



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0058673
(43) 공개일자 2019년05월29일

- | | |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
<i>A61K 31/4985</i> (2006.01) <i>A61P 35/00</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
<i>A61K 31/4985</i> (2013.01)
<i>A61P 35/00</i> (2018.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2019-7014135(분할)</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2013년03월14일
심사청구일자 없음</p> <p>(62) 원출원 특허 10-2014-7028710
원출원일자(국제) 2013년03월14일
심사청구일자 2018년02월28일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2019년05월16일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2013/031202</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2013/138556
국제공개일자 2013년09월19일</p> <p>(30) 우선권주장
61/611,370 2012년03월15일 미국(US)
61/715,329 2012년10월18일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
시그날 파마소티칼 엘엘씨
미국 캘리포니아주 92121 샌디에고 스위트 100 캠퍼스 포인트 드라이브 10300</p> <p>(72) 발명자
주 슈이찬
미국 캘리포니아주 92127 샌 디에고 디어 트레일 플레이스 9650</p> <p>해계 크리스틴 메이
미국 캘리포니아주 94010 벌링게임 하워드 애비뉴 616</p> <p>(74) 대리인
제일특허법인(유)</p> |
|--|---|

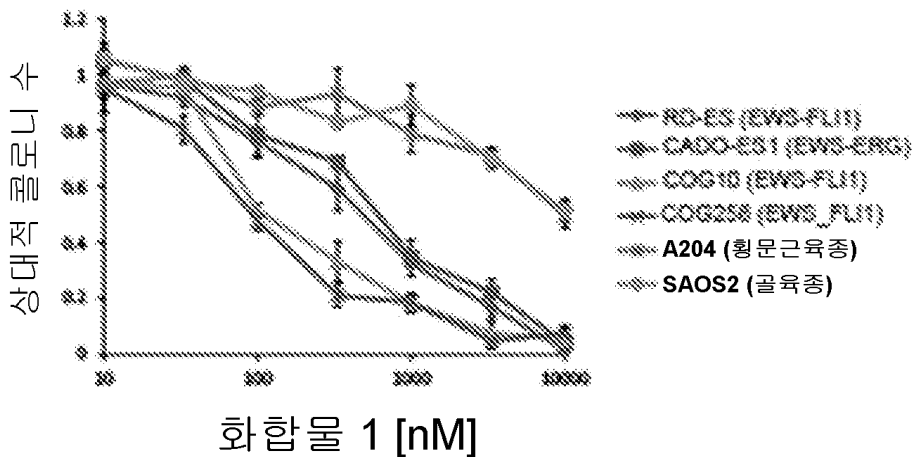
전체 청구항 수 : 총 9 항

(54) 발명의 명칭 TOR 키나제 억제제를 사용한 암의 치료

(57) 요약

본원은 효과량의 TOR 키나제 억제제를 ETS 과발현 유잉 육종 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, ETS 과발현 유잉 육종의 치료 또는 예방 방법을 제공한다.

대표도 - 도1



명세서

청구범위

청구항 1

7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 입체이성질체 또는 이의 호변이성질체를 포함하는, E-26 과발현 유잉 육종(Ewings sarcoma)의 치료를 위한 약학 조성물.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

E-26 과발현 유잉 육종이, PI3K/mTOR 경로가 활성화된 유잉 육종인, 약학 조성물.

청구항 3

제 2 항에 있어서,

E-26 과발현 유잉 육종이, PTEN 손실, PIK3Ca 돌연변이 또는 EGFR 과발현, 또는 이들의 조합으로 인해 PI3K/mTOR 경로가 활성화된 유잉 육종인, 약학 조성물.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

0.5 내지 120 mg/일의 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 입체이성질체 또는 이의 호변이성질체를 투여할 수 있도록 구성되는(adapted), 약학 조성물.

청구항 5

제 4 항에 있어서,

0.5, 1, 2, 4, 8, 16, 20, 30, 45, 60, 90 또는 120 mg/일의 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 입체이성질체 또는 이의 호변이성질체를 투여할 수 있도록 구성되는, 약학 조성물.

청구항 6

제 1 항에 있어서,

0.25, 1.0, 5.0, 7.5 또는 10 mg의 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 입체이성질체 또는 이의 호변이성질체를 포함하는 단위 투여 형태로 투여할 수 있도록 구성되는, 약학 조성물.

청구항 7

7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 입체이성질체 또는 이의 호변이성질체를 포함하는, E-26 과발현 유잉 육종 환자의 고휘 중양 중 반응 평가 기준(RECIST 1.1)에 따른 병태를 개선하기 위한 약학 조성물.

청구항 8

제 7 항에 있어서,

E-26 과발현 유잉 육종이, PI3K/mTOR 경로가 활성화된 유잉 육종인, 약학 조성물.

청구항 9

제 8 항에 있어서,

E-26 과발현 유잉 육종이, PTEN 손실, PIK3Ca 돌연변이 또는 EGFR 과발현, 또는 이들의 조합으로 인해 PI3K/mTOR 경로가 활성화된 유잉 육종인, 약학 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본원은 2012년 3월 15일에 출원된 미국 가출원 제 61/611,370 호 및 2012년 10월 18일에 출원된 미국 가출원 제 61/715,329 호를 우선권 주장하며 각각의 전체 내용은 본원에 참고로 포함된다.

[0002] 본원은 효과량의 TOR 키나제 억제제를 ETS 과발현 유잉 육종(Ewing sarcoma) 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 ETS 과발현 유잉 육종의 치료 또는 예방 방법을 제공한다.

배경 기술

[0004] 20년 이상 비정상적 단백질 인산화와 질병의 원인 또는 결과 사이의 관련성이 알려져 왔다. 따라서, 단백질 키나제는 약물 표적의 매우 중요한 군이 되었다(문헌[Cohen, Nat. Rev. Drug Disc., 1: 309-315 (2002) 참조]. 다양한 단백질 키나제 억제제는 매우 다양한 질병, 예컨대 암 및 만성 염증성 질병(당뇨 및 뇌졸중 포함)의 치료에서 임상적으로 사용되어 왔다(문헌[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)] 참조).

[0005] 단백질 키나제는 단백질 인산화를 촉진하는 효소의 크고 다양한 패밀리에 속하고 세포 신호화에서 중요한 역할을 한다. 단백질 키나제는 그의 표적 단백질에 따라 양성 또는 음성 조절 효과를 발휘할 수 있다. 단백질 키나제는 세포 작용, 예컨대 대사, 세포 주기 진행, 세포 부착, 혈관 작용, 세포 사멸 및 혈관신생(이에 제한되지 않음)을 조절하는 특정 신호화 경로와 관련된다. 세포 신호화의 기능 부전은 많은 질병과 관련되어 왔고 특히 암 및 당뇨를 포함하는 것을 특징으로 한다. 시토키인에 의한 신호 변환(signal transduction)의 조절 및 원암 유전자 및 종양 억제 유전자와 신호 분자의 관련성은 잘 기록되어 있다. 유사하게 당뇨병 및 관련 이상상태와 조절되지 않는 단백질 키나제 수준 사이의 연관성이 입증되었다(예를 들어, 문헌[Sridhar et al. Pharm. Res. 17(11):1345-1353 (2000)] 참조). 바이러스 감염 및 그와 관련된 상태가 단백질 키나제의 조절과 관련이 있다(문헌[Park et al. Cell 101(7): 777-787 (2000)] 참조).

[0006] 단백질 키나제는 대사, 세포 증식, 세포 분화 및 세포 생존을 포함하는 거의 모든 세포 과정을 조절하기 때문에, 다양한 질병 상태를 위한 치료 개입에 매력적인 표적이다. 예를 들어 단백질 키나제가 중심축이 되는 역할을 하는 세포 주기 조절 및 혈관 신생은 수많은 질병 상태, 예를 들어 암, 염증성 질병, 비정상적 혈관신생 및 그와 관련된 질병, 죽상동맥경화증, 근육 퇴화, 당뇨병, 비만 및 통증(이에 제한되지 않음)과 관련된 세포 과정이다.

[0007] 단백질 키나제는 암 치료에 있어 매력적인 표적이 되어 왔다(문헌[Fabbro et al. Pharm. Ther. 93:79-98 (2002)]). 인간 악성종양의 발달에서 단백질 키나제의 관여는 (1) 게놈 재배열(예를 들어, 만성 골수성 백혈병에서 BCR-ABL), (2) 구조적으로 활성인 키나제 활성화로 이끄는 돌연변이, 예컨대 급성 골수성 백혈병 및 소화관 종양, (3) 예컨대 발암성 RAS를 갖는 암에서와 같이 발암유전자의 활성화나 종양 억제 작용의 손실에 의한 키나제 활성의 저하, (4) EGFR의 경우와 같이 과발현에 의한 키나제 활성의 저하 및 (5) 신생 표현형의 발달 및 유지의 원인이 될 수 있는 성장 인자의 이소성 발현에 의해 일어날 수 있다(문헌[Fabbro et al., Pharm. Ther. 93:79-98 (2002)]).

[0008] 단백질 키나제 경로의 복잡성 및 다양한 단백질 키나제와 키나제 경로 사이의 관련성 및 상호작용의 규명은 다수의 키나제 또는 다수의 키나제 경로에 유익한 활성을 갖는 단백질 키나제 조절자, 제어자 또는 억제제로서 작용할 수 있는 약학적 제제 개발의 중요성을 강조한다. 따라서 새로운 키나제 조절자에 대한 필요성이 여전히 존재한다.

- [0009] FRAP, RAFT1 또는 RAPT1로도 지칭되는, mTOR(라파미신의 포유류 표적)로 명명된 단백질은 2549-아미노산 Ser/Thr 단백질 키나제이고, 이는 세포 성장 및 증식을 조절하는 mTOR/PI3K/Akt 경로에서 가장 중요한 단백질 중 하나로 나타났다(문헌 [Georgakis and Younes Expert Rev. Anticancer Ther. 6(1): 131-140 (2006)]). mTOR은 2개의 착체인 mTORC1 및 mTORC2 내에 존재한다. mTORC1이 라파미신 유사체(예컨대 템시롤리무스 또는 에버롤리무스)에 민감성인 반면, mTORC2는 대체로 라파미신에 민감성이 아니다. 특히 라파미신은 TOR 키나제 억제제가 아니다. 몇몇 mTOR 억제제는 암 치료를 위한 임상적인 시도에서 고려되어 왔거나 고려되고 있다. 템시롤리무스는 2007년에 신장암에서 사용이 승인되었고, 시롤리무스는 1999년에 신장 이식 거부의 예방을 위해 승인되었다. 에버롤리무스는 2009년에 혈관 내피 성장 인자 수용체 억제제에 진행된 신장암 환자를 위해 승인되었고, 2010년에 치료를 요구하지만 수술적 절제의 후보는 아닌 환자에서 결절성 경화증(TS)과 관련된 뇌실막 하부 거대 세포 성장 세포종(SEGA)에 대해 승인되었고, 2011년에 절제 불가능 질환, 국소적으로 진행된 질환 또는 전이성 질환의 환자에서 췌장 근원의 진행형 신경 내분비계 종양(PNET)에 대해 승인되었다. 추가적인 TOR 키나제 억제제의 필요성이 남아있다.
- [0010] 육종의 유잉 패밀리는 E-26(ETS) 유전자 융합을 야기하는 염색체 변위에 의해 정의된 골 및 연조직의 악성 종양이다. 가장 통상의 융합 유전자 구조체는 ETS 전사 인자(FLI-1, ETV1 또는 ERG)의 DNA 결합 도메인에 융합된 유잉 육종 중단점 영역-1(EWS) 유전자를 포함한다. 생성된 키메라 단백질의 조절장애는 이상 증식, 침입 및 종양 발생과 관련된(문헌[Brenner et al., Biochemica et Biophysica Acta 1796: 201-215 (2009)]). 생체 외 ETS+ 유잉 육종 및 ETS+ 유잉 육종의 종양 세포 침입을 억제하는 siRNA를 통해 DNA-PK 또는 PARP1의 억제는 생체 내 PARP-1 억제제의 처리에 민감하다(문헌[Brenner et al., Cancer Res. Jan 27 Epub ahead of print (2012)]). 또한, ETS 융합 단백질은 세포주 및 1차 종양 둘다에서 mTOR 경로의 활성화와 관련되어 있고 라파미신 노출은 ETS 키메라 단백질 수준을 하향조절하고 종양 세포 증식을 억제한다(문헌[Mateo-Lozano et al., Oncogene 22: 9282-9287 (2003)]; [Zanali et al., Ann. Clin. Lab. Sci. 39(2): 160-166 (2009)]).
- [0011] 본원의 배경기술의 임의의 참고문헌의 인용 또는 인식이, 이러한 참고문헌이 본 발명에 대한 종래 기술임을 인정하는 것으로 해석되어서는 안된다.

발명의 내용

- [0013] 본원은 효과량의 TOR 키나제 억제제를 ETS 과발현 유잉 육종 환자에 투여하는 단계를 포함하는, ETS 과발현 유잉 육종의 치료 또는 예방 방법을 제공한다.
- [0014] 특정 실시양태에서, 본원은 효과량의 TOR 키나제 억제제를 ETS 과발현 유잉 육종 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 환자에 대한 고형 종양 중 반응 평가 기준(RECIST 1.1)을 개선하는 방법을 제공한다.
- [0015] 일부 실시양태에서, TOR 키나제 억제제는 본원에 개시된 바와 같은 화합물이다.
- [0016] 본 발명의 실시양태는 상세한 설명 및 비제한적인 실시양태를 예시하도록 의도되는 실시예를 참조하여 보다 완전히 이해될 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0018] 도 1은 ETS 양성 및 ETS 음성 세포주를 갖는 화합물 1에 대한 클론원성 성장 억제 분석을 제공한다.
 도 2는 ETS 양성 세포에서 화합물 1에 의한 DNA 손상에 대한 강화작용을 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0019] 정의
- [0020] "알킬" 기는 1 내지 10개의 탄소 원자, 전형적으로 1 내지 8개의 탄소 또는 몇몇 실시양태에서, 1 내지 6개, 1 내지 4개 또는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 포화된, 부분적으로 포화된 또는 불포화된 직쇄 또는 분지된 비환형 탄화수소이다. 대표적인 알킬 기는 -메틸, -에틸, -n-프로필, -n-부틸, -n-펜틸 및 -n-헥실을 포함하고, 포화된 분지된 알킬기는 -이소프로필, -2급-부틸, -이소부틸, -3급-부틸, -이소펜틸, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 4-메틸펜틸, 2,3-다이메틸부틸 등을 포함한다. 불포화된 알킬 기의 예는 비닐, 알릴, -CH=CH(CH₃), -CH=C(CH₃)₂,

$-C(CH_3)=CH_2$, $-C(CH_3)=CH(CH_3)$, $-C(CH_2CH_3)=CH_2$, $-C\equiv CH$, $-C\equiv C(CH_3)$, $-C\equiv C(CH_2CH_3)$, $-CH_2C\equiv CH$, $-CH_2C\equiv C(CH_3)$ 및 $-CH_2C\equiv C(CH_2CH_3)$ 를 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다. 알킬 기는 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 알킬 기가 "포화되었다"고 하면, 예시적인 화합물 및 본원에 개시된 실시양태에서, 발견되는 것들과 같이 임의의 치환기 또는 치환기들 및 할로겐(클로로, 요오도, 브로모 또는 플루오로); 하이드록시; 알콕시; 알콕시알킬; 아미노; 알킬아미노; 카복시; 니트로; 시아노; 티올; 티오에테르; 이민; 이미드; 아미딘; 구아니딘; 엔아민; 아미노카보닐; 아실아미노; 포스포네이트; 포스핀; 티오카보닐; 설펜일; 설펜; 설펜아미드; 케톤; 알데하이드; 에스테르; 우레아; 우레탄; 옥심; 하이드록시아민; 알콕시아민; 아탈콕시아민; N-옥사이드; 하이드라진; 하이드라지드; 하이드라아존; 아지드; 이소시아네이트; 이소티오시아네이트; 시아네이트; 티오시아네이트; 산소(=O); B(OH)₂; 또는 O(알킬)아미노카보닐로 치환될 수 있다.

[0021] "알켄일" 기는 2 내지 10개의 탄소 원자, 전형적으로 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖고 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 포함하는 직쇄 또는 분지된 비환형 탄화수소이다. 대표적인 직쇄 및 분지된 (C₂₋₈)알켄일은 -비닐, -알릴, -1-부텐일, -2-부텐일, -이소부틸렌일, -1-펜텐일, -2-펜텐일, -3-메틸-1-부텐일, -2-메틸-2-부텐일, -2,3-다이메틸-2-부텐일, -1-헥센일, -2-헥센일, -3-헥센일, -1-헵텐일, -2-헵텐일, -3-헵텐일, -1-옥텐일, -2-옥텐일, -3-옥텐일 등을 포함한다. 알켄일 기의 이중 결합은 또다른 불포화된 기에 공액되지 않거나 공액될 수 있다. 알켄일 기는 치환되지 않거나 치환될 수 있다.

[0022] "사이클로알킬" 기는 1 내지 3개의 알킬 기로 임의적으로 치환될 수 있는 단일 환형 고리 또는 다중 축합 고리 또는 가교 고리를 갖는 3 내지 10개의 탄소 원자의 포화된, 부분적으로 포화된 또는 불포화된 사이클릭 알킬 기이다. 일부 실시양태에서, 사이클로알킬 기는 3 내지 8개의 고리 구성원을 갖고, 반면에 다른 실시양태에서, 고리 탄소 원자의 수는 3 내지 5개, 3 내지 6개 또는 3 내지 7개 범위이다. 이러한 사이클로알킬 기는 예로써 단일 고리 구조, 예컨대 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 1-메틸사이클로프로필, 2-메틸사이클로펜틸, 2-메틸사이클로옥틸 등 또는 다중 또는 가교 고리 구조, 예컨대 아다만틸 등을 포함한다. 불포화된 사이클로알킬 기의 예는 특히 사이클로헥센일, 사이클로펜텐일, 사이클로헥사다이엔일, 부타다이엔일, 펜타다이엔일, 헥사다이엔일을 포함한다. 사이클로알킬 기는 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 이러한 치환된 사이클로알킬 기의 예로는 사이클로헥사논 등이 포함된다.

[0023] "아릴" 기는 단일 고리(예를 들어 페닐) 또는 다중 축합 고리(예를 들어 나프틸 또는 안트릴)를 갖는 6 내지 14개의 탄소 원자의 방향족 탄소환 기이다. 일부 실시양태에서, 아릴 기는 기의 고리 부분에 6 내지 14개의 탄소를 포함하고 다른 실시양태에서, 6 내지 12개 또는 6 내지 10개의 탄소 원자를 포함한다. 특정 아릴은 페닐, 바이페닐, 나프틸 등을 포함한다. 아릴 기는 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 또한, 어구 "아릴 기"는 융합 고리, 예컨대 융합 방향족-지방족 고리 시스템(예를 들어 인다닐, 테트라하이드로나프틸 등)을 함유하는 기를 포함한다.

[0024] "헤테로아릴" 기는 헤테로방향족 고리 시스템에 고리 원자로서 1 내지 4개의 헤테로원자를 가지되, 나머지 원자는 탄소 원자인 아릴 고리 시스템이다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴 기는 5 내지 6개의 고리 원자를 함유하고, 다른 실시양태에서, 기의 고리 부분에 6 내지 9개 또는 6 내지 10개의 고리 원자를 함유한다. 적합한 헤테로원자는 산소, 황 및 질소를 포함한다. 특정 실시양태에서, 헤테로아릴 고리 시스템은 일환형 또는 이환형이다. 비제한적인 예는 기, 예컨대 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라아졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 티아졸릴, 피롤릴, 피리딜, 피리다진일, 피리미딘일, 피라진일, 티오펜일, 벤조티오펜일, 푸란일, 벤조푸란일(예를 들어 이소벤조푸란-1,3-다이민), 인돌릴, 아자인돌릴(예를 들어 피롤로피리딜 또는 1H-피롤로[2,3-b]피리딜), 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴(예를 들어, 1H-벤조[d]이미다졸릴), 이미다조피리딜(예를 들어, 아자벤즈이미다졸릴, 3H-이미다조[4,5-b]피리딜 또는 1H-이미다조[4,5-b]피리딜), 피라졸로피리딜, 트리아아졸로피리딜, 벤조트리아아졸릴, 벤조옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아디아아졸릴, 이소옥사졸로피리딜, 티아나프탈렌일, 푸린일, 잔틴일, 아데닌일, 구아닌일, 퀴놀린일, 이소퀴놀린일, 테트라하이드로퀴놀린일, 퀴노옥살린일 및 퀴나졸린일 기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0025] "헤테로사이클릴"은 1 내지 4개의 고리 탄소 원자가 O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로원자로 독립적으로 치환된 방향족(헤테로아릴로도 지칭됨) 또는 비방향족 사이클로알킬이다. 일부 실시양태에서, 헤테로사이클릴 기는 3 내지 10개의 고리 구성원을 포함하고, 반면에 다른 실시양태에서, 헤테로사이클릴 기는 3 내지 5개, 3 내지 6개 또는 3 내지 8개의 고리 원자를 갖는다. 또한, 헤테로사이클릴은 임의의 고리 원자에서(즉, 헤테로환 고리의 임의의 탄소 원자 또는 헤테로원자에서) 다른 기와 결합될 수 있다. 헤테로사이클릴알킬 기는 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 헤테로사이클릴 기는 불포화된, 부분적으로 포화된 및 포화

된 고리 시스템, 예컨대 이미다졸릴, 이미다졸린일 및 이미다졸리딘일 기를 포함한다. 어구 헤테로사이클릴은 융합된 고리 종류, 예컨대 융합된 방향족 및 비방향족 기를 포함하는 것들, 예컨대 벤조트리아졸릴, 2,3-다이하이드로벤조[1,4]다이옥신일 및 벤조[1,3]다이옥솔릴을 포함한다. 또한, 상기 어구는 헤테로원자를 함유하는 가교된 다환형 고리 시스템(예컨대 퀴누클리딜을 포함하나 이에 제한되지는 않음)을 포함한다. 헤테로사이클릴 기의 대표적인 예는 아지리딘일, 아제티딘일, 피롤리딜, 이미다졸리딘일, 피라졸리딘일, 티아졸리딘일, 테트라하이드로티오펜일, 테트라하이드로푸란일, 다이옥솔릴, 푸란일, 티오펜일, 피롤릴, 피롤린일, 이미다졸릴, 이미다졸린일, 피라졸릴, 피라졸린일, 트리아졸릴, 테트라아졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 티아졸릴, 티아졸린일, 이소티아졸릴, 티아다리아졸릴, 옥사다리아졸릴, 피페리딜, 피페라진일, 모폴린일, 티오모폴린일, 테트라하이드로피란일(예를 들어 테트라하이드로-2H-피란일), 테트라하이드로티오피란일, 옥사티안, 다이옥실, 다이티안일, 피란일, 피리딜, 피리미딘일, 피리다진일, 피라진일, 트리아진일, 다이하이드로피리딜, 다이하이드로다이티인일, 다이하이드로다이티온일, 호모피페라진일, 퀴누클리딜, 인돌릴, 인돌린일, 이소인돌릴, 아자인돌릴(피롤로피리딜), 인다졸릴, 인돌리진일, 벤조트리아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸란일, 벤조티오펜일, 벤즈티아졸릴, 벤조옥사다리아졸릴, 벤조옥사진일, 벤조다이티인일, 벤조옥사티인일, 벤조티아진일, 벤조옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아다리아졸릴, 벤조[1,3]다이옥솔릴, 피라졸로피리딜, 이미다조피리딜(아자벤즈이미다졸릴, 예를 들어 1H-이미다조[4,5-b]피리딜 또는 1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2(3H)-온일), 트리아졸로피리딜, 이소옥사졸로피리딜, 푸린일, 잔틴일, 아데닌일, 구아닌일, 퀴놀린일, 이소퀴놀린일, 퀴놀리진일, 퀴노옥살린일, 퀴나졸린일, 시놀린일, 프탈아진일, 나프틸리딘일, 프레리딘일, 티아나프탈렌일, 다이하이드로벤조티아진일, 다이하이드로벤조푸란일, 다이하이드로인돌릴, 다이하이드로벤조다이옥신일, 테트라하이드로인돌릴, 테트라하이드로인다졸릴, 테트라하이드로벤즈이미다졸릴, 테트라하이드로벤조트리아졸릴, 테트라하이드로피롤로피리딜, 테트라하이드로피라졸로피리딜, 테트라하이드로이미다조피리딜, 테트라하이드로트리아졸로피리딜 및 테트라하이드로퀴놀린일 기를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 대표적인 치환된 헤테로사이클릴 기는 단일 치환 또는 1회 이상 치환될 수 있고, 예컨대 2-, 3-, 4-, 5- 또는 6-치환되거나 하기 열거한 것들과 같은 다양한 치환기로 이중치환(disubstituted)될 수 있는 피리딜 또는 모폴린일 기이다.

- [0026] "사이클로알킬알킬" 기는 화학식 -알킬-사이클로알킬의 라디칼이고, 여기서 알킬 및 사이클로알킬은 상기에서 정의된다. 치환된 사이클로알킬알킬 기는 상기 기의 알킬, 사이클로알킬 또는 알킬 및 사이클로알킬 부분 둘 다에서 치환될 수 있다. 대표적인 사이클로알킬알킬 기는 사이클로펜틸메틸, 사이클로헥실메틸, 사이클로헥실에틸, 사이클로헥실프로필을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 대표적인 치환된 사이클로알킬알킬 기는 단일 치환되거나 1회 이상 치환될 수 있다.
- [0027] "아르알킬" 기는 화학식 -알킬-아릴의 라디칼이고, 여기서 알킬 및 아릴은 상기에서 정의된다. 치환된 아르알킬 기는 상기 기의 알킬, 아릴 또는 알킬 및 아릴 부분 둘 다에서 치환될 수 있다. 대표적인 아르알킬 기는 벤질 및 페넬 기 및 융합된 (사이클로알킬아릴)알킬 기, 예컨대 4-에틸-인단일을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0028] "헤테로사이클릴알킬" 기는 화학식 -알킬-헤테로사이클릴의 라디칼이고, 여기서 알킬 및 헤테로사이클릴은 상기에서 정의된다. 치환된 헤테로사이클릴알킬 기는 상기 기의 알킬, 헤테로사이클릴 또는 알킬 및 헤테로사이클릴 부분 둘 다에서 치환될 수 있다. 대표적인 헤테로사이클릴알킬 기는 4-에틸-모폴린일, 4-프로필모폴린일, 푸란-2-일 메틸, 푸란-3-일 메틸, 피르딘-3-일 메틸, (테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸, (테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸, 테트라하이드로푸란-2-일 메틸, 테트라하이드로푸란-2-일 에틸 및 인돌-2-일 프로필을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0029] "할로겐"은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드이다.
- [0030] "하이드록시알킬" 기는 하나 이상의 하이드록시 기로 치환된 상기된 바와 같은 알킬 기이다.
- [0031] "알콕시" 기는 -O-(알킬)이고, 여기서 알킬은 상기에서 정의된다.
- [0032] "알콕시알킬" 기는 -(알킬)-O-(알킬)이고, 여기서 알킬은 상기에서 정의된다.
- [0033] "아미노" 기는 화학식 -NH₂의 라디칼이다.
- [0034] "알킬아미노" 기는 화학식 -NH-알킬 또는 -N(알킬)₂의 라디칼이고, 여기서 각각의 알킬은 독립적으로 상기에서 정의된 바와 같다.
- [0035] "카복시" 기는 화학식 -C(O)OH의 라디칼이다.

