病率及死亡率。利用卡尺測量腫瘤兩次/週並利用



公式 $W^2 \times L/2$ 計算腫瘤體積。

OCI-Ly10 DLBCL異種移植模型。OCI-Ly10細胞係源自瀰漫性大B細胞淋巴瘤(非霍奇金氏淋巴瘤的一種類型)。簡言之，對雌性CB.17 SCID小鼠皮下接種 5×10^6 個OCI-Ly10細胞且允許腫瘤生長至約50至300 mm³。將具有類似尺寸之異種移植腫瘤之小鼠集中在一起並隨機分配至不同治療組中。典型療效研究設計包括基於先前單藥研究將一或多種化合物以不同劑量水平及時間表投與至具有腫瘤之小鼠。在約28天的治療期間，利用卡尺每兩週測量腫瘤體積一次並利用標準方法(例如利用公式 $W^2 \times L/2$)計算腫瘤體積。可視需要在治療後進一步測量腫瘤體積。統計分析將利用標準統計方法進行。

化合物調配物

可用於文中所提供之方法中的示例性化合物1調配物係列於下表7至10中。

表7

成分	含量	
	mg	重量%
化合物 1	20.0	15.38
乳糖單水合物，NF (Fast Flo 316)	63.98	49.22
微晶纖維素，NF (Avicel pH 102)	40.30	31.00
交聯羧甲基纖維素鈉，NF (Ac-Di-Sol)	3.90	3.00
硬脂酸，NF	0.52	0.40
硬脂酸鎂，NF	1.30	1.00
總計	130.0	100
歐巴代(Opadry)黃 03K12429	5.2	4.0

表8

成分	含量	
	mg	重量%
化合物 1	5.0	3.80
乳糖單水合物，NF (Fast Flo 316)	78.98	60.70
微晶纖維素，NF (Avicel pH 102)	40.30	31.00
交聯羧甲基纖維素鈉，NF (Ac-Di-Sol)	3.90	3.00
硬脂酸，NF	0.52	0.40
硬脂酸鎂，NF	1.30	1.00
總計	130.0	100
歐巴代 II 粉 85F94211	5.2	增重 4%

表9

成分	含量			
	mg			重量%
化合物 1	15.0	20.0	30.0	15.38
乳糖單水合物，NF (Fast Flo 316)	48.37	64.50	96.75	49.62
微晶纖維素，NF (Avicel pH 112)	30.23	40.30	60.45	31.00
交聯羧甲基纖維素鈉，NF (Ac-Di-Sol)	2.925	3.90	5.85	3.00
硬脂酸鎂，NF	0.975	1.30	1.95	1.00
總計	97.50	130.0	195.00	100
歐巴代黃 03K12429	3.9			4.0
歐巴代 II 粉 85F94211		5.2		4.0
歐巴代粉 03K140004			7.8	4.0

表10

成分	含量	
	mg	重量%
化合物 1	45.00	15.38
乳糖單水合物，NF (Fast Flo 316)	143.955	49.22
微晶纖維素，NF (Avicel pH 102)	90.675	31.00
交聯羧甲基纖維素鈉，NF (Ac-Di-Sol)	8.775	3.00
硬脂酸，NF	1.170	0.40
硬脂酸鎂，NF	2.925	1.00
總計	292.50	100
歐巴代粉 03K140004	11.70	4.0

可用於文中所提供之方法中的示例性化合物2調配物係列於下表11中。

表11：示例性錠劑調配物

	重量% (mg)			
批號	1	2	3	4
成分				
化合物 2(活性成分)	10	10	10	10
甘露醇(Mannogem EZ)	補足	補足	補足	補足
微晶纖維素 (PH 112)	25	25	25	25
羥乙酸澱粉鈉	3	3	3	3
二氧化矽	1	1	1	1
硬脂酸	0.5	0.5	0.5	0.5
EDTA 二鈉			0.5	0.5
BHT		0.4		0.4
硬脂酸鎂	0.65	0.65	0.65	0.65
總計	100	100	100	100
顏色	黃色	黃色	黃色	黃色

本文已引用諸多參考文獻，其揭示內容係以全文引用之方式併入本文中。文中所揭示之實施例在範圍上不欲受該等實例中所揭示之特定實施例限制，該等特定實施例僅意欲說明所揭示實施例之一些態樣，且任何功能等效實施例係涵蓋於本發明中。實際上，除彼等文中所展現及描述者以外，文中所揭示之實施例之各種改變將為熟習此項技術者所明瞭且意欲涵蓋於隨附申請專利範圍之內。

