



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년09월18일

(11) 등록번호 10-2157914

(24) 등록일자 2020년09월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/4985 (2006.01) A61K 47/30 (2017.01)

A61K 47/38 (2006.01) A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01) G01N 33/50 (2017.01)

(52) CPC특허분류

A61K 31/4985 (2013.01)

A61K 47/30 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2015-7012636

(22) 출원일자(국제) 2013년10월17일

심사청구일자 2018년10월10일

(85) 번역문제출일자 2015년05월14일

(65) 공개번호 10-2015-0070319

(43) 공개일자 2015년06월24일

(86) 국제출원번호 PCT/US2013/065363

(87) 국제공개번호 WO 2014/062878

국제공개일자 2014년04월24일

(30) 우선권주장

61/715,510 2012년10월18일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

US08110578 B2*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

시그날 파마소티칼 엘엘씨

미국 캘리포니아주 92121 샌디에고 스위트 100 캠퍼스 포인트 드라이브 10300

(72) 발명자

모텐슨 데보라

미국 캘리포니아주 92117 샌디에고 로디 코트 4302

레이몬 헤더

미국 캘리포니아주 92117 샌디에고 비스타 데 라 오릴라 3520

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

제일특허법인(유)

전체 청구항 수 : 총 7 항

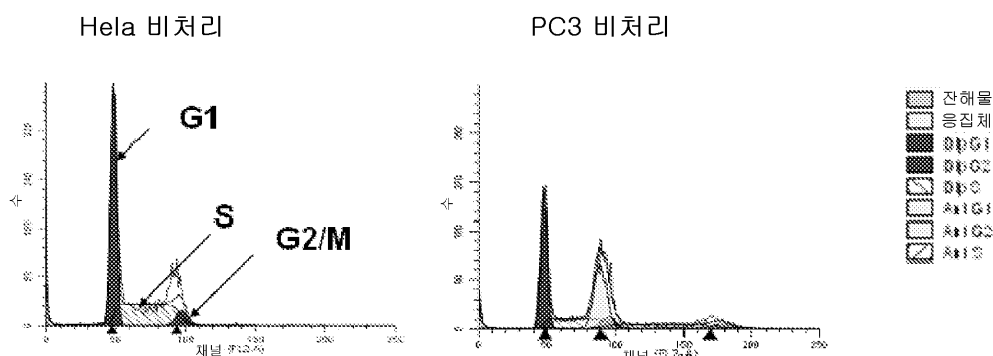
심사관 : 홍성제

(54) 발명의 명칭 TOR 키나제 억제제를 사용한 전립선암의 치료

(57) 요약

본원은 유효량의 TOR 키나제(kinase) 억제제를, 전립선암을 갖는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 전립선암을 치료하거나 예방하는 방법을 제공한다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 47/38 (2013.01)

A61K 9/20 (2013.01)

A61K 9/48 (2013.01)

G01N 33/5041 (2013.01)

(72) 발명자

날라 라마 케이

미국 캘리포니아주 92130 샌디에고 그레이트 메도우 드라이브 5157

헤지 크리스틴 매

미국 캘리포니아주 94010 벨린게임 하워드 애비뉴 616

펠츠 킴벌리 엘리자베스

미국 캘리포니아주 92130 샌디에고 케이프 주얼스 트레일 5767

츠지 토시아

미국 캘리포니아주 92122 샌디에고 카길 애비뉴 8155 넘버 34

명세서

청구범위

청구항 1

삭제

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

전립선암을 갖는 환자를 치료하는 방법에 사용하기 위한, 유효량의 TOR 키나제(kinase) 억제제를 포함하는 약학 조성물로서, TOR 키나제 억제제는 1-에틸-7-(2-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 입체이성질체 또는 호변이성질체이고, TOR 키나제 억제제는 0.5 mg/일 내지 128 mg/일 투여되기에 적합하고, 전립선암이 E-이십육(ETS) 과다발현 거세 내성 전립선암이 아닌, 약학 조성물.

청구항 28

제 27 항에 있어서,

상기 방법이 환자의 생물학적 샘플에서 S6RP, 4E-BP1 및/또는 AKT의 인산화의 억제를 평가하는 단계를 추가로 포함하고, 이때 평가가 TOR 키나제 억제제의 투여 전 및 후 수득된 환자의 생물학적 샘플에서 인산화된 S6RP, 4E-BP1 및/또는 AKT의 양을 비교하는 단계를 포함하고, 상기 투여 전 수득된 상기 생물학적 샘플 중의 인산화된 S6RP, 4E-BP1 및/또는 AKT의 양에 비해 상기 투여 후 수득된 상기 생물학적 샘플 중의 보다 적은 인산화된

S6RP, 4E-BP1 및/또는 AKT가 억제를 표시하는, 약학 조성물.

청구항 29

제 27 항에 있어서,

상기 방법이 환자의 피부 샘플에서 DNA 의존적 단백질 키나제(DNA-PK) 활성의 억제를 평가하는 단계를 추가로 포함하고, 이때 평가가 TOR 키나제 억제제의 투여 전 및 후 수득된 환자의 피부 샘플에서 인산화된 DNA-PK의 양을 비교하는 단계를 포함하고, 상기 투여 전 수득된 상기 피부 샘플 중의 인산화된 DNA-PK의 양에 비해 상기 투여 후 수득된 상기 피부 샘플 중의 보다 적은 인산화된 DNA-PK가 억제를 표시하는, 약학 조성물.

청구항 30

제 27 항에 있어서,

상기 방법이 환자의 생물학적 샘플에서 S6RP, 4E-BP1 또는 AKT의 인산화의 억제를 측정하는 단계를 추가로 포함하고, 이때 측정이 TOR 키나제 억제제의 투여 후 상기 환자에서 인산화된 S6RP, 4E-BP1 또는 AKT의 양을 측정하는 단계, 및 인산화된 S6RP, 4E-BP1 또는 AKT의 상기 양을 상기 투여 전 상기 환자의 인산화된 S6RP, 4E-BP1 또는 AKT의 양과 비교하는 단계를 포함하는, 약학 조성물.

청구항 31

제 27 항에 있어서,

상기 방법이 환자의 피부 샘플에서 DNA-PK S2056의 인산화의 억제를 측정하는 단계를 추가로 포함하고, 이때 측정이 TOR 키나제 억제제의 투여 후 상기 피부 샘플에 존재하는 인산화된 DNA-PK S2056의 양을 측정하는 단계, 및 인산화된 DNA-PK S2056의 상기 양을 상기 투여 전 상기 환자로부터의 피부 샘플에 존재하는 인산화된 DNA-PK S2056의 양과 비교하는 단계를 포함하는, 약학 조성물.

청구항 32

제 27 항 내지 제 31 항 중 어느 한 항에 있어서,

전립선암이, PI3K/mTOR 경로가 활성화되는 전립선암인, 약학 조성물.

청구항 33

제 32 항에 있어서,

전립선암이, PI3K/mTOR 경로가 PTEN 상실, PIK3Ca 돌연변이 또는 EGFR 과다발현, 또는 이들의 조합으로 인해 활성화되는 전립선암인, 약학 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본원은 유효량의 TOR 키나제(kinase) 억제제를, 전립선암을 갖는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 전립선암을 치료하거나 예방하는 방법을 제공한다.

배경 기술

[0002] 관련 출원

[0003] 본원은 2012년 10월 18일자로 출원된 미국 가특허출원 제61/715,510호(이의 전체 내용은 본원에 참고로 도입됨)를 우선권 주장한다.

[0004] 배경기술

[0005] 비정상적인 단백질 인산화와 질환의 원인 또는 결과 사이의 관련성은 20년 이상 동안 공지되어 있다. 따라서, 단백질 키나제는 약물 표적의 매우 중요한 군이 되었다. 문헌(Cohen, Nature, 1:309-315 (2002))을 참조한다.

다양한 단백질 키나제 억제제들이 매우 다양한 질환들, 예컨대, 암 및 만성 염증 질환(당뇨병 및 졸증을 포함함)의 치료에 임상적으로 사용되고 있다. 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))을 참조한다.

[0006] 단백질 키나제는 단백질 인산화를 촉진하고 세포 신호전달에서 중추적인 역할을 수행하는 큰 다양한 효소 패밀리이다. 단백질 키나제는 그의 표적 단백질에 따라 양성 또는 음성 조절 효과를 발휘할 수 있다. 단백질 키나제는 세포 기능, 예컨대, 대사, 세포 주기 진행, 세포 부착, 혈관 기능, 아포토시스 및 혈관신생(그러나, 이들로 한정되지 않음)을 조절하는 특정 신호전달 경로에 관여한다. 세포 신호전달의 오작동은 많은 질환들과 관련되어 있고, 이들 중 가장 특징규명된 질환은 암 및 당뇨병을 포함한다. 사이토키네 의한 신호 전달도입의 조절 및 신호 분자와 원발암유전자(protooncogene) 및 종양 억제제 유전자의 관련성은 잘 문서화되어 있다. 유사하게, 당뇨병 및 관련된 상태와 단백질 키나제의 탈조절된 수준 사이의 관련성이 입증되어 있다. 예를 들면, 문헌(Sridhar et al. Pharmaceutical Research, 17(11):1345-1353 (2000))을 참조한다. 바이러스 감염 및 이와 관련된 상태도 단백질 키나제의 조절과 관련되어 있다(Park et al. Cell 101 (7): 777-787 (2000)).

[0007] 단백질 키나제가 대사, 세포 증식, 세포 분화 및 세포 생존을 비롯한 거의 모든 세포 과정들을 조절하기 때문에, 단백질 키나제는 다양한 질환 상태에 대한 치료적 개입을 위한 흥미로운 표적이다. 예를 들면, 단백질 키나제가 중추적인 역할을 수행하는 세포 주기 조절 및 혈관신생은 다수의 질환 상태들, 예컨대, 암, 염증 질환, 비정상적인 혈관신생 및 이와 관련된 질환, 죽상경화증, 황반 변성, 당뇨병, 비만 및 통증(그러나, 이들로 한정되지 않음)과 관련된 세포 과정이다.

[0008] 단백질 키나제는 암의 치료를 위한 흥미로운 표적이 되었다(Fabbro et al., Pharmacology & Therapeutics 93:79-98 (2002)). 인간 악성 종양의 발생에 있어서 단백질 키나제의 관여는 (1) 게놈 재배열(예를 들면, 만성 골수성 백혈병에서 BCR-ABL), (2) 항시적으로 키나제 활성을 활성화시키는 돌연변이(예컨대, 급성 골수성 백혈병 및 위장 종양), (3) 발암유전자의 활성화 또는 종양 억제제 기능의 상실에 의한 키나제 활성의 탈조절(예컨대, 발암유전성 RAS를 갖는 암), (4) 과다발현에 의한 키나제 활성의 탈조절(EGFR의 경우), 및 (5) 신생물성 표현형의 발생 및 유지에 기여할 수 있는 성장 인자의 이소성 발현에 의해 일어날 수 있다는 것이 제안되었다(Fabbro et al., Pharmacology & Therapeutics 93:79-98 (2002)).

[0009] 단백질 키나제 경로의 복잡성, 및 다양한 단백질 키나제들과 키나제 경로들 사이의 관계 및 상호작용의 복잡성의 설명은 다수의 키나제들 또는 다수의 키나제 경로들에 대한 유리한 활성을 갖는 단백질 키나제 조절제, 제어제 또는 억제제로서 작용할 수 있는 약제 개발의 중요성을 강조한다. 따라서, 신규 키나제 조절제에 대한 필요성이 남아있다.

[0010] mTOR(FRAP, RAFTI 또는 RAPT1로서도 지칭되는 라파마이신의 포유동물 표적)로서 명명된 단백질은 세포 성장 및 증식을 조절하는 mTOR/PI3K/Akt 경로에서 가장 중추적인 단백질들 중 하나인 것으로 밝혀진 2549-아미노산 Ser/Thr 단백질 키나제이다(Georgakis and Younes Expert Rev. Anticancer Ther. 6(1):131-140 (2006)). mTOR은 2개의 복합체 mTORC1 및 mTORC2 내에 존재한다. mTORC1은 라파마이신 유사체(예컨대, 템시롤리무스 또는 에버롤리무스)에 민감하지만, mTORC2는 라파마이신에 거의 민감하지 않다. 주목할만한 것은 라파마이신이 TOR 키나제 억제제가 아니라는 것이다. 여러 mTOR 억제제들이 암의 치료를 위한 임상 시험에서 평가되어 왔거나 평가되고 있다. 템시롤리무스는 2007년에 신장세포암종에서 사용되도록 승인받았고, 시롤리무스는 1999년에 신장 이식 거부 예방용으로 승인받았다. 에버롤리무스는 2009년에 혈관 내피 성장 인자 수용체 억제제에 대한 진행된 신장세포암종 환자용으로 승인되었고, 2010년에 치료를 요구하나 수술적 절제를 위한 후보가 아닌 환자에서 결절경화증(TS)과 관련된 뇌실막하거대세포성상세포종(SEGA)용으로 승인받았고, 2011년에 절제불가능한 국소적으로 진행된 또는 전이성 질환을 갖는 환자에서 체장 유래의 진행성 신경내분비 종양(PNET)용으로 승인받았다. 추가 TOR 키나제 억제제에 대한 필요성이 남아있다.

[0011] 본원에서 임의의 참고문헌의 인용 또는 확인은 이 참고문헌이 본원에 대한 종래기술이라는 것을 인정하는 취지로서 해석되어서는 안 된다.

발명의 내용

[0012] 본원은 유효량의 TOR 키나제 억제제를, 전립선암을 갖는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 전립선암을 치료

하거나 예방하는 방법을 제공한다.

[0013] 일부 실시양태에서, 본원은 유효량의 TOR 키나제 억제제를, 전립선암을 갖는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 환자의 전립선암에 대한 전립선 특이적 항원 작업군 2(PSAWG2) 기준을 개선하는 방법을 제공한다.

[0014] 일부 실시양태에서, TOR 키나제 억제제는 본원에 기재된 화합물이다.

[0015] 본 실시양태들은 비한정적인 실시양태를 예시하기 위한 상세한 설명 및 실시예를 참조함으로써 더 완전히 이해될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0016] 도 1은 비처리된 HeLa 세포 및 PC3 세포의 세포 주기 분포를 보여준다.

도 2는 PC3 세포에서 세포 주기 분포에 대한 화합물 1 처리의 효과를 보여준다.

도 3은 라파마이신 또는 화합물 1에 반응하는 PC3 세포주에 대한 성장 억제 곡선을 보여준다.

도 4는 라파마이신 또는 화합물 1 처리에 반응하는 PC3 세포주에 대한 인-생체마커 억제 곡선을 보여준다.

도 5a는 다양한 투약 일정을 사용하였을 때 PC3 이종이식편 모델에서 화합물 6의 항종양 활성을 보여준다.

도 5b는 다양한 용량 수준에서 1일 1회 투약을 사용하였을 때 PC3 이종이식편 모델에서 화합물 6의 항종양 활성을 보여준다.

도 6은 30 mg/kg의 단회 경구 용량을 사용하였을 때 PC3 종양을 갖는 마우스에서 화합물 6의 PK/PD 관계를 보여준다. pS6 및 pAkt의 억제는 혈장 및 종양 둘다에서 화합물 수준과 상관관계를 가졌다.

도 7은 화합물 2에 반응하는 PC3에 대한 성장 억제 곡선을 보여준다.

도 8은 화합물 2 처리에 반응하는 PC3에서 기질 인산화 억제 곡선을 보여준다.

도 9는 1일 1회 투약을 사용하였을 때 PC3 이종이식편 모델에서 화합물 1의 항종양 활성을 보여준다.

도 10은 21일의 투약 후 PC3 이종이식편 모델에서 화합물 1(10 mg/kg) 및 라파마이신(4 mg/kg) 노출의 비교, 및 pS6 및 pAkt 수준과의 관계를 보여준다.

도 11은 간헐적 투약을 사용하였을 때 PC3 이종이식편 모델에서 화합물 1의 항종양 활성을 보여준다.

도 12는 1일 2회 투약을 사용하였을 때 PC3 이종이식편 모델에서 화합물 1의 항종양 활성을 보여준다.

도 13은 다양한 투약 일정을 사용하였을 때 PC3 이종이식편 모델에서 화합물 1에 의한 PC3 종양 퇴행을 보여준다.

도 14는 25 mg/kg의 단회 경구 용량 투여 후 PC3 종양 보유 마우스에서의 화합물 1 노출, 및 pS6 및 pAkt 수준과의 관계를 보여준다.

도 15는 10 mg/kg의 단회 경구 용량 투여 후 PC3 종양 보유 마우스에서의 화합물 1 노출, 및 pS6 및 pAkt 수준과의 관계를 보여준다.

도 16은 1 mg/kg의 단회 경구 용량 투여 후 PC3 종양 보유 마우스에서의 화합물 1 노출, 및 pS6 및 pAkt 수준과의 관계를 보여준다.

도 17은 라파마이신 또는 화합물 1 처리에 반응하는 PC3 종양에서 아포토시스 염색의 정량을 보여준다.

도 18은 라파마이신 또는 화합물 1 처리에 반응하는 PC3 종양에서 Ki67 및 CD31 염색의 정량에 의해 측정된 항증식 효과 및 항혈관신생 효과를 보여준다.

도 19는 1일 2회 투약을 사용하였을 때 PC3 이종이식편 모델에서 화합물 2의 항종양 활성을 보여준다.

도 20은 다양한 용량 수준에서 매일 투약을 사용하였을 때 PC3 이종이식편 모델에서 화합물 2의 항종양 활성을 보여준다.

도 21은 1 및 10 mg/kg의 단회 경구 용량 투여 후 PC3 종양 보유 마우스에서의 화합물 2 노출, 및 pS6 및 pAkt

수준과의 관계를 보여준다.