- [0036] "아미노카보닐" 기는 화학식 $-C(O)N(R^{\#})_2$, $-C(O)NH(R^{\#})$ 또는 $-C(O)NH_2$ 의 라디칼이고, 여기서 각각의 $R^{\#}$ 은 본원에서 정의된 바와 같이 독립적으로 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클릴 또는 헤테로사이클릴 기이다.
- [0037] "아실아미노" 기는 화학식 $-NHC(O)(R^{\#})$ 또는 $-N(알킬)C(O)(R^{\#})$ 의 라디칼이고, 여기서 각각의 알킬 및 $R^{\#}$ 은 독립적으로 상기에서 정의된 바와 같다.
- [0038] "알킬설풀아미노" 기는 화학식 $-NHSO_2(R^{\#})$ 또는 $-N(알킬)SO_2(R^{\#})$ 의 라디칼이고, 여기서 각각의 알킬 및 $R^{\#}$ 은 상기에 정의된다.
- [0039] "우레아" 기는 화학식 $-N(알킬)C(O)N(R^{\#})_2$, $-N(알킬)C(O)NH(R^{\#})$, $-N(알킬)C(O)NH_2$, $-NHC(O)N(R^{\#})_2$, $-NHC(O)NH(R^{\#})$ 또는 $-NH(CO)NHR^{\#}$ 의 라디칼이고, 여기서 각각의 알킬 및 $R^{\#}$ 은 독립적으로 상기에서 정의된 바와 같다.
- [0040] 알킬 기는 예외로 하고, 본원에 개시된 기가 "치환되었다"고 하면 임의의 적합한 치환기 또는 치환기들로 치환될 수 있다. 치환기의 예시적인 예는 본원에 개시된 전형적인 화합물 및 실시양태에서, 발견되는 것들 및 할로젠(클로로, 요오드, 브로모 또는 플루오로); 알킬; 하이드록시; 알콕시; 알콕시알킬; 아미노; 알킬아미노; 카복시; 니트로; 시아노; 티올; 티오에테르; 이민; 이미드; 아미딘; 구아니딘; 엔아민; 아미노카보닐; 아실아미노; 포스포네이트; 포스핀; 티오카보닐; 설풀일; 설풀; 설풀아미드; 케톤; 알데하이드; 에스테르; 우레아; 우레탄; 옥심; 하이드록시아민; 알콕시아민; 아랄콕시아민; N-옥사이드; 하이드라진; 하이드라지드; 하이드라아존; 아지드; 이소시아네이트; 이소티오시아네이트; 시아네이트; 티오시아네이트; 산소(=O); B(OH)₂, O(알킬)아미노카보닐; 일환형 또는 융합된 또는 비융합된 다환형(예를 들어 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실)일 수 있는 사이클로알킬 또는 일환형 또는 융합된 또는 비융합된 다환형일 수 있는 헤테로사이클릴(예를 들어 피롤리딜, 피페리딜, 피페라진일, 모폴린일 또는 티아진일); 일환형 또는 융합된 또는 비융합된 다환형 아릴 또는 헤테로아릴(예를 들어 페닐, 나프틸, 피롤릴, 인돌릴, 푸란일, 티오펜일, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 티아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피라졸릴, 피리딘일, 퀴놀린일, 이소퀴놀린일, 아크리딘일, 피라진일, 피리다진일, 피리미딘일, 벤즈이미다졸릴, 벤조티오펜일 또는 벤조푸란일); 아릴옥시; 아르알킬옥시; 헤테로사이클릴옥시; 및 헤테로사이클릴 알콕시이다.
- [0041] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은 무기 산 및 염기 및 유기 산 및 염기를 포함하는 약학적으로 허용가능한 비독성 산 또는 염기로부터 제조된 염을 일컫는다. TOR 키나제 억제제의 적합한 약학적으로 허용가능한 염기 부가 염은 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨 및 아연으로부터 제조된 금속성 염 또는 리신, N,N'-다이벤질에틸렌다이아민, 클로로프로카인, 콜린, 다이에탄올아민, 에틸렌다이아민, 메글루민(N-메틸글루카민) 및 프로카인으로부터 제조된 유기 염을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다. 적합한 비독성 산은 무기 및 유기 산, 예컨대 아세트산, 알긴산, 안트라닐산, 벤젠설풀산, 벤조산, 캄포르설풀산, 시트르산, 에텐설풀산, 포름산, 푸마르산, 푸로산, 갈락투론산, 글루콘산, 글루쿠론산, 글루탐산, 글리콜산, 하이드로브롬산, 하이드로클로르산, 이세티온산, 락트산, 말레산, 말산, 만델산, 메탄설풀산, 점액산, 질산, 파모산, 판토텐산, 페닐아세트산, 인산, 프로피온산, 살리실산, 스테아르산, 석신산, 설파닐산, 황산, 타르타르산 및 p-톨루엔설풀산을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 구체적인 비독성 산은 염산, 브롬화수소산, 인산, 황산 및 메탄설풀산을 포함한다. 특정 염의 예는 염산 염 및 메실레이트 염을 포함한다. 다른 비독성 산들은 당 분야에 주지되어 있다(예를 들어 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1990)] 또는 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th eds., Mack Publishing, Easton PA (1995)] 참조).
- [0042] 본원에서 사용되는 바와 같이 그리고 달리 지시되지 않으면, 용어 "포집 화합물(clathrate)"은 공간 내에 포획된 게스트 분자(예를 들어 용매 또는 물)를 갖는 공간(예를 들어 채널(channel))을 포함하는 결정 격자 또는 TOR 키나제 억제제가 게스트 분자인 결정 격자 형태의 TOR 키나제 억제제 또는 그의 염을 의미한다.
- [0043] 본원에서 사용되는 바와 같이 그리고 달리 지시되지 않으면 용어 "용매화물"은 비공유 분자내 힘에 의해 결합된 화학량론적인 또는 비화학량론적인 양의 용매를 추가로 포함하는 TOR 키나제 억제제 또는 그의 염을 의미한다. 일 실시양태에서, 용매화물은 수화물이다.

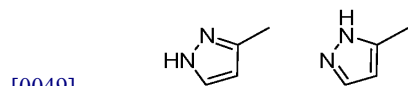
[0044] 본원에서 사용되는 바와 같이 그리고 달리 지시되지 않으면, 용어 "수화물"은 비공유 분자내 힘에 의해 결합된 화학량론적인 또는 비화학량론적인 양의 물을 추가로 포함하는 TOR 키나제 억제제 또는 그의 염을 의미한다.

[0045] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 그리고 달리 지시되지 않으면, 용어 "전구약물"은 가수분해되거나 산화되거나 그렇지 않으면 생물학적 조건(체외 또는 체내)하에 반응하여 활성 화합물, 특히 TOR 키나제 억제제를 생산할 수 있는 TOR 키나제 억제제 유도체를 의미한다. 전구약물의 예는 생체가수분해가능(biohydrolyzable) 잔기, 예컨대 생체가수분해가능 아미드, 생체가수분해가능 에스테르, 생체가수분해가능 카바메이트, 생체가수분해가능 카보네이트, 생체가수분해가능 우레이드 및 생체가수분해가능 포스페이트 유사체를 포함하는 TOR 키나제 억제제의 유도체 및 대사물질을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 특정 실시양태에서, 카복시 작용기를 갖는 화합물의 전구약물은 카복시산의 저급 알킬 에스테르이다. 카복시레이트 에스테르는 분자에 존재하는 임의의 카복시산 모이어티를 에스테르화하여 편리하게 형성된다. 전구약물은 전형적으로 공지된 방법, 예컨대 문헌[Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery 6th ed.(Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley)]; [Design and Application of Prodrug(H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers Gmfh)]에 개시된 것을 사용하여 제조될 수 있다.

[0046] 본원에서 사용되는 바와 같이 그리고 달리 지시되지 않으면 용어 "입체이성질체" 또는 "입체이성질체적으로 순수한"은 그 화합물의 다른 입체이성질체가 실질적으로 없는 TOR 키나제 억제제의 하나의 입체이성질체를 의미한다. 예를 들어 하나의 키랄 중심을 갖는 입체이성질체적으로 순수한 화합물은 화합물의 반대의 거울상 이성질체가 실질적으로 없을 것이다. 2개의 키랄 중심을 갖는 입체이성질체적으로 순수한 화합물은 화합물의 다른 부분입체이성질체가 실질적으로 없을 것이다. 전형적인 입체이성질체적으로 순수한 화합물은 약 80 중량% 초과와 100 중량% 이하의 화합물의 하나의 입체이성질체 및 약 20 중량% 미만의 화합물의 다른 입체이성질체, 약 90 중량% 초과와 100 중량% 이하의 화합물의 하나의 입체이성질체 및 약 10 중량% 미만의 화합물의 다른 입체이성질체, 약 95 중량% 초과와 100 중량% 이하의 화합물의 하나의 입체이성질체 및 약 5 중량% 미만의 화합물의 다른 입체이성질체, 약 97 중량% 초과와 100 중량% 이하의 화합물의 하나의 입체이성질체 및 약 3 중량% 미만의 화합물의 다른 입체이성질체를 포함한다. TOR 키나제 억제제는 키랄 중심을 가질 수 있고 라세미체, 개별 거울상 이성질체 또는 부분입체이성질체 및 그의 혼합물로 존재할 수 있다. 그의 혼합물을 포함하는 모든 이러한 이성질체 형태는 본원에 개시된 실시양태에 포함된다. 상기 TOR 키나제 억제제의 입체이성질체적으로 순수한 형태 및 이러한 형태의 혼합물의 용도는 본원에 개시된 실시양태에 의해 포괄된다. 예를 들어 특정 TOR 키나제 억제제의 거울상 이성질체의 동일한 양 또는 동일하지 않은 양을 포함하는 혼합물은 본원에 개시된 방법 및 조성물에 사용될 수 있다. 이들 이성질체는 표준 방법, 예를 들어 키랄 컬럼 또는 키랄 분리 시약(resolving agent)을 사용하여 비대칭적으로 합성되거나 분리될 수 있다(예를 들어 문헌 [Jacques, J., et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley-Interscience, New York, 1981)], [Wilen, S. H., et al, Tetrahedron 33:2725 (1977)], [Elieil, E. L., Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962)], 및 [Wilen, S. H., Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E.L. Elieil, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972] 참조).

[0047] TOR 키나제 억제제가 E 및 Z 이성질체 또는 그의 혼합물 및 시스 및 트랜스 이성질체 또는 그의 혼합물을 포함할 수 있다는 것 또한 유지되어야 한다. 특정 실시양태에서, TOR 키나제 억제제는 시스 또는 트랜스 이성질체로 단리될 수 있다. 다른 실시양태에서, TOR 키나제 억제제는 시스 및 트랜스 이성질체의 혼합물이다.

[0048] "호변이성질체"는 서로 평형을 이루는 화합물의 이성질체 형태를 일컫는다. 이성질체 형태의 농도는 화합물이 발견되는 환경에 의존적일 수 있고, 예를 들어 화합물이 고체인지 또는 유기 또는 수성 용액 중에 있는지에 따라 달라질 것이다. 예를 들어 수용액에서 피라졸은 서로의 호변이성질체로 일컬어지는 하기 이성질체 형태를 나타낼 수 있다:



[0050] 당업자에게 용이하게 이해되는 바와 같이 다양한 작용기 및 다른 구조가 호변이성질체화를 나타낼 수 있고 TOR 키나제 억제제의 모든 호변이성질체는 본 발명의 범주 내에 있다.

[0051] 또한, TOR 키나제 억제제가 하나 이상의 원자에서 원자 동위원소의 비천연 특성을 포함할 수 있다는 것이 유지되어야 한다. 예를 들어 화합물은 방사성 동위원소, 예컨대 삼중수소(³H), 요오드-125(¹²⁵I), 황-35(³⁵S) 또는 탄소-14(¹⁴C)로 방사성 표지될 수 있거나 예를 들어 중수소(²H), 탄소-13(¹³C) 또는 질소-15(¹⁵N)로 동위원소적

로 농축될 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "아이소토폴로그(isotopologue)"는 동위원소적으로 농축된 화합물이다. 용어 "동위원소적으로 농축된(isotopically enriched)"은 원자의 천연 동위원소 조성 이외의 동위원소 조성을 갖는 원자를 일컫는다. "동위원소적으로 농축된"은 또한 원자의 천연 동위원소 조성 이외에 동위원소 조성을 갖는 하나 이상의 원자를 포함하는 화합물을 일컫는다. 용어 "동위원소 조성(isotopic composition)"은 소정의 원자에 존재하는 각각의 동위원소의 양을 일컫는다. 방사성 표지된 및 동위원소적으로 농축된 화합물은 치료제, 예를 들어 암 및 염증 치료제, 연구 시약, 예를 들어 결합 분석 시약 및 진단 시약, 예를 들어 생체내 이미징화제(imaging agent)로서 유용하다. 본원에 개시된 바와 같이 TOR 키나제 억제제의 모든 동위원소의 변이는 방사성이든 아니든 본원에 제공된 실시양태의 범주 내에 포괄되도록 의도된다. 몇몇 실시양태에서, TOR 키나제 억제제의 아이소토폴로그가 제공되고, 예를 들어 아이소토폴로그는 중수소, 탄소-13 또는 질소-15가 농축된 TOR 키나제 억제제이다.

[0052] 본원에서 사용되는 바와 같이 "치료하는"은 ETS 과발현 유잉 육종 또는 이의 증상의 전체적 또는 부분적 경감, 지연 또는 ETS 과발현 유잉 육종 또는 이의 증상의 추가 진행 또는 악화의 중단을 의미한다.

[0053] 본원에서 사용되는 바와 같이 "예방하는"은 ETS 과발현 유잉 육종 또는 이의 증상을 전체적 또는 부분적 발병, 재발 또는 전이의 예방을 의미한다.

[0054] TOR 키나제 억제제와 관련하여 용어 "효과량"은 ETS 과발현 유잉 육종과 관련된 증상의 전체적 또는 부분적 경감, 지연 또는 이들 증상의 추가 진행 또는 악화를 중단시킬 수 있거나, ETS 과발현 유잉 육종을 치료 또는 예방할 수 있는 양을 의미한다. 예를 들어 약학 조성물에서 효과량의 TOR 키나제 억제제는 원하는 효과를 발휘할 수준일 수 있다; 예를 들어 경구 및 비경구 투여 둘 다를 위한 단위 투여량에서 환자의 체중 1 kg당 약 0.005 mg 내지 약 100 mg이다. 본원에 개시된 효과량의 TOR 키나제 억제제가 치료되는 징후의 중증도에 따라 달라질 수 있도록 기대되는 것이 당업자에게 자명할 것이다.

[0055] 본원에서 사용되는 바와 같이 용어 "환자" 및 "대상체"는 동물, 예컨대 소, 원숭이, 말, 양, 돼지, 닭, 칠면조, 메추라기, 고양이, 개, 마우스, 래트, 래빗 또는 기니아 피그, 일 실시양태에서, 포유류, 또다른 실시양태에서, 인간을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 일 실시양태에서, "환자" 및 "대상체"는 ETS 과발현 유잉 육종을 앓는 인간이다. 일 실시양태에서, 환자는 표준 항암 치료법 중에 진행된(또는 표준 항암 치료법을 견딜 수 없는) 대상체 또는 표준 항암 치료법이 존재하지 않는 대상체를 포함하는, 조직학적으로 또는 세포학적으로-확인된 ETS 과발현 유잉 육종을 앓는 인간이다.

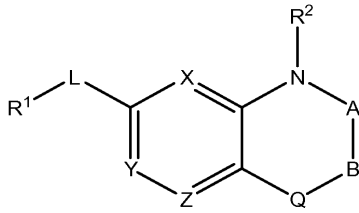
[0056] ETS 과발현 유잉 육종에 있어서, 치료는 그중에서도 질병 진행의 억제, 종양 성장의 억제, 1차 및/또는 2차 종양의 감소, 종양-관련 증상의 완화, 삶의 질의 개선, 종양-분비 인자의 억제(종양 분비된 호르몬, 예컨대 카르시노이드 증후군에 기여하는 것 포함), 1차 및/또는 2차 종양의 지연된 출현, 1차 및/또는 2차 종양의 느려진 발달, 1차 및/또는 2차 종양의 감소된 발생, 질병의 2차 효과의 느려지거나 감소된 중증도, 저지된 종양 성장 및/또는 종양의 퇴행에 의해 평가된다. 특정 실시양태에서, ETS 과발현 유잉 육종의 치료는 TOR 키나제 억제제로 치료 전, 치료 동안 및/또는 치료 후 순환 혈액 및/또는 종양 세포 및/또는 피부 생검 또는 종양 생검/흡입에서 S6RP, 4E-BP1 및/또는 AKT의 인산화의 억제에 의해 추정될 수 있다. 다른 실시양태에서, ETS 과발현 유잉 육종의 치료는 피부 샘플 및/또는 종양 생검/흡입에서 DNA-의존 단백질 키나제(DNA-PK) 활성의 억제에 의해, 예컨대 TOR 키나제 억제제 치료 전, 치료 동안 및/또는 치료 후 DNA 손상 경로에 대한 바이오마커로서 pDNA-PK S2056의 양의 평가에 의해 추정될 수 있다. 일 실시양태에서, 피부 샘플은 UV 광에 의해 조사된다. 극단적으로, 완전한 억제는 본원에서 예방 또는 화학 예방으로서 언급된다. 이 맥락에 있어서, 용어 "예방"은 임상적으로 분명한 ETS 과발현 유잉 육종의 발병을 완전히 예방하는 것 또는 전임상적으로 분명한 단계의 ETS 과발현 유잉 육종을 예방하는 것을 포함한다. 또한, 악성 세포로의 형질전환의 예방, 또는 전암 상태의 세포의 악성 세포로의 진행을 저지 또는 반전하는 것이 상기 정의에 포함되도록 의도된다. 이는 ETS 과발현 유잉 육종의 발전의 위험에 대한 예방적 치료를 포함한다.

[0057] **TOR 키나제 억제제**

[0058] 본원에 제공된 화합물은 일반적으로 "TOR 키나제 억제제"로 지칭된다. 특정 실시양태에서, TOR 키나제 억제제는 라파미신 또는 라파미신 유사체(라파로그(rapalog))를 포함하지 않는다.

[0059] 일 실시양태에서, TOR 키나제 억제제는 하기 화학식 I의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 포접화합물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체 및 전구약물을 포함한다:

[0061] [화학식 I]



[0062]

[0063] 상기 식에서,

[0064] X, Y 및 Z는 각각의 경우에서 독립적으로 N 또는 CR³이고, 여기서 X, Y 및 Z 중 하나 이상은 N이고, X, Y 및 Z 중 하나 이상은 CR³이고;

[0065] 함께 취해진 -A-B-Q-는 -CHR⁴C(O)NH-, -C(O)CHR⁴NH-, -C(O)NH-, -CH₂C(O)O-, -C(O)CH₂O-, -C(O)O- 또는 -C(O)NR³를 형성하고;

[0066] L은 직접 결합, NH 또는 O이고;

[0067] R¹은 H, 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₈알킬, 치환되거나 치환되지 않은 C₂₋₈알켄일, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬이고;

[0068] R²은 H, 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₈알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬이고;

[0069] R³은 H, 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₈알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬, -NHR⁴ 또는 -N(R⁴)₂이고;

[0070] R⁴는 각각의 경우에서 독립적으로 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₈알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬이다.

[0071] 일 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제제는 함께 취해진 -A-B-Q-가 -CH₂C(O)NH-를 형성하는 것이다.

[0072] 또다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제제는 함께 취해진 -A-B-Q-가 -C(O)CH₂NH-를 형성하는 것이다.

[0073] 또다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제제는 함께 취해진 -A-B-Q-가 -C(O)NH-를 형성하는 것이다.

[0074] 또다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제제는 함께 취해진 -A-B-Q-가 -CH₂C(O)O-를 형성하는 것이다.

[0075] 또다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제제는 함께 취해진 -A-B-Q-가 -C(O)CH₂O-를 형성하는 것이다.

[0076] 또다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제제는 함께 취해진 -A-B-Q-가 -C(O)O-를 형성하는 것이다.

[0077] 또다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제제는 함께 취해진 -A-B-Q-가 -C(O)NR³-를 형성하는 것이다.

[0078] 또다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제제는 Y가 CR³인 것이다.

[0079] 또다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제제는 X 및 Z가 N이고 Y가 CR³인 것이다.

[0080] 또다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제제는 X 및 Z가 N이고 Y가 CH인 것이다.

- [0081] 또다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제제는 X 및 Z가 CH이고 Y가 N인 것이다.
- [0082] 또다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제제는 Y 및 Z가 CH이고 X가 N인 것이다.
- [0083] 또다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제제는 X 및 Y가 CH이고 Z가 N인 것이다.
- [0084] 또다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제제는 R¹이 치환된 아릴, 예컨대 치환된 페닐인 것이다.
- [0085] 또다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제제는 R¹이 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 페닐 또는 치환되거나 치환되지 않은 나프틸인 것이다.
- [0086] 또다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제제는 R¹이 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 퀴놀린, 치환되거나 치환되지 않은 피리딘, 치환되거나 치환되지 않은 피리미딘, 치환되거나 치환되지 않은 인돌 또는 치환되거나 치환되지 않은 티오펜인 것이다.
- [0087] 또다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제제는 R¹이 H인 것이다.
- [0088] 또다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제제는 R²가 치환된 C₁₋₈알킬인 것이다.
- [0089] 또다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제제는 R²가 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬로 치환된, 메틸 또는 에틸인 것이다.
- [0090] 또다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제제는 R²가 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬인 것이다.
- [0091] 또다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제제는 R²가 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 페닐인 것이다.
- [0092] 또다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제제는 R²가 H인 것이다.
- [0093] 또다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제제는 L이 직접 결합인 것이다.
- [0094] 또다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제제는 함께 취해진 -A-B-Q-가 -C(O)NH-를 형성하고, X 및 Z가 N이고, Y가 CH이고, R¹이 치환되거나 치환되지 않은 아릴 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴이고, L이 직접 결합이고, R²가 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₈알킬인 것이다.
- [0095] 또다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제제는 함께 취해진 -A-B-Q-가 -C(O)NH-를 형성하고, X 및 Z가 N이고, Y가 CH이고, R¹이 치환되거나 치환되지 않은 아릴이고, L이 직접 결합이고, R²가 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₈알킬인 것이다.
- [0096] 또다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제제는 함께 취해진 -A-B-Q-가 -C(O)NH-를 형성하고, X 및 Z가 N이고, Y가 CH이고, R¹이 치환되거나 치환되지 않은 아릴이고, R²가 알콕시, 아미노, 하이드록시, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴알킬로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환된 C₁₋₈알킬인 것이다.
- [0097] 또다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제제는 함께 취해진 -A-B-Q-가 -C(O)NH-를 형성하고, X 및 Z가 N이고, Y가 CH이고, R¹이 치환되거나 치환되지 않은 아릴이고, R²가 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬인 것이다.
- [0098] 또다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제제는 함께 취해진 -A-B-Q-가 -C(O)NH-를 형성하고, X 및 Z가 N이고, Y가 CH이고, R¹이 치환된 페닐이고, L이 직접 결합이고, R²가 치환된 C₁₋₈알킬인 것이다.
- [0099] 또다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제제는 X 및 Z가 둘 다 N이고, Y가 CH이고, -A-B-Q-가 -C(O)NH-이고, L이 직접 결합이고, R¹이 치환되거나 치환되지 않은 아릴 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴이고,

R^2 가 치환되거나 치환되지 않은 아릴 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴로 치환된, C_{1-8} 알킬인 화합물을 포함하지 않는다.

[0100] 또다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제제는 X 및 Z가 둘다 N이고, Y가 CH이고, -A-B-Q가 -C(O)NH-이고, L이 직접 결합이고, R^1 이 각각 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-8} 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 C_{2-8} 알켄일, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 및 치환되거나 치환되지 않은 헤테로 사이클릴알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환된, 페닐, 나프틸, 인단일 또는 바이페닐인 화합물을 포함하지 않는다.

[0101] 또다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제제는 X 및 Z가 둘다 N이고, Y가 CH이고, -A-B-Q가 -C(O)NH-이고, L이 직접 결합이고, R^1 이 페닐, 나프틸 또는 바이페닐이고, 이들 각각은 C_{1-4} 알킬, 아미노, 아미노 C_{1-12} 알킬, 할로젠, 하이드록시, 하이드록시 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬옥시 C_{1-4} 알킬, $-CF_3$, C_{1-12} 알콕시, 아릴옥시, 아릴 C_{1-12} 알콕시, $-CN$, $-OCF_3$, $-COR_g$, $-COOR_g$, $-CONR_gR_h$, $-NR_gCOR_h$, $-SO_2R_g$, $-SO_3R_g$ 및 $-SO_2NR_gR_h$ 로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환될 수 있고, 여기서 각각의 R_g 및 R_h 는 수소, C_{1-4} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 아릴, 아릴 C_{1-6} 알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나; A가 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 갖는 5원 내지 6원 일환형 헤테로방향족 고리이고, 이 일환형 헤테로방향족 고리는 C_{1-6} 알킬, 아미노, 아미노 C_{1-12} 알킬, 할로젠, 하이드록시, 하이드록시 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬옥시 C_{1-4} 알킬, C_{1-12} 알콕시, 아릴옥시, 아릴 C_{1-12} 알콕시, $-CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-COR_i$, $-COOR_i$, $-CONR_iR_j$, $-NR_iCOR_j$, $-NR_iSO_2R_j$, $-SO_2R_i$, $-SO_3R_i$ 및 $-SO_2NR_iR_j$ 로 이루어진 군 으로부터 각각 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환될 수 있고, 여기서 각각의 R_i 및 R_j 는 수소, C_{1-4} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 아릴, 아릴 C_{1-6} 알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군 으로부터 독립적으로 선택되거나; A가 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 갖는 8원 내지 10원 이환형 헤테로방향족 고리이고, C_{1-6} 알킬, 아미노, 아미노 C_{1-12} 알킬, 할로젠, 하이드록시, 하이드록시 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬옥시 C_{1-4} 알킬, C_{1-12} 알콕시, 아릴옥시, 아릴 C_{1-12} 알콕시, $-CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-COR_k$, $-COOR_k$, $-CONR_kR_l$, $-NR_kCOR_l$, $-NR_kSO_2R_l$, $-SO_2R_k$, $-SO_3R_k$ 및 $-SO_2NR_kR_l$ 로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택 되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의적으로 치환될 수 있고, 여기서 각각의 R_k 및 R_l 은 수소, C_{1-4} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 아릴, 아릴 C_{1-6} 알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, R^2 가 치환되거나 치환되지 않은 아릴 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴로 치환된, C_{1-8} 알킬인 화합물을 포함하지 않는다.

[0102] 또다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제제는 X 및 Y가 둘다 N이고, Z가 CH이고, -A-B-Q가 -C(O)NH-이고, L이 직접 결합이고, R^1 이 치환되거나 치환되지 않은 페닐 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴이고, R^2 가 치환되거나 치환되지 않은 메틸, 치환되지 않은 에틸, 치환되지 않은 프로필 또는 아세트아미드인 화합물을 포함하지 않는다.

[0103] 또다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제제는 X 및 Y가 둘다 N이고, Z가 CH이고, -A-B-Q가 -C(O)NH-이고, L이 직접 결합이고, R^1 이 치환되거나 치환되지 않은 페닐 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴이고, R^2 가 아세트아미드인 화합물을 포함하지 않는다.

[0104] 또다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제제는 X가 N이고, Y 및 Z가 둘다 CH이고, -A-B-Q가 -C(O)NH-이고, L이 직접 결합이고, R^1 이 (2,5'-바이-1H-벤즈이미다졸)-5-카복사미드이고, R^2 가 H인 화합물을 포함하지 않는다.

[0105] 또다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제제는 X 및 Z 중 하나가 CH이고, 나머지가 N이고, Y가 CH이고, -A-B-Q가 -C(O)NH-이고, L이 직접 결합이고, R^1 이 치환되지 않은 피리딘이고, R^2 가 H, 메틸 또는 치환된 에틸

인 화합물을 포함하지 않는다.

[0106] 또다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제제는 X 및 Z가 둘다 N이고, Y가 CH이고, -A-B-Q가 -C(O)NH-이고, R¹이 H, C₁₋₈알킬, C₂₋₈알켄일, 아릴 또는 사이클로알킬이고, L이 NH인 화합물을 포함하지 않는다.

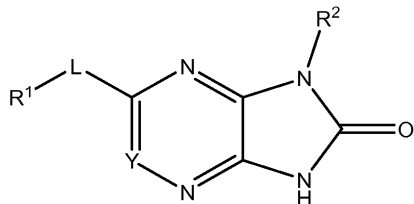
[0107] 또다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제제는 X 및 Z가 둘다 N이고 Y가 CH이고, -A-B-Q가 -C(O)NR³-이고, R²가 H, 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₈알킬, 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬이고, L이 NH인 화합물을 포함하지 않는다.

[0108] 또다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제제는 R¹이 치환되거나 치환되지 않은 옥사아졸리딘논인 화합물을 포함하지 않는다.

[0109] 또다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제제는 하기 화합물 중 하나 이상을 포함하지 않는다: 1,7-다이하이드로-2-페닐-8H-푸린-8-온, 1,2-다이하이드로-3-페닐-6H-이미다조[4,5-e]-1,2,4-트리아진-6-온, 1,3-다이하이드로-6-(4-피리딘일)-2H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-온, 6-(1,3-벤조다이옥솔-5-일)-1,3-다이하이드로-1-[(1S)-1-페닐에틸]-2H-이미다조[4,5-b]피라진-2-온, 3-[2,3-다이하이드로-2-옥소-3-(4-피리딘일메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-일]-벤즈아미드, 1-[2-(다이메틸아미노)에틸]-1,3-다이하이드로-6-(3,4,5-트라이메톡시페닐)-2H-이미다조[4,5-b]피라진-2-온, N-[5-(1,1-다이메틸에틸)-2-메톡시페닐]-N'-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-2-옥소피리도[2,3-b]피라진-7-일)-1-나프탈렌일]-우레아, N-[4-(2,3-다이하이드로-2-옥소-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-1-나프탈렌일]-N'-[5-(1,1-다이메틸에틸)-2-메톡시페닐]-우레아, 1,3-다이하이드로-5-페닐-2H-이미다조[4,5-b]피라진-2-온, 1,3-다이하이드로-5-페녹시-2H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-온, 1,3-다이하이드로-1-메틸-6-페닐-2H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-온, 1,3-다이하이드로-5-(1H-이미다졸-1-일)-2H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-온, 6-(2,3-다이하이드로-2-옥소-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-8-메틸-2(1H)-퀴놀리논 및 7,8-다이하이드로-8-옥소-2-페닐-9H-푸린-9-아세트산.