【符號說明】

無

I631949

發明摘要

※ 申請案號：103113963

※ 申請日：103/04/16

※IPC 分類：A61K 31/4985 (2006.01)
A61K 31/7068 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

【發明名稱】

使用TOR激酶抑制劑組合療法以治療癌症之方法

METHODS FOR TREATING CANCER USING TOR KINASE
INHIBITOR COMBINATION THERAPY

【中文】

本文提供治療或預防癌症之方法，其包括向癌症患者投與有效量之TOR激酶抑制劑及有效量之胞苷類似物。

【英文】

Provided herein are methods for treating or preventing a cancer, comprising administering an effective amount of a TOR kinase inhibitor and an effective amount of a cytidine analog to a patient having a cancer.

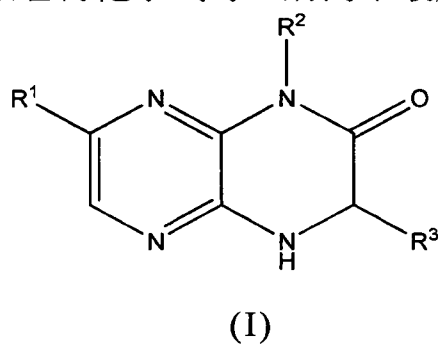
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第(1)圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

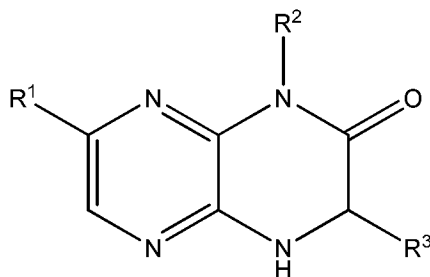
無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



申請專利範圍

1. 一種TOR激酶抑制劑於製造用於與5-氮雜胞苷組合治療癌症之藥劑之用途，其中該TOR激酶抑制劑係式(I)化合物或其醫藥上可接受的鹽、籠形物、立體異構體、互變異構體、或同位素異數體(isotopologue)：



(I)

其中：

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

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

R^3 係H或經取代或未經取代之 C_{1-8} 烷基，

限制條件為該TOR激酶抑制劑不為7-(4-羥基苯基)-1-(3-甲氧基苄基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮，

其中該癌症為卵巢癌、肺癌或乳房癌。

2. 如請求項1之用途，其中該癌症係復發性或難治性癌症。
3. 如請求項1之用途，其中該癌症係晚期癌症。
4. 如請求項1之用途，其中該乳癌係激素受體陽性、雌激素受體陽

性(ER+、ER+/Her2或ER+/Her2+)、雌激素受體陰性(ER-/Her2+)或三陰性(TN)。

5. 如請求項1之用途，其中該癌症係與涉及mTOR、PI3K或Akt激酶及其突變體或同功異形體之路徑有關之癌症。
6. 如請求項1之用途，其中該TOR激酶抑制劑係：

7-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-((反式-4-甲氧基環己基)甲基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(順式-4-甲氧基環己基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-1-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-((順式-4-甲氧基環己基)甲基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

1-乙基-7-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-((順式-4-甲氧基環己基)甲基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(1H-苯并[d]咪唑-4-基)-1-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-((反式-4-甲氧基環己基)甲基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-((反式-4-羥基環己基)甲基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(順式-4-羥基環己基)-

- 3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；
- 7-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(順式-4-羥基環己基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；
- 7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；
- 7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；
- 7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-乙基-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；
- 7-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-((順式-4-羥基環己基)甲基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；
- 7-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；
- 7-(1H-吡啶-4-基)-1-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；
- 7-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-((反式-4-羥基環己基)甲基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；
- 7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-((順式-4-羥基環己基)甲基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；
- 7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(反式-4-羥基環己基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；
- 7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(反式-4-甲氧基環己基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；
- 7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-異丙基-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；
- 7-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(反式-4-甲氧基