도 22는 6일 동안 1일 5 mg/kg의 매일 투약 후 PC3 종양 보유 마우스에서 화합물 2에 반응하는 p-DNA PK 수준에 대한 효과를 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0017] 정의

[0018] "알킬" 기는 1개 내지 10개의 탄소 원자, 전형적으로 1개 내지 8개의 탄소 원자, 일부 실시양태에서 1개 내지 6개, 1개 내지 4개, 또는 2개 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 포화된, 부분적으로 포화된 또는 불포화된 직쇄 또는 분지쇄 비환형 탄화수소이다. 대표적인 알킬 기는 -메틸, -에틸, -n-프로필, -n-부틸, -n-펜틸 및 -n-헥실을 포함하는 반면, 포화된 분지쇄 알킬은 -이소프로필, -sec-부틸, -이소부틸, -tert-부틸, -이소펜틸, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 4-메틸펜틸, 2,3-다이메틸부틸 등을 포함한다. 불포화된 알킬 기의 예에는 특히 비닐, 알릴, $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$ 및 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 이 포함되나 이들로 한정되지 않는다. 알킬 기는 치환될 수 있거나 비치환될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 알킬 기가 "치환"되어 있다고 언급될 때, 이 알킬 기는 임의의 치환기 또는 치환기들, 예컨대, 본원에 개시된 예시적인 화합물 및 실시양태에서 발견된 치환기로 치환될 수 있을 뿐만 아니라, 할로겐(클로로, 요오드, 브로모 또는 플루오로); 하이드록실; 알콕시; 알콕시알킬; 아미노; 알킬아미노; 카복시; 니트로; 시아노; 티올; 티오에테르; 이민; 이미드; 아미딘; 구아니딘; 엔아민; 아미노카보닐; 아실아미노; 포스포네이트; 포스핀; 티오카보닐; 설포닐; 설펜; 설펜아미드; 케톤; 알데하이드; 에스터; 우레아; 우레탄; 옥심; 하이드록실 아민; 알콕시아민; 아르알콕시아민; N-옥사이드; 하이드라진; 하이드라자이드; 하이드라존; 아자이드; 이소시아네이트; 이소티오시아네이트; 시아네이트; 티오시아네이트; $\text{B}(\text{OH})_2$; 또는 $\text{O}(\text{알킬})$ 아미노카보닐로도 치환될 수 있다.

[0019] "알케닐" 기는 2개 내지 10개의 탄소 원자, 전형적으로 2개 내지 8개의 탄소 원자를 갖고 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 포함하는 직쇄 또는 분지쇄 비환형 탄화수소이다. 대표적인 직쇄 및 분지쇄 ($\text{C}_2\text{-C}_8$)알케닐은 -비닐, -알릴, -1-부테닐, -2-부테닐, -이소부틸레닐, -1-펜테닐, -2-펜테닐, -3-메틸-1-부테닐, -2-메틸-2-부테닐, -2,3-다이메틸-2-부테닐, -1-헥세닐, -2-헥세닐, -3-헥세닐, -1-헵테닐, -2-헵테닐, -3-헵테닐, -1-옥테닐, -2-옥테닐, -3-옥테닐 등을 포함한다. 알케닐 기의 이중 결합은 비접합될 수 있거나 또 다른 불포화된 기에 접합될 수 있다. 알케닐 기는 비치환될 수 있거나 치환될 수 있다.

[0020] "사이클로알킬" 기는 1개 내지 3개의 알킬 기로 임의적으로 치환될 수 있는 단일 환형 고리 또는 다중 축합된 또는 가교된 고리를 갖는, 3개 내지 10개 탄소 원자로 구성된 포화된, 부분적으로 포화된 또는 불포화된 환형 알킬 기이다. 일부 실시양태에서, 사이클로알킬 기는 3개 내지 8개의 고리 구성원을 갖는 반면, 다른 실시양태에서 고리 탄소 원자의 수는 3개 내지 5개, 3개 내지 6개, 또는 3개 내지 7개이다. 이러한 사이클로알킬 기는 예를 들면, 단일 고리 구조물, 예컨대, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 1-메틸사이클로프로필, 2-메틸사이클로펜틸, 2-메틸사이클로옥틸 등, 또는 다중 또는 가교된 고리 구조물, 예컨대, 아다만틸 등을 포함한다. 불포화된 사이클로알킬 기의 예에는 특히 사이클로헥세닐, 사이클로펜테닐, 사이클로헥사다이에닐, 부타다이에닐, 펜타다이에닐 및 헥사다이에닐이 포함된다. 사이클로알킬 기는 치환될 수 있거나 비치환될 수 있다. 이러한 치환된 사이클로알킬 기는 예를 들면, 사이클로헥사논 등을 포함한다.

[0021] "아릴" 기는 단일 고리(예를 들면, 페닐) 또는 다중 축합된 고리(예를 들면, 나프틸 또는 안쓰릴)를 갖는, 6개 내지 14개의 탄소 원자로 구성된 방향족 탄소환형 기이다. 일부 실시양태에서, 아릴 기는 이 기의 고리 부분에서 6개 내지 14개의 탄소, 다른 실시양태에서 6개 내지 12개 또는 심지어 6개 내지 10개의 탄소를 함유한다. 구체적인 아릴은 페닐, 바이페닐, 나프틸 등을 포함한다. 아릴 기는 치환될 수 있거나 비치환될 수 있다. 어구 "아릴 기"는 융합된 고리, 예컨대, 융합된 방향족-지방족 고리 시스템(예를 들면, 인다닐, 테트라하이드로 나프틸 등)을 함유하는 기도 포함한다.

[0022] "헤테로아릴" 기는 헤테로방향족 고리 시스템 내에 고리 원자로서 1개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 아릴 고리 시스템이고, 이때 나머지 원자는 탄소 원자이다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴 기는 이 기의 고리 부분에서 5개 또는 6개의 고리 원자, 다른 실시양태에서 6개 내지 9개 또는 심지어 6개 내지 10개의 원자를 함유한다. 적합한 헤테로원자는 산소, 황 및 질소를 포함한다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴 고리 시스템은 단환형 또

는 이환형이다. 비한정적인 예에는 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트라이아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 피롤릴, 피리딜, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 티오펜릴, 벤조티오펜릴, 퓨라닐, 벤조퓨라닐(예를 들면, 이소벤조퓨란-1,3-다이이민), 인돌릴, 아자인돌릴(예를 들면, 피롤로피리딜 또는 1H-피롤로[2,3-b]피리딜), 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴(예를 들면, 1H-벤조[d]이미다졸릴), 이미다조피리딜(예를 들면, 아자벤즈이미다졸릴, 3H-이미다조[4,5-b]피리딜 또는 1H-이미다조[4,5-b]피리딜), 피라졸로피리딜, 트라이아졸로피리딜, 벤조트라이아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아다리아졸릴, 이속사졸로피리딜, 티아나프탈레닐, 푸리닐, 잔티닐, 아테니닐, 구아니닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 퀴녹살리닐 및 퀴나졸리닐 기와 같은 기가 포함되나 이들로 한정되지 않는다.

[0023] "헤테로사이클릴"은 고리 탄소 원자들 중 1개 내지 4개의 고리 탄소 원자가 O, S 및 N으로 구성된 군으로부터 선택된 헤테로원자로 독립적으로 교체되어 있는 방향족(헤테로아릴로서도 지칭됨) 또는 비방향족 사이클로알킬이다. 일부 실시양태에서, 헤테로사이클릴 기는 3개 내지 10개의 고리 구성원을 포함하는 반면, 다른 이러한 기는 3개 내지 5개, 3개 내지 6개, 또는 3개 내지 8개의 고리 구성원을 갖는다. 헤테로사이클릴은 임의의 고리 원자(즉, 헤테로환형 고리의 임의의 탄소 원자 또는 헤테로원자)에서 다른 기에 결합될 수도 있다. 헤테로사이클릴알킬 기는 치환될 수 있거나 비치환될 수 있다. 헤테로사이클릴 기는 불포화된 고리 시스템, 부분적으로 포화된 고리 시스템 및 포화된 고리 시스템, 예를 들면, 이미다졸릴, 이미다졸리닐 및 이미다졸리디닐 기를 포함한다. 용어 "헤테로사이클릴"은 융합된 방향족 기 및 비방향족 기, 예를 들면, 벤조트라이아졸릴, 2,3-다이하이드로벤조[1,4]다이옥시닐 및 벤조[1,3]다이옥솔릴을 포함하는 융합된 고리 종을 비롯한 융합된 고리 종을 포함한다. 상기 용어는 헤테로원자를 함유하는 가교된 다환형 고리 시스템, 예컨대, 퀴누클리딜(그러나, 이것으로 한정되지 않음)도 포함한다. 헤테로사이클릴 기의 대표적인 예에는 아지리디닐, 아제티디닐, 피롤리딜, 이미다졸리디닐, 피라졸리디닐, 티아졸리디닐, 테트라하이드로티오펜릴, 테트라하이드로퓨라닐, 다이옥솔릴, 퓨라닐, 티오펜릴, 피롤릴, 피롤리닐, 이미다졸릴, 이미다졸리닐, 피라졸릴, 피라졸리닐, 트라이아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 티아졸리닐, 이소티아졸릴, 티아다리아졸릴, 옥사다리아졸릴, 피페리딜, 페페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 테트라하이드로피라닐(예를 들면, 테트라하이드로-2H-피라닐), 테트라하이드로티오피라닐, 옥사티안, 다이옥실, 다이티아닐, 피라닐, 피리딜, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라지닐, 트라이아지닐, 다이하이드로피리딜, 다이하이드로다이티이닐, 다이하이드로다이티오닐, 호모피페라지닐, 퀴누클리딜, 인돌릴, 인돌리닐, 이소인돌릴, 아자인돌릴(피롤로피리딜), 인다졸릴, 인돌리지닐, 벤조트라이아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조퓨라닐, 벤조티오펜릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈옥사다리아졸릴, 벤즈옥사지닐, 벤조다이티이닐, 벤즈옥사티이닐, 벤조티아지닐, 벤즈옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아다리아졸릴, 벤조[1,3]다이옥솔릴, 피라졸로피리딜, 이미다조피리딜(아자벤즈이미다졸릴; 예를 들면, 1H-이미다조[4,5-b]피리딜 또는 1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2(3H)-오닐), 트라이아졸로피리딜, 이속사졸로피리딜, 푸리닐, 잔티닐, 아테니닐, 구아니닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴놀리지닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 신놀리닐, 프탈라지닐, 나프티리디닐, 프테리디닐, 티아나프탈레닐, 다이하이드로벤조티아지닐, 다이하이드로벤조퓨라닐, 다이하이드로인돌릴, 다이하이드로벤조다이옥시닐, 테트라하이드로인돌릴, 테트라하이드로인다졸릴, 테트라하이드로벤즈이미다졸릴, 테트라하이드로벤조트라이아졸릴, 테트라하이드로피롤로피리딜, 테트라하이드로피라졸로피리딜, 테트라하이드로이미다조피리딜, 테트라하이드로트라이아졸로피리딜 및 테트라하이드로퀴놀리닐 기가 포함되나 이들로 한정되지 않는다. 대표적인 치환된 헤테로사이클릴 기는 일치환될 수 있거나 1회 초과인 빈도로 치환될 수 있다(예컨대, 다양한 치환기들, 예컨대, 하기 나열된 치환기들로 2-, 3-, 4-, 5- 또는 6-치환된 또는 이치환된 피리딜 또는 모르폴리닐 기(그러나, 이들로 한정되지 않음)).

[0024] "사이클로알킬알킬" 기는 -알킬-사이클로알킬의 라디칼이고, 이때 알킬 및 사이클로알킬은 상기 정의된 바와 같다. 치환된 사이클로알킬알킬 기는 이 기의 알킬 부분, 사이클로알킬 부분, 또는 알킬 부분 및 사이클로알킬 부분 둘다에서 치환될 수 있다. 대표적인 사이클로알킬알킬 기는 사이클로펜틸메틸, 사이클로헥실메틸, 사이클로헥실메틸, 사이클로헥실에틸 및 사이클로헥실프로필을 포함하나 이들로 한정되지 않는다. 대표적인 치환된 사이클로알킬알킬 기는 일치환될 수 있거나 1회 초과인 빈도로 치환될 수 있다.

[0025] "아르알킬" 기는 -알킬-아릴의 라디칼이고, 이때 알킬 및 아릴은 상기 정의된 바와 같다. 치환된 아르알킬 기는 이 기의 알킬 부분, 아릴 부분, 또는 알킬 부분 및 아릴 부분 둘다에서 치환될 수 있다. 대표적인 아르알킬 기는 벤질 및 펜에틸 기, 및 융합된 (사이클로알킬아릴)알킬 기, 예컨대, 4-에틸-인다닐을 포함하나 이들로 한정되지 않는다.

[0026] "헤테로사이클릴알킬" 기는 -알킬-헤테로사이클릴의 라디칼이고, 이때 알킬 및 헤테로사이클릴은 상기 정의된 바와 같다. 치환된 헤테로사이클릴알킬 기는 이 기의 알킬 부분, 헤테로사이클릴 부분, 또는 알킬 부분 및 헤테

테로사이클릴 부분 둘다에서 치환될 수 있다. 대표적인 헤테로사이클릴알킬 기는 4-에틸-모르폴리닐, 4-프로필 모르폴리닐, 퓨란-2-일 메틸, 퓨란-3-일 메틸, 피리딘-3-일 메틸, (테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸, (테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸, 테트라하이드로퓨란-2-일 메틸, 테트라하이드로퓨란-2-일 에틸, 및 인돌-2-일 프로필을 포함하나 이들로 한정되지 않는다.

- [0027] "할로겐"은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드이다.
- [0028] "하이드록시알킬" 기는 하나 이상의 하이드록시 기로 치환된 상기 알킬 기이다.
- [0029] "알콕시" 기는 -O-(알킬)이고, 이때 알킬은 상기 정의된 바와 같다.
- [0030] "알콕시알킬" 기는 -(알킬)-O-(알킬)이고, 이때 알킬은 상기 정의된 바와 같다.
- [0031] "아미노" 기는 NH_2 의 라디칼이다.
- [0032] "알킬아미노" 기는 -NH-알킬 또는 -N(알킬)_2 의 라디칼이고, 이때 알킬은 각각 독립적으로 상기 정의된 바와 같다.
- [0033] "카복시" 기는 -C(O)OH 의 라디칼이다.
- [0034] "아미노카보닐" 기는 $\text{-C(O)N(R}^\#)_2$, $\text{-C(O)NH(R}^\#)$ 또는 -C(O)NH_2 의 라디칼이고, 이때 $\text{R}^\#$ 은 각각 독립적으로 상기 정의된 바와 같은 치환된 또는 비치환된 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클릴 또는 헤테로사이클릴이다.
- [0035] "아실아미노" 기는 $\text{-NHC(O)(R}^\#)$ 또는 $\text{-N(알킬)C(O)(R}^\#)$ 의 라디칼이고, 이때 알킬 및 $\text{R}^\#$ 은 각각 독립적으로 상기 정의된 바와 같다.
- [0036] "알킬설포닐아미노" 기는 $\text{-NHSO}_2(\text{R}^\#)$ 또는 $\text{-N(알킬)SO}_2(\text{R}^\#)$ 의 라디칼이고, 이때 알킬 및 $\text{R}^\#$ 은 각각 상기 정의된 바와 같다.
- [0037] "우레아" 기는 $\text{-N(알킬)C(O)N(R}^\#)_2$, $\text{-N(알킬)C(O)NH(R}^\#)$, -N(알킬)C(O)NH_2 , $\text{-NHC(O)N(R}^\#)_2$, $\text{-NHC(O)NH(R}^\#)$ 또는 $\text{-NH(CO)NHR}^\#$ 의 라디칼이고, 이때 알킬 및 $\text{R}^\#$ 은 각각 독립적으로 상기 정의된 바와 같다.
- [0038] 알킬 기를 제외한 본원에 기재된 기가 "치환"되어 있다고 언급될 때, 이 기는 임의의 적절한 치환기 또는 치환기들로 치환될 수 있다. 치환기의 예는 본원에 개시된 예시적인 화합물 및 실시양태에서 발견된 기뿐만 아니라, 할로겐(클로로, 요오도, 브로모 또는 플루오로); 알킬; 하이드록실; 알콕시; 알콕시알킬; 아미노; 알킬아미노; 카복시; 니트로; 시아노; 티올; 티오에테르; 이민; 이미드; 아미딘; 구아니딘; 엔아민; 아미노카보닐; 아실아미노; 포스포네이트; 포스핀; 티오카보닐; 설포닐; 설펜; 설펜아미드; 케톤; 알데하이드; 에스터; 우레아; 우레탄; 옥심; 하이드록실 아민; 알콕시아민; 아르알콕시아민; N-옥사이드; 하이드라진; 하이드라자이드; 하이드라존; 아자이드; 이소시아네이트; 이소티오시아네이트; 시아네이트; 티오시아네이트; 산소(=O); B(OH)_2 ; O(알킬)아미노카보닐; 단환형 또는 융합된 또는 비융합된 다환형(예를 들면, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실)일 수 있는 사이클로알킬, 또는 단환형 또는 융합된 또는 비융합된 다환형(예를 들면, 피롤리딘, 피페리딘, 페페라지닐, 모르폴리닐 또는 티아지닐)일 수 있는 헤테로사이클릴; 단환형 또는 융합된 또는 비융합된 다환형 아릴 또는 헤테로아릴(예를 들면, 페닐, 나프틸, 피롤릴, 인돌릴, 퓨라닐, 티오펜릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 트라이아졸릴, 테트라졸릴, 피라졸릴, 피리디닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 아크리디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조티오펜릴 또는 벤조퓨라닐)일 수 있는 헤테로사이클릴; 아릴옥시; 아르알킬옥시; 헤테로사이클릴옥시; 및 헤테로사이클릴 알콕시이다.
- [0039] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "약학적으로 허용가능한 염(들)"은 무기 산 및 염기, 및 유기 산 및 염기를 비롯한 약학적으로 허용가능한 무독성 산 또는 염기로부터 제조된 염을 지칭한다. TOR 키나제 억제제의 적합한 약학적으로 허용가능한 염기 부가 염은 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨 및 아연으로부터 제조된 금속성 염, 또는 라이신, N,N'-다이벤질에틸렌다이아민, 클로로프로카인, 콜린, 다이에탄올아민, 에틸렌다이아민, 메글루민(N-메틸글루카민) 및 프로카인으로부터 제조된 유기 염을 포함하나 이들로 한정되지 않는다. 적합한 무독성 산은 무기 산 및 유기 산, 예컨대, 아세트산, 알긴산, 안쓰라닐산, 벤젠설포산, 벤조산, 캄포르설포산

산, 시트르산, 에텐선폰산, 포름산, 푸마르산, 푸로산, 갈락투론산, 글루콘산, 글루쿠론산, 글루탐산, 글리콜산, 브롬화수소산, 염산, 이세티온산, 젖산, 말레산, 말산, 만델산, 메탄선폰산, 점액산, 질산, 과모산, 판토텐산, 페닐아세트산, 인산, 프로피온산, 살리실산, 스테아르산, 석신산, 설파닐산, 황산, 타르타르산 및 p-톨루엔선폰산을 포함하나 이들로 한정되지 않는다. 구체적인 무독성 산은 염화수소산, 브롬화수소산, 인산, 황산 및 메탄선폰산을 포함한다. 따라서, 구체적인 염의 예에는 하이드로클로라이드 염 및 메실레이트 염이 포함된다. 다른 염들은 당분야에서 잘 공지되어 있다(예를 들면, 문헌(Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1990)) 또는 문헌(Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 1^{9th} eds., Mack Publishing, Easton PA (1995)) 참조).

[0040] 본원에서 사용된 바와 같이 달리 표시되어 있지 않은 한, 용어 "포접화합물"은 내부에 포획된 게스트 분자(예를 들면, 용매 또는 물)를 갖는 공간(예를 들면, 채널)을 함유하는 결정 격자 또는 TOR 키나제 억제제가 게스트 분자인 결정 격자 형태의 TOR 키나제 억제제 또는 이의 염을 의미한다.