[0110] 일 실시양태에서, TOR 키나제 억제제는 하기 화학식 Ia의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 포집화합물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체 및 전구약물을 포함한다:

[0111] [화학식 Ia]



[0112]

[0113] 상기 식에서,

[0114] L은 직접 결합, NH 또는 O이고;

[0116] Y는 N 또는 CR³이고;

[0117] R¹은 H, 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₈알킬, 치환되거나 치환되지 않은 C₂₋₈알켄일, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬이고;

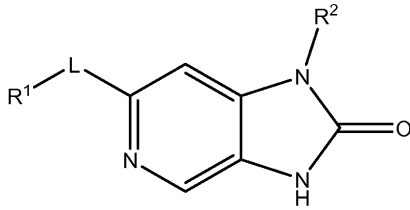
[0118] R²는 H, 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₈알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬이고;

[0119] R³는 H, 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₈알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬, -NHR⁴ 또는

$-N(R^4)_2$ 이고;

- [0120] R^4 는 각각의 경우에서 독립적으로, 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-8} 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬이다.
- [0121] 일 실시양태에서, 화학식 Ia의 TOR 키나제 억제제는 R^1 이 치환된 아릴, 예컨대 치환된 페닐인 것이다.
- [0122] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ia의 TOR 키나제 억제제는 R^1 이 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 페닐 또는 치환되거나 치환되지 않은 나프틸인 것이다.
- [0123] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ia의 TOR 키나제 억제제는 R^1 이 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 퀴놀린, 치환되거나 치환되지 않은 피리딘, 치환되거나 치환되지 않은 피리미딘, 치환되거나 치환되지 않은 인돌 또는 치환되거나 치환되지 않은 티오펜인 것이다.
- [0124] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ia의 TOR 키나제 억제제는 R^1 이 H인 것이다.
- [0125] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ia의 TOR 키나제 억제제는 R^2 가 치환된 C_{1-8} 알킬인 것이다.
- [0126] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ia의 TOR 키나제 억제제는 R^2 가 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬로 치환된, 메틸 또는 에틸인 것이다.
- [0127] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ia의 TOR 키나제 억제제는 R^2 가 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬인 것이다.
- [0128] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ia의 TOR 키나제 억제제는 R^2 가 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 페닐인 것이다.
- [0129] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ia의 TOR 키나제 억제제는 R^2 가 H인 것이다.
- [0130] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ia의 TOR 키나제 억제제는 Y가 CH인 것이다.
- [0131] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ia의 TOR 키나제 억제제 L이 직접 결합인 것이다.
- [0132] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ia의 TOR 키나제 억제제는 R^1 이 치환되거나 치환되지 않은 아릴이고, R^2 가 치환되지 않은 C_{1-8} 알킬인 것이다.
- [0133] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ia의 TOR 키나제 억제제는 R^1 이 치환되거나 치환되지 않은 아릴이고, R^2 가 알콕시, 아미노, 하이드록시, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴알킬로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환된 C_{1-8} 알킬인 것이다.
- [0134] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ia의 TOR 키나제 억제제는 R^1 이 치환되거나 치환되지 않은 아릴이고, R^2 가 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬인 것이다.
- [0135] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ia의 TOR 키나제 억제제는 Y가 CH이고, L이 직접 결합이고, R^1 이 치환되거나 치환되지 않은 아릴 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴이고, R^2 가 치환되거나 치환되지 않은 아릴 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴로 치환된 C_{1-8} 알킬인 화합물을 포함하지 않는다.
- [0136] 일 실시양태에서, TOR 키나제 억제제는 하기 화학식 Ib의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 포접화합물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체 및 전구약물을 포함한다:

[0137] [화학식 Ib]



[0138]

[0139] 상기 식에서,

[0140] L은 직접 결합, NH 또는 O이고;

[0141] R¹은 H, 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₈알킬, 치환되거나 치환되지 않은 C₂₋₈알켄일, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬이고;

[0142] R²는 H, 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₈알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬이다.

[0143] 일 실시양태에서, 화학식 Ib의 TOR 키나제 억제제는 R¹이 치환된 아릴, 예컨대 치환된 페닐인 것이다.

[0144] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ib의 TOR 키나제 억제제는 R¹이 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 페닐 또는 치환되거나 치환되지 않은 나프틸인 것이다.

[0145] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ib의 TOR 키나제 억제제는 R¹이 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 퀴놀린, 치환되거나 치환되지 않은 피리딘, 치환되거나 치환되지 않은 피리미딘, 치환되거나 치환되지 않은 인돌 또는 치환되거나 치환되지 않은 티오펜인 것이다.

[0146] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ib의 TOR 키나제 억제제는 R¹이 H인 것이다.

[0147] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ib의 TOR 키나제 억제제는 R²가 치환된 C₁₋₈알킬인 것이다.

[0148] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ib의 TOR 키나제 억제제는 R²가 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬로 치환된, 메틸 또는 에틸인 것이다.

[0149] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ib의 TOR 키나제 억제제는 R²가 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬인 것이다.

[0150] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ib의 TOR 키나제 억제제는 R²가 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 페닐인 것이다.

[0151] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ib의 TOR 키나제 억제제는 R²가 H인 것이다.

[0152] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ib의 TOR 키나제 억제제는 L이 직접 결합인 것이다.

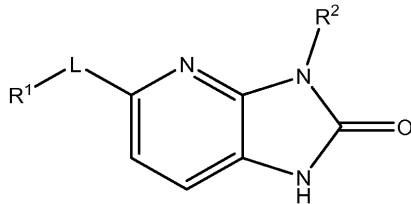
[0153] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ib의 TOR 키나제 억제제는 R¹이 치환되거나 치환되지 않은 아릴이고, R²가 치환되지 않은 C₁₋₈알킬인 것이다.

[0154] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ib의 TOR 키나제 억제제는 R¹이 치환되거나 치환되지 않은 아릴이고, R²가 알콕시, 아미노, 하이드록시, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴알킬로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환된 C₁₋₈알킬인 것이다.

[0155] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ib의 TOR 키나제 억제제는 R¹이 치환되거나 치환되지 않은 아릴이고, R²가 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬인 것이다.

[0156] 일 실시양태에서, TOR 키나제 억제제는 하기 화학식 Ic의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 포접화합물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체 및 전구약물을 포함한다:

[0157] [화학식 Ic]



[0158]

[0159] 상기 식에서,

[0160] L은 직접 결합, NH 또는 O이고;

[0161] R¹은 H, 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₈알킬, 치환되거나 치환되지 않은 C₂₋₈알켄일, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬이고;

[0162] R²는 H, 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₈알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬이다.

[0163] 일 실시양태에서, 화학식 Ic의 TOR 키나제 억제제는 R¹이 치환된 아릴, 예컨대 치환된 페닐인 것이다.

[0164] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ic의 TOR 키나제 억제제는 R¹이 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 페닐 또는 치환되거나 치환되지 않은 나프틸인 것이다.

[0165] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ic의 TOR 키나제 억제제는 R¹이 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 퀴놀린, 치환되거나 치환되지 않은 피리딘, 치환되거나 치환되지 않은 피리미딘, 치환되거나 치환되지 않은 인돌 또는 치환되거나 치환되지 않은 티오펜인 것이다.

[0166] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ic의 TOR 키나제 억제제는 R¹이 H인 것이다.

[0167] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ic의 TOR 키나제 억제제는 R²가 치환된 C₁₋₈알킬인 것이다.

[0168] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ic의 TOR 키나제 억제제는 R²가 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬로 치환된, 메틸 또는 에틸인 것이다.

[0169] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ic의 TOR 키나제 억제제는 R²가 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬인 것이다.

[0170] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ic의 TOR 키나제 억제제는 R²가 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 페닐인 것이다.

[0171] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ic의 TOR 키나제 억제제는 R²가 H인 것이다.

[0172] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ic의 TOR 키나제 억제제는 L이 직접 결합인 것이다.

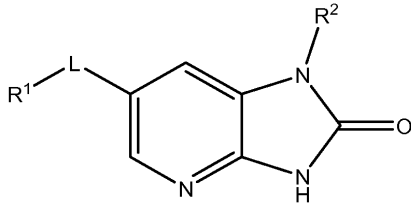
[0173] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ic의 TOR 키나제 억제제는 R¹이 치환되거나 치환되지 않은 아릴이고, R²가 치환되지 않은 C₁₋₈알킬인 것이다.

[0174] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ic의 TOR 키나제 억제제는 R¹이 치환되거나 치환되지 않은 아릴이고, R²가 알콕시, 아미노, 하이드록시, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴알킬로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환된 C₁₋₈알킬인 것이다.

[0175] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ic의 TOR 키나제 억제제는 R¹이 치환되거나 치환되지 않은 아릴이고, R²가 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬인 것이다.

[0176] 일 실시양태에서, TOR 키나제 억제제는 하기 화학식 Id의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 포접화합물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체 및 전구약물을 포함한다:

[0177] [화학식 Id]



[0178]

[0179] 상기 식에서,

[0180] L은 직접 결합, NH 또는 O이고;

[0181] R¹은 H, 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₈알킬, 치환되거나 치환되지 않은 C₂₋₈알켄일, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬이고;

[0182] R²는 H, 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₈알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬이다.

[0183] 일 실시양태에서, 화학식 Id의 TOR 키나제 억제제는 R¹이 치환된 아릴, 예컨대 치환된 페닐인 것이다.

[0184] 또다른 실시양태에서, 화학식 Id의 TOR 키나제 억제제는 R¹이 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 페닐 또는 치환되거나 치환되지 않은 나프틸인 것이다.

[0185] 또다른 실시양태에서, 화학식 Id의 TOR 키나제 억제제는 R¹이 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 퀴놀린, 치환되거나 치환되지 않은 피리딘, 치환되거나 치환되지 않은 피리미딘, 치환되거나 치환되지 않은 인돌 또는 치환되거나 치환되지 않은 티오펜인 것이다.

[0186] 또다른 실시양태에서, 화학식 Id의 TOR 키나제 억제제는 R¹이 H인 것이다.

[0187] 또다른 실시양태에서, 화학식 Id의 TOR 키나제 억제제는 R²가 치환된 C₁₋₈알킬인 것이다.

[0188] 또다른 실시양태에서, 화학식 Id의 TOR 키나제 억제제는 R²가 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬로 치환된, 메틸 또는 에틸인 것이다.

[0189] 또다른 실시양태에서, 화학식 Id의 TOR 키나제 억제제는 R²가 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬인 것이다.

[0190] 또다른 실시양태에서, 화학식 Id의 TOR 키나제 억제제는 R²가 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 페닐인 것이다.

[0191] 또다른 실시양태에서, 화학식 Id의 헤테로아릴 화합물은 R²가 H인 것이다.

[0192] 또다른 실시양태에서, 화학식 Id의 TOR 키나제 억제제는 L이 직접 결합인 것이다.

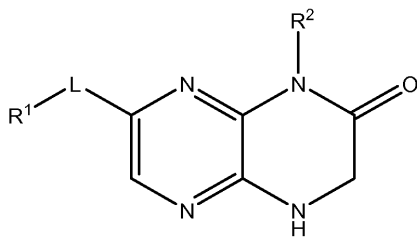
[0193] 또다른 실시양태에서, 화학식 Id의 TOR 키나제 억제제는 R¹이 치환되거나 치환되지 않은 아릴이고, R²가 치환되지 않은 C₁₋₈알킬인 것이다.

[0194] 또다른 실시양태에서, 화학식 Id의 TOR 키나제 억제제는 R¹이 치환되거나 치환되지 않은 아릴이고, R²가 알콕시, 아미노, 하이드록시, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴알킬로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환된 C₁₋₈알킬인 것이다.

[0195] 또다른 실시양태에서, 화학식 Id의 TOR 키나제 억제제는 R¹이 치환되거나 치환되지 않은 아릴이고, R²가 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬인 것이다.

[0196] 일 실시양태에서, TOR 키나제 억제제는 하기 화학식 Ie의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 포접화합물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체 및 전구약물을 포함한다:

[0197] [화학식 Ie]



[0198]

[0199] 상기 식에서,

[0200] L은 직접 결합, NH 또는 O이고;

[0201] R¹은 H, 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₈알킬, 치환되거나 치환되지 않은 C₂₋₈알켄일, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬이고;

[0202] R²는 H, 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₈알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬이다.

[0203] 일 실시양태에서, 화학식 Ie의 TOR 키나제 억제제는 R¹이 치환된 아릴, 예컨대 치환된 페닐인 것이다.

[0204] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ie의 TOR 키나제 억제제는 R¹이 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 페닐 또는 치환되거나 치환되지 않은 나프틸인 것이다.

[0205] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ie의 TOR 키나제 억제제는 R¹이 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 퀴놀린, 치환되거나 치환되지 않은 피리딘, 치환되거나 치환되지 않은 피리미딘, 치환되거나 치환되지 않은 인돌 또는 치환되거나 치환되지 않은 티오펜인 것이다.

[0206] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ie의 TOR 키나제 억제제는 R¹이 H인 것이다.

[0207] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ie의 TOR 키나제 억제제는 R²가 치환된 C₁₋₈알킬인 것이다.

[0208] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ie의 TOR 키나제 억제제는 R²가 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬로 치환된, 메틸 또는 에틸인 것이다.

[0209] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ie의 TOR 키나제 억제제는 R²가 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬인 것이다.

[0210] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ie의 TOR 키나제 억제제는 R²가 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 페닐인 것이다.

[0211] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ie의 TOR 키나제 억제제는 R²가 H인 것이다.

[0212] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ie의 TOR 키나제 억제제는 L이 직접 결합인 것이다.

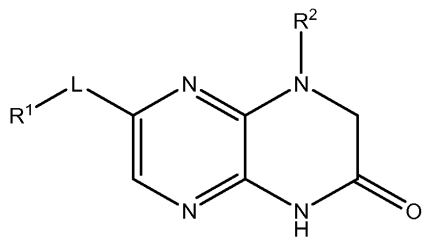
[0213] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ie의 TOR 키나제 억제제는 R¹이 치환되거나 치환되지 않은 아릴이고, R²가 치환되지 않은 C₁₋₈알킬인 것이다.

[0214] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ie의 TOR 키나제 억제제는 R¹이 치환되거나 치환되지 않은 아릴이고, R²가 알콕시, 아미노, 하이드록시, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 C₁₋₈알킬인 것이다.

[0215] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ie의 TOR 키나제 억제제는 R¹이 치환되거나 치환되지 않은 아릴이고, R²가 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬인 것이다.

[0216] 일 실시양태에서, TOR 키나제 억제제는 하기 화학식 If의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 포접화합물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체 및 전구약물을 포함한다:

[0217] [화학식 If]



[0218]

[0219] 상기 식에서,

[0220] L은 직접 결합, NH 또는 O이고;

[0221] R¹은 H, 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₈알킬, 치환되거나 치환되지 않은 C₂₋₈알켄일, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬이고;

[0222] R²는 H, 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₈알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬이다.

[0223] 일 실시양태에서, 화학식 If의 TOR 키나제 억제제는 R¹이 치환된 아릴, 예컨대 치환된 페닐인 것이다.

[0224] 또다른 실시양태에서, 화학식 If의 TOR 키나제 억제제는 R¹이 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 페닐 또는 치환되거나 치환되지 않은 나프틸인 것이다.

[0225] 또다른 실시양태에서, 화학식 If의 TOR 키나제 억제제는 R¹이 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 퀴놀린, 치환되거나 치환되지 않은 피리딘, 치환되거나 치환되지 않은 피리미딘, 치환되거나 치환되지 않은 인돌 또는 치환되거나 치환되지 않은 티오펜인 것이다.

[0226] 또다른 실시양태에서, 화학식 If의 TOR 키나제 억제제는 R¹이 H인 것이다.

[0227] 또다른 실시양태에서, 화학식 If의 TOR 키나제 억제제는 R²가 치환된 C₁₋₈알킬인 것이다.

[0228] 또다른 실시양태에서, 화학식 If의 TOR 키나제 억제제는 R²가 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환

되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴 알킬로 치환된, 메틸 또는 에틸인 것이다.

[0229] 또다른 실시양태에서, 화학식 If의 TOR 키나제 억제제는 R²가 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬인 것이다.

[0230] 또다른 실시양태에서, 화학식 If의 TOR 키나제 억제제는 R²가 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 페닐인 것이다.

[0231] 또다른 실시양태에서, 화학식 If의 TOR 키나제 억제제는 R²가 H인 것이다.

[0232] 또다른 실시양태에서, 화학식 If의 TOR 키나제 억제제는 L이 직접 결합인 것이다.

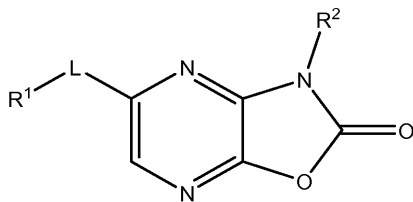
[0233] 또다른 실시양태에서, 화학식 If의 TOR 키나제 억제제는 R¹이 치환되거나 치환되지 않은 아릴이고, R²가 치환되지 않은 C₁₋₈알킬인 것이다.

[0234] 또다른 실시양태에서, 화학식 If의 TOR 키나제 억제제는 R¹이 치환되거나 치환되지 않은 아릴이고, R²가 알콕시, 아미노, 하이드록시, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 C₁₋₈알킬인 것이다.

[0235] 또다른 실시양태에서, 화학식 If의 TOR 키나제 억제제는 R¹이 치환되거나 치환되지 않은 아릴이고, R²가 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬인 것이다.

[0236] 일 실시양태에서, TOR 키나제 억제제는 하기 화학식 Ig의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 포집화합물, 용매화합물, 입체이성질체, 호변이성질체 및 전구약물을 포함한다:

[0237] [화학식 Ig]



[0238]

[0239] 상기 식에서,

[0240] L은 직접 결합, NH 또는 O이고;

[0241] R¹은 H, 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₈알킬, 치환되거나 치환되지 않은 C₂₋₈알켄일, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬이고;

[0242] R²는 H, 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₈알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬이다.

[0243] 일 실시양태에서, 화학식 Ig의 TOR 키나제 억제제는 R¹이 치환된 아릴, 예컨대 치환된 페닐인 것이다.

[0244] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ig의 TOR 키나제 억제제는 R¹이 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 페닐 또는 치환되거나 치환되지 않은 나프틸인 것이다.

[0245] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ig의 TOR 키나제 억제제는 R¹이 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 퀴놀린, 치환되거나 치환되지 않은 피리딘, 치환되거나 치환되지 않은 피리미딘, 치환되거나 치환되지 않은 인돌 또는 치환되거나 치환되지 않은 티오펜인 것이다.

[0246] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ig의 TOR 키나제 억제제는 R¹이 H인 것이다.

- [0247] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ig의 TOR 키나제 억제제는 R²가 치환된 C₁₋₈알킬인 것이다.
- [0248] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ig의 TOR 키나제 억제제는 R²가 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴 알킬로 치환된, 메틸 또는 에틸인 것이다.
- [0249] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ig의 TOR 키나제 억제제는 R²가 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬인 것이다.
- [0250] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ig의 TOR 키나제 억제제는 R²가 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 페닐인 것이다.
- [0251] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ig의 TOR 키나제 억제제는 R²가 H인 것이다.
- [0252] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ig의 TOR 키나제 억제제는 L이 직접 결합인 것이다.
- [0253] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ig의 TOR 키나제 억제제는 R¹이 치환되거나 치환되지 않은 아릴이고, R²가 치환되지 않은 C₁₋₈알킬인 것이다.
- [0254] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ig의 TOR 키나제 억제제는 R¹이 치환되거나 치환되지 않은 아릴이고, R²가 알콕시, 아미노, 하이드록시, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 C₁₋₈알킬인 것이다.
- [0255] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ig의 TOR 키나제 억제제는 R¹이 치환되거나 치환되지 않은 아릴이고, R²가 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬인 것이다.
- [0256] 대표적인 화학식 I의 TOR 키나제 억제제는 하기의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 포집화합물, 용매 화물, 입체이성질체, 호변이성질체 및 전구약물을 포함한다:
- [0257] (S)-1-(1-하이드록시-3-메틸부탄-2-일)-6-페닐-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0258] 1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-6-(3,4,5-트라이메톡시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0259] (R)-6-(나프탈렌-1-일)-1-(1-페닐에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0260] 1-(3-메톡시벤질)-6-(4-(메틸설포닐)페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0261] (S)-1-(1-페닐에틸)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0262] 6-(4-하이드록시페닐)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0263] (S)-6-(나프탈렌-1-일)-1-(1-페닐에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0264] (S)-1-(1-하이드록시-3-메틸부탄-2-일)-6-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0265] (R)-1-(1-하이드록시-3-메틸부탄-2-일)-6-페닐-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0266] (R)-1-(1-페닐에틸)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0267] (S)-1-(1-하이드록시-3-메틸부탄-2-일)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0268] (R)-1-(1-하이드록시-3-메틸부탄-2-일)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0269] (R)-1-(1-하이드록시-3-메틸부탄-2-일)-6-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0270] 1-벤질-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0271] 1-(4-메톡시벤질)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0272] (R)-1-(1-페닐에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0273] (S)-1-(1-페닐에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;

- [0274] 1-이소프로필-6-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0275] 1-사이클로헥실-6-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0276] 5-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0277] 1-이소부틸-6-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0278] 1-(2-하이드록시에틸)-6-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0279] 6-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0280] (R)-1-(1-페닐에틸)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온;
- [0281] (S)-1-(1-페닐에틸)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온;
- [0282] 3-(1-페닐에틸)-5-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2(3H)-온;
- [0283] (R)-3-(1-페닐에틸)-5-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2(3H)-온;
- [0284] (R)-6-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-1-(3-메틸부탄-2-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0285] (S)-6-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-1-(테트라하이드로푸란-3-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0286] (S)-6-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-1-(3-메틸부탄-2-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0287] 1-사이클로펜틸-6-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0288] (R)-6-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-1-(테트라하이드로푸란-3-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0289] 1-(사이클로프로필메틸)-6-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0290] 1-(사이클로펜틸메틸)-6-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0291] 1-(사이클로헥실메틸)-6-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0292] 6-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-1-네오펜틸-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0293] 1-이소프로필-6-(3-이소프로필페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0294] 1-이소프로필-6-(2-메톡시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0295] (S)-3-(1-하이드록시-3-메틸부탄-2-일)-5-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2(3H)-온;
- [0296] (R)-1-(2-하이드록시-1-페닐에틸)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0297] (S)-1-(2-하이드록시-1-페닐에틸)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0298] 1-(1-페닐에틸)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0299] 1-벤즈하이드릴-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0300] (S)-1-(1-페닐프로필)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0301] (R)-1-(1-페닐프로필)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0302] 6-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-1-(테트라하이드로-2H-피란-3-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0303] 1-(3-메톡시벤질)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0304] (R)-1-메틸-3-(1-페닐에틸)-5-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0305] (S)-1-메틸-3-(1-페닐에틸)-5-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0306] 1-(사이클로펜틸메틸)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0307] 1-(1-(2-플루오로페닐)에틸)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0308] 1-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0309] 1-사이클로펜틸-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;

- [0310] 1-(1-(3-플루오로페닐)에틸)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0311] 1-(1-(3-메톡시페닐)에틸)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0312] 1-(1-(4-메톡시페닐)에틸)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0313] 6-(퀴놀린-5-일)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0314] 6-(퀴놀린-5-일)-1-(테트라하이드로-2H-피란-3-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0315] 1-((1s,4s)-4-하이드록시사이클로헥실)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0316] 1-((1r,4r)-4-하이드록시사이클로헥실)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0317] 6-(이소퀴놀린-5-일)-1-(1-페닐에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0318] (R)-1-(1-페닐에틸)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2(3H)-온;
- [0319] 1-(1-페닐에틸)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2(3H)-온;
- [0320] 1-이소프로필-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0321] 1-(1-(4-클로로페닐)에틸)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0322] 1-(1-(4-(메틸설포닐)페닐)에틸)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0323] 1-(1-(피리딘-4-일)에틸)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0324] 5-메틸-1-((S)-1-페닐에틸)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0325] 5-메틸-1-((R)-1-페닐에틸)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0326] 1-(1-페닐에틸)-6-(퀴놀린-4-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0327] 6-(3-플루오로페닐)-1-(1-페닐에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0328] 6-(2-플루오로페닐)-1-(1-페닐에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0329] 1-(1-페닐에틸)-6-(퀴놀린-6-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0330] 1-(피페리딘-4-일메틸)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0331] 1-(1-(피리딘-2-일)에틸)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0332] 1-(1-(피리딘-3-일)에틸)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0333] 1-((1s,4s)-4-(하이드록시메틸)사이클로헥실)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0334] N-(4-(2-옥소-3-(1-페닐에틸)-2,3-다이하이드로-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-일)페닐)메탄설포나미드;
- [0335] 6-(3-(메틸설포닐)페닐)-1-(1-페닐에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0336] 6-(3-아미노페닐)-1-(1-페닐에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0337] 6-(3-(다이메틸아미노)페닐)-1-(1-페닐에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0338] 1-페닐-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0339] 1-(1-페닐에틸)-6-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0340] N-(3-(2-옥소-3-(1-페닐에틸)-2,3-다이하이드로-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-일)페닐)메탄설포나미드;
- [0341] 6-(4-(메틸설포닐)페닐)-1-(1-페닐에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0342] 3-(1-페닐에틸)-5-(퀴놀린-5-일)옥사졸로[5,4-b]피라진-2(3H)-온;
- [0343] 1-(사이클로헥틸메틸)-6-(4-하이드록시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0344] 6-(4-하이드록시페닐)-1-이소프로필-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0345] 6-(4-하이드록시페닐)-1-이소부틸-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;

- [0346] 6-(4-하이드록시페닐)-1-((테트라하이드로-2H-피란-3-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0347] 1-(사이클로헥실메틸)-6-(4-하이드록시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0348] 5-(3-하이드록시페닐)-3-(2-메톡시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2(3H)-온;
- [0349] 4-(3-(3-메톡시벤질)-2-옥소-2,3-다이하이드로옥사졸로[5,4-b]피라진-5-일)-N-메틸 벤즈아미드;
- [0350] 1-사이클로펜틸-6-(4-하이드록시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0351] 1-사이클로헥실-6-(4-하이드록시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0352] 4-(3-(사이클로헥실메틸)-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-일)벤즈아미드;
- [0353] 메틸 4-(3-(사이클로헥실메틸)-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-일)벤조에이트;
- [0354] 1-(사이클로헥실메틸)-6-(피리딘-4-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0355] 4-(3-(사이클로헥실메틸)-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-일)-N-메틸벤즈아미드;
- [0356] 1-(사이클로헥실메틸)-6-(4-(하이드록시메틸)페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0357] 1-(사이클로헥실메틸)-6-(피리딘-3-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0358] 3-(사이클로헥실메틸)-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-일)벤조니트릴;
- [0359] 1-(사이클로헥실메틸)-6-(1H-인돌-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0360] 4-(3-(사이클로헥실메틸)-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-일)-N-이소프로필벤즈아미드;
- [0361] 1-(2-하이드록시에틸)-6-(4-하이드록시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0362] 1-(사이클로헥실메틸)-6-(1H-인돌-6-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0363] 3-(3-(사이클로헥실메틸)-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-일)벤즈아미드;
- [0364] 6-(4-(아미노메틸)페닐)-1-(사이클로헥실메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0365] 6-(4-하이드록시페닐)-1-((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0366] 4-(3-(사이클로헥실메틸)-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-일)벤조니트릴;
- [0367] 1-((1s,4s)-4-하이드록시사이클로헥실)-6-(4-하이드록시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0368] 1-(사이클로헥실메틸)-6-(피리딘-2-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0369] 4-(3-(사이클로헥실메틸)-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-일)-N-에틸벤즈아미드;
- [0370] 1-(사이클로헥실메틸)-6-(4-(2-하이드록시프로판-2-일)페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0371] 1-(사이클로헥실메틸)-6-(4-하이드록시-2-메틸페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0372] 4-(3-(사이클로헥실메틸)-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-일)벤조산;
- [0373] 6-(4-하이드록시페닐)-1-(2-메톡시에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0374] 6-(4-하이드록시페닐)-1-(3-메톡시프로필)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0375] 6-(4-하이드록시페닐)-4-(3-메톡시벤질)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0376] 6-(4-하이드록시페닐)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0377] 6-(4-하이드록시페닐)-1-페네틸-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0378] 1-((1r,4r)-4-하이드록시사이클로헥실)-6-(4-하이드록시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0379] 6-(4-(1H-1,2,4-트리아아졸-3-일)페닐)-1-(사이클로헥실메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0380] 1-(사이클로헥실메틸)-6-페닐-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0381] 1-(사이클로헥실메틸)-6-(1H-피라졸-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;

- [0382] 1-(사이클로헥실메틸)-6-(1H-피라졸-4-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0383] 1-(사이클로헥실메틸)-6-(1-옥소이소인돌린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0384] 6-(3-(1H-테트라아졸-5-일)페닐)-1-(사이클로헥실메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0385] 1-(사이클로헥실메틸)-6-(2-옥소인돌린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0386] 1-(사이클로헥실메틸)-6-(1H-인다졸-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0387] 1-(사이클로헥실메틸)-6-(6-메톡시피리딘-3-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0388] 6-(4-하이드록시페닐)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0389] 6-(4-하이드록시페닐)-1-(피페리딘-4-일메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0390] 1-(((1r,4r)-4-아미노사이클로헥실)메틸)-6-(4-하이드록시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0391] 1-(사이클로헥실메틸)-6-(6-하이드록시피리딘-3-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0392] 1-(사이클로헥실메틸)-6-(2-메톡시피리딘-4-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0393] 4-(3-(((1r,4r)-4-하이드록시사이클로헥실)-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-일)벤즈아미드;
- [0394] 2-(4-(3-(사이클로헥실메틸)-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-일)페닐) 아세트산;
- [0395] 2-(4-(3-(사이클로헥실메틸)-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-일)페닐) 아세트아미드;
- [0396] 1-(사이클로헥실메틸)-6-(2-옥소인돌린-6-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0397] 4-(3-(사이클로헥실메틸)-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-일)-3-메틸 벤조산;
- [0398] N-메틸-4-(2-옥소-3-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-2,3-다이하이드로-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-일)벤즈아미드;
- [0399] 4-(2-옥소-3-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-2,3-다이하이드로-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-일)벤즈아미드;
- [0400] 7-(4-하이드록시페닐)-1-(3-메톡시벤질)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0401] 6-(4-(2-하이드록시프로판-2-일)페닐)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0402] 6-(1H-인돌-5-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0403] 6-(4-(4H-1,2,4-트리아아졸-3-일)페닐)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조 [4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0404] 6-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-1-(사이클로헥실메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0405] 4-(2-옥소-3-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-2,3-다이하이드로-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-일)벤즈아미드;
- [0406] 6-(3-(2H-1,2,3-트리아아졸-4-일)페닐)-1-(사이클로헥실메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0407] 6-(4-(1H-이미다졸-1-일)페닐)-1-(사이클로헥실메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0408] 6-(4-(1H-1,2,4-트리아아졸-3-일)페닐)-1-((1r,4r)-4-하이드록시사이클로헥실)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0409] 6-(4-(2H-테트라아졸-5-일)페닐)-1-(사이클로헥실메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0410] 1-(사이클로헥실메틸)-6-(2-하이드록시피리딘-4-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0411] 6-(4-(1H-1,2,4-트리아아졸-3-일)페닐)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-이미다조 [4,5-b]피라진-2(3H)-온;