- 環己基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；
- 7-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(反式-4-羥基環己基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；
- 7-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；
- 7-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-異丙基-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；
- 1-乙基-7-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；
- 7-(2-羥基吡啶-4-基)-1-(2-(四氫-2H-嘧啶-4-基)乙基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；
- 1-異丙基-7-(4-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；
- 5-(8-異丙基-7-側氧基-5,6,7,8-四氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2-基)-4-甲基吡啶醯胺；
- 7-(1H-吡啶-4-基)-1-(2-(四氫-2H-嘧啶-4-基)乙基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；
- 7-(2-胺基嘧啶-5-基)-1-(2-(四氫-2H-嘧啶-4-基)乙基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；
- 7-(2-胺基吡啶-4-基)-1-(2-(四氫-2H-嘧啶-4-基)乙基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；
- 7-(6-(甲基胺基)吡啶-3-基)-1-(2-(四氫-2H-嘧啶-4-基)乙基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；
- 7-(6-羥基吡啶-3-基)-1-(2-(四氫-2H-嘧啶-4-基)乙基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；
- 7-(4-(1H-吡啶-3-基)苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氫吡嗪并

[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(吡啶-3-基)-1-(2-(四氫-2H-嘧啶-4-基)乙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(1H-吡啶-4-基)-1-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(1H-吡啶-6-基)-1-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(嘧啶-5-基)-1-(2-(四氫-2H-嘧啶-4-基)乙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-(四氫-2H-嘧啶-4-基)乙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

1-(2-甲氧基乙基)-7-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

1-乙基-7-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

1-乙基-7-(1H-吡啶-4-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(吡啶-4-基)-1-(2-(四氫-2H-嘧啶-4-基)乙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(6-氨基吡啶-3-基)-1-(2-(四氫-2H-嘧啶-4-基)乙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

1-甲基-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

2-(2-羥丙烷-2-基)-5-(8-(反式-4-甲氧基環己基)-7-側氧基-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2-基)吡啶 1-氧化物；

4-甲基-5-(7-側氧基-8-((四氫-2H-嘧啶-4-基)甲基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2-基)吡啶鹽胺；

5-(8-((順式-4-甲氧基環己基)甲基)-7-側氧基-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲基吡啶醯胺；

7-(1H-吡啶-4-基)-1-(2-(四氫-2H-嘧啶-4-基)乙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

1-(反式-4-甲氧基環己基)-7-(4-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

3-((7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-2-側氧基-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-1(2H)-基)甲基)苯甲腈；

1-((反式-4-甲氧基環己基)甲基)-7-(4-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

3-(7-側氧基-8-(2-(四氫-2H-嘧啶-4-基)乙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2-基)苯甲醯胺；

5-(8-((反式-4-甲氧基環己基)甲基)-7-側氧基-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲基吡啶醯胺；

3-((7-(6-(2-羥丙烷-2-基)吡啶-3-基)-2-側氧基-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-1(2H)-基)甲基)苯甲腈；

7-(6-(2-羥丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-((1R,3R)-3-甲氧基環戊基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(6-(2-羥丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-((1S,3R)-3-甲氧基環戊基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(6-(2-羥丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-((1S,3S)-3-甲氧基環戊基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(6-(2-羥丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-((1R,3S)-3-甲氧基環戊基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(1H-吡啶-6-基)-1-(2-(四氫-2H-嘧啶-4-基)乙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(2-嗎啉基乙基)-3,4-二氫吡嘧并[2,3-b]吡嘧-2(1H)-酮；

1-(反式-4-羥基環己基)-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡嘧并[2,3-b]吡嘧-2(1H)-酮；

1-(順式-4-羥基環己基)-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡嘧并[2,3-b]吡嘧-2(1H)-酮；

7-(6-(2-羥丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-嗎啉基乙基)-3,4-二氫吡嘧并[2,3-b]吡嘧-2(1H)-酮；

1-異丙基-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡嘧并[2,3-b]吡嘧-2(1H)-酮；

7-(1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-1-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氫吡嘧并[2,3-b]吡嘧-2(1H)-酮；

1-((順式-4-甲氧基環己基)甲基)-7-(2-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡嘧并[2,3-b]吡嘧-2(1H)-酮；

1-(反式-4-羥基環己基)-7-(6-(2-羥丙烷-2-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡嘧并[2,3-b]吡嘧-2(1H)-酮；

1-(順式-4-羥基環己基)-7-(6-(2-羥丙烷-2-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡嘧并[2,3-b]吡嘧-2(1H)-酮；

4-(7-側氧基-8-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-5,6,7,8-四氫吡嘧并[2,3-b]吡嘧-2-基)苯甲醯胺；

7-(1H-呋唑-5-基)-1-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氫吡嘧并[2,3-b]吡嘧-2(1H)-酮；

7-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-1-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氫吡嘧并[2,3-b]吡嘧-2(1H)-酮；