[0041] 본원에서 사용된 바와 같이 달리 표시되어 있지 않은 한, 용어 "용매화물"은 비공유 분자간 힘에 의해 결합된 화학양론적 또는 비화학양론적 양의 용매를 추가로 포함하는 TOR 키나제 억제제 또는 이의 염을 의미한다. 한 실시양태에서, 용매화물은 수화물이다.

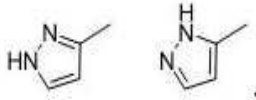
[0042] 본원에서 사용된 바와 같이 달리 표시되어 있지 않은 한, 용어 "수화물"은 비공유 분자간 힘에 의해 결합된 화학양론적 또는 비화학양론적 양의 물을 추가로 포함하는 TOR 키나제 억제제 또는 이의 염을 의미한다.

[0043] 본원에서 사용된 바와 같이 달리 표시되어 있지 않은 한, 용어 "전구약물"은 (시험관내에서 또는 생체내에서) 생물학적 조건 하에 가수분해하거나, 산화하거나 달리 반응하여 활성 화합물, 특히 TOR 키나제 억제제를 제공할 수 있는 TOR 키나제 억제제 유도체를 의미한다. 전구약물의 예에는 생체가수분해가능한 모이어티, 예컨대, 생체가수분해가능한 아미드, 생체가수분해가능한 에스터, 생체가수분해가능한 카바메이트, 생체가수분해가능한 카보네이트, 생체가수분해가능한 우레이드, 및 생체가수분해가능한 포스페이트 유사체를 포함하는 TOR 키나제 억제제의 유도체 및 대사물질이 포함되나 이들로 한정되지 않는다. 일부 실시양태에서, 카복실 작용기를 갖는 화합물의 전구약물은 카복실산의 저급 알킬 에스터이다. 카복실레이트 에스터는 분자 상에 존재하는 카복실산 모이어티들 중 임의의 카복실산 모이어티의 에스터화에 의해 편리하게 형성된다. 전구약물은 전형적으로 잘 공지된 방법, 예컨대, 문헌(Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery 6th ed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley)) 및 문헌(Design and Application of Prodrugs (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers GmH))에 기재된 방법을 이용함으로써 제조될 수 있다.

[0044] 본원에서 사용된 바와 같이 달리 표시되어 있지 않은 한, 용어 "입체이성질체" 또는 "입체이성질체적으로 순수한"은 그 화합물의 다른 입체이성질체를 실질적으로 갖지 않는 TOR 키나제 억제제의 한 입체이성질체를 의미한다. 예를 들면, 1개의 키랄 중심을 갖는 입체이성질체적으로 순수한 화합물은 그 화합물의 반대 거울상이성질체를 실질적으로 갖지 않을 것이다. 2개의 키랄 중심을 갖는 입체이성질체적으로 순수한 화합물은 그 화합물의 다른 부분입체이성질체를 실질적으로 갖지 않을 것이다. 전형적인 입체이성질체적으로 순수한 화합물은 약 80 중량% 초과와 상기 화합물의 한 입체이성질체 및 약 20 중량% 미만의 상기 화합물의 다른 입체이성질체, 약 90 중량% 초과와 상기 화합물의 한 입체이성질체 및 약 10 중량% 미만의 상기 화합물의 다른 입체이성질체, 약 95 중량% 초과와 상기 화합물의 한 입체이성질체 및 약 5 중량% 미만의 상기 화합물의 다른 입체이성질체, 또는 약 97 중량% 초과와 상기 화합물의 한 입체이성질체 및 약 3 중량% 미만의 상기 화합물의 다른 입체이성질체를 포함한다. TOR 키나제 억제제는 키랄 중심을 가질 수 있고, 라세미체, 개별 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체, 및 이들의 혼합물로서 발생할 수 있다. 모든 이러한 이성질체 형태(이들의 혼합물을 포함함)는 본원에 개시된 실시양태 내에 포함된다. 이러한 TOR 키나제 억제제의 입체이성질체적으로 순수한 형태의 사용뿐만 아니라 이러한 형태의 혼합물의 사용도 본원에 개시된 실시양태에 의해 포괄된다. 예를 들면, 동등한 또는 동등하지 않은 양의 특정 TOR 키나제 억제제의 거울상이성질체를 포함하는 혼합물이 본원에 개시된 방법 및 조성물에서 사용될 수 있다. 이들 이성질체들은 비대칭적으로 합성될 수 있거나 표준 기법, 예컨대, 키랄 컬럼 또는 키랄 분리제의 사용을 통해 분리될 수 있다. 예를 들면, 문헌(Jacques, J., et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981)); 문헌(Wilen, S. H., et al., Tetrahedron 33:2725 (1977)); 문헌(Eliel, E. L., Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw Hill, NY, 1962)); 및 문헌(Wilen, S. H., Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972))을 참조한다.

[0045] TOR 키나제 억제제는 E 이성질체 및 Z 이성질체, 또는 이들의 혼합물; 및 시스 이성질체 및 트랜스 이성질체, 또는 이들의 혼합물을 포함할 수 있다는 것도 인지해야 한다. 일부 실시양태에서, TOR 키나제 억제제는 시스 또는 트랜스 이성질체로서 단리된다. 다른 실시양태에서, TOR 키나제 억제제는 시스 이성질체와 트랜스 이성질체의 혼합물이다.

[0046] "호변이성질체"는 서로 평형 상태로 존재하는 화합물의 이성질체 형태를 지칭한다. 이성질체 형태의 농도는 화합물이 발견되는 환경에 의해 좌우될 것이고, 예를 들면, 화합물이 고체인지 아니면 유기 용액 또는 수용액에 존재하는지에 따라 상이할 수 있다. 예를 들면, 수용액에서 피라졸은 서로의 호변이성질체로서 지칭되는 하기 이성질체 형태를 나타낼 수 있다:



[0047]

[0048] 당업자에 의해 용이하게 이해되는 바와 같이, 매우 다양한 작용기들 및 다른 구조들이 호변이성질체화를 나타낼 수 있고, TOR 키나제 억제제의 모든 호변이성질체들이 본 발명의 범위 내에 있다.

[0049] TOR 키나제 억제제는 하나 이상의 원자들에서 비천연 비율의 원자 동위원소를 함유할 수 있다는 것도 인지해야 한다. 예를 들면, 화합물은 방사성 동위원소, 예를 들면, 삼중수소(^3H), 요오드-125(^{125}I), 황-35(^{35}S) 또는 탄소-14(^{14}C)로 방사표지될 수 있거나, 예컨대, 중수소(^2H), 탄소-13(^{13}C) 또는 질소-15(^{15}N)로 동위원소적으로 농후화될 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같이, "이소토폴로그(isotopologue)"는 동위원소적으로 농후화된 화합물이다. 용어 "동위원소적으로 농후화된"은 그 원자의 천연 동위원소 조성 이외의 동위원소 조성을 갖는 원자를 지칭한다. 용어 "동위원소적으로 농후화된"은 그 원자의 천연 동위원소 조성 이외의 동위원소 조성을 갖는 하나 이상의 원자를 함유하는 화합물을 지칭할 수도 있다. 용어 "동위원소 조성"은 주어진 원자에 대해 존재하는 각각의 동위원소의 양을 지칭한다. 방사표지되고 동위원소적으로 농후화된 화합물은 치료제, 예를 들면, 암 및 염증 치료제, 연구 시약, 예를 들면, 결합 분석 시약, 및 진단 물질, 예를 들면, 생체내 영상화 물질로서 유용하다. 방사성을 갖거나 갖지 않는 본원에 기재된 TOR 키나제 억제제의 모든 동위원소 변이체들이 본원에서 제공된 실시양태의 범위 내에 포괄된다. 일부 실시양태에서, TOR 키나제 억제제의 이소토폴로그가 제공되고, 예를 들면, 상기 이소토폴로그는 중수소, 탄소-13 또는 질소-15 농후화된 TOR 키나제 억제제이다.

[0050] 본원에서 사용된 바와 같이, "치료"는 전립선암 또는 이의 증상의 전체적 또는 부분적 완화, 또는 전립선암의 추가 진행 또는 악화의 지연 또는 중단을 의미한다.

[0051] 본원에서 사용된 바와 같이, "예방"은 전립선암 또는 이의 증상의 전체적 또는 부분적 발병, 재발 또는 퍼짐의 예방을 의미한다.

[0052] 일부 실시양태에서, 전립선암은 ETS 과다발현 전립선암이 아니다. 일부 실시양태에서, 전립선암은 거세 내성 전립선암이다.

[0053] TOR 키나제 억제제와 관련하여 용어 "유효량"은 전립선암과 관련된 증상을 전체적으로 또는 부분적으로 완화시킬 수 있거나, 상기 증상의 추가 진행 또는 악화를 지연시킬 수 있거나 중단시킬 수 있거나, 전립선암을 치료할 수 있거나 예방할 수 있는 양을 의미한다. 예를 들면, 약학 조성물에서 TOR 키나제 억제제의 유효량은 원하는 효과를 경험할 수준, 예를 들면, 경구 및 비경구 투여 둘다의 경우 단위 용량으로 대상체의 체중 kg 당 약 0.005 mg 내지 환자의 체중 kg 당 약 100 mg일 수 있다. 당업자에게 자명할 바와 같이, 본원에 개시된 TOR 키나제 억제제의 유효량은 치료되는 징후의 중증도에 따라 달라질 수 있다는 것이 예상된다.

[0054] 전립선암과 관련하여, 치료는 특히 질환 진행의 억제, 종양 성장의 억제, 일차 및/또는 이차 종양(들)의 감소, 종양 관련 증상의 경감, 삶의 질의 개선, 종양 분비된 인자(전립선 특이적 항원 또는 PSA를 포함함)의 억제, 순환 종양 세포의 감소, 일차 및/또는 이차 종양(들)의 지연된 출현, 일차 및/또는 이차 종양(들)의 느려진 발달, 일차 및/또는 이차 종양(들)의 감소된 발생, 질환의 이차 효과의 느려진 또는 감소된 중증도, 정지된 종양 성장 및/또는 종양의 퇴행에 의해 평가될 수 있다.

[0055] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "환자" 및 "대상체"는 동물, 예컨대, 소, 원숭이, 말, 양, 돼지, 닭, 칠면조, 메추라기, 고양이, 개, 마우스, 래트, 토끼 또는 기니 피그를 포함하나 이들로 한정되지 않는 동물, 한 실시양태에서 포유동물, 또 다른 실시양태에서 인간을 포함한다. 한 실시양태에서, "환자" 또는 "대상체"는 전립선암

을 갖는 인간이다. 한 실시양태에서, 환자는 표준 항암 치료 시 진행되었거나(또는 견딜 수 없었거나) 표준 항암 치료가 존재하지 않는 대상체를 비롯한, 전립선암을 갖는 인간이다.

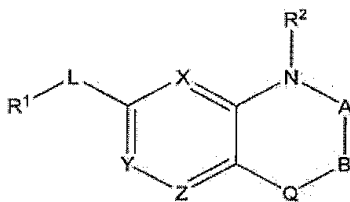
[0056] 전립선암과 관련하여, 치료는 특히 질환 진행의 억제, 종양 성장의 억제, 일차 및/또는 이차 종양(들)의 감소, 종양 관련 증상의 경감, 삶의 질의 개선, 종양 분비된 인자(전립선 특이적 항원 또는 PSA를 포함함)의 억제, 일차 및/또는 이차 종양(들)의 지연된 출현, 일차 및/또는 이차 종양(들)의 느려진 발달, 일차 및/또는 이차 종양(들)의 감소된 발생, 질환의 이차 효과의 느려진 또는 감소된 중증도, 정지된 종양 성장 및/또는 종양의 퇴행에 의해 평가될 수 있다. 일부 실시양태에서, 전립선암의 치료는 TOR 키나제 억제제를 사용한 치료 전, 동안 및/또는 후 순환 혈액 및/또는 종양 세포 및/또는 피부 생검 또는 종양 생검/흡입물에서 S6RP, 4E-BP1 및/또는 AKT의 인산화의 억제에 의해 평가될 수 있다. 다른 실시양태에서, 전립선암의 치료는 피부 샘플 및/또는 종양 생검/흡입물에서 DNA 의존적 단백질 키나제(DNA-PK) 활성의 억제, 예컨대, TOR 키나제 억제제 치료 전, 동안 및/또는 후 DNA 손상 경로에 대한 생체마커로서 pDNA-PK S2056의 양의 평가에 의해 평가될 수 있다. 한 실시양태에서, 피부 샘플은 UV 광에 의해 조사된다. 극단적으로, 완전한 억제는 본원에서 예방 또는 화학예방으로서 지칭된다. 이와 관련하여, 용어 "예방"은 임상적으로 명확한 전립선암의 발병을 완전히 예방하는 것, 또는 전립선암의 임상전 명확한 병기의 시작을 예방하는 것을 포함한다. 악성 세포로 형질전환하는 것을 예방하는 것, 또는 전구악성 세포가 악성 세포로 진행하는 것을 정지시키거나 역전시키는 것도 이 정의에 의해 포괄된다. 이것은 전립선암의 발생 위험에 있는 대상체의 예방적 치료를 포함한다.

[0057] **TOR 키나제 억제제**

[0058] 본원에서 제공된 화합물은 일반적으로 "TOR 키나제 억제제(들)"로서 지칭된다. 구체적인 실시양태에서, TOR 키나제 억제제는 라파마이신 또는 라파마이신 유사체(라팔로그(rapalog))를 포함하지 않는다.

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

[0060] [화학식 I]



[0061]

[0062] 상기 식에서,

[0063] X, Y 및 Z는 각각의 경우 독립적으로 N 또는 CR³이고, 이때 X, Y 및 Z 중 하나 이상은 N이고, X, Y 및 Z 중 하나 이상은 CR³이고;

[0064] -A-B-Q-는 함께 -CHR⁴C(O)NH-, -C(O)CHR⁴NH-, -C(O)NH-, -CH₂C(O)O-, -C(O)CH₂O-, -C(O)O- 또는 C(O)NR³을 형성하고;

[0065] L은 직접적인 결합, NH 또는 O이고;

[0066] R¹은 H, 치환된 또는 비치환된 C₁₋₈알킬, 치환된 또는 비치환된 C₂₋₈알케닐, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴알킬이고;

[0067] R²은 H, 치환된 또는 비치환된 C₁₋₈알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴알킬이고;

[0068] R³은 H, 치환된 또는 비치환된 C₁₋₈알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴알킬, -NHR⁴ 또는 -N(R⁴)₂이고;

- [0069] R^4 는 각각의 경우 독립적으로 치환된 또는 비치환된 C_{1-8} 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴알킬이다.
- [0070] 한 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제제는 -A-B-Q가 함께 $-CH_2C(O)NH-$ 를 형성하는 화학식 I의 화합물이다.
- [0071] 또 다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제제는 -A-B-Q가 함께 $-C(O)CH_2NH-$ 를 형성하는 화학식 I의 화합물이다.
- [0072] 또 다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제제는 -A-B-Q가 함께 $-C(O)NH-$ 를 형성하는 화학식 I의 화합물이다.
- [0073] 또 다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제제는 -A-B-Q가 함께 $-CH_2C(O)O-$ 를 형성하는 화학식 I의 화합물이다.
- [0074] 또 다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제제는 -A-B-Q가 함께 $-C(O)CH_2O-$ 를 형성하는 화학식 I의 화합물이다.
- [0075] 또 다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제제는 -A-B-Q가 함께 $-C(O)O-$ 를 형성하는 화학식 I의 화합물이다.
- [0076] 또 다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제제는 -A-B-Q가 함께 $-C(O)NR^3-$ 를 형성하는 화학식 I의 화합물이다.
- [0077] 또 다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제제는 Y가 CR^3 인 화학식 I의 화합물이다.
- [0078] 또 다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제제는 X 및 Z가 N이고 Y가 CR^3 인 화학식 I의 화합물이다.
- [0079] 또 다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제제는 X 및 Z가 N이고 Y가 CH인 화학식 I의 화합물이다.
- [0080] 또 다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제제는 X 및 Z가 CH이고 Y가 N인 화학식 I의 화합물이다.
- [0081] 또 다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제제는 Y 및 Z가 CH이고 X가 N인 화학식 I의 화합물이다.
- [0082] 또 다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제제는 X 및 Y가 CH이고 Z가 N인 화학식 I의 화합물이다.
- [0083] 또 다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제제는 R^1 이 치환된 아릴, 예컨대, 치환된 페닐인 화학식 I의 화합물이다.
- [0084] 또 다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제제는 R^1 이 치환된 또는 비치환된 아릴, 예컨대, 치환된 또는 비치환된 페닐, 또는 치환된 또는 비치환된 나프틸인 화학식 I의 화합물이다.
- [0085] 또 다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제제는 R^1 이 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 예컨대, 치환된 또는 비치환된 퀴놀린, 치환된 또는 비치환된 피리딘, 치환된 또는 비치환된 피리미딘, 치환된 또는 비치환된 인돌, 또는 치환된 또는 비치환된 티오펜인 화학식 I의 화합물이다.
- [0086] 또 다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제제는 R^1 이 H인 화학식 I의 화합물이다.
- [0087] 또 다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제제는 R^2 가 치환된 C_{1-8} 알킬인 화학식 I의 화합물이다.
- [0088] 또 다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제제는 R^2 가 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴알킬로 치환된 메틸 또는 에틸인 화학식 I의 화합물이다.
- [0089] 또 다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제제는 R^2 가 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴알킬인 화학식 I의 화합물이다.