- [0412] 6-(4-(1H-이미다졸-2-일)페닐)-1-(사이클로헥실메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0413] 6-(4-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐)-1-(사이클로헥실메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0414] 6-(4-(2-하이드록시프로판-2-일)페닐)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0415] 1-(사이클로헥실메틸)-6-(4-(5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0416] 6-(4-(1H-피라졸-3-일)페닐)-1-(사이클로헥실메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0417] 6-(4-(1H-피라졸-4-일)페닐)-1-(사이클로헥실메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0418] 6-(4-(5-(아미노메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(사이클로헥실메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온 하이드로클로라이드;
- [0419] 1-(사이클로헥실메틸)-6-(4-(5-(트라이플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0420] 6-(4-하이드록시페닐)-1-((1r,4r)-4-메톡시사이클로헥실)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0421] 6-(4-하이드록시페닐)-1-((테트라하이드로푸란-2-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0422] 6-(3-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(사이클로헥실메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0423] 1-((1r,4r)-4-(하이드록시메틸)사이클로헥실)-6-(4-하이드록시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0424] 6-(4-하이드록시페닐)-1-((1s,4s)-4-메톡시사이클로헥실)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0425] 6-(4-하이드록시페닐)-1-((1r,4r)-4-(메톡시메틸)사이클로헥실)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0426] 6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0427] 1-(((1r,4r)-4-하이드록시사이클로헥실)메틸)-6-(4-하이드록시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0428] 6-(4-하이드록시페닐)-1-((테트라하이드로푸란-3-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0429] 1-(((1s,4s)-4-하이드록시사이클로헥실)메틸)-6-(4-하이드록시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0430] 6-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온 하이드로클로라이드;
- [0431] 6-(4-(5-(모폴리노메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0432] 6-(4-하이드록시페닐)-1-(3-(2-옥소피롤리딘-1-일)프로필)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0433] 6-(4-하이드록시페닐)-1-(2-모폴리노에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온 하이드로클로라이드;
- [0434] 1-(사이클로헥실메틸)-6-(4-(옥사졸-5-일)페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0435] 6-(2-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온 하이드로클로라이드;
- [0436] 6-(4-(5-(메톡시메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0437] 1-((1s,4s)-4-(하이드록시메틸)사이클로헥실)-6-(4-하이드록시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0438] 6-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0439] 6-(1H-피라졸-4-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0440] 6-(2-아미노-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온 다이하이드로클로라이드;
- [0441] 6-(4-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-

1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;

- [0442] 6-(4-(5-이소프로필-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0443] 4-(2-메톡시-1-(2-모폴리노에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-6-일)벤즈아미드 하이드로클로라이드;
- [0444] 4-(1-((1s,4s)-4-하이드록시사이클로헥실)-2-메톡시-1H-이미다조[4,5-b]피라진-6-일) 벤즈아미드;
- [0445] 6-(4-하이드록시페닐)-1-((1s,4s)-4-(메톡시메틸)사이클로헥실)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0446] 6-(3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0447] 1-(2-(2,2-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-6-(4-하이드록시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0448] 6-(4-(1H-피라졸-1-일)페닐)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0449] 6-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(2-모폴리노에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0450] 6-(4-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)페닐)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0451] 6-(4-(1H-이미다졸-2-일)페닐)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온 하이드로클로라이드;
- [0452] 6-(4-(5-(하이드록시메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0453] 6-(4-(1H-이미다졸-5-일)페닐)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온 하이드로클로라이드;
- [0454] 6-(4-하이드록시페닐)-1-((5-옥소피롤리딘-2-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0455] 6-(4-(4,5-다이메틸-1H-이미다졸-2-일)페닐)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0456] 6-(4-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)페닐)-1-(((1s,4s)-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-1H-이미다조 [4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0457] 6-(4-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)페닐)-1-(((1r,4r)-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0458] 6-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0459] 6-(4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(2-(2-옥소피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0460] 6-(4-(5-((다이메틸아미노)메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0461] 6-(4-하이드록시페닐)-1-(피롤리딘-2-일메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온 하이드로클로라이드;
- [0462] 6-(2-아미노벤즈이미다졸-5-일)-1-(사이클로헥실메틸)-4-이미다졸리노[4,5-b]피라진-2-온 다이하이드로클로라이드;
- [0463] 6-(2-(다이메틸아미노)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일) 메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0464] 6-(4-하이드록시페닐)-1-(피페리딘-3-일메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0465] 6-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(2-(피페리딘-1-일)에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온 하이드로클로라이드;

- [0466] 1-(사이클로헥실메틸)-6-(2-(메틸아미노)피리미딘-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0467] 6-(3-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0468] 1-(사이클로헥실메틸)-6-(2-(2-메톡시에틸아미노)피리미딘-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0469] 6-(4-(5-((메틸아미노)메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0470] 6-(4-(5-옥소피롤리딘-2-일)페닐)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0471] 6-(4-(5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0472] 6-(4-(1H-이미다졸-2-일)페닐)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0473] 6-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(2-메틸-2-모폴리노프로필)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0474] 6-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(1-모폴리노프로판-2-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0475] 6-(4-(피롤리딘-2-일)페닐)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0476] 6-(4-(5-(아미노메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0477] 6-(5-(하이드록시메틸)티오펜-2-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0478] (1r,4r)-4-(6-(4-하이드록시페닐)-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-이미다조[4,5-b]피라진-1-일)사이클로헥산카복스아미드;
- [0479] (1s,4s)-4-(6-(4-하이드록시페닐)-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-이미다조[4,5-b]피라진-1-일)사이클로헥산카복스아미드;
- [0480] 6-(4-(5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(2-모폴리노에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0481] 6-(4-(5-옥소피롤리딘-3-일)페닐)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0482] 6-(4-(피롤리딘-3-일)페닐)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0483] 6-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0484] 6-(3-(하이드록시메틸)티오펜-2-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0485] 6-(5-(2-하이드록시에틸)티오펜-2-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0486] 1-(사이클로헥실메틸)-6-(피리미딘-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0487] 6-(6-플루오로피리딘-3-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0488] 6-(6-아미노피리딘-3-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0489] 6-(4-(5-메틸-1H-이미다졸-2-일)페닐)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0490] 6-(4-(5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(2-(2-옥소피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0491] 6-(6-(메틸아미노)피리딘-3-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;

- [0492] 6-(2-아미노피리미딘-5-일)-1-(사이클로헥실메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0493] 6-(4-(2-하이드록시프로판-2-일)페닐)-1-(((1r,4r)-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0494] 6-(4-하이드록시페닐)-1-((1-메틸피페리딘-3-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0495] 6-(2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0496] 1-(사이클로헥실메틸)-6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0497] 6-(4-(하이드록시메틸)티오펜-2-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0498] 6-(1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-1-(((1r,4r)-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0500] 6-(4-(4,5-다이메틸-1H-이미다졸-2-일)페닐)-1-(2-모폴리노에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0501] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0502] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0503] 6-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(2-모폴리노-2-옥소에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0504] 6-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-3-(사이클로헥실메틸)-3,4-다이하이드로피라진노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0505] 6-(4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2(3H)-온;
- [0506] (R)-6-(4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(1-페닐에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0507] (S)-6-(4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(1-페닐에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0508] (1r,4r)-4-(6-(4-(2-하이드록시프로판-2-일)페닐)-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-이미다조[4,5-b]피라진-1-일)사이클로헥산카복스아미드;
- [0509] 6-(3-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0510] 6-(4-(1H-이미다졸-2-일)페닐)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0511] 6-(4-(5-(아미노메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0512] 6-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0513] 6-(2-아미노피리미딘-5-일)-1-(사이클로헥실메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0514] 6-(4-하이드록시페닐)-1-((1-메틸피페리딘-2-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온 하이드로클로라이드;
- [0515] 6-(3-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0516] 1-(사이클로헥실메틸)-6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0517] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0518] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;

라진-2(3H)-온;

[0519] 6-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(2-모폴리노-2-옥소에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;

[0520] (R)-6-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-3-(사이클로헥실메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

[0521] (R)-6-(4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(1-페닐에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;

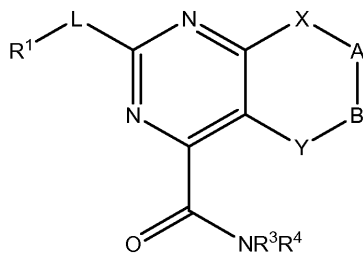
[0522] (S)-6-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(1-페닐에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;

[0523] (1r, 4r)-4-(6-(4-(2-하이드록시프로판-2-일)페닐)-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-이미다조[4,5-b]피라진-1-일)사이클로헥산카복스아미드; 및

[0524] 6-(4-(5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온.

[0525] 실시양태에서, TOR 키나제 억제제는 하기 화학식 II의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 포접화합물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체 및 전구약물을 포함한다:

[0526] [화학식 II]



[0527]

[0528] 상기 식에서,

[0529] R¹은 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₈알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬이고;

[0530] 함께 취해진 -X-A-B-Y-는 -N(R²)CH₂C(O)NH-, -N(R²)C(O)CH₂NH-, -N(R²)C(O)NH-, -N(R²)C=N- 또는 -C(R²)=CHNH-를 형성하고;

[0531] L은 직접 결합, NH 또는 O이고;

[0532] R²는 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₈알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬이고;

[0533] R³ 및 R⁴는 독립적으로 H 또는 C₁₋₈알킬이다.

[0534] 일 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제제는 함께 취해진 -X-A-B-Y-가 -N(R²)CH₂C(O)NH-를 형성하는 것이다.

[0535] 또다른 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제제는 함께 취해진 -X-A-B-Y-가 -N(R²)C(O)CH₂NH-를 형성하는 것이다.

[0536] 또다른 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제제는 함께 취해진 -X-A-B-Y-가 -N(R²)C(O)NH-를 형성하는 것이다.

[0537] 또다른 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제제는 함께 취해진 -X-A-B-Y-가 -N(R²)C=N-을 형성하는 것이다.

- [0538] 또다른 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제제는 함께 취해진 $-X-A-B-Y$ 가 $-C(R^2)=CHNH-$ 를 형성하는 것이다.
- [0539] 또다른 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제제는 L이 직접 결합인 것이다.
- [0540] 또다른 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제제는 R^1 이 치환된 아릴, 예컨대 치환된 페닐인 것이다.
- [0541] 또다른 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제제는 R^1 이 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 피리딘, 치환되거나 치환되지 않은 인돌 또는 치환되거나 치환되지 않은 퀴놀린인 것이다.
- [0542] 또다른 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제제는 R^1 이 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 사이클로펜틸인 것이다.
- [0543] 또다른 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제제는 함께 취해진 $-X-A-B-Y$ 가 $-N(R^2)C(O)NH-$ 를 형성하고, R^1 이 치환된 아릴, 예컨대 페닐인 것이다.
- [0544] 또다른 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제제는 함께 취해진 $-X-A-B-Y$ 가 $-N(R^2)C(O)NH-$ 를 형성하고, R^1 이 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 피리딘, 치환되거나 치환되지 않은 인돌 또는 치환되거나 치환되지 않은 퀴놀린인 것이다.
- [0546] 또다른 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제제는 함께 취해진 $-X-A-B-Y$ 가 $-N(R^2)C(O)NH-$ 를 형성하고, R^1 이 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 사이클로펜틸인 것이다.
- [0547] 또다른 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제제는 R^2 가 치환된 C_{1-8} 알킬, 예컨대 $-CH_2C_6H_5$ 인 것이다.
- [0548] 또다른 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제제는 R^2 가 치환되지 않은 C_{1-8} 알킬, 예컨대 치환되지 않은 메틸인 것이다.
- [0549] 또다른 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제제는 R^2 가 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 페닐인 것이다.
- [0550] 또다른 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제제는 R^2 가 치환된 아릴, 예컨대 할로, 할로알킬 또는 알콕시 치환된 페닐인 것이다.
- [0551] 또다른 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제제는 R^2 가 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 사이클로헥실 또는 치환되거나 치환되지 않은 사이클로헵틸인 것이다.
- [0552] 또다른 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제제는 R^2 가 치환된 헤테로사이클릴알킬, 예컨대 치환된 피페리딘인 것이다.
- [0553] 또다른 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제제는 R^3 및 R^4 가 H인 것이다.
- [0554] 또다른 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제제는 함께 취해진 $-X-A-B-Y$ 가 $-N(R^2)C(O)NH-$ 를 형성하고, R^2 가 치환되지 않은 아릴, 예컨대 치환되지 않은 페닐인 것이다.
- [0555] 또다른 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제제는 함께 취해진 $-X-A-B-Y$ 가 $-N(R^2)C(O)NH-$ 를 형성하고, R^1 이 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 피리딘이고, R^2 가 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 페닐인 것이다.
- [0556] 또다른 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제제는 함께 취해진 $-X-A-B-Y$ 가 $-N(R^2)C(O)NH-$ 를 형성하고,

R^1 이 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 피리딘이고, R^2 가 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 페닐이고, R^3 및 R^4 가 H인 것이다.

[0557] 또다른 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제제는 함께 취해진 -X-A-B-Y가 -N(R^2)C(O)NH-를 형성하고, L이 직접 결합하고, R^1 이 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 피리딘이고, R^2 가 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 페닐이고, R^3 및 R^4 가 H인 것이다.

[0558] 또다른 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제제는 함께 취해진 -X-A-B-Y가 -N(R^2)C(O)NH-를 형성하고, R^1 이 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 페닐이고, R^2 가 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 페닐인 것이다.

[0559] 또다른 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제제는 함께 취해진 -X-A-B-Y가 -N(R^2)C(O)NH-를 형성하고, R^1 이 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 페닐이고, R^2 가 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 페닐이고, R^3 및 R^4 가 H인 것이다.

[0560] 또다른 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제제는 함께 취해진 -X-A-B-Y가 -N(R^2)C(O)NH-를 형성하고, L이 직접 결합하고, R^1 이 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 페닐이고, R^2 가 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 페닐이고, R^3 및 R^4 가 H인 것이다.

[0561] 또다른 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제제는 함께 취해진 -X-A-B-Y가 -N(R^2)C(O)NH-를 형성하고, R^1 이 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴이고, L이 직접 결합하고, R^2 가 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-8} 알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬인 것이다.

[0562] 또다른 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제제는 함께 취해진 -X-A-B-Y가 -N(R^2)C(O)NH-를 형성하고, R^1 이 치환되거나 치환되지 않은 아릴, L이 직접 결합하고, R^2 가 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-8} 알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬인 것이다.

[0563] 또다른 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제제는 하기 화합물을 포함하지 않는다: 8,9-다이하이드로-8-옥소-9-페닐-2-(3-피리딘일)-7H-푸린-6-카복스아미드, 8,9-다이하이드로-8-옥소-9-페닐-2-(3-피리딘일)-7H-푸린-6-카복스아미드, 8,9-다이하이드로-8-옥소-9-페닐-2-(3-피리딘일)-7H-푸린-6-카복스아미드, 2-(4-시아노페닐)-8-옥소-9-페닐-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드, 2-(4-니트로페닐)-8-옥소-9-페닐-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드, 9-벤질-2-(4-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드, 2-메틸-8-옥소-9-페닐-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드, 9-벤질-9H-푸린-2,6-다이카복스아미드, 9-[2,3-비스[(벤조일옥시)메틸]사이클로부틸]-2-메틸-9H-푸린-6-카복스아미드, 9-벤질-2-메틸-9H-푸린-6-카복스아미드, 9-(2-하이드록시에틸)-2-메틸-9H-푸린-6-카복스아미드, 9-(2-하이드록시에틸)-2-(트라이플루오로메틸)-9H-푸린-6-카복스아미드, 9-(2-하이드록시에틸)-2-(프로프-1-엔일)-9H-푸린-6-카복스아미드, 9-(2-하이드록시에틸)-2-페닐-9H-푸린-6-카복스아미드, 9-(3-하이드록시프로필)-2-메틸-9H-푸린-6-카복스아미드, 9-(3-하이드록시프로필)-2-(트라이플루오로메틸)-9H-푸린-6-카복스아미드, 2-메틸-9-페닐메틸-9H-푸린-6-카복스아미드 또는 2-메틸-9-β-D-리보푸라노실-9H-푸린-6-카복스아미드.

[0564] 또다른 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제제는 R^2 가 치환된 푸라노시드인 화합물을 포함하지 않는다.

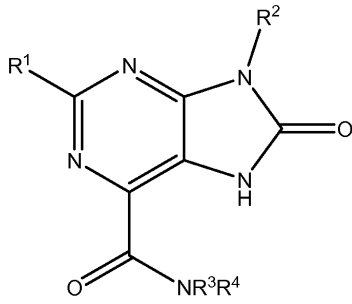
[0565] 또다른 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제제는 R^2 가 치환되거나 치환되지 않은 푸라노시드인 화합물을 포함하지 않는다.

[0566] 또다른 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제제는 (2'R)-2'-데옥시-2'-플루오로-2'-C-메틸 뉴클레오시드를 포함하지 않는다.

[0567] 일 실시양태에서, TOR 키나제 억제제는 하기 화학식 IIa의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 포접화

합물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체 및 전구약물을 포함하지 않는다:

[0568] [화학식 IIa]



[0569]

[0570] 상기 식에서,

[0571] R^1 은 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-8} 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬이고;

[0572] R^2 는 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-8} 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬이고;

[0573] R^3 및 R^4 는 독립적으로 H 또는 C_{1-8} 알킬이다.

[0574] 일 실시양태에서, 화학식 IIa의 TOR 키나제 억제제는 R^1 이 치환된 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 예컨대 치환된 페닐인 것이다.

[0575] 또다른 실시양태에서, 화학식 IIa의 TOR 키나제 억제제는 R^1 이 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 피리딘, 치환되거나 치환되지 않은 인돌 또는 치환되거나 치환되지 않은 퀴놀린인 것이다.

[0576] 또다른 실시양태에서, 화학식 IIa의 TOR 키나제 억제제는 R^1 이 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 사이클로펜틸인 것이다.

[0577] 또다른 실시양태에서, 화학식 IIa의 TOR 키나제 억제제는 R^2 가 치환된 C_{1-8} 알킬, 예컨대 $-CH_2C_6H_5$ 인 것이다.

[0578] 또다른 실시양태에서, 화학식 IIa의 TOR 키나제 억제제는 R^2 가 치환되지 않은 C_{1-8} 알킬, 예컨대 치환되지 않은 메틸인 것이다.

[0579] 또다른 실시양태에서, 화학식 IIa의 TOR 키나제 억제제는 R^2 가 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 페닐인 것이다.

[0580] 또다른 실시양태에서, 화학식 IIa의 TOR 키나제 억제제는 R^2 가 치환된 아릴, 예컨대 할로, 할로알킬 또는 알콕시 치환된 페닐인 것이다.

[0581] 또다른 실시양태에서, 화학식 IIa의 TOR 키나제 억제제는 R^2 가 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 사이클로헥실 또는 치환되거나 치환되지 않은 사이클로헵틸인 것이다.

[0582] 또다른 실시양태에서, 화학식 IIa의 TOR 키나제 억제제는 R^2 가 치환된 헤테로사이클릴알킬, 예컨대 치환된 피페리딘인 것이다.

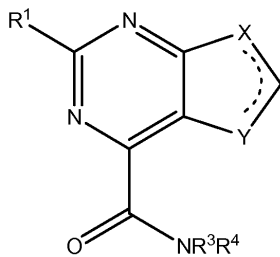
[0583] 또다른 실시양태에서, 화학식 IIa의 TOR 키나제 억제제는 R^3 및 R^4 가 H인 것이다.

[0584] 또다른 실시양태에서, 화학식 IIa의 TOR 키나제 억제제는 하기 화합물을 포함하지 않는다: 8,9-다이하이드로-8-옥소-9-페닐-2-(3-피리딘일)-7H-푸린-6-카복사미드, 8,9-다이하이드로-8-옥소-9-페닐-2-(3-피리딘일)-7H-푸린

-6-카복사미드, 8,9-다이하이드로-8-옥소-9-페닐-2-(3-피리딘일)-7H-푸린-6-카복사미드, 2-(4-시아노페닐)-8-옥소-9-페닐-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복사미드, 2-(4-니트로페닐)-8-옥소-9-페닐-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복사미드, 9-벤질-2-(4-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복사미드, 9-페닐메틸-9H-푸린-2,6-다이카복사미드 또는 2-메틸-8-옥소-9-페닐-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복사미드.

- [0585] 또다른 실시양태에서, 화학식 IIa의 TOR 키나제 억제제는 R²가 치환된 푸라노시드인 화합물을 포함하지 않는다.
- [0586] 또다른 실시양태에서, 화학식 IIa의 TOR 키나제 억제제는 R²가 치환되거나 치환되지 않은 푸라노시드인 화합물을 포함하지 않는다.
- [0587] 또다른 실시양태에서, 화학식 IIa의 TOR 키나제 억제제는 (2'R)-2'-데옥시-2'-플루오로-2'-C-메틸 뉴클레오시드를 포함하지 않는다.
- [0588] 일 실시양태에서, TOR 키나제 억제제는 하기 화학식 IIb의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 포접화합물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체 및 전구약물을 포함한다:

[0589] [화학식 IIb]



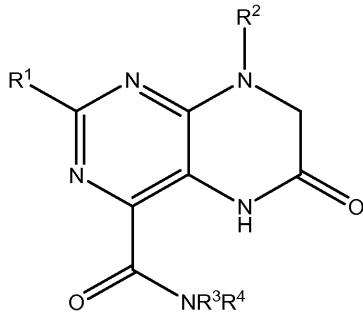
- [0590] 상기 식에서,
- [0591] $-X \text{---} Y-$ 는 $-C(R^2)=CH-NH-$ 또는 $-N(R^2)-CH=N-$ 이고;

- [0593] R¹은 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₈알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬이고;
- [0594] R²는 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₈알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬이고;
- [0595] R³ 및 R⁴는 독립적으로 H 또는 C₁₋₈알킬이다.

- [0596] 일 실시양태에서, 화학식 IIb의 TOR 키나제 억제제는 R¹이 치환된 아릴, 예컨대 치환된 페닐인 것이다.
- [0597] 또다른 실시양태에서, 화학식 IIb의 TOR 키나제 억제제는 R¹이 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 피리딘, 치환되거나 치환되지 않은 인돌 또는 치환되거나 치환되지 않은 퀴놀린인 것이다.
- [0598] 또다른 실시양태에서, 화학식 IIb의 TOR 키나제 억제제는 R¹이 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 사이클로펜틸인 것이다.
- [0599] 또다른 실시양태에서, 화학식 IIb의 TOR 키나제 억제제는 R²가 치환된 C₁₋₈알킬, 예컨대 -CH₂C₆H₅인 것이다.
- [0600] 또다른 실시양태에서, 화학식 IIb의 TOR 키나제 억제제는 R²가 치환되지 않은 C₁₋₈알킬, 예컨대 치환되지 않은 메틸인 것이다.
- [0601] 또다른 실시양태에서, 화학식 IIb의 TOR 키나제 억제제는 R²가 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 페닐인 것이다.

- [0602] 또다른 실시양태에서, 화학식 IIb의 TOR 키나제 억제제는 R^2 가 치환된 아릴, 예컨대 할로, 할로알킬 또는 알콕시 치환된 페닐인 것이다.
- [0603] 또다른 실시양태에서, 화학식 IIb의 TOR 키나제 억제제는 R^2 가 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 사이클로헥실 또는 치환되거나 치환되지 않은 사이클로헵틸인 것이다.
- [0604] 또다른 실시양태에서, 화학식 IIb의 TOR 키나제 억제제는 R^2 가 치환된 헤테로사이클릴알킬, 예컨대 치환된 피페리딘인 것이다.
- [0605] 또다른 실시양태에서, 화학식 IIb의 TOR 키나제 억제제는 R^3 및 R^4 가 H인 것이다.
- [0606] 또다른 실시양태에서, 화학식 IIb의 TOR 키나제 억제제는 $\text{---X---}\overset{\curvearrowright}{\text{---}}\text{---Y---}$ 가 $\text{---C(R}^2\text{)=CH-NH---}$ 이고, R^2 가 치환된 아릴, 예컨대 치환된 페닐인 것이다.
- [0607] 또다른 실시양태에서, 화학식 IIb의 TOR 키나제 억제제는 $\text{---X---}\overset{\curvearrowright}{\text{---}}\text{---Y---}$ 가 $\text{---N(R}^2\text{)-CH=N---}$ 이고, R^2 가 치환된 아릴, 예컨대 치환된 페닐인 것이다.
- [0608] 또다른 실시양태에서, 화학식 IIb의 TOR 키나제 억제제는 R^1 이 치환된 아릴, 예컨대 페닐이고, R^2 가 치환된 아릴, 예컨대 치환된 페닐인 것이다.
- [0609] 또다른 실시양태에서, 화학식 IIb의 TOR 키나제 억제제는 하기 화합물을 포함하지 않는다: 9-벤질-9H-푸린-2,6-다이카복스아미드, 9-[2,3-비스[(벤조일옥시)메틸]사이클로부틸]-2-메틸-9H-푸린-6-카복스아미드, 9-벤질-2-메틸-9H-푸린-6-카복스아미드, 9-(2-하이드록시에틸)-2-메틸-9H-푸린-6-카복스아미드, 9-(2-하이드록시에틸)-2-(트라이플루오로메틸)-9H-푸린-6-카복스아미드, 9-(2-하이드록시에틸)-2-(프로프-1-엔일)-9H-푸린-6-카복스아미드, 9-(2-하이드록시에틸)-2-페닐-9H-푸린-6-카복스아미드, 9-(3-하이드록시프로필)-2-메틸-9H-푸린-6-카복스아미드, 9-(3-하이드록시프로필)-2-(트라이플루오로메틸)-9H-푸린-6-카복스아미드, 9-페닐메틸-9H-푸린-2,6-다이카복스아미드, 2-메틸-9-페닐메틸-9H-푸린-6-카복스아미드 또는 2-메틸-9- β -D-리보푸라노실-9H-푸린-6-카복스아미드.
- [0610] 또다른 실시양태에서, 화학식 IIb의 TOR 키나제 억제제는 $\text{---X---}\overset{\curvearrowright}{\text{---}}\text{---Y---}$ 가 $\text{---N(R}^2\text{)-CH=N---}$ 인 경우 R^2 가 치환된 사이클로부틸인 화합물을 포함하지 않는다.
- [0611] 또다른 실시양태에서, 화학식 IIb의 TOR 키나제 억제제는 $\text{---X---}\overset{\curvearrowright}{\text{---}}\text{---Y---}$ 가 $\text{---N(R}^2\text{)-CH=N---}$ 인 경우 R^2 가 치환된 푸라노시드인 화합물을 포함하지 않는다.
- [0612] 또다른 실시양태에서, 화학식 IIb의 TOR 키나제 억제제는 $\text{---X---}\overset{\curvearrowright}{\text{---}}\text{---Y---}$ 가 $\text{---C(R}^2\text{)=CH-NH---}$ 인 경우 R^2 가 치환된 피리미딘인 화합물을 포함하지 않는다.
- [0613] 또다른 실시양태에서, 화학식 IIb의 TOR 키나제 억제제는 $\text{---X---}\overset{\curvearrowright}{\text{---}}\text{---Y---}$ 가 $\text{---N(R}^2\text{)-CH=N---}$ 인 경우 R^2 가 치환된 옥세탄인 화합물을 포함하지 않는다.
- [0614] 또다른 실시양태에서, 화학식 IIb의 TOR 키나제 억제제는 $\text{---X---}\overset{\curvearrowright}{\text{---}}\text{---Y---}$ 가 $\text{---N(R}^2\text{)-CH=N---}$ 인 경우 R^2 가 치환된 사이클로펜틸 또는 헤테로사이클로펜틸인 화합물을 포함하지 않는다.
- [0615] 일 실시양태에서, TOR 키나제 억제제는 하기 화학식 IIc의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 포접화합물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체 및 전구약물을 포함한다:

[0616] [화학식 IIc]



[0617]

[0618]

상기 식에서,

[0619]

R¹은 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₈알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬이고;

[0620]

R²는 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₈알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬이고;

[0621]

R³ 및 R⁴는 독립적으로 H 또는 C₁₋₈알킬이다.

[0622]

일 실시양태에서, 화학식 IIc의 TOR 키나제 억제제는 R¹이 치환된 아릴, 예컨대 치환된 페닐인 것이다.