7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-3,4-二氫吡嘧并[2,3-b]吡嘧-2(1H)-酮；

1-((1S,3R)-3-甲氧基環戊基)-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

1-((1R,3R)-3-甲氧基環戊基)-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

1-((1R,3S)-3-甲氧基環戊基)-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

1-((1S,3S)-3-甲氧基環戊基)-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

7-(1H-吡啶-5-基)-1-(2-(四氫-2H-嘧啶-4-基)乙基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

1-乙基-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

7-(1H-吡啶-6-基)-1-(2-(四氫-2H-嘧啶-4-基)乙基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

7-(4-(2-羥丙烷-2-基)苯基)-1-(反式-4-甲氧基環己基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

7-(6-(2-羥丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-(四氫-2H-嘧啶-4-基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

1-((反式-4-甲氧基環己基)甲基)-7-(2-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

7-(6-(2-羥丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-((順式-4-甲氧基環己基)甲基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

1-(2-甲氧基乙基)-7-(4-甲基-2-(甲基胺基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

7-(7-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-1-((四氫-2H-嘧啶-4-基)甲基)-3,4-二氫吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮；

7-(2-甲基-4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

1-(2-甲氧基乙基)-7-(4-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

1-苄基-7-(2-甲基-4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(3-氟-4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(3-氟-4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(3-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

1-(反式-4-甲氧基環己基)-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(6-(2-羥丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-(反式-4-甲氧基環己基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(5-氟-2-甲基-4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(3-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

1-(2-甲氧基乙基)-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(6-(2-羥丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式-4-甲氧基環己基)甲基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

1-(環戊基甲基)-7-(6-(2-羥丙烷-2-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(4-(2-羥丙烷-2-基)苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

(S)-7-(6-(1-羥乙基)吡啶-3-基)-1-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

(R)-7-(6-(1-羥乙基)吡啶-3-基)-1-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(4-(2-羥丙烷-2-基)苯基)-1-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(6-(2-羥丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-(4-(三氟甲基)苄基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(6-(2-羥丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-(3-(三氟甲基)苄基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(6-(2-羥丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(4-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(6-(2-羥丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(6-(2-羥丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(4-甲基-2-(甲基胺基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(2-胺基-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氫吡嘧并[2,3-b]吡嘧-2(1H)-酮；

(R)-7-(6-(2-羥丙烷-2-基)吡啶-3-基)-3-甲基-1-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氫吡嘧并[2,3-b]吡嘧-2(1H)-酮；

(S)-7-(6-(2-羥丙烷-2-基)吡啶-3-基)-3-甲基-1-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氫吡嘧并[2,3-b]吡嘧-2(1H)-酮；

7-(6-(2-羥丙烷-2-基)吡啶-3-基)-3,3-二甲基-1-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氫吡嘧并[2,3-b]吡嘧-2(1H)-酮；

7-(2-胺基-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-1-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氫吡嘧并[2,3-b]吡嘧-2(1H)-酮；

7-(6-(2-羥丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氫吡嘧并[2,3-b]吡嘧-2(1H)-酮；

7-(2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氫吡嘧并[2,3-b]吡嘧-2(1H)-酮；

7-(4-(1H-1,2,4-三唑-5-基)苯基)-1-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-3,4-二氫吡嘧并[2,3-b]吡嘧-2(1H)-酮；

1-(1-羥丙烷-2-基)-7-(2-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡嘧并[2,3-b]吡嘧-2(1H)-酮；及

1-(2-羥乙基)-7-(2-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡嘧并[2,3-b]吡嘧-2(1H)-酮，

或其醫藥上可接受的鹽、立體異構體、互變異構體或同位素異數體。

7. 如請求項1之用途，其中該癌症係卵巢癌。
8. 如請求項1之用途，其中該癌症係肺癌。
9. 如請求項1之用途，其中該癌症係乳房癌。
10. 如請求項6之用途，其中該TOR激酶抑制劑係1-乙基-7-(2-甲基-6-

(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡嘧并[2,3-b]吡嘧-2(1H)-酮或其醫藥上可接受的鹽、立體異構體、互變異構體或同位素異數體。

11. 如請求項6之用途，其中該TOR激酶抑制劑係7-(6-(2-羥丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-(反式-4-甲氧基環己基)-3,4-二氫吡嘧并[2,3-b]吡嘧-2(1H)-酮或其醫藥上可接受的鹽、立體異構體、互變異構體或同位素異數體。