- [0090] 또 다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제제는 R^2 가 치환된 또는 비치환된 아릴, 예컨대, 치환된 또는 비치환된 페닐인 화학식 I의 화합물이다.
- [0091] 또 다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제제는 R^2 가 H인 화학식 I의 화합물이다.
- [0092] 또 다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제제는 L이 직접적인 결합인 화학식 I의 화합물이다.
- [0093] 또 다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제제는 -A-B-Q-가 함께 -C(O)NH-를 형성하고, X 및 Z가 N이고, Y가 CH이고, R^1 이 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고, L이 직접적인 결합이고, R^2 가 치환된 또는 비치환된 C_{1-8} 알킬인 화학식 I의 화합물이다.
- [0094] 또 다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제제는 -A-B-Q-가 함께 -C(O)NH-를 형성하고, X 및 Z가 N이고, Y가 CH이고, R^1 이 치환된 또는 비치환된 아릴이고, L이 직접적인 결합이고, R^2 가 치환된 또는 비치환된 C_{1-8} 알킬인 화학식 I의 화합물이다.
- [0095] 또 다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제제는 -A-B-Q-가 함께 -C(O)NH-를 형성하고, X 및 Z가 N이고, Y가 CH이고, R^1 이 치환된 또는 비치환된 아릴이고, R^2 가 알콕시, 아미노, 하이드록시, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 C_{1-8} 알킬인 화학식 I의 화합물이다.
- [0096] 또 다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제제는 -A-B-Q-가 함께 -C(O)NH-를 형성하고, X 및 Z가 N이고, Y가 CH이고, R^1 이 치환된 또는 비치환된 아릴이고, R^2 가 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴알킬인 화학식 I의 화합물이다.
- [0097] 또 다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제제는 -A-B-Q-가 함께 -C(O)NH-를 형성하고, X 및 Z가 N이고, Y가 CH이고, R^1 이 치환된 페닐이고, L이 직접적인 결합이고, R^2 가 치환된 C_{1-8} 알킬인 화학식 I의 화합물이다.
- [0098] 또 다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제제는 X 및 Z가 둘다 N이고, Y가 CH이고, -A-B-Q-가 -C(O)NH-이고, L이 직접적인 결합이고, R^1 이 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고, R^2 가 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴로 치환된 C_{1-8} 알킬인 화합물을 포함하지 않는다.
- [0099] 또 다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제제는 X 및 Z가 둘다 N이고, Y가 CH이고, -A-B-Q-가 -C(O)NH-이고, L이 직접적인 결합이고, R^1 이 치환된 또는 비치환된 C_{1-8} 알킬, 치환된 또는 비치환된 C_{2-8} 알케닐, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 및 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의적으로 각각 치환될 수 있는 페닐, 나프틸, 인다닐 또는 바이페닐인 화합물을 포함하지 않는다.
- [0100] 또 다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제제는 X 및 Z가 둘다 N이고, Y가 CH이고, -A-B-Q-가 -C(O)NH-이고, L이 직접적인 결합이고, R^1 이 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, -CF₃, C_{1-12} 알콕시, 아릴옥시, 아릴 C_{1-12} 알콕시, -CN, -OCF₃, -COR_g, -COOR_g, -CONR_gR_h, -NR_gCOR_h, -SO₂R_g, -SO₃R_g 및 -SO₂NR_gR_h(이때, R_g 및 R_h는 수소, C_{1-4} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 아릴, 아릴 C_{1-6} 알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴 C_{1-6} 알킬로 구성된 군으로부터 각각 독립적으로 선택됨)로 구성된 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의적으로 각각 치환될 수 있는 페닐, 나프틸 또는 바이페닐이거나, A가 N, O 및 S로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 3개 또는 4개의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 단환형 헤테로방향족 고리로서, 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, -CF₃, -OCF₃, -COR_i, -COOR_i, -CONR_iR_j, -NR_iCOR_j, -NR_iSO₂R_j, -SO₂R_i, -SO₃R_i 및 -SO₂NR_iR_j(이때, R_i 및 R_j는 수소, C_{1-4} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 아릴, 아릴 C_{1-6} 알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴 C_{1-6} 알킬로 구성된 군으로부터 각각 독립적으로 선택됨)로 구성된 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환될 수 있는 5원 또는 6원 단환형 헤테로방향족

고리이거나, A가 N, O 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 1개, 2개, 3개 또는 4개의 헤테로원자를 갖고 C₁₋₆알킬, 아미노, 아미노C₁₋₁₂알킬, 할로젠, 하이드록시, 하이드록시C₁₋₄알킬, C₁₋₄알킬옥시C₁₋₄알킬, C₁₋₁₂알콕시, 아릴옥시, 아릴C₁₋₁₂알콕시, -CN, -CF₃, -OCF₃, -COR_k, -COOR_k, -CONR_kR₁, -NR_kCOR₁, -NR_kSO₂R₁, -SO₂R_k, -SO₃R_k 및 -SO₂NR_kR₁ (이때, R_k 및 R₁은 수소, C₁₋₄알킬, C₃₋₆사이클로알킬, 아릴, 아릴C₁₋₆알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴C₁₋₆알킬로 구성된 군으로부터 각각 독립적으로 선택됨)로 구성된 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 임의적으로 치환될 수 있는 8원 내지 10원 이환형 헤테로방향족 고리이고, R₂가 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴로 치환된 C₁₋₈알킬인 화합물을 포함하지 않는다.

[0101] 또 다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제제는 X 및 Y가 둘다 N이고 Z가 CH이고, -A-B-Q가 -C(O)NH-이고, L이 직접적인 결합이고, R¹이 치환된 또는 비치환된 페닐, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고, R²가 치환된 또는 비치환된 메틸, 비치환된 에틸, 비치환된 프로필 또는 아세트아미드인 화합물을 포함하지 않는다.

[0102] 또 다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제제는 X 및 Y가 둘다 N이고 Z가 CH이고, -A-B-Q가 -C(O)NH-이고, L이 직접적인 결합이고, R¹이 치환된 또는 비치환된 페닐, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고, R²가 아세트아미드인 화합물을 포함하지 않는다.

[0103] 또 다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제제는 X가 N이고 Y 및 Z가 둘다 CH이고, -A-B-Q가 -C(O)NH-이고, L이 직접적인 결합이고, R¹이 (2,5'-바이-1H-벤즈이미다졸)-5-카복사미드이고, R²가 H인 화합물을 포함하지 않는다.

[0104] 또 다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제제는 X 및 Z 중 하나가 CH이고 나머지가 N이고, Y가 CH이고, -A-B-Q가 -C(O)NH-이고, L이 직접적인 결합이고, R¹이 비치환된 피리딘이고, R²가 H, 메틸 또는 치환된 에틸인 화합물을 포함하지 않는다.

[0105] 또 다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제제는 X 및 Z 둘다가 N이고 Y가 CH이고, -A-B-Q가 -C(O)NH-이고, R¹이 H, C₁₋₈알킬, C₂₋₈알케닐, 아릴 또는 사이클로알킬이고, L이 NH인 화합물을 포함하지 않는다.

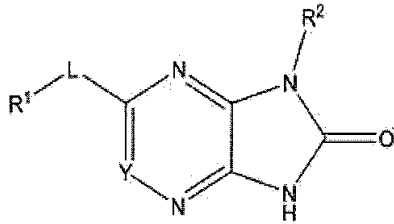
[0106] 또 다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제제는 X 및 Z 둘다가 N이고 Y가 CH이고, -A-B-Q가 -C(O)NR³-이고, R²가 H, 치환된 또는 비치환된 C₁₋₈알킬, 치환된 또는 비치환된 페닐, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴알킬이고, L이 NH인 화합물을 포함하지 않는다.

[0107] 또 다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제제는 R¹이 치환된 또는 비치환된 옥사졸리다논인 화합물을 포함하지 않는다.

[0108] 또 다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제제는 하기 화합물들 중 하나 이상의 화합물을 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-피리디닐)-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-피리디닐메틸)-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-나프탈레닐]-우레아, N-[4-(2,3-다이하이드로-2-옥소-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-1-나프탈레닐]-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)-퀴놀린 및 7,8-다이하이드로-8-옥소-2-페닐-9H-푸린-9-아세트산.

[0109] 한 실시양태에서, TOR 키나제 억제제는 하기 화학식 Ia의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 포접화합물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체 및 전구약물을 포함한다:

[0110] [화학식 Ia]



[0111]

[0112] 상기 식에서,

[0113] L은 직접적인 결합, NH 또는 O이고;

[0114] Y는 N 또는 CR³이고;

[0115] R¹은 H, 치환된 또는 비치환된 C₁₋₈알킬, 치환된 또는 비치환된 C₂₋₈알케닐, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴알킬이고;

[0116] R²는 H, 치환된 또는 비치환된 C₁₋₈알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴알킬이고;

[0117] R³은 H, 치환된 또는 비치환된 C₁₋₈알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴알킬, -NHR⁴ 또는 -N(R⁴)₂이고;

[0118] R⁴는 각각의 경우 독립적으로 치환된 또는 비치환된 C₁₋₈알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴알킬이다.

[0119] 한 실시양태에서, 화학식 Ia의 TOR 키나제 억제제는 R¹이 치환된 아릴, 예컨대, 치환된 페닐인 화학식 Ia의 화합물이다.

[0120] 또 다른 실시양태에서, 화학식 Ia의 TOR 키나제 억제제는 R¹이 치환된 또는 비치환된 아릴, 예컨대, 치환된 또는 비치환된 페닐, 또는 치환된 또는 비치환된 나프틸인 화학식 Ia의 화합물이다.

[0121] 또 다른 실시양태에서, 화학식 Ia의 TOR 키나제 억제제는 R¹이 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 예컨대, 치환된 또는 비치환된 퀴놀린, 치환된 또는 비치환된 피리딘, 치환된 또는 비치환된 피리미딘, 치환된 또는 비치환된 인돌, 또는 치환된 또는 비치환된 티오펜인 화학식 Ia의 화합물이다.

[0122] 또 다른 실시양태에서, 화학식 Ia의 TOR 키나제 억제제는 R¹이 H인 화학식 Ia의 화합물이다.

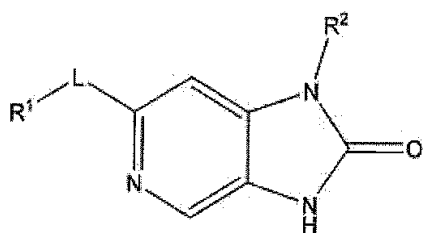
[0123] 또 다른 실시양태에서, 화학식 Ia의 TOR 키나제 억제제는 R²가 치환된 C₁₋₈알킬인 화학식 Ia의 화합물이다.

[0124] 또 다른 실시양태에서, 화학식 Ia의 TOR 키나제 억제제는 R²가 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴알킬로 치환된 메틸 또는 에틸인 화학식 Ia의 화합물이다.

[0125] 또 다른 실시양태에서, 화학식 Ia의 TOR 키나제 억제제는 R²가 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴알킬인 화학식 Ia의 화합물이다.

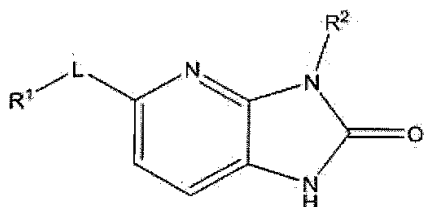
[0126] 또 다른 실시양태에서, 화학식 Ia의 TOR 키나제 억제제는 R²가 치환된 또는 비치환된 아릴, 예컨대, 치환된 또는 비치환된 페닐인 화학식 Ia의 화합물이다.

- [0127] 또 다른 실시양태에서, 화학식 Ia의 TOR 키나제 억제제는 R^2 가 H인 화학식 Ia의 화합물이다.
- [0128] 또 다른 실시양태에서, 화학식 Ia의 TOR 키나제 억제제는 Y가 CH인 화학식 Ia의 화합물이다.
- [0129] 또 다른 실시양태에서, 화학식 Ia의 TOR 키나제 억제제는 L이 직접적인 결합인 화학식 Ia의 화합물이다.
- [0130] 또 다른 실시양태에서, 화학식 Ia의 TOR 키나제 억제제는 R^1 이 치환된 또는 비치환된 아릴이고, R^2 가 비치환된 C_{1-8} 알킬인 화학식 Ia의 화합물이다.
- [0131] 또 다른 실시양태에서, 화학식 Ia의 TOR 키나제 억제제는 R^1 이 치환된 또는 비치환된 아릴이고, R^2 가 알콕시, 아미노, 하이드록시, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 C_{1-8} 알킬인 화학식 Ia의 화합물이다.
- [0132] 또 다른 실시양태에서, 화학식 Ia의 TOR 키나제 억제제는 R^1 이 치환된 또는 비치환된 아릴이고, R^2 가 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴알킬인 화학식 Ia의 화합물이다.
- [0133] 또 다른 실시양태에서, 화학식 Ia의 TOR 키나제 억제제는 Y가 CH이고, L이 직접적인 결합이고, R^1 이 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고, R^2 가 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴로 치환된 C_{1-8} 알킬인 화학식 Ia의 화합물을 포함하지 않는다.
- [0134] 한 실시양태에서, TOR 키나제 억제제는 하기 화학식 Ib의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 포접화합물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체 및 전구약물을 포함한다:
- [0135] [화학식 Ib]



- [0136]
- [0137] 상기 식에서,
- [0138] L은 직접적인 결합, NH 또는 O이고;
- [0139] R^1 은 H, 치환된 또는 비치환된 C_{1-8} 알킬, 치환된 또는 비치환된 C_{2-8} 알케닐, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴알킬이고;
- [0140] R^2 는 H, 치환된 또는 비치환된 C_{1-8} 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴알킬이다.
- [0141] 한 실시양태에서, 화학식 Ib의 TOR 키나제 억제제는 R^1 이 치환된 아릴, 예컨대, 치환된 페닐인 화학식 Ib의 화합물이다.
- [0142] 또 다른 실시양태에서, 화학식 Ib의 TOR 키나제 억제제는 R^1 이 치환된 또는 비치환된 아릴, 예컨대, 치환된 또는 비치환된 페닐, 또는 치환된 또는 비치환된 나프틸인 화학식 Ib의 화합물이다.
- [0143] 또 다른 실시양태에서, 화학식 Ib의 TOR 키나제 억제제는 R^1 이 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 예컨대, 치환된 또는 비치환된 퀴놀린, 치환된 또는 비치환된 피리딘, 치환된 또는 비치환된 피리미딘, 치환된 또는 비치환된 인돌, 또는 치환된 또는 비치환된 티오펜인 화학식 Ib의 화합물이다.
- [0144] 또 다른 실시양태에서, 화학식 Ib의 TOR 키나제 억제제는 R^1 이 H인 화학식 Ib의 화합물이다.

- [0145] 또 다른 실시양태에서, 화학식 Ib의 TOR 키나제 억제제는 R^2 가 치환된 C_{1-8} 알킬인 화학식 Ib의 화합물이다.
- [0146] 또 다른 실시양태에서, 화학식 Ib의 TOR 키나제 억제제는 R^2 가 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴알킬로 치환된 메틸 또는 에틸인 화학식 Ib의 화합물이다.
- [0147] 또 다른 실시양태에서, 화학식 Ib의 TOR 키나제 억제제는 R^2 가 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴알킬인 화학식 Ib의 화합물이다.
- [0148] 또 다른 실시양태에서, 화학식 Ib의 TOR 키나제 억제제는 R^2 가 치환된 또는 비치환된 아릴, 예컨대, 치환된 또는 비치환된 페닐인 화학식 Ib의 화합물이다.
- [0149] 또 다른 실시양태에서, 화학식 Ib의 TOR 키나제 억제제는 R^2 가 H인 화학식 Ib의 화합물이다.
- [0150] 또 다른 실시양태에서, 화학식 Ib의 TOR 키나제 억제제는 L이 직접적인 결합인 화학식 Ib의 화합물이다.
- [0151] 또 다른 실시양태에서, 화학식 Ib의 TOR 키나제 억제제는 R^1 이 치환된 또는 비치환된 아릴이고, R^2 가 비치환된 C_{1-8} 알킬인 화학식 Ib의 화합물이다.
- [0152] 또 다른 실시양태에서, 화학식 Ib의 TOR 키나제 억제제는 R^1 이 치환된 또는 비치환된 아릴이고, R^2 가 알콕시, 아미노, 하이드록시, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 C_{1-8} 알킬인 화학식 Ib의 화합물이다.
- [0153] 또 다른 실시양태에서, 화학식 Ib의 TOR 키나제 억제제는 R^1 이 치환된 또는 비치환된 아릴이고, R^2 가 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴알킬인 화학식 Ib의 화합물이다.
- [0154] 한 실시양태에서, TOR 키나제 억제제는 하기 화학식 Ic의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 포접화합물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체 및 전구약물을 포함한다:
- [0155] [화학식 Ic]



- [0156]
- [0157] 상기 식에서,
- [0158] L은 직접적인 결합, NH 또는 O이고;
- [0159] R^1 은 H, 치환된 또는 비치환된 C_{1-8} 알킬, 치환된 또는 비치환된 C_{2-8} 알케닐, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴알킬이고;
- [0160] R^2 는 H, 치환된 또는 비치환된 C_{1-8} 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴알킬이다.
- [0161] 한 실시양태에서, 화학식 Ic의 TOR 키나제 억제제는 R^1 이 치환된 아릴, 예컨대, 치환된 페닐인 화학식 Ic의 화합물이다.
- [0162] 또 다른 실시양태에서, 화학식 Ic의 TOR 키나제 억제제는 R^1 이 치환된 또는 비치환된 아릴, 예컨대, 치환된 또는 비치환된 페닐, 또는 치환된 또는 비치환된 나프틸인 화학식 Ic의 화합물이다.

[0163] 또 다른 실시양태에서, 화학식 Ic의 TOR 키나제 억제제는 R^1 이 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 예컨대, 치환된 또는 비치환된 퀴놀린, 치환된 또는 비치환된 피리딘, 치환된 또는 비치환된 피리미딘, 치환된 또는 비치환된 인돌, 또는 치환된 또는 비치환된 티오펜인 화학식 Ic의 화합물이다.

[0164] 또 다른 실시양태에서, 화학식 Ic의 TOR 키나제 억제제는 R^1 이 H인 화학식 Ic의 화합물이다.

[0165] 또 다른 실시양태에서, 화학식 Ic의 TOR 키나제 억제제는 R^2 가 치환된 C_{1-8} 알킬인 화학식 Ic의 화합물이다.

[0166] 또 다른 실시양태에서, 화학식 Ic의 TOR 키나제 억제제는 R^2 가 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴알킬로 치환된 메틸 또는 에틸인 화학식 Ic의 화합물이다.

[0167] 또 다른 실시양태에서, 화학식 Ic의 TOR 키나제 억제제는 R^2 가 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴알킬인 화학식 Ic의 화합물이다.

[0168] 또 다른 실시양태에서, 화학식 Ic의 TOR 키나제 억제제는 R^2 가 치환된 또는 비치환된 아릴, 예컨대, 치환된 또는 비치환된 페닐인 화학식 Ic의 화합물이다.

[0169] 또 다른 실시양태에서, 화학식 Ic의 TOR 키나제 억제제는 R^2 가 H인 화학식 Ic의 화합물이다.

[0170] 또 다른 실시양태에서, 화학식 Ic의 TOR 키나제 억제제는 L이 직접적인 결합인 화학식 Ic의 화합물이다.

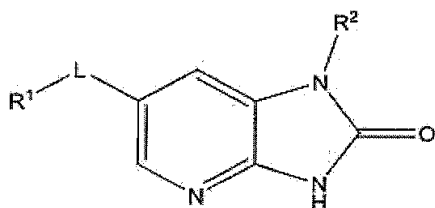
[0171] 또 다른 실시양태에서, 화학식 Ic의 TOR 키나제 억제제는 R^1 이 치환된 또는 비치환된 아릴이고, R^2 가 비치환된 C_{1-8} 알킬인 화학식 Ic의 화합물이다.

[0172] 또 다른 실시양태에서, 화학식 Ic의 TOR 키나제 억제제는 R^1 이 치환된 또는 비치환된 아릴이고, R^2 가 알콕시, 아미노, 하이드록시, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 C_{1-8} 알킬인 화학식 Ic의 화합물이다.