[0623]

또다른 실시양태에서, 화학식 IIc의 TOR 키나제 억제제는 R¹이 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 피리딘, 치환되거나 치환되지 않은 인돌 또는 치환되거나 치환되지 않은 퀴놀린인 것이다.

[0624]

또다른 실시양태에서, 화학식 IIc의 TOR 키나제 억제제는 R¹이 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 사이클로펜틸인 것이다.

[0625]

또다른 실시양태에서, 화학식 IIc의 TOR 키나제 억제제는 R²가 치환된 C₁₋₈알킬, 예컨대 -CH₂C₆H₅인 것이다.

[0626]

또다른 실시양태에서, 화학식 IIc의 TOR 키나제 억제제는 R²가 치환되지 않은 C₁₋₈알킬, 예컨대 치환되지 않은 메틸인 것이다.

[0627]

또다른 실시양태에서, 화학식 IIc의 TOR 키나제 억제제는 R²가 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 페닐인 것이다.

[0628]

또다른 실시양태에서, 화학식 IIc의 TOR 키나제 억제제는 R²가 치환된 아릴, 예컨대 할로, 할로알킬 또는 알콕시 치환된 페닐인 것이다.

[0629]

또다른 실시양태에서, 화학식 IIc의 TOR 키나제 억제제는 R²가 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 사이클로헥실 또는 치환되거나 치환되지 않은 사이클로헵틸인 것이다.

[0630]

또다른 실시양태에서, 화학식 IIc의 TOR 키나제 억제제는 R²가 치환된 헤테로사이클릴알킬, 예컨대 치환된 피페리딘인 것이다.

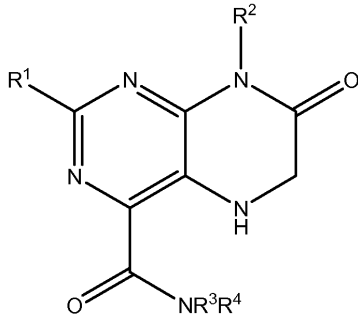
[0631]

또다른 실시양태에서, 화학식 IIc의 TOR 키나제 억제제는 R³ 및 R⁴가 H인 것이다.

[0632]

일 실시양태에서, TOR 키나제 억제제는 하기 화학식 IId의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 포접화합물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체 및 전구약물을 포함한다:

[0633] [화학식 IIId]



[0634]

[0635] 상기 식에서,

[0636] R¹은 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₈알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬이고;

[0637] R²는 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₈알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬이고;

[0638] R³ 및 R⁴는 독립적으로 H 또는 C₁₋₈알킬이다.

[0639] 일 실시양태에서, 화학식 IIId의 TOR 키나제 억제제는 R¹이 치환된 아릴, 예컨대 치환된 페닐인 것이다.

[0640] 또다른 실시양태에서, 화학식 IIId의 TOR 키나제 억제제는 R¹이 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 피리딘, 치환되거나 치환되지 않은 인돌 또는 치환되거나 치환되지 않은 퀴놀린인 것이다.

[0641] 또다른 실시양태에서, 화학식 IIId의 TOR 키나제 억제제는 R¹이 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 사이클로펜틸인 것이다.

[0642] 또다른 실시양태에서, 화학식 IIId의 TOR 키나제 억제제는 R²가 치환된 C₁₋₈알킬, 예컨대 -CH₂C₆H₅인 것이다.

[0643] 또다른 실시양태에서, 화학식 IIId의 TOR 키나제 억제제는 R²가 치환되지 않은 C₁₋₈알킬, 예컨대 치환되지 않은 메틸인 것이다.

[0644] 또다른 실시양태에서, 화학식 IIId의 TOR 키나제 억제제는 R²가 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 페닐인 것이다.

[0645] 또다른 실시양태에서, 화학식 IIId의 TOR 키나제 억제제는 R²가 치환된 아릴, 예컨대 할로, 할로알킬 또는 알콕시 치환된 페닐인 것이다.

[0646] 또다른 실시양태에서, 화학식 IIId의 TOR 키나제 억제제는 R²가 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 사이클로헥실 또는 치환되거나 치환되지 않은 사이클로헵틸인 것이다.

[0647] 또다른 실시양태에서, 화학식 IIId의 TOR 키나제 억제제는 R²가 치환된 헤테로사이클릴알킬, 예컨대 치환된 피페리딘인 것이다.

[0648] 또다른 실시양태에서, 화학식 IIId의 TOR 키나제 억제제는 R³ 및 R⁴가 H인 것이다.

[0649] 대표적인 화학식 II의 TOR 키나제 억제제는 하기 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 포집화합물, 용매 화물, 입체이성질체, 호변이성질체 및 전구약물을 포함한다:

[0650] 9-벤질-8-옥소-2-(피리딘-3-일)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복사미드;

- [0651] N-메틸-8-옥소-9-페닐-2-(피리딘-3-일)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0652] 8-옥소-9-페닐-2-(피리딘-2-일)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0653] 2-(2-클로로피리딘-3-일)-8-옥소-9-페닐-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0654] 2-(2-메톡시피리딘-3-일)-8-옥소-9-페닐-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0655] N,N-다이메틸-8-옥소-9-페닐-2-(피리딘-3-일)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0656] 9-메틸-8-옥소-2-(피리딘-3-일)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0657] 2-(4-하이드록시페닐)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0658] 2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-9-오-톨릴-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0659] 2-(1H-인돌-4-일)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0660] 2-(1H-인돌-6-일)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0661] 2-(3-하이드록시페닐)-9-(4-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0662] 2-(2-하이드록시피리딘-4-일)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0663] 9-(2-클로로페닐)-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0664] 9-(2-플루오로페닐)-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0665] 9-(2,6-다이플루오로페닐)-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0666] 9-사이클로헥실-8-옥소-2-(피리딘-3-일)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0667] 9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-2-(퀴놀린-5-일)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0668] 2-사이클로헥실-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0669] 9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-2-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0670] 9-(2-메톡시페닐)-2-(6-메톡시피리딘-3-일)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0671] 2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-9-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0672] 9-벤질-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0673] 2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-9-(2-(트라이플루오로메톡시)페닐)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0674] 9-(2,4-다이클로로페닐)-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0675] 9-(2-메톡시페닐)-2-(3-니트로페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0676] 2-(3-시아노페닐)-8-옥소-9-페닐-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0677] 9-(3-플루오로페닐)-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0678] 9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-2-(2-(트라이플루오로메틸)페닐)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0679] 2-(5-플루오로피리딘-3-일)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0680] 2-(1-벤질피페리딘-4-일)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0681] 벤질 4-(6-카바모일-8-옥소-2-(피리딘-3-일)-7H-푸린-9(8H)-일)피페리딘-1-카복시레이트;
- [0682] 9-사이클로헥실-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0683] 9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-2-(3-(트라이플루오로메톡시)페닐)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0684] 9-페닐-2-(피리딘-3-일)-9H-푸린-6-카복스아미드;
- [0685] 6-옥소-8-페닐-2-(피리딘-3-일)-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-4-카복스아미드;
- [0686] 6-옥소-8-페닐-2-(피리딘-4-일)-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-4-카복스아미드;

- [0687] 2-(3-아미노페닐)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0688] 2-(3-하이드록시페닐)-9-(2-메톡시페닐)-9H-푸린-6-카복스아미드;
- [0690] 9-사이클로펜틸-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0691] 9-3급-부틸-2-(3-하이드록시-페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0692] [2-(3-하이드록시페닐)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소(7-하이드로푸린-6-일)]-N-메틸카복스아미드;
- [0693] 2-페닐-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-4-카복스아미드;
- [0694] [2-(3-하이드록시페닐)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소(7-하이드로푸린-6-일)]-N,N-다이메틸 카복스아미드;
- [0695] 2-(3-하이드록시페닐아미노)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0696] 2-(4-하이드록시페닐아미노)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0697] 9-(트랜스-4-하이드록시사이클로헥실)-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0698] 9-(트랜스-4-하이드록시사이클로헥실)-8-옥소-2-(피리딘-3-일)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0699] 9-(트랜스-4-하이드록시사이클로헥실)-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0700] 9-(트랜스-4-하이드록시사이클로헥실)-8-옥소-2-(피리딘-3-일)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0701] 2-(3-하이드록시페닐아미노)-9-(2-메톡시페닐)-9H-푸린-6-카복스아미드;
- [0702] 9-이소프로필-2-(3-하이드록시-페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0703] 메틸 4-(6-카바모일-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-2-일) 벤조에이트;
- [0704] 2-(2-클로로-3-하이드록시페닐)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0705] 2-(3-시아노페닐)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0706] 2-(2-하이드록시페닐아미노)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0707] 2-(3-하이드록시페닐)-9-(4-메톡시-2-메틸페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0708] 2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-9-(2-(트라이플루오로메틸)페닐)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0709] 2-(4-시아노-페닐)-9-(2-메톡시-페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0710] 4-[6-카바모일-9-(2-메톡시-페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-2-일]-벤조산;
- [0711] 메틸 3-(6-카바모일-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-2-일)벤조에이트;
- [0712] 3-(6-카바모일-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-2-일)벤조산;
- [0713] 2-(3-하이드록시페닐)-9-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0714] 2-(1H-인다졸-6-일)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0715] 2-(4-카바모일페닐)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0716] 9-(2-에틸페닐)-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0717] 9-(2,5-다이클로로페닐)-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0718] 2-(3-카바모일페닐)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0720] 9-(2,6-다이클로로페닐)-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0721] 2-(2-하이드록시페닐)-9-(2-메톡시페닐)푸린-6-카복스아미드;
- [0722] 2-(1H-인다졸-5-일)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;

- [0723] 9-(2,3-다이클로로페닐)-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0724] 2-[4-(하이드록시메틸)페닐]-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0725] 2-[3-(하이드록시메틸)페닐]-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0726] 9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-2-(피리딘-4-일)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0727] 2-(4-플루오로-3-하이드록시페닐)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0728] 2-(2-플루오로-3-하이드록시페닐)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0729] 2-[4-(1-하이드록시-이소프로필)페닐]-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0730] 2-[3-(1-하이드록시-이소프로필)페닐]-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0731] 9-(2-메톡시페닐)-2-(2-니트로페닐)-8-옥소-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0732] 9-(2-메톡시페닐)-2-(4-니트로페닐)-8-옥소-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0733] 9-(2-메톡시페닐)-2-(2-니트로페닐)-8-옥소-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0734] 9-(2,4-다이플루오로페닐)-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0735] 9-(2-메톡시페닐)-2-{3-[(메틸설포닐)아미노]페닐}-8-옥소-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0736] 9-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0737] 9-(2-클로로페닐)-8-옥소-2-(3-피리딜)-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0738] 8-옥소-2-(3-피리딜)-9-[2-(트라이플루오로메틸)페닐]-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0739] 9-(3-클로로-2-플루오로페닐)-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0740] 9-(2-플루오로-3-트라이플루오로메틸페닐)-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0741] 9-(2, 3, 4-트라이플루오로페닐)-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0742] 2-(1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0743] 2-[3-(아세틸아미노)페닐]-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0744] 2-(3-하이드록시페닐)-8-(2-메톡시페닐)-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-4-카복스아미드;
- [0745] 9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-2-피라졸-4-일-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0746] 9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-2-피라졸-3-일-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0747] 9-(4-아미노사이클로헥실)-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0748] 2-[3-(다이플루오로메틸)페닐]-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0749] 2-[5-(다이플루오로메틸)-2-플루오로페닐]-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0750] 2-(1H-벤조[d]이미다졸-4-일)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0751] 2-(6-하이드록시피리딘-3-일)-8-옥소-9-(2-(트라이플루오로메틸)페닐)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0752] 2-(1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-9-(2-플루오로페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0753] 2-벤즈이미다졸-6-일-8-옥소-9-[2-(트라이플루오로메틸)페닐]-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0754] 2-(5-클로로피리딘-3-일)-8-옥소-9-(2-(트라이플루오로메틸)페닐)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0755] 트랜스-4-(6-카바모일-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-2-일아미노) 사이클로헥실 카바메이트;
- [0756] (R)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-2-(피롤리딘-3-일아미노)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;

- [0757] (S)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-2-(피롤리딘-3-일아미노)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0758] (시스)-4-(6-카바모일-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-2-일아미노) 사이클로헥실 카바메이트;
- [0759] 2-(트랜스-4-하이드록시사이클로헥실아미노)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0760] 2-(4-클로로피리딘-3-일)-8-옥소-9-(2-(트라이플루오로메틸)페닐)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0761] 2-(시스-4-하이드록시사이클로헥실아미노)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0763] 2-(4-((1H-이미다졸-1-일)메틸)페닐아미노)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0764] 2-(4-하이드록시피리딘-3-일)-8-옥소-9-(2-(트라이플루오로메틸)페닐)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0765] (R)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-2-(피롤리딘-2-일메틸아미노)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0766] (S)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-2-(피롤리딘-2-일메틸아미노)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0767] 2-(4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0768] 2-(2-하이드록시에틸아미노)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0769] 9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-2-(2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0770] 2-(3-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0771] 9-(바이페닐-2-일)-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0772] 2-(4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-9-(2-플루오로페닐)-8-옥소-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0773] 2-(4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-9-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0774] 9-(2-메톡시페닐)-2-(2-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0775] 2-(3-(하이드록시메틸)페닐아미노)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0776] 2-(2-(하이드록시메틸)페닐아미노)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0777] 9-(2-3급-부틸페닐)-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0778] 2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-9-(2-페녹시페닐)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0779] 2-(1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-9-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0780] 2-(1H-인다졸-4-일)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0781] 2-(2-하이드록시피리딘-3-일)-8-옥소-9-(2-(트라이플루오로메틸)페닐)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0782] 2-(1H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0783] 2-(4-(1H-이미다졸-1-일)페닐)-9-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0784] 9-(2-사이클로헥실페닐)-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0785] 2-(4-(1H-이미다졸-2-일)페닐)-9-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0786] 2-(1H-벤조[d]이미다졸-1-일)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0787] 2-(1H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-9-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;

- [0788] 9-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-2-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0789] 2-(1H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-8-옥소-9-(2-(트라이플루오로메틸)페닐)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0790] 9-(2-메톡시페닐)-2-(2-(메틸티오)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0791] 2-(1H-인돌-5-일)-9-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0792] 9-(사이클로헥실메틸)-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0793] 9-(2,3-다이하이드로-1H-인텐-1-일)-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0794] 2-(3-하이드록시페닐)-9-이소부틸-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0795] 9-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0796] 9-(시스-4-메톡시사이클로헥실)-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0797] 2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-9-(5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-1-일)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0798] 2-(4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-9-사이클로헥실-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0799] 2-(3-하이드록시페닐)-9-(1H-인돌-4-일)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0800] 9-(2-플루오로-3-메톡시페닐)-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0801] 9-(2-플루오로-5-메톡시페닐)-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0802] 9-사이클로헥실-2-(1H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0803] 2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-9-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0804] 2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-9-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0805] 9-(2-사이클로펜틸페닐)-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0806] 2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-9-(피페리딘-4-일)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0807] 9-(2-플루오로-4-메톡시페닐)-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0808] 2-(1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-9-사이클로헥실-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0809] 2-벤즈이미다졸-6-일-9-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-8-옥소-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0810] 2-(4-(아미노메틸)페닐)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0811] 2-(3-하이드록시페닐)-9-(시스-4-(메톡시메틸)사이클로헥실)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0812] 9-(트랜스-4-아미노사이클로헥실)-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0813] 2-(3-하이드록시페닐)-9-(2-이소부틸페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0814] (R)-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-9-(테트라하이드로푸란-3-일)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0815] (S)-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-9-(테트라하이드로푸란-3-일)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0816] 2-(3-(아미노메틸)페닐)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0817] 2-(4-(1H-1,2,3-트리아졸-5-일)페닐)-9-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0818] 2-(4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-9-(시스-4-메톡시사이클로헥실)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0819] 2-(1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-9-(시스-4-메톡시사이클로헥실)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드

드;

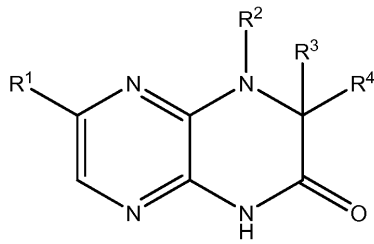
[0820] 2-(1H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-9-(시스-4-메톡시사이클로헥실)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;

[0821] 2-(3-하이드록시페닐)-9-((1r,4r)-4-(메톡시메틸)사이클로헥실)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드; 및

[0822] 9-(2-이소프로필페닐)-2-(4-(5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드.

[0823] 일 실시양태에서, TOR 키나제 억제제는 하기 화학식 III의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 포접화합물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체 및 전구약물을 포함한다:

[0824] [화학식 III]



[0825]

[0826] 상기 식에서,

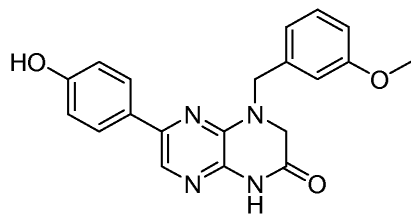
[0827] R¹은 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₈알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬이고;

[0828] R²는 H, 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₈알킬, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아르알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬알킬이고;

[0829] R³ 및 R⁴는 각각 독립적으로 H, 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₈알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아르알킬, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬알킬이거나, R³ 및 R⁴는 이들이 부착된 원자와 함께 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴을 형성하거나,

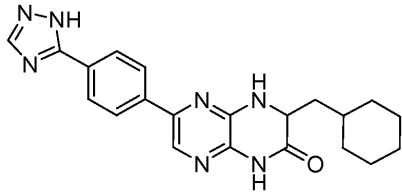
[0830] R² 및, R³ 및 R⁴ 중 하나는 이들이 부착된 원자와 함께 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴을 형성하되,

[0831] 특정 실시양태에서, TOR 키나제 억제제는 하기 도시된 화합물을 포함하지 않는다:



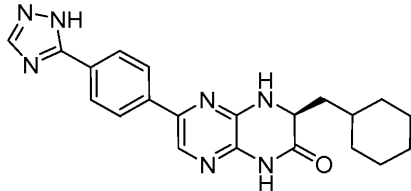
[0832]

[0833] 6-(4-하이드록시페닐)-4-(3-메톡시벤질)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;



[0834]

[0835] 6-(4-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)페닐)-3-(사이클로헥실메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

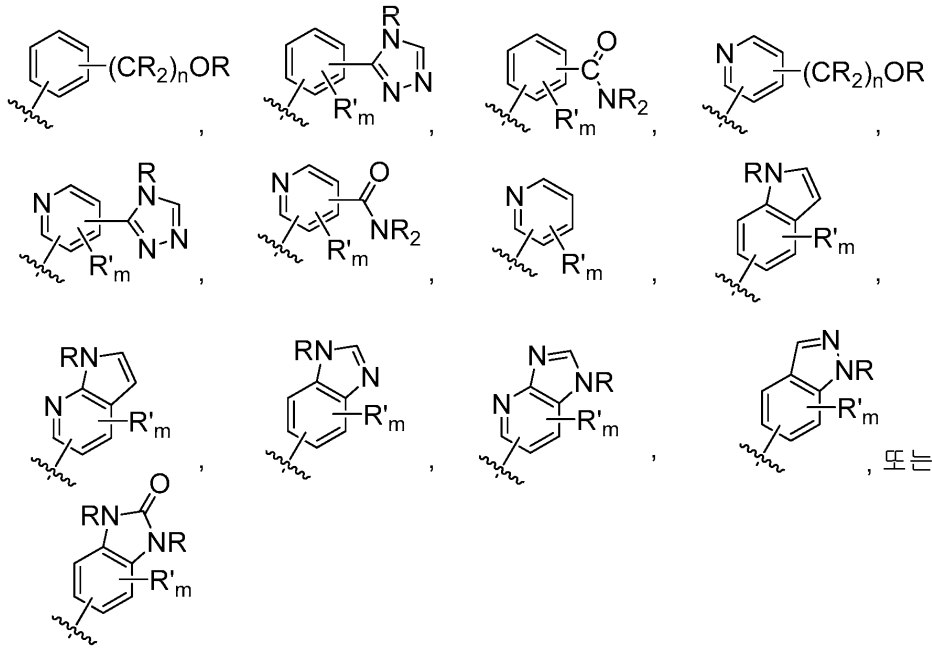


[0836]

[0837] (R) 6 (4-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)페닐)-3-(사이클로헥실메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온.

[0838] 화학식 III의 화합물의 일부 실시양태에서, R¹이 치환되거나 치환되지 않은 아릴 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴이다. 일 실시양태에서, R¹이 각각 임의적으로 치환된, 페닐, 피리딜, 피리미딜, 벤즈이미다졸릴, 인돌릴, 인다졸릴, 1H-피롤로[2,3-b]피리딜, 1H-이미다조[4,5-b]피리딜, 1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2(3H)-온일, 3H-이미다조[4,5-b]피리딜 또는 피라졸릴이다. 일부 실시양태에서, R¹이 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₈알킬(예를 들어 메틸), 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴(예를 들어 치환되거나 치환되지 않은 트리아졸릴 또는 피라졸릴), 할로젠(예를 들어 불소), 아미노카보닐, 시아노, 하이드록시알킬(예를 들어 하이드록시프로필) 및 하이드록시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환된 페닐이다. 다른 실시양태에서, R¹이 피리딜 치환된 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₈알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴(예를 들어 치환되거나 치환되지 않은 트리아졸릴), 할로젠, 아미노카보닐, 시아노, 하이드록시알킬, -OR, 및 -NR₂(각각의 R은 독립적으로 H 또는 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₄알킬임)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 피리딜이다. 또다른 실시양태에서, R¹이 각각 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₈알킬 및 -NR₂(각각의 R은 독립적으로 H 또는 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₄알킬임)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환된, 1H-피롤로[2,3-b]피리딜 또는 벤즈이미다졸릴이다.

[0839] 화학식 III의 화합물의 일부 실시양태에서, R¹이



[0840]

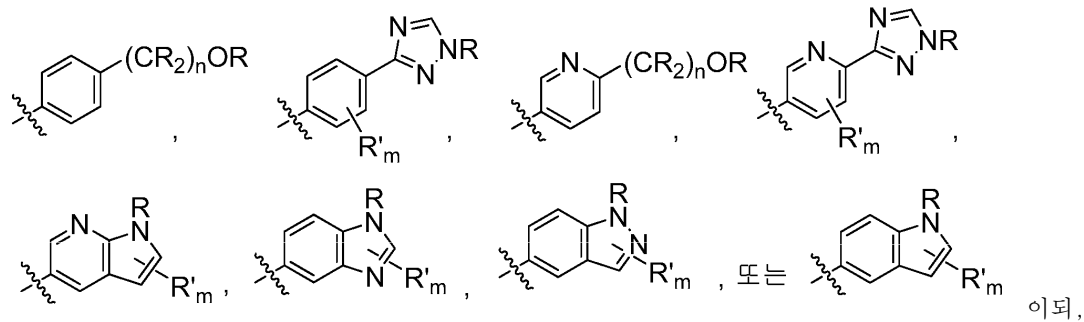
이 되,

[0841]

R은 각각의 경우에서 독립적으로 H 또는 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-4} 알킬(예를 들어 메틸)이고; R'은 각각의 경우에서 독립적으로 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-4} 알킬, 할로겐(예를 들어 불소), 시아노, $-OR$ 또는 $-NR_2$ 이고; m은 0 내지 3이고; n은 0 내지 3이다. 임의의 치환기 R'이 융합 고리 시스템 내 임의의 고리의 임의의 적절한 원자에 부착될 수 있음을 당업자는 이해할 수 있다. 또한, R¹의 연결된 결합(이등분하는 물결선으로 표시됨)이 융합 고리 시스템 내 임의의 고리의 임의의 원자에 부착될 수 있음을 당업자는 이해할 수 있다.

[0842]

화학식 III의 화합물의 일부 실시양태에서, R¹이

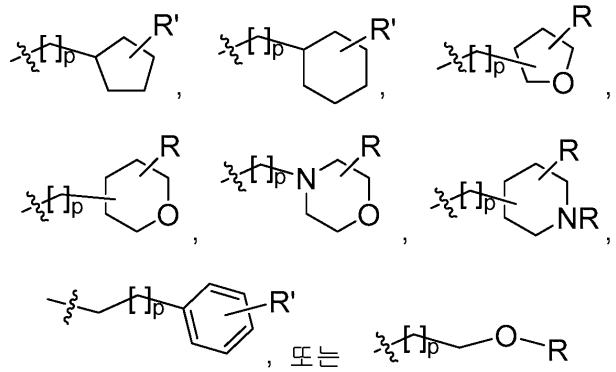


[0843]

R은 각각의 경우에서 독립적으로 H 또는 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-4} 알킬이고; R'은 각각의 경우에서 독립적으로 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-4} 알킬, 할로겐, 시아노, $-OR$ 또는 $-NR_2$ 이고; m은 0 내지 3이고; n은 0 내지 3이다.

[0844]

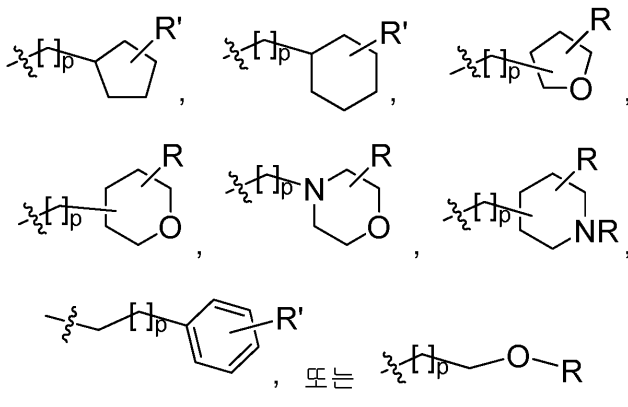
화학식 III의 화합물의 일부 실시양태에서, R²가 H, 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-8} 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴, 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-4} 알킬-헤테로사이클릴, 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-4} 알킬-아릴 또는 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-4} 알킬-사이클로알킬이다. 예를 들어, R²가 각각 임의적으로 치환된, H, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 2급-부틸, 이소부틸, 3급-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 테트라하이드로푸란일, 테트라하이드로피란일, $(C_{1-4}$ 알킬)-페닐, $(C_{1-4}$ 알킬)-사이클로프로필, $(C_{1-4}$ 알킬)-사이클로부틸, $(C_{1-4}$ 알킬)-사이클로펜틸, $(C_{1-4}$ 알킬)-사이클로헥실, $(C_{1-4}$ 알킬)-피롤리딜, $(C_{1-4}$ 알킬)-피페리딜, $(C_{1-4}$ 알킬)-피페라진일, $(C_{1-4}$ 알킬)-모폴린일, $(C_{1-4}$ 알킬)-테트라하이드로푸란일 또는 $(C_{1-4}$ 알킬)-테트라하이드로피란일이다.



[0845] 다른 실시양태에서, R²가 H, C₁₋₄알킬, (C₁₋₄알킬)(OR), 이되,

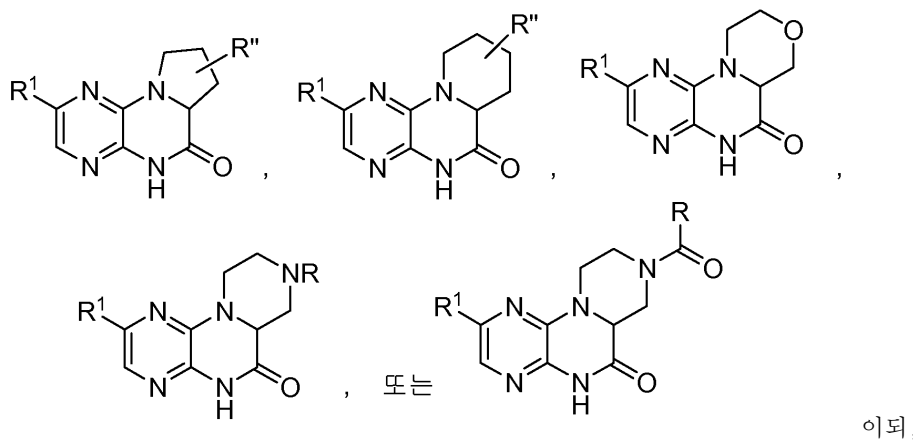
[0846] R은 각각의 경우에서 독립적으로 H 또는 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₄알킬(예를 들어 메틸)이고; R'은 각각의 경우에서 독립적으로 H, -OR, 시아노 또는 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₄알킬(예를 들어 메틸)이고; p는 0 내지 3이다.

[0847] 일부 이러한 실시양태에서, R²가 H, C₁₋₄알킬, (C₁₋₄알킬)(OR),



[0848] R은 각각의 경우에서 독립적으로 H 또는 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₂알킬이고; R'은 각각의 경우에서 독립적으로 H, -OR, 시아노 또는 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₂알킬이고; p는 0 내지 1이다.

[0849] 화학식 III의 화합물의 일부 다른 실시양태에서, R² 및 R³ 및 R⁴ 중 하나는 이들이 부착된 원자와 함께 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴을 형성한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 화학식 III의 화합물은



[0850] R은 각각의 경우에서 독립적으로 H 또는 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₄알킬이고; R^{''}은 H, OR 또는 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₄알킬이고; R¹이 본원에 정의된 바와 같다.