[0173] 또 다른 실시양태에서, 화학식 Ic의 TOR 키나제 억제제는 R^1 이 치환된 또는 비치환된 아릴이고, R^2 가 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴알킬인 화학식 Ic의 화합물이다.

[0174] 한 실시양태에서, TOR 키나제 억제제는 하기 화학식 Id의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 포접화합물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체 및 전구약물을 포함한다:

[0175] [화학식 Id]



[0176]

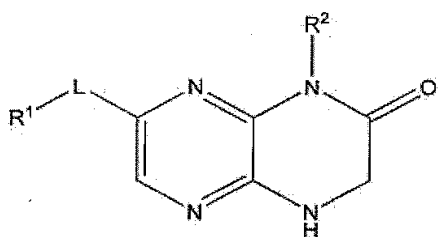
[0177] 상기 식에서,

[0178] L은 직접적인 결합, NH 또는 O이고;

[0179] R^1 은 H, 치환된 또는 비치환된 C_{1-8} 알킬, 치환된 또는 비치환된 C_{2-8} 알케닐, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴알킬이고;

[0180] R^2 는 H, 치환된 또는 비치환된 C_{1-8} 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴알킬이다.

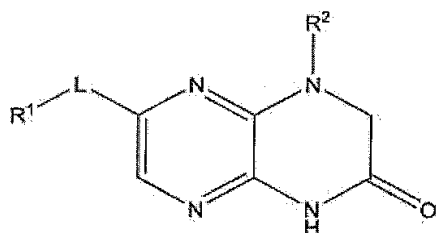
- [0181] 한 실시양태에서, 화학식 Id의 TOR 키나제 억제제는 R^1 이 치환된 아릴, 예컨대, 치환된 페닐인 화학식 Id의 화합물이다.
- [0182] 또 다른 실시양태에서, 화학식 Id의 TOR 키나제 억제제는 R^1 이 치환된 또는 비치환된 아릴, 예컨대, 치환된 또는 비치환된 페닐, 또는 치환된 또는 비치환된 나프틸인 화학식 Id의 화합물이다.
- [0183] 또 다른 실시양태에서, 화학식 Id의 TOR 키나제 억제제는 R^1 이 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 예컨대, 치환된 또는 비치환된 퀴놀린, 치환된 또는 비치환된 피리딘, 치환된 또는 비치환된 피리미딘, 치환된 또는 비치환된 인돌, 또는 치환된 또는 비치환된 티오펜인 화학식 Id의 화합물이다.
- [0184] 또 다른 실시양태에서, 화학식 Id의 TOR 키나제 억제제는 R^1 이 H인 화학식 Id의 화합물이다.
- [0185] 또 다른 실시양태에서, 화학식 Id의 TOR 키나제 억제제는 R^2 가 치환된 C_{1-8} 알킬인 화학식 Id의 화합물이다.
- [0186] 또 다른 실시양태에서, 화학식 Id의 TOR 키나제 억제제는 R^2 가 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴알킬로 치환된 메틸 또는 에틸인 화학식 Id의 화합물이다.
- [0187] 또 다른 실시양태에서, 화학식 Id의 TOR 키나제 억제제는 R^2 가 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴알킬인 화학식 Id의 화합물이다.
- [0188] 또 다른 실시양태에서, 화학식 Id의 TOR 키나제 억제제는 R^2 가 치환된 또는 비치환된 아릴, 예컨대, 치환된 또는 비치환된 페닐인 화학식 Id의 화합물이다.
- [0189] 또 다른 실시양태에서, 화학식 Id의 헤테로아릴 화합물은 R^2 가 H인 화학식 Id의 화합물이다.
- [0190] 또 다른 실시양태에서, 화학식 Id의 TOR 키나제 억제제는 L이 직접적인 결합인 화학식 Id의 화합물이다.
- [0191] 또 다른 실시양태에서, 화학식 Id의 TOR 키나제 억제제는 R^1 이 치환된 또는 비치환된 아릴이고, R^2 가 비치환된 C_{1-8} 알킬인 화학식 Id의 화합물이다.
- [0192] 또 다른 실시양태에서, 화학식 Id의 TOR 키나제 억제제는 R^1 이 치환된 또는 비치환된 아릴이고, R^2 가 알콕시, 아미노, 하이드록시, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 C_{1-8} 알킬인 화학식 Id의 화합물이다.
- [0193] 또 다른 실시양태에서, 화학식 Id의 TOR 키나제 억제제는 R^1 이 치환된 또는 비치환된 아릴이고, R^2 가 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴알킬인 화학식 Id의 화합물이다.
- [0194] 한 실시양태에서, TOR 키나제 억제제는 하기 화학식 Ie의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 포접화합물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체 및 전구약물을 포함한다:
- [0195] [화학식 Ie]



- [0196]
- [0197] 상기 식에서,
- [0198] L은 직접적인 결합, NH 또는 O이고;

- [0199] R^1 은 H, 치환된 또는 비치환된 C_{1-8} 알킬, 치환된 또는 비치환된 C_{2-8} 알케닐, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴알킬이고;
- [0200] R^2 는 H, 치환된 또는 비치환된 C_{1-8} 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴알킬이다.
- [0201] 한 실시양태에서, 화학식 Ie의 TOR 키나제 억제제는 R^1 이 치환된 아릴, 예컨대, 치환된 페닐인 화학식 Ie의 화합물이다.
- [0202] 또 다른 실시양태에서, 화학식 Ie의 TOR 키나제 억제제는 R^1 이 치환된 또는 비치환된 아릴, 예컨대, 치환된 또는 비치환된 페닐, 또는 치환된 또는 비치환된 나프틸인 화학식 Ie의 화합물이다.
- [0203] 또 다른 실시양태에서, 화학식 Ie의 TOR 키나제 억제제는 R^1 이 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 예컨대, 치환된 또는 비치환된 퀴놀린, 치환된 또는 비치환된 피리딘, 치환된 또는 비치환된 피리미딘, 치환된 또는 비치환된 인돌, 또는 치환된 또는 비치환된 티오펜인 화학식 Ie의 화합물이다.
- [0204] 또 다른 실시양태에서, 화학식 Ie의 TOR 키나제 억제제는 R^1 이 H인 화학식 Ie의 화합물이다.
- [0205] 또 다른 실시양태에서, 화학식 Ie의 TOR 키나제 억제제는 R^2 가 치환된 C_{1-8} 알킬인 화학식 Ie의 화합물이다.
- [0206] 또 다른 실시양태에서, 화학식 Ie의 TOR 키나제 억제제는 R^2 가 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴알킬로 치환된 메틸 또는 에틸인 화학식 Ie의 화합물이다.
- [0207] 또 다른 실시양태에서, 화학식 Ie의 TOR 키나제 억제제는 R^2 가 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴알킬인 화학식 Ie의 화합물이다.
- [0208] 또 다른 실시양태에서, 화학식 Ie의 TOR 키나제 억제제는 R^2 가 치환된 또는 비치환된 아릴, 예컨대, 치환된 또는 비치환된 페닐인 화학식 Ie의 화합물이다.
- [0209] 또 다른 실시양태에서, 화학식 Ie의 TOR 키나제 억제제는 R^2 가 H인 화학식 Ie의 화합물이다.
- [0210] 또 다른 실시양태에서, 화학식 Ie의 TOR 키나제 억제제는 L이 직접적인 결합인 화학식 Ie의 화합물이다.
- [0211] 또 다른 실시양태에서, 화학식 Ie의 TOR 키나제 억제제는 R^1 이 치환된 또는 비치환된 아릴이고, R^2 가 비치환된 C_{1-8} 알킬인 화학식 Ie의 화합물이다.
- [0212] 또 다른 실시양태에서, 화학식 Ie의 TOR 키나제 억제제는 R^1 이 치환된 또는 비치환된 아릴이고, R^2 가 알콕시, 아미노, 하이드록시, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 C_{1-8} 알킬인 화학식 Ie의 화합물이다.
- [0213] 또 다른 실시양태에서, 화학식 Ie의 TOR 키나제 억제제는 R^1 이 치환된 또는 비치환된 아릴이고, R^2 가 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴알킬인 화학식 Ie의 화합물이다.
- [0214] 한 실시양태에서, TOR 키나제 억제제는 하기 화학식 If의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 포접화합물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체 및 전구약물을 포함한다:

[0215] [화학식 If]



[0216]

상기 식에서,

[0217]

L은 직접적인 결합, NH 또는 O이고;

[0218]

R¹은 H, 치환된 또는 비치환된 C₁₋₈알킬, 치환된 또는 비치환된 C₂₋₈알케닐, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴알킬이고;

[0219]

R²는 H, 치환된 또는 비치환된 C₁₋₈알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴알킬이다.

[0220]

한 실시양태에서, 화학식 If의 TOR 키나제 억제제는 R¹이 치환된 아릴, 예컨대, 치환된 페닐인 화학식 If의 화합물이다.

[0221]

또 다른 실시양태에서, 화학식 If의 TOR 키나제 억제제는 R¹이 치환된 또는 비치환된 아릴, 예컨대, 치환된 또는 비치환된 페닐, 또는 치환된 또는 비치환된 나프틸인 화학식 If의 화합물이다.

[0222]

또 다른 실시양태에서, 화학식 If의 TOR 키나제 억제제는 R¹이 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 예컨대, 치환된 또는 비치환된 퀴놀린, 치환된 또는 비치환된 피리딘, 치환된 또는 비치환된 피리미딘, 치환된 또는 비치환된 인돌, 또는 치환된 또는 비치환된 티오펜인 화학식 If의 화합물이다.

[0223]

또 다른 실시양태에서, 화학식 If의 TOR 키나제 억제제는 R¹이 H인 화학식 If의 화합물이다.

[0224]

또 다른 실시양태에서, 화학식 If의 TOR 키나제 억제제는 R²가 치환된 C₁₋₈알킬인 화학식 If의 화합물이다.

[0225]

또 다른 실시양태에서, 화학식 If의 TOR 키나제 억제제는 R²가 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴알킬로 치환된 메틸 또는 에틸인 화학식 If의 화합물이다.

[0226]

또 다른 실시양태에서, 화학식 If의 TOR 키나제 억제제는 R²가 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴알킬인 화학식 If의 화합물이다.

[0227]

또 다른 실시양태에서, 화학식 If의 TOR 키나제 억제제는 R²가 치환된 또는 비치환된 아릴, 예컨대, 치환된 또는 비치환된 페닐인 화학식 If의 화합물이다.

[0228]

또 다른 실시양태에서, 화학식 If의 TOR 키나제 억제제는 R²가 H인 화학식 If의 화합물이다.

[0229]

또 다른 실시양태에서, 화학식 If의 TOR 키나제 억제제는 L이 직접적인 결합인 화학식 If의 화합물이다.

[0230]

또 다른 실시양태에서, 화학식 If의 TOR 키나제 억제제는 R¹이 치환된 또는 비치환된 아릴이고, R²가 비치환된 C₁₋₈알킬인 화학식 If의 화합물이다.

[0231]

또 다른 실시양태에서, 화학식 If의 TOR 키나제 억제제는 R¹이 치환된 또는 비치환된 아릴이고, R²가 알콕시, 아미노, 하이드록시, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 C₁₋₈알킬인

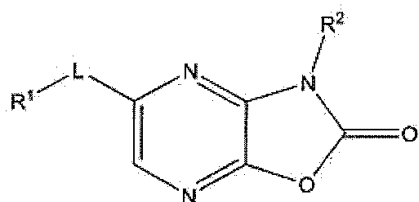
[0232]

화학식 If의 화합물이다.

[0233] 또 다른 실시양태에서, 화학식 If의 TOR 키나제 억제제는 R^1 이 치환된 또는 비치환된 아릴이고, R^2 가 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴알킬인 화학식 If의 화합물이다.

[0234] 한 실시양태에서, TOR 키나제 억제제는 하기 화학식 Ig의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 포접화합물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체 및 전구약물을 포함한다:

[0235] [화학식 Ig]



[0236]

[0237] 상기 식에서,

[0238] L은 직접적인 결합, NH 또는 O이고;

[0239] R^1 은 H, 치환된 또는 비치환된 C_{1-8} 알킬, 치환된 또는 비치환된 C_{2-8} 알케닐, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴알킬이고;

[0240] R^2 는 H, 치환된 또는 비치환된 C_{1-8} 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴알킬이다.

[0241] 한 실시양태에서, 화학식 Ig의 TOR 키나제 억제제는 R^1 이 치환된 아릴, 예컨대, 치환된 페닐인 화학식 Ig의 화합물이다.

[0242] 또 다른 실시양태에서, 화학식 Ig의 TOR 키나제 억제제는 R^1 이 치환된 또는 비치환된 아릴, 예컨대, 치환된 또는 비치환된 페닐, 또는 치환된 또는 비치환된 나프틸인 화학식 Ig의 화합물이다.

[0243] 또 다른 실시양태에서, 화학식 Ig의 TOR 키나제 억제제는 R^1 이 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 예컨대, 치환된 또는 비치환된 퀴놀린, 치환된 또는 비치환된 피리딘, 치환된 또는 비치환된 피리미딘, 치환된 또는 비치환된 인돌, 또는 치환된 또는 비치환된 티오펜인 화학식 Ig의 화합물이다.

[0244] 또 다른 실시양태에서, 화학식 Ig의 TOR 키나제 억제제는 R^1 이 H인 화학식 Ig의 화합물이다.

[0245] 또 다른 실시양태에서, 화학식 Ig의 TOR 키나제 억제제는 R^2 가 치환된 C_{1-8} 알킬인 화학식 Ig의 화합물이다.

[0246] 또 다른 실시양태에서, 화학식 Ig의 TOR 키나제 억제제는 R^2 가 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴알킬로 치환된 메틸 또는 에틸인 화학식 Ig의 화합물이다.

[0247] 또 다른 실시양태에서, 화학식 Ig의 TOR 키나제 억제제는 R^2 가 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴알킬인 화학식 Ig의 화합물이다.

[0248] 또 다른 실시양태에서, 화학식 Ig의 TOR 키나제 억제제는 R^2 가 치환된 또는 비치환된 아릴, 예컨대, 치환된 또는 비치환된 페닐인 화학식 Ig의 화합물이다.

[0249] 또 다른 실시양태에서, 화학식 Ig의 TOR 키나제 억제제는 R^2 가 H인 화학식 Ig의 화합물이다.

[0250] 또 다른 실시양태에서, 화학식 Ig의 TOR 키나제 억제제는 L이 직접적인 결합인 화학식 Ig의 화합물이다.

- [0251] 또 다른 실시양태에서, 화학식 Ig의 TOR 키나제 억제제는 R^1 이 치환된 또는 비치환된 아릴이고, R^2 가 비치환된 C_{1-8} 알킬인 화학식 Ig의 화합물이다.
- [0252] 또 다른 실시양태에서, 화학식 Ig의 TOR 키나제 억제제는 R^1 이 치환된 또는 비치환된 아릴이고, R^2 가 알콕시, 아미노, 하이드록시, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 C_{1-8} 알킬인 화학식 Ig의 화합물이다.
- [0253] 또 다른 실시양태에서, 화학식 Ig의 TOR 키나제 억제제는 R^1 이 치환된 또는 비치환된 아릴이고, R^2 가 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴알킬인 화학식 Ig의 화합물이다.
- [0254] 화학식 I의 대표적인 TOR 키나제 억제제는 하기 화합물들, 및 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 포접화합물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체 및 전구약물을 포함한다:
- [0255] (S)-1-(1-하이드록시-3-메틸부탄-2-일)-6-페닐-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0256] 1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-6-(3,4,5-트라이메톡시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0257] (R)-6-(나프탈렌-1-일)-1-(1-페닐에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0258] 1-(3-메톡시벤질)-6-(4-(메틸설포닐)페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0259] (S)-1-(1-페닐에틸)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0260] 6-(4-하이드록시페닐)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0261] (S)-6-(나프탈렌-1-일)-1-(1-페닐에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0262] (S)-1-(1-하이드록시-3-메틸부탄-2-일)-6-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0263] (R)-1-(1-하이드록시-3-메틸부탄-2-일)-6-페닐-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0264] (R)-1-(1-페닐에틸)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0265] (S)-1-(1-하이드록시-3-메틸부탄-2-일)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0266] (R)-1-(1-하이드록시-3-메틸부탄-2-일)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0267] (R)-1-(1-하이드록시-3-메틸부탄-2-일)-6-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0268] 1-벤질-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0269] 1-(4-메톡시벤질)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0270] (R)-1-(1-페닐에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0271] (S)-1-(1-페닐에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0272] 1-이소프로필-6-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0273] 1-사이클로헥실-6-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0274] 5-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0275] 1-이소부틸-6-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0276] 1-(2-하이드록시에틸)-6-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0277] 6-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0278] (R)-1-(1-페닐에틸)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온;
- [0279] (S)-1-(1-페닐에틸)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온;
- [0280] 3-(1-페닐에틸)-5-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2(3H)-온;
- [0281] (R)-3-(1-페닐에틸)-5-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2(3H)-온;

- [0282] (R)-6-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-1-(3-메틸부탄-2-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0283] (S)-6-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-1-(테트라하이드로퓨란-3-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0284] (S)-6-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-1-(3-메틸부탄-2-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0285] 1-사이클로펜틸-6-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0286] (R)-6-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-1-(테트라하이드로퓨란-3-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0287] 1-(사이클로프로필메틸)-6-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0288] 1-(사이클로펜틸메틸)-6-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0289] 1-(사이클로헥실메틸)-6-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0290] 6-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-1-네오펜틸-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0291] 1-이소프로필-6-(3-이소프로필페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0292] 1-이소프로필-6-(2-메톡시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0293] (S)-3-(1-하이드록시-3-메틸부탄-2-일)-5-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2(3H)-온;
- [0294] (R)-1-(2-하이드록시-1-페닐에틸)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0295] (S)-1-(2-하이드록시-1-페닐에틸)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0296] 1-(1-페닐에틸)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0297] 1-벤즈하이드릴-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0298] (S)-1-(1-페닐프로필)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0299] (R)-1-(1-페닐프로필)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0300] 6-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-1-(테트라하이드로-2H-피란-3-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0301] 1-(3-메톡시벤질)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0302] (R)-1-메틸-3-(1-페닐에틸)-5-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0303] (S)-1-메틸-3-(1-페닐에틸)-5-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0304] 1-(사이클로펜틸메틸)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0305] 1-(1-(2-플루오로페닐)에틸)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0306] 1-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0307] 1-사이클로펜틸-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0308] 1-(1-(3-플루오로페닐)에틸)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0309] 1-(1-(3-메톡시페닐)에틸)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0310] 1-(1-(4-메톡시페닐)에틸)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0311] 6-(퀴놀린-5-일)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0312] 6-(퀴놀린-5-일)-1-(테트라하이드로-2H-피란-3-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0313] 1-((1s,4s)-4-하이드록시사이클로헥실)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0314] 1-((1r,4r)-4-하이드록시사이클로헥실)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0315] 6-(이소퀴놀린-5-일)-1-(1-페닐에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0316] (R)-1-(1-페닐에틸)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2(3H)-온;
- [0317] 1-(1-페닐에틸)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2(3H)-온;

- [0318] 1-이소프로필-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0319] 1-(1-(4-클로로페닐)에틸)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0320] 1-(1-(4-(메틸설포닐)페닐)에틸)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0321] 1-(1-(피리딘-4-일)에틸)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0322] 5-메틸-1-((S)-1-페닐에틸)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0323] 5-메틸-1-((R)-1-페닐에틸)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0324] 1-(1-페닐에틸)-6-(퀴놀린-4-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0325] 6-(3-플루오로페닐)-1-(1-페닐에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0326] 6-(2-플루오로페닐)-1-(1-페닐에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0327] 1-(1-페닐에틸)-6-(퀴놀린-6-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0328] 1-(피페리딘-4-일메틸)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0329] 1-(1-(피리딘-2-일)에틸)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0330] 1-(1-(피리딘-3-일)에틸)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0331] 1-((1s,4s)-4-(하이드록시메틸)사이클로헥실)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0332] N-(4-(2-옥소-3-(1-페닐에틸)-2,3-다이하이드로-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-일)페닐)메탄설폰아미드;
- [0333] 6-(3-(메틸설포닐)페닐)-1-(1-페닐에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0334] 6-(3-아미노페닐)-1-(1-페닐에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0335] 6-(3-(다이메틸아미노)페닐)-1-(1-페닐에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0336] 1-페닐-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0337] 1-(1-페닐에틸)-6-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0338] N-(3-(2-옥소-3-(1-페닐에틸)-2,3-다이하이드로-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-일)페닐)메탄설폰아미드;
- [0339] 6-(4-(메틸설포닐)페닐)-1-(1-페닐에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0340] 3-(1-페닐에틸)-5-(퀴놀린-5-일)옥사졸로[5,4-b]피라진-2(3H)-온;
- [0341] 1-(사이클로펜틸메틸)-6-(4-하이드록시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온
- [0342] 6-(4-하이드록시페닐)-1-이소프로필-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0343] 6-(4-하이드록시페닐)-1-이소부틸-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0344] 6-(4-하이드록시페닐)-1-((테트라하이드로-2H-피란-3-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0345] 1-(사이클로헥실메틸)-6-(4-하이드록시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0346] 5-(3-하이드록시페닐)-3-(2-메톡시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2(3H)-온;
- [0347] 4-(3-(3-메톡시벤질)-2-옥소-2,3-다이하이드로옥사졸로[5,4-b]피라진-5-일)-N-메틸벤즈아미드;
- [0348] 1-사이클로펜틸-6-(4-하이드록시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0349] 1-사이클로헥실-6-(4-하이드록시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0350] 4-(3-(사이클로헥실메틸)-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-일)벤즈아미드;
- [0351] 메틸 4-(3-(사이클로헥실메틸)-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-일)벤조에이트;
- [0352] 1-(사이클로헥실메틸)-6-(피리딘-4-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0353] 4-(3-(사이클로헥실메틸)-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-일)-N-메틸벤즈아미드;

- [0354] 1-(사이클로헥실메틸)-6-(4-(하이드록시메틸)페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0355] 1-(사이클로헥실메틸)-6-(피리딘-3-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0356] 3-(사이클로헥실메틸)-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-일)벤조니트릴;
- [0357] 1-(사이클로헥실메틸)-6-(1H-인돌-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0358] 4-(3-(사이클로헥실메틸)-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-일)-N-이소프로필벤즈아미드;
- [0359] 1-(2-하이드록시에틸)-6-(4-하이드록시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0360] 1-(사이클로헥실메틸)-6-(1H-인돌-6-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0361] 3-(3-(사이클로헥실메틸)-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-일)벤즈아미드;
- [0362] 6-(4-(아미노메틸)페닐)-1-(사이클로헥실메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0363] 6-(4-하이드록시페닐)-1-((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;;
- [0364] 4-(3-(사이클로헥실메틸)-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-일)벤조니트릴;
- [0365] 1-((1s,4s)-4-하이드록시사이클로헥실)-6-(4-하이드록시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0366] 1-(사이클로헥실메틸)-6-(피리딘-2-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0367] 4-(3-(사이클로헥실메틸)-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-일)-N-에틸벤즈아미드;
- [0368] 1-(사이클로헥실메틸)-6-(4-(2-하이드록시프로판-2-일)페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0369] 1-(사이클로헥실메틸)-6-(4-하이드록시-2-메틸페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0370] 4-(3-(사이클로헥실메틸)-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-일)벤조산;
- [0371] 6-(4-하이드록시페닐)-1-(2-메톡시에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0372] 6-(4-하이드록시페닐)-1-(3-메톡시프로필)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0373] 6-(4-하이드록시페닐)-4-(3-메톡시벤질)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0374] 6-(4-하이드록시페닐)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0375] 6-(4-하이드록시페닐)-1-펜에틸-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0376] 1-((1r,4r)-4-하이드록시사이클로헥실)-6-(4-하이드록시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0377] 6-(4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(사이클로헥실메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0378] 1-(사이클로헥실메틸)-6-페닐-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0379] 1-(사이클로헥실메틸)-6-(1H-피라졸-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0380] 1-(사이클로헥실메틸)-6-(1H-피라졸-4-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0381] 1-(사이클로헥실메틸)-6-(1-옥소이소인돌린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0382] 6-(3-(1H-테트라졸-5-일)페닐)-1-(사이클로헥실메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0383] 1-(사이클로헥실메틸)-6-(2-옥소인돌린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0384] 1-(사이클로헥실메틸)-6-(1H-인다졸-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0385] 1-(사이클로헥실메틸)-6-(6-메톡시피리딘-3-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0386] 6-(4-하이드록시페닐)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0387] 6-(4-하이드록시페닐)-1-(피페리딘-4-일메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0388] 1-(((1r,4r)-4-아미노사이클로헥실)메틸)-6-(4-하이드록시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0389] 1-(사이클로헥실메틸)-6-(6-하이드록시피리딘-3-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;

- [0390] 1-(사이클로헥실메틸)-6-(2-메톡시피리딘-4-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0391] 4-(3-((1r,4r)-4-하이드록시사이클로헥실)-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-일)벤즈아미드;
- [0392] 2-(4-(3-(사이클로헥실메틸)-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-일)페닐)아세트산;
- [0393] 2-(4-(3-(사이클로헥실메틸)-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-일)페닐)아세트아미드;
- [0394] 1-(사이클로헥실메틸)-6-(2-옥소인돌린-6-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0395] 4-(3-(사이클로헥실메틸)-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-일)-3-메틸벤조산;
- [0396] N-메틸-4-(2-옥소-3-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-2,3-다이하이드로-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-일)벤즈아미드;
- [0397] 4-(2-옥소-3-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-2,3-다이하이드로-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-일)벤즈아미드;
- [0398] 7-(4-하이드록시페닐)-1-(3-메톡시벤질)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0399] 6-(4-(2-하이드록시프로판-2-일)페닐)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0400] 6-(1H-인돌-5-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0401] 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;
- [0402] 6-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-1-(사이클로헥실메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0403] 4-(2-옥소-3-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-2,3-다이하이드로-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-일)벤즈아미드;
- [0404] 6-(3-(2H-1,2,3-트리아아졸-4-일)페닐)-1-(사이클로헥실메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0405] 6-(4-(1H-이미다졸-1-일)페닐)-1-(사이클로헥실메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0406] 6-(4-(1H-1,2,4-트리아아졸-3-일)페닐)-1-((1r,4r)-4-하이드록시사이클로헥실)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0407] 6-(4-(2H-테트라졸-5-일)페닐)-1-(사이클로헥실메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0408] 1-(사이클로헥실메틸)-6-(2-하이드록시피리딘-4-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0409] 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;
- [0410] 6-(4-(1H-이미다졸-2-일)페닐)-1-(사이클로헥실메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0411] 6-(4-(1H-1,2,3-트리아아졸-1-일)페닐)-1-(사이클로헥실메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0412] 6-(4-(2-하이드록시프로판-2-일)페닐)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0413] 1-(사이클로헥실메틸)-6-(4-(5-메틸-1H-1,2,4-트리아아졸-3-일)페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0414] 6-(4-(1H-피라졸-3-일)페닐)-1-(사이클로헥실메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0415] 6-(4-(1H-피라졸-4-일)페닐)-1-(사이클로헥실메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0416] 6-(4-(5-(아미노메틸)-1H-1,2,4-트리아아졸-3-일)페닐)-1-(사이클로헥실메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온 하이드로클로라이드;
- [0417] 1-(사이클로헥실메틸)-6-(4-(5-(트라이플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아아졸-3-일)페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;

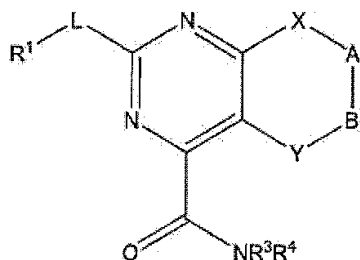
- [0418] 6-(4-하이드록시페닐)-1-((1r,4r)-4-메톡시사이클로헥실)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0419] 6-(4-하이드록시페닐)-1-((테트라하이드로푸란-2-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0420] 6-(3-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(사이클로헥실메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0421] 1-((1r,4r)-4-(하이드록시메틸)사이클로헥실)-6-(4-하이드록시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0422] 6-(4-하이드록시페닐)-1-((1s,4s)-4-메톡시사이클로헥실)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0423] 6-(4-하이드록시페닐)-1-((1r,4r)-4-(메톡시메틸)사이클로헥실)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0424] 6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0425] 1-(((1r,4r)-4-하이드록시사이클로헥실)메틸)-6-(4-하이드록시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0426] 6-(4-하이드록시페닐)-1-((테트라하이드로푸란-3-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0427] 1-(((1s,4s)-4-하이드록시사이클로헥실)메틸)-6-(4-하이드록시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0428] 6-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온 하이드로클로라이드;
- [0429] 6-(4-(5-(모르폴리노메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0430] 6-(4-하이드록시페닐)-1-(3-(2-옥소피롤리딘-1-일)프로필)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0431] 6-(4-하이드록시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온 하이드로클로라이드;
- [0432] 1-(사이클로헥실메틸)-6-(4-(옥사졸-5-일)페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0433] 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;
- [0434] 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;
- [0435] 1-((1s,4s)-4-(하이드록시메틸)사이클로헥실)-6-(4-하이드록시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0436] 6-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0437] 6-(1H-피라졸-4-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0438] 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;
- [0439] 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;
- [0440] 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;
- [0441] 4-(2-메톡시-1-(2-모르폴리노에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-6-일)벤즈아미드 하이드로클로라이드;
- [0442] 4-(1-((1s,4s)-4-하이드록시사이클로헥실)-2-메톡시-1H-이미다조[4,5-b]피라진-6-일)벤즈아미드;
- [0443] 6-(4-하이드록시페닐)-1-((1s,4s)-4-(메톡시메틸)사이클로헥실)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0444] 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;
- [0445] 1-(2-(2,2-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-6-(4-하이드록시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0446] 6-(4-(1H-피라졸-1-일)페닐)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;

- [0447] 6-(4-(4H-1,2,4-트리아아졸-3-일)페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0448] 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;
- [0449] 6-(4-(1H-이미다졸-2-일)페닐)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온 하이드로클로라이드;
- [0450] 6-(4-(5-(하이드록시메틸)-1H-1,2,4-트리아아졸-3-일)페닐)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0451] 6-(4-(1H-이미다졸-5-일)페닐)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온 하이드로클로라이드;
- [0452] 6-(4-하이드록시페닐)-1-((5-옥소피롤리딘-2-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0453] 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;
- [0454] 6-(4-(1H-1,2,4-트리아아졸-5-일)페닐)-1-(((1s,4s)-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0455] 6-(4-(1H-1,2,4-트리아아졸-5-일)페닐)-1-(((1r,4r)-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0456] 6-(6-(1H-1,2,4-트리아아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0457] 6-(4-(1H-1,2,4-트리아아졸-3-일)페닐)-1-(2-(2-옥소피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0458] 6-(4-(5-((다이메틸아미노)메틸)-1H-1,2,4-트리아아졸-3-일)페닐)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0459] 6-(4-하이드록시페닐)-1-(피롤리딘-2-일메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온 하이드로클로라이드;
- [0460] 6-(2-아미노벤즈이미다졸-5-일)-1-(사이클로헥실메틸)-4-이미다졸리노[4,5-b]피라진-2-온 다이하이드로클로라이드;
- [0461] 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;
- [0462] 6-(4-하이드록시페닐)-1-(피페리딘-3-일메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0463] 6-(4-(4H-1,2,4-트리아아졸-3-일)페닐)-1-(2-(피페리딘-1-일)에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온 하이드로클로라이드;
- [0464] 1-(사이클로헥실메틸)-6-(2-(메틸아미노)피리미딘-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0465] 6-(3-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아아졸-3-일)페닐)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0466] 1-(사이클로헥실메틸)-6-(2-(2-메톡시에틸아미노)피리미딘-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0467] 6-(4-(5-((메틸아미노)메틸)-1H-1,2,4-트리아아졸-3-일)페닐)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0468] 6-(4-(5-옥소피롤리딘-2-일)페닐)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0469] 6-(4-(5-메틸-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;
- [0470] 6-(4-(1H-이미다졸-2-일)페닐)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;

- [0471] 6-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(2-메틸-2-모르폴리노프로필)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0472] 6-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(1-모르폴리노프로판-2-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0473] 6-(4-(피롤리딘-2-일)페닐)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0474] 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;
- [0475] 6-(5-(하이드록시메틸)티오펜-2-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0476] (1r,4r)-4-(6-(4-하이드록시페닐)-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-이미다조[4,5-b]피라진-1-일)사이클로헥산카복스아미드;
- [0477] (1s,4s)-4-(6-(4-하이드록시페닐)-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-이미다조[4,5-b]피라진-1-일)사이클로헥산카복스아미드;
- [0478] 6-(4-(5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0479] 6-(4-(5-옥소피롤리딘-3-일)페닐)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0480] 6-(4-(피롤리딘-3-일)페닐)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0481] 6-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0482] 6-(3-(하이드록시메틸)티오펜-2-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0483] 6-(5-(2-하이드록시에틸)티오펜-2-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0484] 1-(사이클로헥실메틸)-6-(피리미딘-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0485] 6-(6-플루오로피리딘-3-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0486] 6-(6-아미노피리딘-3-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0487] 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;
- [0488] 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;
- [0489] 6-(6-(메틸아미노)피리딘-3-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0490] 6-(2-아미노피리미딘-5-일)-1-(사이클로헥실메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0491] 6-(4-(2-하이드록시프로판-2-일)페닐)-1-(((1r,4r)-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0492] 6-(4-하이드록시페닐)-1-((1-메틸피페리딘-3-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0493] 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;
- [0494] 1-(사이클로헥실메틸)-6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0495] 6-(4-(하이드록시메틸)티오펜-2-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0496] 6-(1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-1-(((1r,4r)-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0497] 6-(4-(4,5-다이메틸-1H-이미다졸-2-일)페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;

- [0498] 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;
- [0499] 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;
- [0500] 6-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(2-모르폴리노-2-옥소에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0501] 6-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-3-(사이클로헥실메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0502] 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;
- [0503] (R)-6-(4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(1-페닐에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0504] (S)-6-(4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(1-페닐에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0505] (1r,4r)-4-(6-(4-(2-하이드록시프로판-2-일)페닐)-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-이미다조[4,5-b]피라진-1-일)사이클로헥산카복스아미드;
- [0506] 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;
- [0507] 6-(4-(1H-이미다졸-2-일)페닐)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0508] 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;
- [0509] 6-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0510] 6-(2-아미노피리미딘-5-일)-1-(사이클로헥실메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0511] 6-(4-하이드록시페닐)-1-((1-메틸피페리딘-2-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온 하이드로클로라이드;
- [0512] 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;
- [0513] 1-(사이클로헥실메틸)-6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0514] 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;
- [0515] 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;
- [0516] 6-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(2-모르폴리노-2-옥소에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0517] (R)-6-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-3-(사이클로헥실메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0518] (R)-6-(4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(1-페닐에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0519] (S)-6-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(1-페닐에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0520] (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
- [0521] 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.
- [0522] 한 실시양태에서, TOR 키나제 억제제는 하기 화학식 II의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 포접화합물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체 및 전구약물을 포함한다:

[0523] [화학식 II]



[0524]

[0525] 상기 식에서,

[0526] R^1 은 치환된 또는 비치환된 C_{1-8} 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴알킬이고;

[0527] $-X-A-B-Y-$ 는 함께 $-N(R^2)CH_2C(O)NH-$, $-N(R^2)C(O)CH_2NH-$, $-N(R^2)C(O)NH-$, $-N(R^2)C=N-$ 또는 $-C(R^2)=CHNH-$ 를 형성하고;

[0528] L 은 직접적인 결합, NH 또는 O 이고;

[0529] R^2 는 치환된 또는 비치환된 C_{1-8} 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴알킬이고;

[0530] R^3 및 R^4 는 독립적으로 H 또는 C_{1-8} 알킬이다.

[0531] 한 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제제는 $-X-A-B-Y-$ 가 함께 $-N(R^2)CH_2C(O)NH-$ 를 형성하는 화학식 II의 화합물이다.

[0532] 또 다른 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제제는 $-X-A-B-Y-$ 가 함께 $-N(R^2)C(O)CH_2NH-$ 를 형성하는 화학식 II의 화합물이다.

[0533] 또 다른 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제제는 $-X-A-B-Y-$ 가 함께 $-N(R^2)C(O)NH-$ 를 형성하는 화학식 II의 화합물이다.

[0534] 또 다른 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제제는 $-X-A-B-Y-$ 가 함께 $-N(R^2)C=N-$ 를 형성하는 화학식 II의 화합물이다.

[0535] 또 다른 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제제는 $-X-A-B-Y-$ 가 함께 $-C(R^2)=CHNH-$ 를 형성하는 화학식 II의 화합물이다.

[0536] 또 다른 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제제는 L 이 직접적인 결합인 화학식 II의 화합물이다.

[0537] 또 다른 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제제는 R^1 이 치환된 아릴, 예컨대, 치환된 페닐인 화학식 II의 화합물이다.

[0538] 또 다른 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제제는 R^1 이 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 예컨대, 치환된 또는 비치환된 피리딘, 치환된 또는 비치환된 인돌, 또는 치환된 또는 비치환된 퀴놀린인 화학식 II의 화합물이다.

[0539] 또 다른 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제제는 R^1 이 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 예컨대, 치환된 또는 비치환된 사이클로펜틸인 화학식 II의 화합물이다.