- [0851] 화학식 III의 화합물의 일부 실시양태에서, R³ 및 R⁴가 둘다 H이다. 다른 실시양태에서, R³ 및 R⁴ 중 하나는 H 이고, 나머지 하나는 H 이외의 것이다. 또다른 실시양태에서, R³ 및 R⁴ 중 하나는 C₁₋₄알킬(예를 들어 메틸)이고, 나머지 하나는 H이다. 또다른 실시양태에서, R³ 및 R⁴ 둘다가 C₁₋₄알킬(예를 들어 메틸)이다.
- [0852] 상기에 개시된 일부 이러한 실시양태에서, R¹이 치환되거나 치환되지 않은 아릴 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴이다. 예를 들어, R¹이 각각 임의적으로 치환된, 페닐, 피리딜, 피리미딜, 벤즈이미다졸릴, 인돌릴, 인다졸릴, 1H-피롤로[2,3-b]피리딜, 1H-이미다조[4,5-b]피리딜, 1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2(3H)-온일, 3H-이미다조[4,5-b]피리딜 또는 피라졸릴이다. 일부 실시양태에서, R¹이 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₈알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴, 할로젠, 아미노카보닐, 시아노, 하이드록시알킬 및 하이드록시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 페닐이다. 다른 실시양태에서, R¹이 시아노, 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₈알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴, 하이드록시알킬, 할로젠, 아미노카보닐, -OR 및 -NR₂(각각의 R은 독립적으로 H 또는 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₄알킬임)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 피리딜이다. 다른 실시양태에서, R¹이 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₈알킬 및 -NR₂(R이 독립적으로 H 또는 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₄알킬임)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환된, 1H-피롤로[2,3-b]피리딜 또는 벤즈이미다졸릴이다.
- [0853] 특정 실시양태에서, 화학식 III의 화합물은 본원에 개시된 R¹ 기 및 본원에 개시된 R² 기를 갖는다.
- [0854] 화학식 III의 화합물의 일부 실시양태에서, 10 μM 농도에서 화합물은 mTOR, DNA-PK, PI3K 또는 이들의 조합을 약 50% 이상 억제한다. 화학식 III의 화합물은 임의의 적절한 분석 시스템으로 상기 키나제의 억제제임을 나타낼 수 있다.
- [0855] 대표적인 화학식 III의 TOR 키나제 억제제는 하기 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 포집화합물, 용매 화물, 입체이성질체, 호변이성질체 및 전구약물을 포함한다:
- [0856] 6-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0857] 6-(4-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0858] 6-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-((트랜스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0859] 6-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-((시스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0860] 6-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-((트랜스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0861] 6-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-((트랜스-4-하이드록시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0862] 6-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-((시스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0863] 6-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-((트랜스-4-하이드록시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0864] 6-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-(시스-4-하이드록시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0865] 6-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-((시스-4-하이드록시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

- [0866] 6-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0867] 6-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0868] 6-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-(트랜스-4-하이드록시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0869] 6-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-((시스-4-하이드록시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0870] 6-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-(시스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0871] 6-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-(2-메톡시에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0872] 6-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-이소프로필-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0873] 6-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(시스-4-하이드록시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0874] 6-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(시스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0875] 6-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(2-메톡시에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0876] 6-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0877] 6-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-에틸-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0878] 6-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(트랜스-4-하이드록시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0879] 6-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0880] 6-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-이소프로필-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0881] 4-에틸-6-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0882] 6-(3-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0883] 6-(3-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(시스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0884] 6-(3-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0885] 4-(2-메톡시에틸)-6-(4-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0886] 6-(3-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)페닐)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0887] 5-(8-(2-메톡시에틸)-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)-4-메틸피롤린아미드;

- [0888] 3-(6-옥소-8-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-5,6,7,8-테트라하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)벤즈아미드;
- [0890] 3-(6-옥소-8-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-5,6,7,8-테트라하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)벤조니트릴;
- [0891] 5-(8-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)-4-메틸피콜린아미드;
- [0892] 6-(1H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0893] 6-(1H-인다졸-6-일)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0894] 4-((1R,3S)-3-메톡시사이클로펜틸)-6-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0895] 4-((1S,3R)-3-메톡시사이클로펜틸)-6-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0896] 4-((1R,3R)-3-메톡시사이클로펜틸)-6-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0897] 4-((1S,3S)-3-메톡시사이클로펜틸)-6-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0898] 4-에틸-6-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0899] 6-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0900] 6-(1H-인돌-6-일)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0901] 6-(1H-인돌-5-일)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0902] 4-(((1R,3S)-3-메톡시사이클로펜틸)메틸)-6-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0903] 4-(((1S,3R)-3-메톡시사이클로펜틸)메틸)-6-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0904] 6-(3-플루오로-2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0905] 6-(3-플루오로-2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(2-메톡시에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0906] 3,3-다이메틸-6-(4-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0907] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-((1R,3S)-3-메톡시사이클로펜틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0908] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-((1S,3R)-3-메톡시사이클로펜틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0909] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(((1S,3S)-3-메톡시사이클로펜틸)메틸)-3,4-다이하이드로피라

지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

- [0910] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(((1R,3R)-3-메톡시사이클로펜틸)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0911] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(((1S,3S)-3-메톡시사이클로펜틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0912] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(((1R,3R)-3-메톡시사이클로펜틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0913] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(((1R,3S)-3-메톡시사이클로펜틸)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0914] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(((1S,3R)-3-메톡시사이클로펜틸)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0915] 6-(3-플루오로-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(2-메톡시에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0916] 6-(3-플루오로-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0917] 7'-(2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1'-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1'H-스피로[사이클로펜탄-1,2'-피라지노[2,3-b]피라진]-3'(4'H)-온;
- [0918] 7'-(2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1'-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1'H-스피로[사이클로부탄-1,2'-피라지노[2,3-b]피라진]-3'(4'H)-온;
- [0919] 4-(사이클로프로필메틸)-6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0920] 7'-(2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1'H-스피로[사이클로펜탄-1,2'-피라지노[2,3-b]피라진]-3'(4'H)-온;
- [0921] 7'-(2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1'H-스피로[사이클로부탄-1,2'-피라지노[2,3-b]피라진]-3'(4'H)-온;
- [0922] 7'-(2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1'H-스피로[사이클로프로판-1,2'-피라지노[2,3-b]피라진]-3'(4'H)-온;
- [0923] (R)-6-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-((테트라하이드로푸란-2-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0924] (S)-6-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-((테트라하이드로푸란-2-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0925] 6-(1H-인다졸-5-일)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0926] 4-(6-옥소-8-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-5,6,7,8-테트라하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)벤즈아미드;
- [0927] 4-(2-메톡시에틸)-3,3-다이메틸-6-(2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0928] 4-에틸-3,3-다이메틸-6-(2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0929] 6-(2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0930] 3,3-다이메틸-6-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

- [0931] (R)-6-(6-(1-하이드록시에틸)피리딘-3-일)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노 [2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0932] 3,3-다이메틸-6-(2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0933] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)-4-메틸피리딘-3-일)-4-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0934] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)-4-메틸피리딘-3-일)-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0935] 3,3-다이메틸-6-(2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0936] 3,3-다이메틸-6-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0937] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)-2-메틸피리딘-3-일)-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0938] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)-2-메틸피리딘-3-일)-4-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0939] (S)-6-(6-(1-하이드록시에틸)피리딘-3-일)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노 [2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0940] 3,3-다이메틸-6-(2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0941] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-3,3-다이메틸-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0942] 6-(4-(2-하이드록시프로판-2-일)페닐)-4-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0943] 6-(4-(2-하이드록시프로판-2-일)페닐)-4-((트랜스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0944] 4-(시스-4-메톡시사이클로헥실)-6-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0945] 4-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-6-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0946] 6-(4-(2-하이드록시프로판-2-일)페닐)-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0947] 4-(2-메톡시에틸)-6-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0948] 9-(6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-3-피리딜)-6,11,4a-트라이하이드로모폴리노[4,3-e]피라지노[2,3-b]피라진-5-온;
- [0949] 6-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0950] 5-(8-(시스-4-메톡시사이클로헥실)-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)-6-메틸피콜리노니트릴;
- [0951] 6-(6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

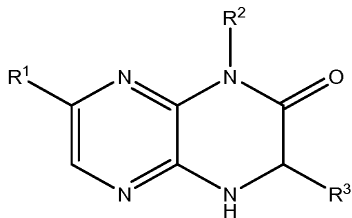
- [0952] 9-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸페닐)-3-(2-메톡시아세틸)-6,11,4a-트라이하이드로피페라지노[1,2-e]피라지노[2,3-b]피라진-5-온;
- [0953] 9-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸페닐)-6,11,4a-트라이하이드로피페라지노[1,2-e]피라지노[2,3-b]피라진-5-온;
- [0954] 9-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸페닐)-3-(2-메톡시에틸)-6,11,4a-트라이하이드로피페라지노[1,2-e]피라지노[2,3-b]피라진-5-온;
- [0955] 4-(사이클로헥틸메틸)-6-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0956] 9-(6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸-3-피리딜)-6,11,4a-트라이하이드로모폴리노[4,3-e]피라지노[2,3-b]피라진-5-온;
- [0957] 4-(트랜스-4-하이드록시사이클로헥실)-6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0958] 4-(시스-4-하이드록시사이클로헥실)-6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0959] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-((테트라하이드로푸란-3-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0960] 4-(사이클로헥틸메틸)-6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0961] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-네오헨틸-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0962] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-이소부틸-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0963] 3-메틸-6-(2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0964] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(피페리딘-4-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0965] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-3-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0966] 8-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸페닐)(3aS,2R)-2-메톡시-5,10,3a-트라이하이드로피라지노[2,3-b]피롤리디노[1,2-e]피라진-4-온;
- [0967] 8-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸페닐)(2R,3aR)-2-메톡시-5,10,3a-트라이하이드로피라지노[2,3-b]피롤리디노[1,2-e]피라진-4-온;
- [0968] 8-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸페닐)(2S,3aR)-2-메톡시-5,10,3a-트라이하이드로피라지노[2,3-b]피롤리디노[1,2-e]피라진-4-온;
- [0969] 8-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸페닐)(2S,3aS)-2-메톡시-5,10,3a-트라이하이드로피라지노[2,3-b]피롤리디노[1,2-e]피라진-4-온;
- [0970] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(3-메톡시프로필)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0971] (S)-6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-((테트라하이드로푸란-2-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0972] (R)-6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-((테트라하이드로푸란-2-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0973] 6-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

- [0974] 9-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸페닐)-3-메틸-6,11,4a-트라이하이드로피페라지노[1,2-e]피라지노[2,3-b]피라진-5-온;
- [0975] 9-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-6,11,4a-트라이하이드로모폴리노[4,3-e]피라지노[2,3-b]피라진-5-온;
- [0976] 9-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸페닐)-6,11,4a-트라이하이드로피페리디노[1,2-e]피라지노[2,3-b]피라진-5-온;
- [0977] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0978] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(시스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0979] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(2-모폴리노에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0980] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-페네틸-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0981] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0982] 4-(사이클로헥실메틸)-6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0983] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-((트랜스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0984] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-((시스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0985] (R)-6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(테트라하이드로푸란-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0986] (S)-6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(테트라하이드로푸란-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0987] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-페닐-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0988] (S)-6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-3-메틸-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0989] 9-[6-(1-하이드록시-이소프로필)-3-피리딜]-6,11,4a-트라이하이드로모폴리노[4,3-e]피라지노[2,3-b]피라진-5-온;
- [0990] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0991] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(2-메톡시에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0992] 6-(2-아미노-7-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-4-(3-(트라이플루오로메틸)벤질)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0993] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(3-(트라이플루오로메틸)벤질)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0994] 9-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸페닐)-6,11,4a-트라이하이드로모폴리노[4,3-e]피라지노[2,3-b]피라진-5-온;
- [0995] 6-(4-메틸-2-(메틸아미노)-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

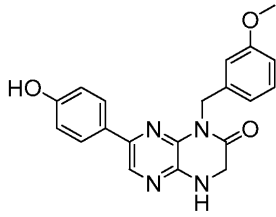
- [0996] 8-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸페닐)-5,10,3a-트라이하이드로피라지노[2,3-b]피롤리디노[1,2-e]피라진-4-온;
- [0997] 6-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-에틸-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0998] 6-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0999] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1000] 6-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(2-메톡시에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1001] 6-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(3-(트라이플루오로메틸)벤질)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1002] 6-(2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1003] 6-(4-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1004] 6-(4-(2-하이드록시프로판-2-일)페닐)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온; 및
- [1005] 6-(4-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)페닐)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온.

[1006] 일 실시양태에서, TOR 키나제 억제제는 하기 화학식 IV의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 포집화합물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체 및 전구약물을 포함한다:

[1007] [화학식 IV]

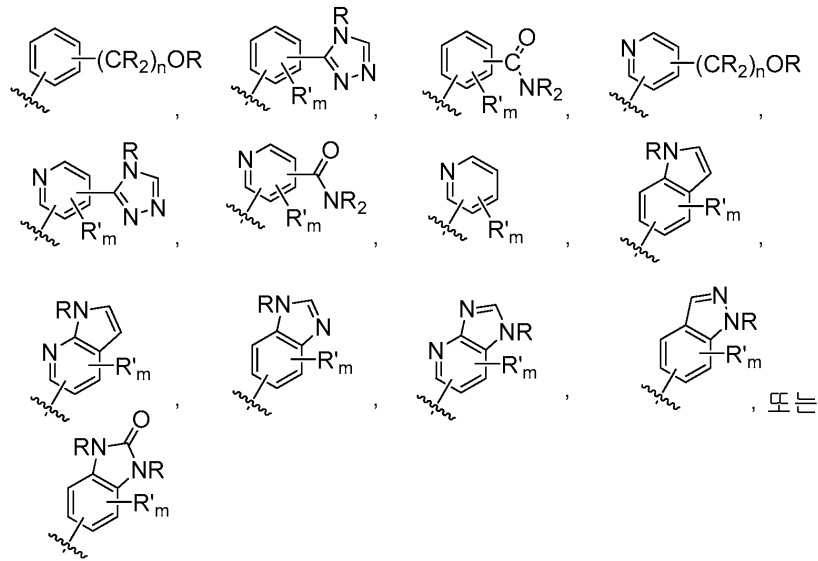


- [1008]
- [1009] 상기 식에서,
- [1010] R¹은 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₈알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬이고;
- [1011] R²는 H, 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₈알킬, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아르알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬알킬이고;
- [1012] R³은 H 또는 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₈알킬이되,
- [1013] 특정 실시양태에서, TOR 키나제 억제제는 하기에 나타난 7-(4-하이드록시페닐)-1-(3-메톡시벤질)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온을 포함하지 않는다:



[1014]

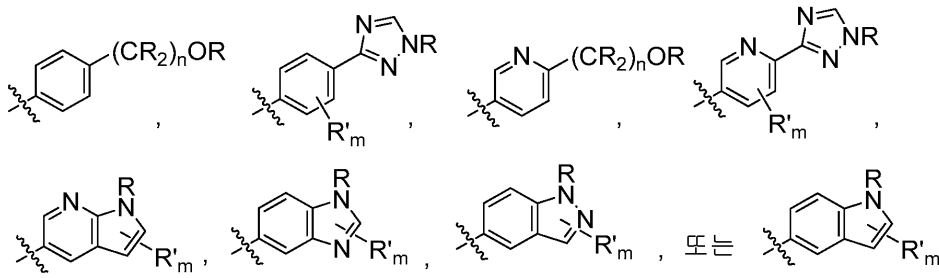
[1015] 화학식 IV의 일부 실시양태에서, R¹이 치환되거나 치환되지 않은 아릴 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴이다. 예를 들어, R¹이 임의적으로 치환된, 페닐, 피리딜, 피리미딜, 벤즈이미다졸릴, 1H-피롤로[2,3-b]피리딜, 인다졸릴, 인돌릴, 1H-이미다조[4,5-b]피리딜, 1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2(3H)-온일, 3H-이미다조[4,5-b]피리딜 또는 피라졸릴이다. 일부 실시양태에서, R¹이 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₈알킬(예를 들어 메틸), 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴(예를 들어 치환되거나 치환되지 않은 트리아졸릴 또는 피라졸릴), 아미노카보닐, 할로젠(예를 들어 불소), 시아노, 하이드록시알킬 및 하이드록시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 페닐이다. 다른 실시양태에서, R¹이 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₈알킬(예를 들어 메틸), 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴(예를 들어 치환되거나 치환되지 않은 트리아졸릴), 할로젠, 아미노카보닐, 시아노, 하이드록시알킬(예를 들어 하이드록시프로필), -OR 및 -NR₂(각각의 R은 독립적으로 H 또는 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₄알킬임)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 피리딜이다. 일부 실시양태에서, R¹이 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₈알킬 및 NR₂(R은 독립적으로 H 또는 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₄알킬임)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환된, 1H-피롤로[2,3-b]피리딜 또는 벤즈이미다졸릴이다.



[1016] 일부 실시양태에서, R¹이 이되,

[1017] R은 각각의 경우에서 독립적으로 H 또는 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₄알킬(예를 들어 메틸)이고; R'은 각각의 경우에서 독립적으로 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₄알킬(예를 들어 메틸), 할로젠(예를 들어 플루오로), 시아노, -OR 또는 -NR₂이고; m은 0 내지 3이고; n은 0 내지 3이다. 임의의 치환기 R'이 융합 고리 시스템 내 임의의 고리의 임의의 적절한 원자에 부착될 수 있음을 당업자는 이해할 수 있다.

[1018] 화학식 IV의 일부 실시양태에서, R¹이

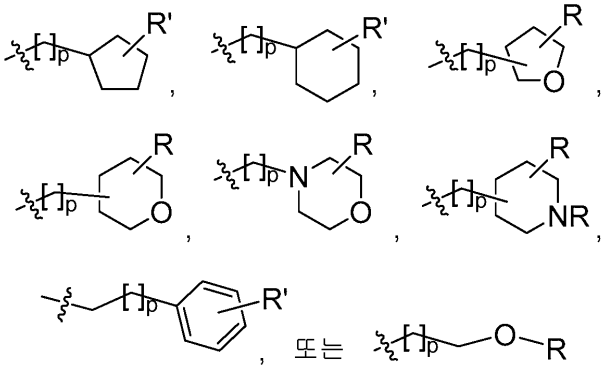


이되,

[1019] R은 각각의 경우에서 독립적으로 H 또는 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-4} 알킬이고; R' 은 각각의 경우에서 독립적으로 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-4} 알킬, 할로젠, 시아노, $-OR$ 또는 $-NR_2$ 이고; m은 0 내지 3이고; n은 0 내지 3이다.

[1020] 화학식 IV의 일부 실시양태에서, R^2 가 H, 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-8} 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴, 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-4} 알킬-헤테로사이클릴, 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-4} 알킬-아릴 또는 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-4} 알킬-사이클로알킬이다. 예를 들어, R^2 가 각각 임의적으로 치환된, H, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 2급-부틸, 이소부틸, 3급-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 테트라하이드로푸란일, 테트라하이드로피란일, $(C_{1-4}$ 알킬)-페닐, $(C_{1-4}$ 알킬)-사이클로프로필, $(C_{1-4}$ 알킬)-사이클로부틸, $(C_{1-4}$ 알킬)-사이클로펜틸, $(C_{1-4}$ 알킬)-사이클로헥실, $(C_{1-4}$ 알킬)-피롤리딜, $(C_{1-4}$ 알킬)-피페리딜, $(C_{1-4}$ 알킬)-피페라진일, $(C_{1-4}$ 알킬)-모폴린일, $(C_{1-4}$ 알킬)-테트라하이드로푸란일 또는 $(C_{1-4}$ 알킬)-테트라하이드로피란일이다.

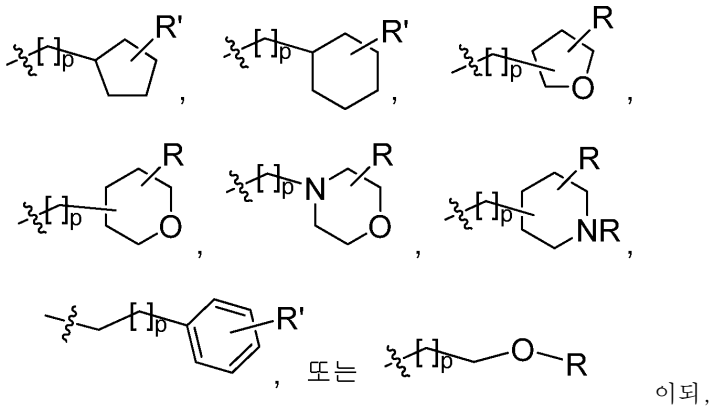
[1021] 다른 실시양태에서, R^2 가 H, C_{1-4} 알킬, $(C_{1-4}$ 알킬)(OR),



이되,

[1022] R은 각각의 경우에서 독립적으로 H 또는 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-4} 알킬(예를 들어 메틸)이고; R' 은 각각의 경우에서 독립적으로 H, $-OR$, 시아노 또는 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-4} 알킬(예를 들어 메틸)이고; p는 0 내지 3이다.

[1023] 화학식 IV의 화합물의 다른 실시양태에서, R^2 가 H, C_{1-4} 알킬, $(C_{1-4}$ 알킬)(OR),



[1024] R은 각각의 경우에서 독립적으로 H 또는 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₂알킬이고; R'은 각각의 경우에서 독립적으로 H, -OR, 시아노 또는 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₂알킬이고; p는 0 내지 1이다.

[1025] 화학식 IV의 화합물의 다른 실시양태에서, R³이 H이다.

[1026] 본원에 개시된 일부 이러한 실시양태에서, R¹이 치환되거나 치환되지 않은 아릴 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴이다. 예를 들어, R¹이 각각 임의적으로 치환된, 페닐, 피리딜, 피리미딜, 벤즈이미다졸릴, 1H-피롤로[2,3-b]피리딜, 인다졸릴, 인돌릴, 1H-이미다조[4,5-b]피리딘, 피리딜, 1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2(3H)-온일, 3H-이미다조[4,5-b]피리딘 또는 피라졸릴이다. 일부 실시양태에서, R¹이 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₈알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴, 아미노카보닐, 할로젠, 시아노, 하이드록시알킬 및 하이드록시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 페닐이다. 다른 실시양태에서, R¹이 C₁₋₈알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴, 할로젠, 아미노카보닐, 시아노, 하이드록시알킬, -OR 및 -NR₂(각각의 R은 독립적으로 H 또는 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₄알킬임)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 피리딜이다. 또다른 실시양태에서, R¹이 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₈알킬 및 -NR₂(R은 독립적으로 H 또는 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₄알킬임)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환된 1H-피롤로[2,3-b]피리딜 또는 벤즈이미다졸릴이다.

[1027] 특정 실시양태에서, 화학식 IV의 화합물은 본원에 개시된 R¹ 기 및 본원에 개시된 R² 기를 갖는다.

[1028] 화학식 IV의 일부 실시양태에서, 10 μM 농도에서 화합물은 mTOR, DNA-PK, PI3K 또는 이들의 조합을 약 50% 이상 억제한다. 화학식 IV의 화합물은 임의의 적절한 분석 시스템으로 상기 키나제의 억제제임을 나타낼 수 있다.

[1029] 대표적인 화학식 IV의 TOR 키나제 억제제는 하기 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 포집화합물, 용매 화물, 입체이성질체, 호변이성질체 및 전구약물을 포함한다:

[1030] 7-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-((트랜스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

[1031] 7-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-(시스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

[1032] 7-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

[1033] 7-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-((시스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

[1034] 1-에틸-7-(1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

- [1035] 7-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-((시스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1036] 7-(1H-벤조[d]이미다졸-4-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1037] 7-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1038] 7-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-((트랜스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1039] 7-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-((트랜스-4-하이드록시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1040] 7-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-(시스-4-하이드록시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1041] 7-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(시스-4-하이드록시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1042] 7-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1043] 7-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-(2-메톡시에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1044] 7-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-에틸-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1045] 7-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-((시스-4-하이드록시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1046] 7-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1047] 7-(1H-인돌-4-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1048] 7-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-((트랜스-4-하이드록시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1049] 7-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-((시스-4-하이드록시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1050] 7-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-(트랜스-4-하이드록시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1051] 7-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1052] 7-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-이소프로필-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1053] 7-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1054] 7-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(트랜스-4-하이드록시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1055] 7-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(2-메톡시에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1056] 7-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-이소프로필-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라

진-2(1H)-온;

- [1057] 1-에틸-7-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1058] 7-(2-하이드록시피리딘-4-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1059] 1-이소프로필-7-(4-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1060] 5-(8-이소프로필-7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)-4-메틸피롤린아미드;
- [1061] 7-(1H-인다졸-4-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1062] 7-(2-아미노피리미딘-5-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1063] 7-(2-아미노피리딘-4-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1064] 7-(6-(메틸아미노)피리딘-3-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1065] 7-(6-하이드록시피리딘-3-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1066] 7-(4-(1H-피라졸-3-일)페닐)-1-(2-메톡시에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1067] 7-(피리딘-3-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1068] 7-(1H-인다졸-4-일)-1-(2-메톡시에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1069] 7-(1H-인다졸-6-일)-1-(2-메톡시에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1070] 7-(피리미딘-5-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1071] 7-(6-메톡시피리딘-3-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1072] 1-(2-메톡시에틸)-7-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1073] 1-에틸-7-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1074] 1-에틸-7-(1H-인다졸-4-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1075] 7-(피리딘-4-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1076] 7-(6-아미노피리딘-3-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1077] 1-메틸-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1078] 2-(2-하이드록시프로판-2-일)-5-(8-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)피리딘 1-oxide;
- [1079] 4-메틸-5-(7-옥소-8-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-5,6,7,8-테트라하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)피롤린아미드;
- [1080] 5-(8-(시스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)-4-메틸피롤린아미드;

- [1081] 7-(1H-피라졸-4-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1082] 1-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-7-(4-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1083] 3-((7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-2-옥소-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-1(2H)-일)메틸)벤조니트릴;
- [1084] 1-((트랜스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-7-(4-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1085] 3-(7-옥소-8-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-5,6,7,8-테트라하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)벤즈아미드;
- [1086] 5-(8-((트랜스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)-4-메틸피롤린아미드;
- [1088] 3-((7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-2-옥소-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-1(2H)-일)메틸)벤조니트릴;
- [1089] 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-((1R,3R)-3-메톡시사이클로펜틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1090] 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-((1S,3R)-3-메톡시사이클로펜틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1091] 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-((1S,3S)-3-메톡시사이클로펜틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1092] 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-((1R,3S)-3-메톡시사이클로펜틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1093] 7-(1H-인다졸-6-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1094] 7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-(2-모폴리노에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1096] 1-(트랜스-4-하이드록시사이클로헥실)-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1097] 1-(시스-4-하이드록시사이클로헥실)-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1098] 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-(2-모폴리노에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1099] 1-이소프로필-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1100] 7-(1H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1101] 1-((시스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-7-(2-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1102] 1-(트랜스-4-하이드록시사이클로헥실)-7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

- [1103] 1-(시스-4-하이드록시사이클로헥실)-7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1104] 4-(7-옥소-8-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-5,6,7,8-테트라하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)벤즈아미드;
- [1105] 7-(1H-인다졸-5-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1106] 7-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1107] 7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1108] 1-((1S,3R)-3-메톡시사이클로펜틸)-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1109] 1-((1R,3R)-3-메톡시사이클로펜틸)-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1110] 1-((1R,3S)-3-메톡시사이클로펜틸)-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1111] 1-((1S,3S)-3-메톡시사이클로펜틸)-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1112] 7-(1H-인돌-5-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1113] 1-에틸-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1114] 7-(1H-인돌-6-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1115] 7-(4-(2-하이드록시프로판-2-일)페닐)-1-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1116] 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1117] 1-((트랜스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-7-(2-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1118] 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-((시스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1119] 1-(2-메톡시에틸)-7-(4-메틸-2-(메틸아미노)-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1120] 7-(7-메틸-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1121] 7-(2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1122] 1-(2-메톡시에틸)-7-(4-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1123] 1-벤질-7-(2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1124] 7-(3-플루오로-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(2-메톡시에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

- [1125] 7-(3-플루오로-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1126] 7-(3-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(2-메톡시에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1127] 1-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1128] 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1129] 7-(5-플루오로-2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1130] 7-(3-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1131] 1-(2-메톡시에틸)-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1132] 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-((트랜스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1133] 1-(사이클로헥틸메틸)-7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1134] 7-(4-(2-하이드록시프로판-2-일)페닐)-1-(2-메톡시에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1135] (S)-7-(6-(1-하이드록시에틸)피리딘-3-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1136] (R)-7-(6-(1-하이드록시에틸)피리딘-3-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1137] 7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1138] 7-(4-(2-하이드록시프로판-2-일)페닐)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1139] 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1140] 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-(3-(트라이플루오로메틸)벤질)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1141] 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-(3-메톡시프로필)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1142] 7-(4-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1143] 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-(2-메톡시에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1144] 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1145] 7-(4-메틸-2-(메틸아미노)-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1146] 7-(2-아미노-4-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라

지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

- [1147] 7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1148] (R)-7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-3-메틸-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1149] (S)-7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-3-메틸-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1150] 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-3,3-다이메틸-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1151] 7-(2-아미노-4-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1152] 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1153] 7-(2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아아졸-3-일)페닐)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1154] 7-(4-(1H-1,2,4-트리아아졸-5-일)페닐)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1155] 1-(1-하이드록시프로판-2-일)-7-(2-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온; 및
- [1156] 1-(2-하이드록시에틸)-7-(2-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온.