[0540] 또 다른 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제제는 $-X-A-B-Y-$ 가 함께 $-N(R^2)C(O)NH-$ 를 형성하고, R^1 이 치

환된 아릴, 예컨대, 페닐인 화학식 II의 화합물이다.

- [0541] 또 다른 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제제는 -X-A-B-Y가 함께 $-N(R^2)C(O)NH-$ 를 형성하고, R^1 이 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 예컨대, 치환된 또는 비치환된 피리딘, 치환된 또는 비치환된 인돌, 또는 치환된 또는 비치환된 퀴놀린인 화학식 II의 화합물이다.
- [0542] 또 다른 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제제는 -X-A-B-Y가 함께 $-N(R^2)C(O)NH-$ 를 형성하고, R^1 이 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 예컨대, 치환된 또는 비치환된 사이클로펜틸인 화학식 II의 화합물이다.
- [0543] 또 다른 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제제는 R^2 가 치환된 C_{1-8} 알킬, 예컨대, $-CH_2C_6H_5$ 인 화학식 II의 화합물이다.
- [0544] 또 다른 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제제는 R^2 가 비치환된 C_{1-8} 알킬, 예컨대, 비치환된 메틸인 화학식 II의 화합물이다.
- [0545] 또 다른 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제제는 R^2 가 치환된 또는 비치환된 아릴, 예컨대, 치환된 또는 비치환된 페닐인 화학식 II의 화합물이다.
- [0546] 또 다른 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제제는 R^2 가 치환된 아릴, 예컨대, 할로, 할로알킬 또는 알콕시로 치환된 페닐인 화학식 II의 화합물이다.
- [0547] 또 다른 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제제는 R^2 가 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 예컨대, 치환된 또는 비치환된 사이클로헥실, 또는 치환된 또는 비치환된 사이클로헵틸인 화학식 II의 화합물이다.
- [0548] 또 다른 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제제는 R^2 가 치환된 헤테로사이클릴알킬, 예컨대, 치환된 피페리딘인 화학식 II의 화합물이다.
- [0549] 또 다른 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제제는 R^3 및 R^4 가 H인 화학식 II의 화합물이다.
- [0550] 또 다른 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제제는 -X-A-B-Y가 함께 $-N(R^2)C(O)NH-$ 를 형성하고, R^2 가 비치환된 아릴, 예컨대, 비치환된 페닐인 화학식 II의 화합물이다.
- [0551] 또 다른 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제제는 -X-A-B-Y가 함께 $-N(R^2)C(O)NH-$ 를 형성하고, R^1 이 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 예컨대, 치환된 또는 비치환된 피리딘이고, R^2 가 치환된 또는 비치환된 아릴, 예컨대, 치환된 또는 비치환된 페닐인 화학식 II의 화합물이다.
- [0552] 또 다른 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제제는 -X-A-B-Y가 함께 $-N(R^2)C(O)NH-$ 를 형성하고, R^1 이 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 예컨대, 치환된 또는 비치환된 피리딘이고, R^2 가 치환된 또는 비치환된 아릴, 예컨대, 치환된 또는 비치환된 페닐이고, R^3 및 R^4 가 H인 화학식 II의 화합물이다.
- [0553] 또 다른 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제제는 -X-A-B-Y가 함께 $-N(R^2)C(O)NH-$ 를 형성하고, L이 직접적인 결합이고, R^1 이 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 예컨대, 치환된 또는 비치환된 피리딘이고, R^2 가 치환된 또는 비치환된 아릴, 예컨대, 치환된 또는 비치환된 페닐이고, R^3 및 R^4 가 H인 화학식 II의 화합물이다.
- [0554] 또 다른 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제제는 -X-A-B-Y가 함께 $-N(R^2)C(O)NH-$ 를 형성하고, R^1 이 치환된 또는 비치환된 아릴, 예컨대, 치환된 또는 비치환된 페닐이고, R^2 가 치환된 또는 비치환된 아릴, 예컨대, 치환된 또는 비치환된 페닐인 화학식 II의 화합물이다.
- [0555] 또 다른 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제제는 -X-A-B-Y가 함께 $-N(R^2)C(O)NH-$ 를 형성하고, R^1 이 치환된 또는 비치환된 아릴, 예컨대, 치환된 또는 비치환된 페닐이고, R^2 가 치환된 또는 비치환된 아릴, 예컨대,

치환된 또는 비치환된 페닐이고, R^3 및 R^4 가 H인 화학식 II의 화합물이다.

[0556] 또 다른 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제제는 -X-A-B-Y가 함께 $-N(R^2)C(O)NH-$ 를 형성하고, L이 직접적인 결합이고, R^1 이 치환된 또는 비치환된 아릴, 예컨대, 치환된 또는 비치환된 페닐이고, R^2 가 치환된 또는 비치환된 아릴, 예컨대, 치환된 또는 비치환된 페닐이고, R^3 및 R^4 가 H인 화학식 II의 화합물이다.

[0557] 또 다른 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제제는 -X-A-B-Y가 함께 $-N(R^2)C(O)NH-$ 를 형성하고, R^1 이 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고, L이 직접적인 결합이고, R^2 가 치환된 또는 비치환된 C_{1-8} 알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬인 화학식 II의 화합물이다.

[0558] 또 다른 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제제는 -X-A-B-Y가 함께 $-N(R^2)C(O)NH-$ 를 형성하고, R^1 이 치환된 또는 비치환된 아릴이고, L이 직접적인 결합이고, R^2 가 치환된 또는 비치환된 C_{1-8} 알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬인 화학식 II의 화합물이다.

[0559] 또 다른 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제제는 8,9-다이하이드로-8-옥소-9-페닐-2-(3-피리디닐)-7H-푸린-6-카복사미드, 8,9-다이하이드로-8-옥소-9-페닐-2-(3-피리디닐)-7H-푸린-6-카복사미드, 8,9-다이하이드로-8-옥소-9-페닐-2-(3-피리디닐)-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, 2-메틸-8-옥소-9-페닐-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복사미드, 9-벤질-9H-푸린-2,6-다이카복사미드, 9-[2,3-비스[(벤조일옥시)메틸]사이클로부틸]-2-메틸-9H-푸린-6-카복사미드, 9-벤질-2-메틸-9H-푸린-6-카복사미드, 9-(2-하이드록시에틸)-2-메틸-9H-푸린-6-카복사미드, 9-(2-하이드록시에틸)-2-(트라이플루오로메틸)-9H-푸린-6-카복사미드, 9-(2-하이드록시에틸)-2-(프로프-1-에닐)-9H-푸린-6-카복사미드, 9-(2-하이드록시에틸)-2-페닐-9H-푸린-6-카복사미드, 9-(3-하이드록시프로필)-2-메틸-9H-푸린-6-카복사미드, 9-(3-하이드록시프로필)-2-(트라이플루오로메틸)-9H-푸린-6-카복사미드, 2-메틸-9-페닐메틸-9H-푸린-6-카복사미드 또는 2-메틸-9-β-D-리보푸라노실-9H-푸린-6-카복사미드를 포함하지 않는다.

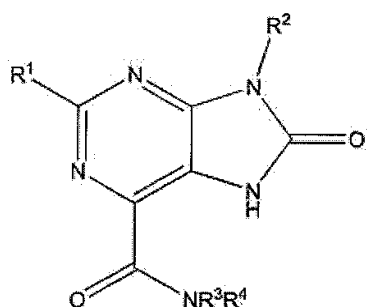
[0560] 또 다른 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제제는 R^2 가 치환된 퓨라노사이드인 화합물을 포함하지 않는다.

[0561] 또 다른 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제제는 R^2 가 치환된 또는 비치환된 퓨라노사이드인 화합물을 포함하지 않는다.

[0562] 또 다른 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제제는 (2'R)-2'-데옥시-2'-플루오로-2'-C-메틸 뉴클레오사이드를 포함하지 않는다.

[0563] 한 실시양태에서, TOR 키나제 억제제는 하기 화학식 IIa의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 포접화합물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체 및 전구약물을 포함한다:

[0564] [화학식 IIa]



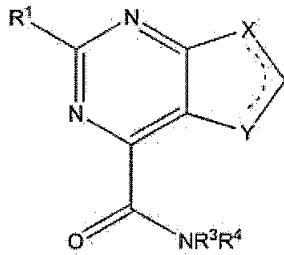
[0565]

[0566] 상기 식에서,

- [0567] R^1 은 치환된 또는 비치환된 C_{1-8} 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴알킬이고;
- [0568] R^2 는 치환된 또는 비치환된 C_{1-8} 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴알킬이고;
- [0569] R^3 및 R^4 는 독립적으로 H 또는 C_{1-8} 알킬이다.
- [0570] 한 실시양태에서, 화학식 IIa의 TOR 키나제 억제제는 R^1 이 치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 예컨대, 치환된 페닐인 화학식 IIa의 화합물이다.
- [0571] 또 다른 실시양태에서, 화학식 IIa의 TOR 키나제 억제제는 R^1 이 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 예컨대, 치환된 또는 비치환된 피리딘, 치환된 또는 비치환된 인돌, 또는 치환된 또는 비치환된 퀴놀린인 화학식 IIa의 화합물이다.
- [0572] 또 다른 실시양태에서, 화학식 IIa의 TOR 키나제 억제제는 R^1 이 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 예컨대, 치환된 또는 비치환된 사이클로펜틸인 화학식 IIa의 화합물이다.
- [0573] 또 다른 실시양태에서, 화학식 IIa의 TOR 키나제 억제제는 R^2 가 치환된 C_{1-8} 알킬, 예컨대, $-CH_2C_6H_5$ 인 화학식 IIa의 화합물이다.
- [0574] 또 다른 실시양태에서, 화학식 IIa의 TOR 키나제 억제제는 R^2 가 비치환된 C_{1-8} 알킬, 예컨대, 비치환된 메틸인 화학식 IIa의 화합물이다.
- [0575] 또 다른 실시양태에서, 화학식 IIa의 TOR 키나제 억제제는 R^2 가 치환된 또는 비치환된 아릴, 예컨대, 치환된 또는 비치환된 페닐인 화학식 IIa의 화합물이다.
- [0576] 또 다른 실시양태에서, 화학식 IIa의 TOR 키나제 억제제는 R^2 가 치환된 아릴, 예컨대, 할로, 할로알킬 또는 알콕시로 치환된 페닐인 화학식 IIa의 화합물이다.
- [0577] 또 다른 실시양태에서, 화학식 IIa의 TOR 키나제 억제제는 R^2 가 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 예컨대, 치환된 또는 비치환된 사이클로헥실, 또는 치환된 또는 비치환된 사이클로헵틸인 화학식 IIa의 화합물이다.
- [0578] 또 다른 실시양태에서, 화학식 IIa의 TOR 키나제 억제제는 R^2 가 치환된 헤테로사이클릴알킬, 예컨대, 치환된 피페리딘인 화학식 IIa의 화합물이다.
- [0579] 또 다른 실시양태에서, 화학식 IIa의 TOR 키나제 억제제는 R^3 및 R^4 가 H인 화학식 IIa의 화합물이다.
- [0580] 또 다른 실시양태에서, 화학식 IIa의 TOR 키나제 억제제는 8,9-다이하이드로-8-옥소-9-페닐-2-(3-피리디닐)-7H-푸린-6-카복스아미드, 8,9-다이하이드로-8-옥소-9-페닐-2-(3-피리디닐)-7H-푸린-6-카복스아미드, 8,9-다이하이드로-8-옥소-9-페닐-2-(3-피리디닐)-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, 9-페닐메틸-9H-푸린-2,6-다리카복스아미드, 또는 2-메틸-8-옥소-9-페닐-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드를 포함하지 않는다.
- [0581] 또 다른 실시양태에서, 화학식 IIa의 TOR 키나제 억제제는 R^2 가 치환된 퓨라노사이드인 화합물을 포함하지 않는다.
- [0582] 또 다른 실시양태에서, 화학식 IIa의 TOR 키나제 억제제는 R^2 가 치환된 또는 비치환된 퓨라노사이드인 화합물을 포함하지 않는다.
- [0583] 또 다른 실시양태에서, 화학식 IIa의 TOR 키나제 억제제는 (2'R)-2'-데옥시-2'-플루오로-2'-C-메틸 뉴클레오사이드를 포함하지 않는다.

[0584] 한 실시양태에서, TOR 키나제 억제제는 하기 화학식 IIb의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 포접화합물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체 및 전구약물을 포함한다:

[0585] [화학식 IIb]



[0586]

[0587] 상기 식에서,

[0588] $-X-CH_2-CH_2-Y-$ 는 $-C(R^2)=CH-NH-$ 또는 $-N(R^2)-CH=N-$ 이고;

[0589] R^1 은 치환된 또는 비치환된 C_{1-8} 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴알킬이고;

[0590] R^2 는 치환된 또는 비치환된 C_{1-8} 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴알킬이고;

[0591] R^3 및 R^4 는 독립적으로 H 또는 C_{1-8} 알킬이다.

[0592] 한 실시양태에서, 화학식 IIb의 TOR 키나제 억제제는 R^1 이 치환된 아릴, 예컨대, 치환된 페닐인 화학식 IIb의 화합물이다.

[0593] 또 다른 실시양태에서, 화학식 IIb의 TOR 키나제 억제제는 R^1 이 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 예컨대, 치환된 또는 비치환된 피리딘, 치환된 또는 비치환된 인돌, 또는 치환된 또는 비치환된 퀴놀린인 화학식 IIb의 화합물이다.

[0594] 또 다른 실시양태에서, 화학식 IIb의 TOR 키나제 억제제는 R^1 이 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 예컨대, 치환된 또는 비치환된 사이클로펜틸인 화학식 IIb의 화합물이다.

[0595] 또 다른 실시양태에서, 화학식 IIb의 TOR 키나제 억제제는 R^2 가 치환된 C_{1-8} 알킬, 예컨대, $-CH_2C_6H_5$ 인 화학식 IIb의 화합물이다.

[0596] 또 다른 실시양태에서, 화학식 IIb의 TOR 키나제 억제제는 R^2 가 비치환된 C_{1-8} 알킬, 예컨대, 비치환된 메틸인 화학식 IIb의 화합물이다.

[0597] 또 다른 실시양태에서, 화학식 IIb의 TOR 키나제 억제제는 R^2 가 치환된 또는 비치환된 아릴, 예컨대, 치환된 또는 비치환된 페닐인 화학식 IIb의 화합물이다.

[0598] 또 다른 실시양태에서, 화학식 IIb의 TOR 키나제 억제제는 R^2 가 치환된 아릴, 예컨대, 할로, 할로알킬 또는 알콕시로 치환된 페닐인 화학식 IIb의 화합물이다.

[0599] 또 다른 실시양태에서, 화학식 IIb의 TOR 키나제 억제제는 R^2 가 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 예컨대, 치환된 또는 비치환된 사이클로헥실, 또는 치환된 또는 비치환된 사이클로헵틸인 화학식 IIb의 화합물이다.

[0600] 또 다른 실시양태에서, 화학식 IIb의 TOR 키나제 억제제는 R^2 가 치환된 헤테로사이클릴알킬, 예컨대, 치환된 피페리딘인 화학식 IIb의 화합물이다.

[0601] 또 다른 실시양태에서, 화학식 IIb의 TOR 키나제 억제제는 R^3 및 R^4 가 H인 화학식 IIb의 화합물이다.

[0602] 또 다른 실시양태에서, 화학식 IIb의 TOR 키나제 억제제는 가 $-C(R^2)=CH-NH-$ 이고, R^2 가 치환된 아릴, 예컨대, 치환된 페닐인 화학식 IIb의 화합물이다.

[0603] 또 다른 실시양태에서, 화학식 IIb의 TOR 키나제 억제제는 가 $-N(R^2)-CH=N-$ 이고, R^2 가 치환된 아릴, 예컨대, 치환된 페닐인 화학식 IIb의 화합물이다.

[0604] 또 다른 실시양태에서, 화학식 IIb의 TOR 키나제 억제제는 R^1 이 치환된 아릴, 예컨대, 페닐이고, R^2 가 치환된 아릴, 예컨대, 치환된 페닐인 화학식 IIb의 화합물이다.

[0605] 또 다른 실시양태에서, 화학식 IIb의 TOR 키나제 억제제는 9-벤질-9H-푸린-2,6-다리카복사미드, 9-[2,3-비스[(벤조일옥시)메틸]사이클로부틸]-2-메틸-9H-푸린-6-카복사미드, 9-벤질-2-메틸-9H-푸린-6-카복사미드, 9-(2-하이드록시에틸)-2-메틸-9H-푸린-6-카복사미드, 9-(2-하이드록시에틸)-2-(트라이플루오로메틸)-9H-푸린-6-카복사미드, 9-(2-하이드록시에틸)-2-(프로프-1-에닐)-9H-푸린-6-카복사미드, 9-(2-하이드록시에틸)-2-페닐-9H-푸린-6-카복사미드, 9-(3-하이드록시프로필)-2-메틸-9H-푸린-6-카복사미드, 9-(3-하이드록시프로필)-2-(트라이플루오로메틸)-9H-푸린-6-카복사미드, 9-페닐메틸-9H-푸린-2,6-다리카복사미드, 2-메틸-9-페닐메틸-9H-푸린-6-카복사미드 또는 2-메틸-9-β-D-리보푸라노실-9H-푸린-6-카복사미드를 포함하지 않는다.

[0606] 또 다른 실시양태에서, 화학식 IIb의 TOR 키나제 억제제는 가 $-N(R^2)-CH=N-$ 일 때 R^2 가 치환된 사이클로부틸인 화합물을 포함하지 않는다.

[0607] 또 다른 실시양태에서, 화학식 IIb의 TOR 키나제 억제제는 가 $-N(R^2)-CH=N-$ 일 때 R^2 가 치환된 퓨라노사이드인 화합물을 포함하지 않는다.

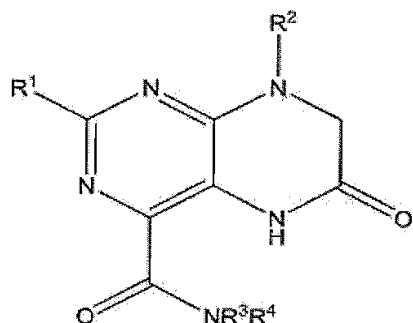
[0608] 또 다른 실시양태에서, 화학식 IIb의 TOR 키나제 억제제는 가 $-C(R^2)=CH-NH-$ 일 때 R^2 가 치환된 피리미딘인 화합물을 포함하지 않는다.

[0609] 또 다른 실시양태에서, 화학식 IIb의 TOR 키나제 억제제는 가 $-N(R^2)-CH=N-$ 일 때 R^2 가 치환된 옥세탄인 화합물을 포함하지 않는다.

[0610] 또 다른 실시양태에서, 화학식 IIb의 TOR 키나제 억제제는 가 $-N(R^2)-CH=N-$ 일 때 R^2 가 치환된 사이클로펜틸 또는 헤테로사이클로펜틸인 화합물을 포함하지 않는다.