TOR 키나제 억제제의 제조 방법

- [1157] TOR 키나제 억제제의 제조 방법
- [1158] TOR 키나제 억제제는 공지된 표준 합성 방법론을 통해 수득될 수 있다(예를 들어 문헌[March, J. Advanced Organic Chemistry; Reactions Mechanisms, and Structure, 4th ed., 1992] 참조). 화학식 III의 화합물 및 이의 중간체를 제조하는데 유용한 출발 물질은 시판중이거나 공지된 합성 방법 및 시약을 사용하여 시판중인 물질로부터 제조될 수 있다.
- [1159] 화학식 I의 화합물의 특정 제조 방법이, 전체 내용이 본원에 참고로 포함된, 2011년 7월 19일에 출원된, 미국 특허 제 7,981,893 호에 개시되어 있다. 화학식 II의 화합물의 특정 제조 방법이, 전체 내용이 본원에 참고로 포함된, 2011년 6월 28일에 출원된 미국특허 제 7,968,556 호에 개시되어 있다. 화학식 III 및 IV의 화합물의 특정 제조 방법이, 전체 내용이 본원에 참고로 포함된, 2012년 2월 7일에 출원된 미국특허 제 8,110,578 호, 및 2010년 10월 25일에 출원된 미국특허공개 제 2011/0137028 호에 개시되어 있다.

사용 방법

- [1160] 사용 방법
- [1161] 본원은 효과량의 TOR 키나제 억제제를 ETS 과발현 유잉 육종 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, ETS 과발현 유잉 육종의 치료 또는 예방 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, TOR 키나제 억제제를 치료적 수술 절제를 할 수 없는 국소적으로 발전된 재발성 또는 전이성 ETS 과발현 유잉 육종 환자에게 투여한다. 또다른 실시양태에서, TOR 키나제 억제제를 화학 요법에 기초한 백금의 하나 이상의 이전 라인을 받은 환자에게 투여한다. 일부 실시양태에서, TOR 키나제 억제제를 DNA-PK 과발현을 나타내는 종양 환자에게 투여한다.
- [1162] 일부 실시양태에서, 본원은 효과량의 TOR 키나제 억제제를 ETS 과발현 유잉 육종 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, ETS 과발현 유잉 육종의 치료 방법을 제공하고, 이때 치료는 특히 질병 진행의 억제, 종양 성장의 억제, 1차 종양의 감소, 종양-관련 증상의 완화, 종양-분비 인자의 억제(종양-분비 호르몬, 예컨대 카르시노이드 증후군에 기여하는 것을 포함), 1차 또는 2차 종양의 지연된 출현, 1차 또는 2차 종양의 느려진 발달, 1차 또는 2차 종양의 감소된 발생, 질병의 2차 효과의 느려지거나 감소된 중증도, 저지된 종양 성장 및 종양의 퇴행, 증가된 진행 시간(TTP), 증가된 진행 없는 생존(PFS) 및/또는 증가된 전체 생존(OS) 중 하나 이상을 야기한다.

- [1163] 일 실시양태에서, 본원은 효과량의 TOR 키나제 억제제를 ETS 과발현 유잉 육종 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 환자의 고형 종양 중 반응 평가 기준(RECIST 1.1)(문헌[Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J., et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European J. Cancer*. 2009; (45) 228-247] 참조)을 개선하는 방법을 제공한다.
- [1164] 일 실시양태에서, 본원은 효과량의 TOR 키나제 억제제를 ETS 과발현 유잉 육종 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에서 S6RP, 4E-BP1 및/또는 AKT의 인산화를 억제하는 방법을 제공한다. 일부 상기 실시양태에서, 인산화의 억제는 환자의 생물학적 샘플, 예컨대 순환 혈액 및/또는 종양 세포, 피부 생검 및/또는 종양 생검 또는 흡입에서 추정된다. 상기 실시양태에서, 인산화의 억제량은 TOR 키나제 억제제의 투여 전 및 투여 후 포스포-S6RP, 4E-BP1 및/또는 AKT의 양을 비교하여 추정된다. 특정 실시양태에서, 본원은 효과량의 TOR 키나제 억제제를 ETS 과발현 유잉 육종 환자에게 투여하는 단계; 상기 환자에서 인산화된 S6RP, 4E BP1 및/또는 AKT의 양을 측정하는 단계; 및 상기 인산화된 S6RP, 4E BP1 및/또는 AKT의 양을, 효과량의 TOR 키나제 억제제의 투여 전 상기 환자의 인산화된 S6RP, 4E BP1 및/또는 AKT의 양과 비교하는 단계를 포함하는, 상기 환자에서 S6RP, 4E-BP1 또는 AKT의 인산화의 억제를 측정하는 방법을 제공한다.
- [1165] 특정 실시양태에서, 본원은 효과량의 TOR 키나제 억제제를 ETS 과발현 유잉 육종 환자에게 투여하는 단계; 및 상기 TOR 키나제 억제제의 투여 전 및 투여 후 획득된 환자의 생물학적 샘플에서 인산화된 S6RP, 4E-BP1 및/또는 AKT의 양을 비교하는 단계를 포함하는, ETS 과발현 유잉 육종 환자의 생물학적 샘플에서 S6RP, 4E-BP1 및/또는 AKT의 인산화를 억제하는 방법을 제공하고, 이때 상기 TOR 키나제 억제제의 투여 전 획득된 상기 생물학적 샘플에서 인산화된 S6RP, 4E-BP1 및/또는 AKT의 양에 비해 상기 TOR 키나제 억제제의 투여 후 획득된 상기 생물학적 샘플에서 덜 인산화된 S6RP, 4E-BP1 및/또는 AKT는 억제를 나타낸다.
- [1166] 일 실시양태에서, 본원은 효과량의 TOR 키나제 억제제를 ETS 과발현 유잉 육종 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에서 DNA-의존 단백질 키나제(DNA-PK) 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, DNA-PK 억제는 ETS 과발현 유잉 육종 환자의 UV 광-조사된 피부 샘플에서 한 예 중 상기 환자의 피부에서 추정된다. 또다른 실시양태에서, DNA-PK 억제는 ETS 과발현 유잉 육종 환자의 종양 생검 또는 흡입에서 추정된다. 일 실시양태에서, 억제는 TOR 키나제 억제제의 투여 전 및 투여 후 인산화된 DNA-PK S2056(또한 pDNA-PK S2056으로도 공지됨)의 양을 측정하여 추정된다. 특정 실시양태에서, 본원은 효과량의 TOR 키나제 억제제를 ETS 과발현 유잉 육종 환자에게 투여하는 단계; 피부 샘플에 존재하는 인산화된 DNA-PK S2056의 양을 측정하는 단계; 및 상기 인산화된 DNA-PK S2056의 양을, 효과량의 TOR 키나제 억제제의 투여 전 환자로부터의 피부 샘플에서 인산화된 DNA-PK S2056의 양과 비교하는 단계를 포함하는, 상기 환자의 피부 샘플에서 DNA-PK S2056의 인산화의 억제를 측정하는 방법을 제공한다. 일 실시양태에서, 피부 샘플을 UV 광으로 조사한다.
- [1167] 특정 실시양태에서, 본원은 효과량의 TOR 키나제 억제제를 ETS 과발현 유잉 육종 환자에게 투여하는 단계; 및 상기 TOR 키나제 억제제의 투여 전 및 투여 후 획득된 환자의 생물학적 샘플에서 인산화된 DNA-의존 단백질 키나제(DNA-PK)의 양을 비교하는 단계를 포함하는, 상기 환자의 피부 샘플에서 DNA-PK 활성을 억제하는 방법을 제공하고, 이때 상기 TOR 키나제 억제제의 투여 전 획득된 상기 생물학적 샘플에서 인산화된 DNA-PK의 양에 비해 상기 TOR 키나제 억제제의 투여 후 획득된 상기 생물학적 샘플의 덜 인산화된 DNA-PK는 억제를 나타낸다.
- [1168] 일부 실시양태에서, TOR 키나제 억제제는 본원에 개시된 화합물이다. 일 실시양태에서, TOR 키나제 억제제는 화합물 1(분자식 $C_{16}H_{16}N_8O$ 를 갖는 본원에 개시된 TOR 키나제 억제제)이다. 일 실시양태에서, 화합물 1은 1-에틸-7-(2-메틸-6-(1H-1,2,4-트라이azol-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노-[2,3-b]피라진-2(1H)-온이다.
- [1169] TOR 키나제 억제제는 방사선 요법 또는 수술과 조합될 수 있다. 특정 실시양태에서, TOR 키나제 억제제를 방사선 요법을 받고 있거나, 이전에 방사선 요법을 받았거나, 방사선 요법을 받을 환자에게 투여한다. 특정 실시양태에서, TOR 키나제 억제제를 종양 제거 수술을 받았던 환자에게 투여한다.
- [1170] 또한, 본원은 사전에 ETS 과발현 유잉 육종에 대하여 치료받았지만 표준 요법에 반응성이 없는 환자뿐만 아니라 사전에 치료받지 않았던 환자의 치료 방법을 제공한다. 또한, 본원은 상기 증상을 치료하기 위해 수술받았던 환자뿐만 아니라 수술받지 않았던 환자의 치료 방법을 제공한다. ETS 과발현 유잉 육종 환자가 이질적인 임상적 징후 및 다양한 임상적 결과를 가질 수 있기 때문에, 환자에 제공된 치료는 치료 대상의 예후에 따라 다양할 수 있다. 숙련된 임상가는 과도한 실험없이 개별적인 ETS 과발현 유잉 육종 환자를 치료하는데 효과적으로 사용될 수 있는, 특정 제 2 시약, 수술의 종류, 및 비약물 기반 표준 치료법의 종류를 용이하게 결정할 수 있을 것이다.

- [1171] 특정 실시양태에서, ETS 과발현 유잉 육종은 골의 유잉 육종, 골외 유잉 육종(또한 골격외 유잉 육종으로서 공지됨), 원시 신경외배엽 종양(PNET), 말초 신경상피종, 악성 소세포 종양(Askins tumor)(또한 흉벽 유잉 육종으로서 공지됨) 또는 비정형 유잉 육종이다.
- [1172] 일 실시양태에서, ETS 과발현 유잉 육종은, PI3K/mTOR 경로가 활성화된 것이다. 특정 실시양태에서, ETS 과발현 유잉 육종은 PI3K/mTOR 경로가 PTEN 손실, PIK3Ca 돌연변이 또는 EGFR 과발현, 또는 이들의 조합으로 인해 활성화된 것이다.
- [1173] **약학 조성물 및 투여 경로**
- [1174] 본원은 효과량의 TOR 키나제 억제제를 포함하는 조성물, 및 TOR 키나제 억제제 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 비히클을 포함하는 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 약학 조성물은 경구, 비경구, 점막, 경피 또는 국소 투여에 적합하다.
- [1175] TOR 키나제 억제제를 종래 제제의 형태, 예컨대 캡슐, 마이크로캡슐, 정제, 과립, 분말, 트로키제, 알약, 좌약, 주사, 현탁액 및 시럽으로 경구 또는 비경구로 환자에게 투여할 수 있다. 적합한 제형을 종래의 유기 또는 무기 첨가제, 예컨대 부형제(예를 들어 수크로스, 전분, 만니톨, 소르비톨, 락토스, 글루코스, 셀룰로스, 활석, 인산 칼슘 또는 탄산 칼슘), 결합제(예를 들어 셀룰로스, 메틸셀룰로스, 하이드록시메틸셀룰로스, 폴리프로필피롤리돈, 폴리비닐피롤리돈, 젤라틴, 아라비아 검, 폴리에틸렌글리콜, 수크로스 또는 전분), 붕해제(예를 들어 전분, 카복시메틸셀룰로스, 하이드록시프로필전분, 저치환된 하이드록시프로필셀룰로스, 중탄산 나트륨, 인산 칼슘 또는 시트르산 칼슘), 윤활제(스테아르산 마그네슘, 경질 무수 규산, 활석 또는 나트륨 라우릴 설페이트), 향미제(예를 들어 시트르산, 멘톨, 글리신 또는 오렌지 분말), 방부제(예를 들어 벤조산 나트륨, 아황산 수소 나트륨, 메틸파라벤 또는 프로필파라벤), 안정화제(예를 들어 시트르산, 시트르산 나트륨 또는 아세트산), 현탁제(예를 들어 메틸셀룰로스, 폴리비닐 피롤리돈 또는 스테아르산 알루미늄), 분산제(예를 들어 하이드록시프로필메틸셀룰로스), 희석제(예를 들어 물) 및 베이스 왁스(예를 들어 코코아 버터, 백색 바셀린 또는 폴리에틸렌 글리콜)를 사용하여 통상적으로 사용되는 방법으로 제조할 수 있다. 약학 조성물에서 효과량의 TOR 키나제 억제제는 목적하는 효과를 발휘하는 수준, 예를 들어 경구 및 비경구 투여 둘 다를 위한 단위 투여량 중 환자 체중의 약 0.005 내지 약 10 mg/kg일 수 있다.
- [1176] 환자에게 투여될 TOR 키나제 억제제의 투여량은 매우 다양할 수 있고 전문 건강 관리 종사자(health-care practitioner)의 판단에 따를 수 있다. 일반적으로, TOR 키나제 억제제는 환자에서 환자 체중의 약 0.005 내지 약 10 mg/kg의 투여량으로 1일 1 내지 4회 투여될 수 있지만, 상기 투여량은 나이, 체중 및 환자의 의학적 상태 및 투여 유형에 따라 적절하게 달라질 수 있다. 일 실시양태에서, 투여량은 환자 체중의 약 0.01 내지 5 mg/kg, 환자 체중의 약 0.05 내지 약 1 mg/kg, 환자 체중의 약 0.1 내지 약 0.75 mg/kg, 환자 체중의 약 0.25 내지 약 0.5 mg/kg, 또는 환자 체중의 약 0.007 내지 약 1.7 mg/kg이다. 일 실시양태에서, 1회 투여량은 하루 단위로 주어진다. 또다른 실시양태에서 2회 투여량은 하루 단위로 주어진다. 임의의 소정의 경우, 투여되는 TOR 키나제 억제제의 양은 활성 성분의 용해도, 사용되는 제형 및 투여 경로와 같은 요인에 의존적일 것이다.
- [1177] 또다른 실시양태에서, 본원은 약 0.375 내지 약 750 mg/일, 약 0.75 내지 약 375 mg/일, 약 3.75 내지 약 75 mg/일, 약 7.5 내지 약 55 mg/일 또는 약 18 내지 약 37 mg/일, 약 0.5 내지 약 60 mg/일, 또는 약 0.5 내지 약 128 mg/일의 TOR 키나제 억제제를 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, ETS 과발현 유잉 육종의 치료 또는 예방 방법을 제공한다.
- [1178] 또다른 실시양태에서, 본원은 약 0.5 내지 약 1200 mg/일, 약 10 내지 약 1200 mg/일, 약 100 내지 약 1200 mg/일, 약 400 내지 약 1200 mg/일, 약 600 내지 약 1200 mg/일, 약 400 내지 약 800 mg/일 또는 약 600 내지 약 800 mg/일의 TOR 키나제 억제제를 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, ETS 과발현 유잉 육종의 치료 또는 예방 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 방법은 0.5, 1, 2, 4, 8, 16, 20, 25, 30, 45, 60, 90 또는 120 mg/일의 TOR 키나제 억제제를 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함한다.
- [1179] 또다른 실시양태에서, 본원은 약 0.1 내지 약 2000 mg, 약 1 내지 200 mg, 약 35 내지 약 1400 mg, 약 125 내지 약 1000 mg, 약 250 내지 약 1000 mg, 또는 약 500 내지 약 1000 mg의 TOR 키나제 억제제를 포함하는 단위 투여 제형을 제공한다.
- [1180] 특정 실시양태에서, 본원은 약 0.1, 0.25, 0.5, 1, 5, 7.5, 10, 15, 20, 30, 45, 50, 60, 75, 100, 125, 150, 200, 250, 300, 400, 600 또는 800 mg의 TOR 키나제 억제제를 포함하는 단위 투여 제형을 제공한다.

- [1181] 또다른 실시양태에서, 본원은 0.1, 0.25, 0.5, 1, 2.5, 5, 7.5, 10, 15, 20, 30, 35, 50, 70, 100, 125, 140, 175, 200, 250, 280, 350, 500, 560, 700, 750, 1000 또는 1400 mg의 TOR 키나제 억제제 포함하는 단위 투여 제형을 제공한다. 특정 실시양태에서, 본원은 5, 7.5, 10, 15, 20, 30, 45 또는 60 mg의 TOR 키나제 억제제를 포함하는 단위 투여 제형을 제공한다.
- [1182] TOR 키나제 억제제는 1일 1, 2, 3, 4회 또는 그 이상 투여될 수 있다.
- [1183] TOR 키나제 억제제는 편의를 위해 경구로 투여될 수 있다. 일 실시양태에서, 경구로 투여되는 경우, TOR 키나제 억제제는 식사 및 물과 함께 투여된다. 또다른 실시양태에서, TOR 키나제 억제제는 물 또는 주스(예를 들어 사과 주스 또는 오렌지 주스)에 분산되고 현탁액으로서 경구로 투여된다. 또다른 실시양태에서, 경구로 투여되는 경우, TOR 키나제 억제제는 단식 상태에서 투여된다.
- [1184] 또한, TOR 키나제 억제제는 귀, 코, 눈 또는 피부로 흡입에 의해 또는 국소적으로 피내로, 근육내로, 복강내로, 경피내로, 정맥내로, 피하로, 비강내로, 경막외로, 대뇌내로, 질내로, 경피 흡수로, 직장으로, 점막으로 투여될 수 있다. 투여 방식은 전문 건강 관리 종사자의 재량에 맡기고 부분적으로 질병 부위에 따를 수 있다.
- [1185] 일 실시양태에서, 본원은 추가 담체, 부형제 또는 비히클 없이 TOR 억제제를 함유하는 캡슐을 제공한다.
- [1186] 또다른 실시양태에서, 본원은 효과량의 TOR 키나제 억제제 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 비히클을 포함하는 조성물을 제공하고, 이때 약학적으로 허용가능한 담체 또는 비히클은 부형제, 희석제 또는 이들의 혼합물을 포함할 수 있다. 일 실시양태에서, 조성물은 약학 조성물이다.
- [1187] 조성물은 정제, 츄어블 정제, 캡슐, 용액, 비경구 용액, 트로키제, 좌제, 현탁액 등의 형태일 수 있다. 조성물은 투여량 단위로 일일 투여량 또는 편리한 일일 투여량 분회를 포함하도록 제형화될 수 있고, 이는 단일 정제 또는 캡슐 또는 편리한 부피 액체일 수 있다. 일 실시양태에서, 액체는 수용성 염, 예컨대 염산 염으로부터 제조된다. 일반적으로 모든 조성물은 약물 화학에서 공지된 방법에 따라 제조된다. 캡슐은 TOR 키나제 억제제를 적합한 담체 또는 희석제와 혼합하고 캡슐에 적절한 양의 혼합물을 충전시켜 제조될 수 있다. 통상의 담체 및 희석제는 불활성의 분말화된 물질, 예컨대 다양한 종류의 전분, 분말화된 셀룰로스, 특히 결정질 및 미세결정질 셀룰로스, 당, 예컨대 프럭토스, 만니톨 및 수크로스, 곡분 및 유사한 식용 분말을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [1188] 정제는 직접 압축, 습식 제립법 또는 건식 제립법에 의해 제조될 수 있다. 이러한 제형은 일반적으로 희석제, 결합제, 윤활제, 붕해제 및 화합물을 포함한다. 전형적인 희석제는 예를 들어 다양한 유형의 전분, 락토스, 만니톨, 카올린, 인산 칼슘 또는 황산 칼슘, 무기 염, 예컨대 염화 나트륨 및 분말화된 당을 포함한다. 또한, 분말화된 셀룰로스 유도체가 유용하다. 일 실시양태에서, 약학 조성물은 락토스를 미함유한다. 전형적인 정제 결합제는 예컨대 전분, 젤라틴 및 당, 예컨대 락토스, 프럭토스, 글루코스 등과 같은 물질이다. 또한, 예컨대 아카시아, 알기네이트, 메틸셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈 등을 포함하는 천연 및 합성 고부가 편리하다. 또한, 폴리에틸렌 글리콜, 에틸셀룰로스 및 왁스가 결합제로서 작용할 수 있다.
- [1189] 윤활제는 정제 및 펀치(punch)가 주형에 달라붙는 것을 예방하기 위해 정제 제형에 필요할 수 있다. 윤활제는 활석, 마그네슘 및 스테아르산 칼슘, 스테아르산 및 수소화된 식물성 오일과 같은 미끄러운 고체로부터 선택될 수 있다. 정제 붕해제는 젖으면 부풀어서 정제를 깨뜨려 화합물을 방출하는 물질이다. 붕해제는 전분, 점토, 셀룰로스, 알긴 및 검을 포함한다. 더욱 특히 예를 들어 옥수수 및 감자 전분, 메틸셀룰로스, 한천, 벤토나이트, 나무 셀룰로스, 분말화된 천연 스폰지, 양이온 교환 수지, 알긴산, 구아 검, 시트러스 펄프 및 카복시메틸 셀룰로스 뿐만 아니라 나트륨 라우릴 설페이트가 사용될 수 있다. 정제는 향미제 및 밀폐제로서 당과 함께, 또는 정제의 분해 특성을 변경하기 위해 막 형성 보호제와 함께 코팅될 수 있다. 또한, 조성물은 예컨대 제형 내에 만니톨과 같은 물질을 사용하여 츄어블 정제로 제형화될 수 있다.
- [1190] TOR 키나제 억제제를 좌약으로서 투여하는 것이 바람직한 경우, 전형적인 베이스가 사용될 수 있다. 코코아 버터는 전통적인 좌약 베이스이고, 이는 왁스 첨가에 의해 변경되어 그 용융점을 약간 상승시킬 수 있다. 특히 다양한 분자량의 폴리에틸렌 글리콜을 포함하는 물 혼합성 좌약 베이스가 널리 사용된다.
- [1191] TOR 키나제 억제제의 효과는 적합한 제형에 의해 지연되거나 연장될 수 있다. 예를 들어 천천히 용해되는 TOR 키나제 억제제의 펠렛은 정제 또는 캡슐로 또는 서방형 이식 장치로 제조되고 포함될 수 있다. 또한, 기술은 몇몇 상이한 분해 속도의 펠렛의 제조 및 펠렛의 혼합물로 캡슐의 충전을 포함한다. 정제 또는 캡슐은 예측가능한 기간 동안 분해에 견딜 수 있는 막으로 코팅될 수 있다. 비경구 제제일지라도 TOR 키나제 억제제를 오일

성 또는 유화된 비히클에 용해 또는 현탁시킴으로써 TOR 키나제 억제제가 혈청에 천천히 분산되게 하여 오래 작용하도록 만들 수 있다.

[1192] **키트**

[1193] 특정 실시양태에서, 본원은 TOR 키나제 억제제를 포함하는 키트를 제공한다.

[1194] 다른 실시양태에서, 본원은 TOR 키나제 억제제 및 상기 TOR 키나제 억제제의 투여에 반응하는 환자를 모니터링 하기 위한 수단을 포함하는 키트를 제공한다. 특정 실시양태에서, 환자는 ETS 과발현 유잉 육종 환자이다. 특정 실시양태에서, 측정된 환자 반응은 질병 진행의 억제, 종양 성장의 억제, 1차 및/또는 2차 종양의 감소, 종양 관련된 증상의 완화, 삶의 질의 개선, 1차 및/또는 2차 종양의 지연된 출현, 1차 및/또는 2차 종양의 둔화된 발달, 1차 및/또는 2차 종양의 감소된 발생, 질병의 2차 효과의 둔화되거나 감소된 중증도, 억제된 종양 성장 또는 종양의 퇴행이다.

[1195] 다른 실시양태에서, 본원은 TOR 키나제 억제제 및 환자에서 S6RP, 4E BP1 및/또는 AKT의 인산화의 억제량을 측정하기 위한 수단을 포함하는 키트를 제공한다. 특정 실시양태에서, 키트는 환자의 순환 혈액 또는 종양 세포 및/또는 피부 생검 또는 종양 생검/흡입에서 S6RP, 4E-BP1 및/또는 AKT의 인산화의 억제를 측정하기 위한 수단을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원은 TOR 키나제 억제제 및 TOR 키나제 억제제의 투여 전, 투여 동안 및/또는 투여 후 포스포-S6RP, 4E-BP1 및/또는 AKT의 양과 비교하여 추정된 인산화의 억제량을 측정하는 수단을 포함하는 키트_{fmf} 제공한다. 특정 실시양태에서, 환자는 ETS 과발현 유잉 육종 환자이다.

[1196] 다른 실시양태에서, 본원은 TOR 키나제 억제제 및 환자에서 DNA-의존 단백질 키나제(DNA-PK) 활성의 억제량을 측정하기 위한 수단을 포함하는 키트를 제공한다. 특정 실시양태에서, 키트는 환자의 피부 샘플 및/또는 종양 생검/흡입에서 DNA-의존 단백질 키나제(DNA-PK) 활성의 억제량을 측정하기 위한 수단을 포함한다. 일 실시양태에서, 키트는 환자의 피부 샘플 및/또는 종양 생검/흡입에서 pDNA-PK S2056의 양을 측정하기 위한 수단을 포함한다. 일 실시양태에서, 피부 샘플을 UV 광으로 조사하였다. 특정 실시양태에서, 본원은 TOR 키나제 억제제 및 TOR 키나제 억제제의 투여 전, 투여 동안 및/또는 투여 후 DNA-의존 단백질 키나제 (DNA PK) 활성의 억제량을 측정하기 위한 수단을 포함하는 키트를 제공한다. 특정 실시양태에서, 본원은 TOR 키나제 억제제 및 TOR 키나제 억제제의 투여 전, 투여 동안 및/또는 투여 후 인산화된 DNA-PK S2056의 양을 측정하기 위한 수단을 포함하는 키트를 제공한다. 특정 실시양태에서, 환자는 ETS 과발현 유잉 육종 환자이다.

[1197] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 키트는 ETS 과발현 유잉 육종의 치료 또는 예방에 효과적인 TOR 키나제 억제제의 양을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 키트는 분자식 C₁₆H₁₆N₈O를 갖는 TOR 키나제 억제제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 키트는 화합물 1을 포함한다.

[1198] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 키트는 사용 설명서, 예컨대 TOR 키나제 억제제를 투여하는 방법 및/또는 TOR 키나제 억제제의 투여에 반응하는 환자를 모니터링하는 방법을 추가로 포함한다.

[1199] **실시예**

[1200] **생물학적 실시예**

[1201] 1. 화학적 분석

[1202] mTOR HTR-FRET 분석

[1203] 다음은 시험 화합물의 TOR 키나제 억제 활성을 측정하는데 사용될 수 있는 분석의 실시예이다. TOR 키나제 억제제를 DMSO에 용해시키고 10 mM 저장물로 제조하고 실험 동안 적절히 희석시켰다. 시약을 하기와 같이 제조하였다:

[1204] "단순 TOR 완충용액"(높은 글리세롤 TOR 분획을 희석시키기 위해 사용됨): 10 mM 트리스 pH 7.4, 100 mM NaCl, 0.1 % 트윈(Tween)-20, 1 mM DTT. 인비트로젠(Invitrogen) mTOR(카탈로그 번호 PV4753)을 0.200 µg/mL의 분석 농도로 이 완충용액에 희석시켰다.

[1205] ATP/기질 용액: 0.075 mM ATP, 12.5 mM MnCl₂, 50 mM 헤페스(HEPES), pH 7.4, 50 mM β-GOP, 250 nM 마이크로시스틴(Microcystin) LR, 0.25 mM EDTA, 5 mM DTT 및 3.5 µg/mL GST-p70S6.

[1206] 검출 시약 용액: 50 mM 헤페스, pH 7.4, 0.01 % 트리톤(Triton) X-100, 0.01 % BSA, 0.1 mM EDTA, 12.7 µg/mL Cy5- αGST 아머샴(Amersham)(카탈로그 번호 PA92002V), 9 ng/mL α-포스포 p70S6(Thr389)(셀 시그널링 마우스

모노클로날(Cell Signaling Mouse Monoclonal) 카탈로그 번호 9206L), 627 ng/mL α-마우스 란스 에우(Lance Eu)(퍼킨 엘머(Perkin Elmer) 카탈로그 번호 AD0077).

- [1207] 단순 mTOR 완충용액(20 μL)에 DMSO 중 시험 화합물(0.5 μL)을 첨가하였다. 반응을 개시하기 위해 ATP/기질 용액(5 μL)을 단순 TOR 완충 용액(20 μL, 대조군) 및 상기에서 제조된 화합물 용액에 첨가하였다. 60분 후에 EDTA 용액(60 mM, 5 μL)을 첨가하여 분석을 정지시켰다. 검출 시약 용액(10 μL)을 첨가한 후, 혼합물을 란스 에우 TR-FRET(320 nm에서 여기 및 495/520 nm에서 방출)을 검출하기 위해 설치된 퍼킨 엘머 인비전 마이크로플레이트 리더(Envision Microplate Reader) 상에서 관독하기 전에 2시간 이상 동안 놓아두었다.
- [1208] TOR 키나제 억제제를 mTOR HTR-FRET 분석에서 시험하여 분석에서 특정 화합물이 10 μM 미만의 IC₅₀, 일부 화합물이 0.005 내지 250 nM의 IC₅₀, 다른 화합물이 250 내지 500 nM의 IC₅₀, 다른 화합물이 500 nM 내지 1 μM의 IC₅₀, 다른 화합물이 1 내지 10 μM의 IC₅₀을 갖는 활성이 있음을 발견하였다.
- [1209] DNA-PK 분석
- [1210] DNA-PK 분석을 프로메가(Promega) DNA-PK 분석 키트(카탈로그 번호 V7870)에 공급된 방법을 사용하여 수행하였다. DNA-PK 효소를 프로메가(카탈로그 번호 V5811)로부터 구입하였다.
- [1211] 본원에 기재된 바와 같이 선택된 TOR 키나제 억제제는 1 μM 미만의 IC₅₀을 갖는 본원에 기재된 바와 같은 일부 TOR 키나제 억제제 및 0.10 μM 미만의 IC₅₀을 갖는 다른 것과 함께 이 분석에서 10 μM 미만의 IC₅₀을 갖거나 갖도록 기대된다.
- [1212] 세포기반 분석
- [1213] CADO-ES1(DSMZ), RD-ES(ATCC), COG-10 및 COG-258 유잉 육종 세포주 및 EWS-융합 음성 A-204(ATCC) 및 SA-O2(ATCC)를 5% CO₂ 세포 배양 항온처리기 중 10% FBS(인비트로젠)로 보충된 RPMI 1640(인비트로젠(Invitrogen), 미국 캘리포니아주 칼스배드 소재)에서 키웠다. 모든 배양물을 50 단위/mL의 페니실린/스트렙토마이신(인비트로젠)으로 유지하였다.
- [1214] 화학민감성 분석
- [1215] 5,000개 세포를 10개 세트의 96-웰 플레이트의 각각의 웰에 플레이팅하였다. 세포를 72 시간 동안 TOR 키나제 억제제의 단일 용량으로 처리하였다. WST 분석(로슈(Roche))을 제조사의 프로토콜에 따라 수행하였다. 간단히 말하면, 10% WST를 각각의 웰에 첨가하고, 플레이트를 37°C에서 5% CO₂로 4 시간 동안 항온처리하고, OD를 측정하였다.
- [1216] 연한 아가 콜로니 형성
- [1217] 1% 아가로즈의 고형층을 사용하여 96-웰 플레이트의 각각의 웰을 코팅하였다. 2시간 동안 냉각시킨 후, 500개 유잉 세포를 96-웰 플레이트의 웰 중 33% 아가로즈(10% 용액), 2x FBS를 갖는 33% 매질 및 33% 세포 현탁액에 4 겹으로 현탁하였다. 세포를 매질의 상층에서 TOR 키나제 억제제를 사용하거나 사용하지 않고 처리하였다. 3일 마다, 매질을 신선한 TOR 키나제 억제제 함유 매질로 교환하였다. 3주 배양 후, 이미지를 10x 대물 렌즈로 촬영하고 각 조건에 대하여 콜로니를 계수하였다. 이 분석을 3회 독립적인 실험으로 실행하고, 데이터를 도 1에 나타내었다. 나타낸 바와 같이, ETS 과발현 유잉 육종 세포주는 화합물 1 억제에 더욱 민감하다.
- [1218] DNA 손상 분석: 코멧(COMET) 분석
- [1219] 유잉 육종 세포주를 TOR 키나제 억제제 또는 대조군 비히클로 처리하기 24시간 전에 6-웰 플레이트 내에 예를 들어, 250,000 세포/mL로 시딩하였다. 예를 들어 48시간 후, 세포를 트립신처리하고, 원심분리로 수확하고 PBS에 재현탁하였다. 세포 계수를 1 x 10⁵ 세포/mL로 정규화하였다. 현탁된 세포(25 μL)를 1x 트리스-보레이트 완충 용액으로 제조된 1.0% 초고순도 저용점 아가로즈(인비트로젠)(250 μL)와 혼합하였다. 아가로즈-세포 혼합물을 45분 동안 4°C 암실에서 COMET 분석 용해 용액(트레비겐(Trevigen), 미국 매릴랜드주 게이더스버그 소재)에 담금하기 전에 20분 동안 4°C 암실에서 응고시키기 위해 슬라이드 위에 떨어뜨렸다. 과량의 완충 용액을 제거하고 슬라이드를 40분 동안 실온의 암실에서 신선하게 제조된 중성 용액(트리스 베이스 60.57 g, 나트륨 아세테이트 204.12 g, dH₂O(450 ml)에 용해됨, 빙초산을 사용하여 pH 9.0까지 조정됨)에 침지하였다. 슬라이드를 1 X TBE 완충 용액에 담가 2회 세척한 후 60분 동안 20 볼트에서 중성으로 전기영동하였다. 슬라이드를 70%

에탄올에 5분 동안 고정하였다. 이어서 아가로즈를 공기 건조하고, 슬라이드를 SYBR 그린 염료(인비트로젠)로 염색하고 이미지를 10x 및 40x 대물 렌즈를 사용하여 수집하였다. 코멧 말단 모멘트(moment)를 3회 반복 실험에서 분석된 100개 초과 세포를 사용하여 제조자에 의해 기재된 바와 같은 코멧스코어(COMETscore).v1.5(오토 코멧닷컴(AutoCOMET.com), 미국 버지니아주 서머덕 소재) 이미지 가공 소프트웨어를 사용하여 추정하였다(도 2). 나타난 바와 같이, 화합물 1이 ETS 양성 세포에서 DNA 손상을 강력하게 한다. ETS 융합 단백질 음성(22RV1) 또는 양성(VCaP 및 LNCaP)인 전립선암 세포주에서 유사한 효과를 관찰하였다.

[1220] **체내 분석**

[1221] 5주령 수컷 SCID 마우스(CB.17. SCID)를 찰스 리버 인코포레이티드(Charlesles River, Inc.)(찰스 리버 래보라토리(Charles River Laboratory), 미국 매사추세츠주 월빙턴 소재)로부터 구입하였다. RD-ES 세포(2×10^6 세포/주입), 또는 대조군 A-204 세포를 50% 매트릭셀(Matrigel)(비디 바이오사이언시즈(BD Biosciences), 미국 뉴저지주 벡톤 드라이브 소재)과 함께 염수(100 L)에 재현탁하고, 마우스의 왼쪽 및 오른쪽 측면 부위에 피하로 이식하였다. 마우스를, 종양 이식 전 화학 내성을 위해 자일라진(80 내지 120 mg/kg, IP) 및 케타민(10 mg/kg, IP)의 혼합제를 사용하여 마취시켰다. 모든 종양을 2주 동안 발달시킨 후 TOR 키나제 억제제 처리를 시작하였다. 3주의 시작에서, RD-ES 종양을 갖는 마우스(처리 군당 10 종양, 평균 크기 150 내지 200 mm³)를 TOR 키나제 억제제로 처리하였다. 종양 부피 성장을 디지털 캘리퍼를 사용하여 매주 기록하고, 종양 부피를 식 ($\pi/6$)(L x W²)(이때, L은 종양의 길이이고, W는 너비임)을 사용하여 계산하였다. 또한, 연구 과정 동안 체중 손실을 매주 모니터링하였다. 이종 이식 연구의 말미에, 마우스를 희생시키고, 종양을 수집하였다. 모든 종양을 단백질, RNA 및 포르말린-고정된, 파라핀-함침된 블록의 생성을 위해 나누고, DNA-PK의 인산화 및 TOR 경로 바이오마커의 분석을 위해 분석하였다. RD-ES 이종 이식 모델에서 페로 전이되는 것으로 알려져 있기 때문에, 폐를 수집하고, 포르말린에서 유지하고, 이후 파라핀에 함침하였다. 폐로 전이의 수를 광학 현미경을 통해 정량하였다.

[1222] **임상 연구**

[1223] ETS 과발현 유잉 육종을 갖는 대상체에 경구 투여된 화합물 1의 안전성, 내성, 약동학 및 예비 효능을 추정하기 위한 단계 1A/1B, 다중-중심, 오픈-라벨, 투여량 조사 연구

[1224] 화합물 1(본원에 분자식 C₁₆H₁₆N₈O로 설정된 TOR 키나제 억제제)을 ETS 과발현 유잉 육종을 갖는 대상체에게 경구 투여한다. 인간에서 화합물 1의 안전성 및 내성뿐만 아니라 효능을 이 연구에서 평가한다. 상기 연구를 2 부분으로 수행한다: 투여 선량 증가(파트 A) 및 투여 확대(파트 B). 대상체를 파트 A에서 순차적으로 등록한다. 파트 B에서 등록을 종양 유형에 의해 계층화한다.

[1225] 화합물 1을 활성 약학 성분만을 함유하는 젤라틴 캡슐에 존재하는 3가지 강도(0.25 mg, 1.0 mg 및 5.0 mg)로 이용가능하다. 캡슐을 유도 인장 및 어린이에게 안전한 폴리프로필렌 뚜껑이 장착된 고밀도 폴리에틸렌(HDPE) 병으로 포장한다. 약물 연구자들은 각 대상체에게 적합하게 재포장하고 제공한다.

[1226] 30 내지 60명의 대상체를 초기 독성을 수립하도록 고안된 파트 A에서 등록한다.

[1227] 파트 B는, 화합물 1의 안전성 프로파일을 추가로 추정하고 효능 정보를 제공하도록 사전 지정된 종양 유형, 예컨대 ETS 과발현 유잉 육종을 갖는 약 100 명의 대상체로 이루어진다. 종양 반응을 종양 유형 및 투여 수준으로 추정한다. 파트 B 집단을 파트 A 동안 나타난 효능 및 진행중인 전임상 연구의 데이터로 정의한다.

[1228] 전체 연구 디자인은 스크리닝 기간(-28일 내지 1일), 처리 및 평가 기간(허용되지 않는 독성 또는 대상체/의사가 화합물 1의 투여를 중단하도록 의논하는 종양 진행까지의 28일 QD (및/또는 BID) 주기) 및 처리 종료 및 후속처리 기간(마지막 투여의 21일 이내 처리 과정의 종료; 최종 안전성 추정을 위한 마지막 투여 후 28일 동안 후속처리)으로 구성된다.

[1229] 대상체는 1일 1주기로 화합물 1 QD 또는 BID 약물주입(또는 다른 적합한 양생법)을 시작하고 28일 주기로 매일 치료를 받는다. 종양 진행이 나타나는 경우 화합물 1을 중단할 수 있지만, 대상체는 연구자들이 이익을 도출하려고 생각하는 한 연구 약물을 계속 받을 수 있다. 허용되지 않는 독성이 있거나, 대상체가 연구를 중단하기로 결심하는 경우 화합물 1의 투여를 중지한다.

[1230] 화합물 1을 주기 동안 휴지 기간 없이 1일 1회 또는 2회(또는 다른 적합한 약물주입 양생법) 경구 투여한다. 각각의 QD 투여를, 밤새 공복상태(최소 6시간)의 대상체에게 적어도 200 mL의 물로 아침에 섭취시킨다. 화합물

1을 가정에서 섭취한 날에 약물주입 후 적어도 90분까지 음식 섭취를 지연시킨다. 병원 방문 날에, 임의의 예비투여 시험이 완료된 후 병원에서 아침에 화합물 1을 투여한다. 모든 공복 시험이 완료된 후 음식을 섭취할 수 있지만 약물주입(15일째 약물주입 후 3 시간) 후 90 분 이내에 섭취할 수 없다. 화합물 1 QD를 받는 대상체에 대하여, 고질적으로 관련된 GI 증상, 피로 또는 다른 증상이 주기 1의 종료 후 지속되는 경우, 약물주입은 대상체가 화합물 1의 투여와 마지막 음식 섭취 사이에 3시간 간격 및 추가 음식 섭취 전 90분 지연을 유지할 있도록 제공하는 날로 나중에 이동할 수 있다. 약물주입이 하루 지연되는 경우 화합물 1을 12시간 늦게까지 섭취할 수 있지만; 그렇지 않으면 투여를 생략하여야 한다.

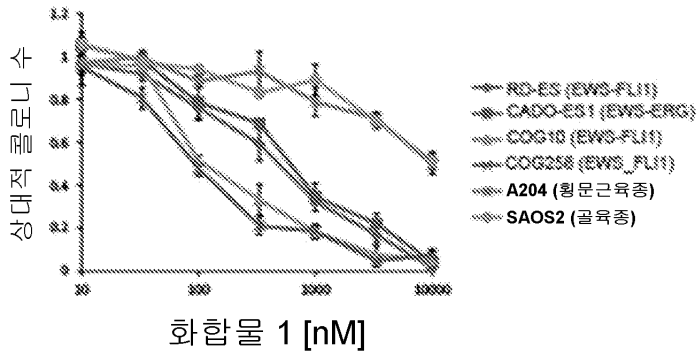
- [1231] 화합물 1을 QD 양생법으로서 초기에 투여한다.
- [1232] 투여량을 낮은 투여량으로부터 안전성 데이터의 만족스러운 검토에 따라 증가하는 방식으로 투여한다. 투여 선량 증가 사이에 첫번째 투여 후 최소 28일에 대상체에게 마지막 투여된다. 각 집단 내에서, 초기 독성을 평가하기 위해 각 대상체에 대하여 1일 1주기 사이에 최소 24 시간이 되도록 시차를 두고 등록한다.
- [1233] 화합물 1의 각 주기는 28일 지속되고 주기 동안 휴지 기간이 없다. 대상체는 조사자의 판단에 따라 치료로부터 이익을 도출하는 한 화합물 1을 계속 받을 수 있다. 질병 진행, 허용되지 않는 독성이 나타나는 경우, 또는 대상체 또는 조사자가 연구를 중지하기로 결정하는 경우 화합물 1의 투여를 중단한다.
- [1234] 파트 A에서, 대상체의 집단은 초기에 PK를 측정하고 MTD를 확인하기 위해 화합물의 1의 상승하는 투여량을 받는다. 파트 A에서, 0.5 mg QD는 화합물 2의 출발 용량이다. 개선된 가속된 적정 설계(문헌[Simon, R., Freidlin, B., Rubinstein, L., et al. Accelerated titration designs for Phase I clinical trials in oncology, J Nat Canc Institute 1997; .89, (15): 1138-1147])를 사용하여 초기 독성을 수립한다. 가속된 단계 동안, 한 대상체의 초기 집단은 먼저 예를 들어 1주기 등급 2 또는 그 이상의 독성이 약물-관련된 것으로 의심될 때까지 100%의 약물 증가에서 화합물이 1이 주어지고, 그 지점에서 가속된 단계가 중단되고 이 특정한 집단은 총 6개 대상체로 확장된다. 이어서, 약 50% 투여량 증가를 갖는 표준 단계적 확대 약물주입 일정 및 집단 당 6개 대상체가 NTD 및 MTD를 수립하기 위해 개시된다. 또한, 더 작은 증가 및 투여 집단 내의 추가 대상체는 필요한 경우 독성, PK/PD 결과 또는 종양 생검 조사 결과에 기초하여 평가된다.
- [1235] 초기 투여 집단으로부터의 중간 PK 및 PD 결과에 기초하여, 1일 2회(BID) 약물주입 양생법이 또한 파트 A에서 평가된다. 이는 이미 견딜 수 있도록 나타난 총 1일 투여량 이하로 6개 대상체의 집단에서 개시되지만, 약 12시간 떨어져 투여된 2개의 동일한 투여량으로 나눈다. 이후, QD 및 BID 약물주입 집단에 대한 투여 선량 증가는 독립적으로 발생할 수 있다. 또한, 지속적인 1일 약물주입 보다 낮은 투여 강도 또는 필적할만한 간헐적인 약물주입 일정이 평가를 위해 고려될 수 있다.
- [1236] 투여 집단 중 6개 평가가능한 대상체 중 2개 이상이 주기 1 동안 DLT를 경험하는 경우 투여량을 견딜 수 없는 것으로 간주된다. NTD가 정의된 경우, 투여 선량 증가는 중단된다. MTD는 주기 1 동안 DLT를 경험하는 6개 평가가능한 대상체 중 0 또는 1개를 갖는 NTD 미만으로 시험된 마지막 투여량으로서 정의된다. 중간 투여량(즉, NTD와 NTD 전 마지막 투여 수준 사이 하나) 또는 임의의 투여 집단 내의 추가 대상체는 더 정확하게는 MTD를 결정하기 위해 필요로 할 수 있고, 더 정확하게는, 생겨난 PK-PD 결과가 적합할 수 있도록 이를 제안하는 경우 더 안전한 양생법일 수 있다.
- [1237] 파트 B에서, 대상체는 파트 A로부터의 안전성, PK 및 PD 데이터에 기초하여 MTD 및/또는 낮은 투여 수준에서 QD 또는 BID 양생법 중 화합물 1로 시작한다. 파트 B에서, 약 100개 대상체가 요법의 모든 2주기 이후 안전성 및 항종양 활성에 대해 평가한다.
- [1238] 화합물 1의 적어도 하나의 투여량을 받는 모든 대상체는 안전성에 대하여 평가 가능할 수 있다. 파트 A에서, 용량-제한 독성(DLT)에 대하여 평가가능한 대상체는 주기 1 약물주입 시작 후 첫번째 28일에서, (a) 집단-명시된 투여량에서 화합물 1의 계획된 28 투여 중 적어도 21 투여를 받고 SRC에 의해 안전성 평가를 위한 충분한 데이터를 갖는 대상체, 또는 (b) 약물 관련된 DLT 연구를 경험한 대상체로서 정의된다. 평가가능하지 않는 대상체는 약물주입 집단으로 대체된다. 파트 B에서, 종양 반응에 대하여 효능 평가가능한 대상체는 화합물 1의 적어도 하나의 주기에서 받은 대상체로서 정의되고 기준선 및 적어도 하나의 포스트-기준선 효능 추정을 갖는다.
- [1239] 파트 A 및 B에서, 용량 감소는 주기 1을 포함하는 임의의 주기에서 허용된다. 파트 A 동안 주기 1에서 발생하는 용량 감소는 DLT를 구성할 수 있지만, 대상체는 감소된 용량에서 계속되는 연구 약물을 허용할 수 있다. 미국 국립 암학회(National Cancer Institute)의 이상반응 표준 용어 기준(Common Terminology Criteria for Adverse Events)(NCI CTCAE) 버전 4(2009)는 등급 AE로 사용된다.

- [1240] 용량 감소가 나타나는 경우, 다음의 낮은 용량 수준은 선택된 QD 또는 BID 일정일 수 있다. 출발 용량 미만의 BID 용량 감소에 대하여 10 mg BID, 8 mg BID 및 4 mg BID가 선택된다. 2개의 용량 감소가 허용된다. 추가 PK 평가는 대안적인 투여량을 갖는 피험자 PK 프로파일을 특징하기 위해 개질된 용량 수준에서 수행될 수 있다.
- [1241] 파트 A에서, 대상체에게 할당된 초기 투여량 외에 피험자 투여 선량 증가는 주기 1에서 허용되지 않는다. SRC에 의한 승인에 따라 주기 1 외에 화합물 1을 계속 취하는 것은 이 연구에서 다른 대상체의 하나 이상의 집단에 의해 잘 용인될 수 있음을 나타내는 대안적인 용량 수준을 제공하는 증가된 용량 수준을 가질 수 있다. 이러한 예에서, 더 높은 용량 수준에서 추가 PK 평가가 수행될 수 있다. 파트 B에서, MTD 외에 투여 선량 증가는 허용되지 않는다. 모든 다른 종양에 대하여 선택된 파트 B 투여 미만의 1회 투여량 수준으로 투여를 시작하는 유잉 육종 대상체는, DLT가 주기 1 동안 관찰되지 않을 경우 증가할 수 있다.
- [1242] 이 단계 1A/1B 연구의 주요 목적은 성인 대상체에게 경구 투여된 경우, 화합물 1의 안전성, 내성, NTD 및 MTD를 결정하는 것이고 경구 화합물 1의 PK 특징을 결정하는 것이다. 제 2 목적은 혈액, 피부 및/또는 종양 생검/흡입에서 mTORC1 활성화에 대한 S6RP 및/또는 4E-BP1 및 mTORC2 활성화에 대한 AKT 및/또는 다른 관련된 바이오마커의 인산화 억제 정도를 평가하기 위한 것이고, 종양 유형에 의해 선택된 투여 수준/양생법에서 화합물 1의 항종양 활성을 조사하는 것이다. 추가 제 2 목적은 화합물 1 처리 전 및 처리 동안 DNA 손상 경로에 대한 pDNA-PK S2056 및 다른 연관된 바이오마커를 사용하여 UV 광에 의해 조사된 피부 샘플 및/또는 종양 생검/흡입에서 DNA-PK 활성의 억제를 평가하는 것이다.
- [1243] 하기에서, 통계적인 분석은 필요하거나 적용가능한 경우 연구 단계, 투여 수준, 약물주입 양생법 및 종양 집단에 의해 수행된다.
- [1244] 연구 대상체 정의는 다음과 같다: (a) 치료 목적(Intent-to-Treat)(ITT) 대상체: 화합물 1의 적어도 하나의 투여량으로 취해진 모든 대상체; (b) 안전성 대상체: 본 연구를 위해 ITT 대상체로서 동일한, 화합물 1의 적어도 하나의 투여량으로 취해진 모든 대상체; (c) 효능 평가가능한(EE) 대상체: 화합물 1의 적어도 하나의 주기에서 완료하는 적법성 기준을 충족하고, 기준선 및 적어도 하나의 유효한 포스트-기준선 효능 추정을 갖는 모든 ITT 대상체.
- [1245] 대상체 등록은 20개 이하의 평가가능한 대상체가 각각의 종양 유형 및 투여 수준/양생법에서 등록되는 경우 축소된다. 전체로서 파트 B에서, 샘플 크기는 통계적인 계산에 기초하는 것이 아니라 오히려 이러한 종류의 단계 1 연구에 대하여 통상적으로 사용된 임상적 경험 및 실행 요건에 기초한다.
- [1246] 파트 B 부분에서 모든 효능 평가가능한 대상체는 효능 분석을 위해 포함된다. 효능은 모든 대상체가 연구로부터 취소되거나 완료된 6개 주기를 갖는 경우 각각의 종양 유형에 의해 분석된다. 양면 95% 신뢰 구간의 반응률이 종양 유형에 의해 제공된다. 파트 A 분절 동안 완전 반응 또는 부분 반응을 나타낸 모든 대상체의 개별적 기술이 제공된다. 항종양 활성의 다른 증거의 기술적인 분석은 효능의 임상적, 방사선 및 생물학적 추정에 기초하여 제공된다.
- [1247] 대상체는 짝수 주기 동안 효능에 대해 평가받을 것이다. 주요 효능 변수는 반응 속도이다. 종양 반응은 유잉 육종에 대한 고형 종양 중 반응 평가 기준(RECIST 1.1)에 기초한다. CTC 추정을 포함하는 다른 보충 효능 변수는 범주 변수에 대한 빈번한 도표 또는 연속 변수에 대한 기술 통계를 사용하여 요약된다.
- [1248] 이 프로토콜의 투여량 단계적 확대 및 투여량 부분 확장 둘다에 대하여, 포함 기준은 다음과 같다: (a) 임의의 연구-관련된 추정/과정이 수행되기 전 사전 동의 문헌의 이해 및 자발적인 서명; (b) 표준 항암 요법을 진행했던 (또는 견딜 수 없었던) 사람 또는 다른 통상적인 요법이 존재하지 않았던 사람을 비롯한 ETS 과발현 유잉 육종의 조직학적 또는 세포학적 확인을 갖는 18세 이상의 남성 및 여성; (c) 종양 생검 스크리닝에 대한 동의 (파트 A-임의적; 파트 B-하기 개별적인 종양 유형에 대해 특이적인 것 외에 의무적); (d) 0 또는 1의 ECOG PS; (e) 하기 실험 값: (1) 절대 호중구 계수(ANC) $\geq 1.5 \times 10^9/L$; (2) 헤모글로빈(Hgb) $\geq 9 \text{ g/dl}$; (3) 혈소판(pIt) $\geq 100 \times 10^9/L$; (4) 정상 범위 내의 칼륨, 또는 정정가능한 보충물; (5) 간 종양이 존재하는 경우, AST/SGOT 및 ALT/SGPT $\leq 2.5 \times$ 정상 상한치(ULN) 또는 $\leq 5.0 \times$ ULN; (6) 혈청 총 빌리루빈 $\leq 1.5 \times$ ULN; (7) 혈청 크레아티닌 $\leq 1.5 \times$ ULN, 또는 24시간 간격 $\geq 50 \text{ mL/분}$; 및 (8) 출산 가능성의 여성 중 처리 연구 시작 전 72 시간 이내에 음성 혈청 또는 소변 임신 검사; 및 (f) 연구 방문 일정 및 다른 프로토콜 요건을 준수할 수 있음.

- [1249] 이 프로토콜의 투여 확대 파트(파트 B)에 대하여, 하기 기준을 포함한다: (a) 중앙 블록 또는 절개된/불혀진 시료 중 프로말린-고정된, 파라핀-함침된(FFPE) 기록 중앙 조직을 회수하기 위한 대상체 동의; 및 (b) 조직학적으로-확인된 ETS 과발현 유잉 육종(표준 복합성 암 치료에 따른 재발성 또는 전이성 유잉 육종; 18세 미만의 대상체에 대하여 적합한 동의를 얻은 12세 이상; RECIST v1.1에 따라 측정가능한 질병; 안정한 복용량에서 비스포스포네이트 또는 데누소마이 허용됨; 및 중앙이 접근가능한 경우 임의적인 쌍 중앙 생검).
- [1250] 이 프로토콜의 투여 선량 증가 및 투여 확대 부분 둘다에 대하여, 배제 기준은 다음과 같다: (a) 증후성 중추신경계 메타스타제; (b) 공지된 급성 또는 만성 췌장염; (c) 임의의 말초 신경증 \geq NCI CTCAE 등급 2; (d) 의료관리에도 불구하고 지속적 설사 또는 흡수 불량 \geq NCI CTCAE 등급 2, 삼키는 능력 장애; (e) 심장 기능 장애 또는 임상적으로 유의한 심장 질병; (f) 활성 치료 중 진성 당뇨병; (g) 허용되지 않는 안정성 위험을 야기할 수 있거나 프로토콜 준수를 포함하는 다른 공존하는 심각하고/하거나 제어되지 않은 수반되는 의학적 상태(예를 들어, 활성되거나 제어되지 않은 감염); (h) 약물 연구 시작 전 중 짧은 \leq 5 반감기 또는 4주 전 전신성 암-유도된 치료 또는 조사 양식 또는 상기 요법의 부작용으로부터 회복되지 않은 사람; (i) 약물 연구 시작 전 \leq 2주 주요 수술 또는 상기 요법의 부작용으로부터 회복되지 않은 사람; (j) 임신 또는 모유 수유; (k) 산아 제한의 2가지 형태를 사용하지 않는 번식 능력의 성인; (l) 공지된 HIV 감염; (m) HCC를 갖는 대상체에서 공존이환하지 않는 한 공지된 만성 간염 B 또는 C 바이러스(HBV/HCV) 감염; (n) 임의의 유의한 의료적 조건, 실험실 이상, 또는 정신 질환, 예컨대 캡슐을 삼킬 수 없는 경우, 이는 연구의 참여로부터 대상체를 막을 수 있다; (o) 대상체가 연구에 참여하지 않는 경우 허용할 수 없는 위험에서 대상체를 방치하는 실험실 이상이 존재하는 경우; (p) 연구 데이터를 설명하는 능력을 혼동하는 임의의 조건; 또는 (q) 비흑색종 피부 암 또는 자궁경관의 동일반응계에서 암종을 제외하고 치료를 받는 대상체에 대한 동시 활성 제 2 약성 중앙.
- [1251] 이 프로토콜의 투여 확대 부분(파트 B)에 대하여, 배제 기준은 다음과 같다: mTOR 억제제(이중 TORC1+TORC2 억제제) 및/또는 PI3K/AKT 경로 둘다를 표적하는 약제를 사용하는 치료 전. 그러나, 단리된 TORC1 억제제(예를 들어, 라파로그)를 사용한 치료 전에 이 연구의 부분 둘다가 허용된다.
- [1252] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 임상적 프로토콜 중인 환자는 양성 중앙 응답, 예컨대 중앙 성장의 억제 또는 중앙 크기의 감소를 나타낼 것이다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 임상적 프로토콜 중인 환자는 화합물 1의 효과량을 투여함 이후 완전 응답, 부분 응답 또는 안정 질병의 고형 중앙의 응답 평가 기준(예를 들어 RECIST 1.1)을 달성할 것이다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 임상적 프로토콜 중인 환자는 중앙 진행 없는 증가된 생존을 나타낼 것이다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 임상적 프로토콜 중인 환자는 그 중에서도 질병 진행의 억제, 중앙 성자의 억제, 1차 중앙의 감소, 중앙-관련 증상의 완화, 중앙-분비 요인(중앙-분비 호르몬, 예컨대 카르시노이드 증후군에 기여하는 것 포함)의 억제, 1차 또는 2차 중앙의 지연된 출현, 1차 또는 2차 중앙의 느려진 발달, 1차 또는 2차 중앙의 감소된 발생, 질병의 2차 효과의 느려지거나 감소된 중증도, 저지된 중앙 성장 및 중앙의 퇴행, 증가된 진행 시간(TTP), 증가된 진행 없는 생존(PFS) 및/또는 증가된 전체 생존(Overall Survival, OS)을 나타낼 것이다.
- [1253] 많은 참고문헌이 인용되었고, 이는 본원에 전체 내용이 참고로 포함된다. 본원에 개시된 실시양태는 개시된 실시양태 및 기능적으로 동등하고 본원에 포함되는 임의의 실시양태의 일부 양상의 예시로서 의도되는 예에 개시된 특정 실시양태에 의해 범위가 제한되어서는 안된다. 또한, 본원에 개시되고 본원에 개시 및 서술된 것에 추가된 실시양태의 다양한 변형이 당업자에게 명백해질 것이고 첨부된 청구항의 범위 내에 속하는 것으로 의도된다.

도면

도면1



도면2