[0611] 한 실시양태에서, TOR 키나제 억제제는 하기 화학식 IIc의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 포접화합물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체 및 전구약물을 포함한다:

[0612] [화학식 IIc]



[0613]

[0614] 상기 식에서,

[0615] R^1 은 치환된 또는 비치환된 C_{1-8} 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴알킬이고;

[0616] R^2 는 치환된 또는 비치환된 C_{1-8} 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴알킬이고;

[0617] R^3 및 R^4 는 독립적으로 H 또는 C_{1-8} 알킬이다.

[0618] 한 실시양태에서, 화학식 IIc의 TOR 키나제 억제제는 R^1 이 치환된 아릴, 예컨대, 치환된 페닐인 화학식 IIc의 화합물이다.

[0619] 또 다른 실시양태에서, 화학식 IIc의 TOR 키나제 억제제는 R^1 이 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 예컨대, 치환된 또는 비치환된 피리딘, 치환된 또는 비치환된 인돌, 또는 치환된 또는 비치환된 퀴놀린인 화학식 IIc의 화합물이다.

[0620] 또 다른 실시양태에서, 화학식 IIc의 TOR 키나제 억제제는 R^1 이 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 예컨대, 치환된 또는 비치환된 사이클로펜틸인 화학식 IIc의 화합물이다.

[0621] 또 다른 실시양태에서, 화학식 IIc의 TOR 키나제 억제제는 R^2 가 치환된 C_{1-8} 알킬, 예컨대, $-CH_2C_6H_5$ 인 화학식 IIc의 화합물이다.

[0622] 또 다른 실시양태에서, 화학식 IIc의 TOR 키나제 억제제는 R^2 가 비치환된 C_{1-8} 알킬, 예컨대, 비치환된 메틸인 화학식 IIc의 화합물이다.

[0623] 또 다른 실시양태에서, 화학식 IIc의 TOR 키나제 억제제는 R^2 가 치환된 또는 비치환된 아릴, 예컨대, 치환된 또는 비치환된 페닐인 화학식 IIc의 화합물이다.

[0624] 또 다른 실시양태에서, 화학식 IIc의 TOR 키나제 억제제는 R^2 가 치환된 아릴, 예컨대, 할로, 할로알킬 또는 알콕시로 치환된 페닐인 화학식 IIc의 화합물이다.

[0625] 또 다른 실시양태에서, 화학식 IIc의 TOR 키나제 억제제는 R^2 가 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 예컨대, 치환된 또는 비치환된 사이클로헥실, 또는 치환된 또는 비치환된 사이클로헵틸인 화학식 IIc의 화합물이다.

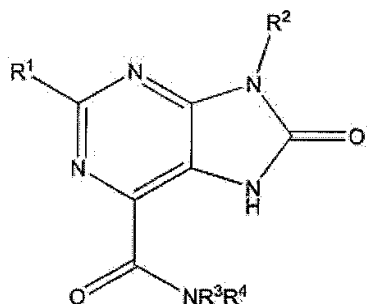
[0626] 또 다른 실시양태에서, 화학식 IIc의 TOR 키나제 억제제는 R^2 가 치환된 헤테로사이클릴알킬, 예컨대, 치환된 피페리딘인 화학식 IIc의 화합물이다.

[0627] 또 다른 실시양태에서, 화학식 IIc의 TOR 키나제 억제제는 R^3 및 R^4 가 H인 화학식 IIc의 화합물이다.

[0628] 한 실시양태에서, TOR 키나제 억제제는 하기 화학식 IIId의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 포접화

합물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체 및 전구약물을 포함한다:

[화학식 IIId]



상기 식에서,

R^1 은 치환된 또는 비치환된 C_{1-8} 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴알킬이고;

R^2 는 치환된 또는 비치환된 C_{1-8} 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴알킬이고;

R^3 및 R^4 는 독립적으로 H 또는 C_{1-8} 알킬이다.

한 실시양태에서, 화학식 IIId의 TOR 키나제 억제제는 R^1 이 치환된 아릴, 예컨대, 치환된 페닐인 화학식 IIId의 화합물이다.

또 다른 실시양태에서, 화학식 IIId의 TOR 키나제 억제제는 R^1 이 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 예컨대, 치환된 또는 비치환된 피리딘, 치환된 또는 비치환된 인돌, 또는 치환된 또는 비치환된 퀴놀린인 화학식 IIId의 화합물이다.

또 다른 실시양태에서, 화학식 IIId의 TOR 키나제 억제제는 R^1 이 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 예컨대, 치환된 또는 비치환된 사이클로펜틸인 화학식 IIId의 화합물이다.

또 다른 실시양태에서, 화학식 IIId의 TOR 키나제 억제제는 R^2 가 치환된 C_{1-8} 알킬, 예컨대, $-CH_2C_6H_5$ 인 화학식 IIId의 화합물이다.

또 다른 실시양태에서, 화학식 IIId의 TOR 키나제 억제제는 R^2 가 비치환된 C_{1-8} 알킬, 예컨대, 비치환된 메틸인 화학식 IIId의 화합물이다.

또 다른 실시양태에서, 화학식 IIId의 TOR 키나제 억제제는 R^2 가 치환된 또는 비치환된 아릴, 예컨대, 치환된 또는 비치환된 페닐인 화학식 IIId의 화합물이다.

또 다른 실시양태에서, 화학식 IIId의 TOR 키나제 억제제는 R^2 가 치환된 아릴, 예컨대, 할로, 할로알킬 또는 알콕시로 치환된 페닐인 화학식 IIId의 화합물이다.

또 다른 실시양태에서, 화학식 IIId의 TOR 키나제 억제제는 R^2 가 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 예컨대, 치환된 또는 비치환된 사이클로헥실, 또는 치환된 또는 비치환된 사이클로헵틸인 화학식 IIId의 화합물이다.

또 다른 실시양태에서, 화학식 IIId의 TOR 키나제 억제제는 R^2 가 치환된 헤테로사이클릴알킬, 예컨대, 치환된 피페리딘인 화학식 IIId의 화합물이다.

또 다른 실시양태에서, 화학식 IIId의 TOR 키나제 억제제는 R^3 및 R^4 가 H인 화학식 IIId의 화합물이다.

화학식 IV의 대표적인 TOR 키나제 억제제는 하기 화합물들, 및 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 포접화합물,

용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체 및 전구약물을 포함한다:

- [0646] 9-벤질-8-옥소-2-(피리딘-3-일)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0647] N-메틸-8-옥소-9-페닐-2-(피리딘-3-일)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0648] 8-옥소-9-페닐-2-(피리딘-2-일)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0649] 2-(2-클로로피리딘-3-일)-8-옥소-9-페닐-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0650] 2-(2-메톡시피리딘-3-일)-8-옥소-9-페닐-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0651] N,N-다이메틸-8-옥소-9-페닐-2-(피리딘-3-일)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0652] 9-메틸-8-옥소-2-(피리딘-3-일)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0653] 2-(4-하이드록시페닐)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0654] 2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-9-*o*-톨릴-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0655] 2-(1H-인돌-4-일)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0656] 2-(1H-인돌-6-일)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0657] 2-(3-하이드록시페닐)-9-(4-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0658] 2-(2-하이드록시피리딘-4-일)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0659] 9-(2-클로로페닐)-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0660] 9-(2-플루오로페닐)-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0661] 9-(2,6-다이플루오로페닐)-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0662] 9-사이클로헥틸-8-옥소-2-(피리딘-3-일)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0663] 9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-2-(퀴놀린-5-일)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0664] 2-사이클로헥틸-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0665] 9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-2-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0666] 9-(2-메톡시페닐)-2-(6-메톡시피리딘-3-일)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0667] 2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-9-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0668] 9-벤질-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0669] 2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-9-(2-(트라이플루오로메톡시)페닐)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0670] 9-(2,4-다이클로로페닐)-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0671] 9-(2-메톡시페닐)-2-(3-니트로페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0672] 2-(3-시아노페닐)-8-옥소-9-페닐-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0673] 9-(3-플루오로페닐)-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0674] 9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-2-(2-(트라이플루오로메틸)페닐)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0675] 2-(5-플루오로피리딘-3-일)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0676] 2-(1-벤질피페리딘-4-일)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0677] 벤질 4-(6-카바모일-8-옥소-2-(피리딘-3-일)-7H-푸린-9(8H)-일)피페리딘-1-카복실레이트;
- [0678] 9-사이클로헥실-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0679] 9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-2-(3-(트라이플루오로메톡시)페닐)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0680] 9-페닐-2-(피리딘-3-일)-9H-푸린-6-카복스아미드;

- [0681] 6-옥소-8-페닐-2-(피리딘-3-일)-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-4-카복스아미드;
- [0682] 6-옥소-8-페닐-2-(피리딘-4-일)-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-4-카복스아미드;
- [0683] 2-(3-아미노페닐)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0684] 2-(3-하이드록시페닐)-9-(2-메톡시페닐)-9H-푸린-6-카복스아미드;
- [0685] 9-사이클로펜틸-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0686] 9-tert-부틸-2-(3-하이드록시-페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0687] [2-(3-하이드록시페닐)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소(7-하이드로푸린-6-일)]-N-메틸카복스아미드;
- [0688] 2-페닐-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-4-카복스아미드;
- [0689] [2-(3-하이드록시페닐)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소(7-하이드로푸린-6-일)]-N,N-다이메틸 카복스아미드;
- [0690] 2-(3-하이드록시페닐아미노)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0691] 2-(4-하이드록시페닐아미노)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0692] 9-(트랜스-4-하이드록시사이클로헥실)-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0693] 9-(트랜스-4-하이드록시사이클로헥실)-8-옥소-2-(피리딘-3-일)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0694] 9-(트랜스-4-하이드록시사이클로헥실)-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0695] 9-(트랜스-4-하이드록시사이클로헥실)-8-옥소-2-(피리딘-3-일)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0696] 2-(3-하이드록시페닐아미노)-9-(2-메톡시페닐)-9H-푸린-6-카복스아미드;
- [0697] 9-이소프로필-2-(3-하이드록시-페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0698] 메틸 4-(6-카바모일-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-2-일)벤조에이트;
- [0699] 2-(2-클로로-3-하이드록시페닐)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0700] 2-(3-시아노페닐)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0701] 2-(2-하이드록시페닐아미노)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0702] 2-(3-하이드록시페닐)-9-(4-메톡시-2-메틸페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0703] 2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-9-(2-(트라이플루오로메틸)페닐)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0704] 2-(4-시아노-페닐)-9-(2-메톡시-페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0705] 4-[6-카바모일-9-(2-메톡시-페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-2-일]-벤조산;
- [0706] 메틸 3-(6-카바모일-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-2-일)벤조에이트;
- [0707] 3-(6-카바모일-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-2-일)벤조산;
- [0708] 2-(3-하이드록시페닐)-9-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0709] 2-(1H-인다졸-6-일)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0710] 2-(4-카바모일페닐)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0711] 9-(2-에틸페닐)-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0712] 9-(2,5-다이클로로페닐)-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0713] 2-(3-카바모일페닐)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0714] 9-(2,6-다이클로로페닐)-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0715] 2-(2-하이드록시페닐)-9-(2-메톡시페닐)푸린-6-카복스아미드;
- [0716] 2-(1H-인다졸-5-일)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;

- [0717] 9-(2,3-다이클로로페닐)-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0718] 2-[4-(하이드록시메틸)페닐]-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0719] 2-[3-(하이드록시메틸)페닐]-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0720] 9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-2-(피리딘-4-일)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0721] 2-(4-플루오로-3-하이드록시페닐)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0722] 2-(2-플루오로-3-하이드록시페닐)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0723] 2-[4-(1-하이드록시-이소프로필)페닐]-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0724] 2-[3-(1-하이드록시-이소프로필)페닐]-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0725] 9-(2-메톡시페닐)-2-(2-니트로페닐)-8-옥소-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0726] 9-(2-메톡시페닐)-2-(4-니트로페닐)-8-옥소-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0727] 9-(2-메톡시페닐)-2-(2-니트로페닐)-8-옥소-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0728] 9-(2,4-다이플루오로페닐)-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0729] 9-(2-메톡시페닐)-2-{3-[(메틸설포닐)아미노]페닐}-8-옥소-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0730] 9-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0731] 9-(2-클로로페닐)-8-옥소-2-(3-피리딜)-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0732] 8-옥소-2-(3-피리딜)-9-[2-(트라이플루오로메틸)페닐]-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0733] 9-(3-클로로-2-플루오로페닐)-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0734] 9-(2-플루오로-3-트라이플루오로메틸페닐)-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0735] 9-(2,3,4-트라이플루오로페닐)-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0736] 2-(1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0737] 2-[3-(아세틸아미노)페닐]-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0738] 2-(3-하이드록시페닐)-8-(2-메톡시페닐)-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-4-카복스아미드;
- [0739] 9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-2-피라졸-4-일-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0740] 9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-2-피라졸-3-일-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0741] 9-(4-아미노사이클로헥실)-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0742] 2-[3-(다이플루오로메틸)페닐]-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0743] 2-[5-(다이플루오로메틸)-2-플루오로페닐]-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0744] 2-(1H-벤조[d]이미다졸-4-일)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0745] 2-(6-하이드록시피리딘-3-일)-8-옥소-9-(2-(트라이플루오로메틸)페닐)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0746] 2-(1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-9-(2-플루오로페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0747] 2-벤즈이미다졸-6-일-8-옥소-9-[2-(트라이플루오로메틸)페닐]-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0748] 2-(5-클로로피리딘-3-일)-8-옥소-9-(2-(트라이플루오로메틸)페닐)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0749] 트랜스-4-(6-카바모일-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-2-일아미노)사이클로헥실 카바메이트;
- [0750] (R)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-2-(피롤리딘-3-일아미노)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;

- [0751] (S)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-2-(피롤리딘-3-일아미노)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0752] (시스)-4-(6-카바모일-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-2-일아미노)사이클로헥실 카바메이트;
- [0753] 2-(트랜스-4-하이드록시사이클로헥실아미노)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0754] 2-(4-클로로피리딘-3-일)-8-옥소-9-(2-(트라이플루오로메틸)페닐)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0755] 2-(시스-4-하이드록시사이클로헥실아미노)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0756] 2-(4-((1H-이미다졸-1-일)메틸)페닐아미노)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0757] 2-(4-하이드록시피리딘-3-일)-8-옥소-9-(2-(트라이플루오로메틸)페닐)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0758] (R)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-2-(피롤리딘-2-일메틸아미노)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0759] (S)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-2-(피롤리딘-2-일메틸아미노)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0760] 2-(4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0761] 2-(2-하이드록시에틸아미노)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드 ;
- [0762] 9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-2-(2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0763] 2-(3-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0764] 9-(바이페닐-2-일)-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0765] 2-(4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-9-(2-플루오로페닐)-8-옥소-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0766] 2-(4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-9-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0767] 9-(2-메톡시페닐)-2-(2-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0768] 2-(3-(하이드록시메틸)페닐아미노)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0769] 2-(2-(하이드록시메틸)페닐아미노)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0770] 9-(2-tert-부틸페닐)-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0771] 2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-9-(2-페녹시페닐)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0772] 2-(1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-9-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0773] 2-(1H-인다졸-4-일)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0774] 2-(2-하이드록시피리딘-3-일)-8-옥소-9-(2-(트라이플루오로메틸)페닐)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0775] 2-(1H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0776] 2-(4-(1H-이미다졸-1-일)페닐)-9-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0777] 9-(2-사이클로헥실페닐)-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0778] 2-(4-(1H-이미다졸-2-일)페닐)-9-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0779] 2-(1H-벤조[d]이미다졸-1-일)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0780] 2-(1H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-9-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0781] 9-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-2-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;

- [0782] 2-(1H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-8-옥소-9-(2-(트라이플루오로메틸)페닐)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0783] 9-(2-메톡시페닐)-2-(2-(메틸티오)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0784] 2-(1H-인돌-5-일)-9-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0785] 9-(사이클로헥실메틸)-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0786] 9-(2,3-다이하이드로-1H-인텐-1-일)-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0787] 2-(3-하이드록시페닐)-9-이소부틸-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0788] 9-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0789] 9-(시스-4-메톡시사이클로헥실)-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0790] 2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-9-(5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-1-일)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0791] 2-(4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-9-사이클로헥실-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0792] 2-(3-하이드록시페닐)-9-(1H-인돌-4-일)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0793] 9-(2-플루오로-3-메톡시페닐)-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0794] 9-(2-플루오로-5-메톡시페닐)-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0795] 9-사이클로헥실-2-(1H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0796] 2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-9-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0797] 2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-9-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0798] 9-(2-사이클로펜틸페닐)-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0799] 2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-9-(피페리딘-4-일)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0800] 9-(2-플루오로-4-메톡시페닐)-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0801] 2-(1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-9-사이클로헥실-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0802] 2-벤즈이미다졸-6-일-9-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-8-옥소-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0803] 2-(4-(아미노메틸)페닐)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0804] 2-(3-하이드록시페닐)-9-(시스-4-(메톡시메틸)사이클로헥실)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0805] 9-(트랜스-4-아미노사이클로헥실)-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0806] 2-(3-하이드록시페닐)-9-(2-이소부틸페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0807] (R)-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-9-(테트라하이드로퓨란-3-일)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0808] (S)-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-9-(테트라하이드로퓨란-3-일)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0809] 2-(3-(아미노메틸)페닐)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0810] 2-(4-(1H-1,2,3-트리아졸-5-일)페닐)-9-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0811] 2-(4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-9-(시스-4-메톡시사이클로헥실)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0812] 2-(1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-9-(시스-4-메톡시사이클로헥실)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;

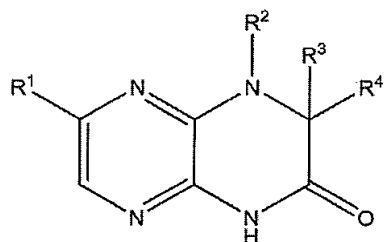
[0813] 2-(1H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-9-(시스-4-메톡시사이클로헥실)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;

[0814] 2-(3-하이드록시페닐)-9-((1r,4r)-4-(메톡시메틸)사이클로헥실)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드; 및

[0815] 9-(2-이소프로필페닐)-2-(4-(5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드.

[0816] 한 실시양태에서, TOR 키나제 억제제는 하기 화학식 III의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 포접화합물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체 및 전구약물을 포함한다:

[0817] [화학식 III]



[0818]

[0819] 상기 식에서,

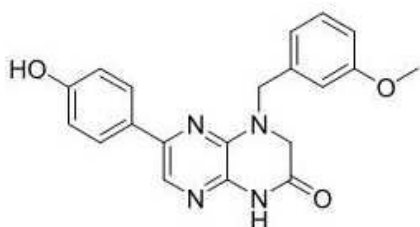
[0820] R^1 은 치환된 또는 비치환된 C_{1-8} 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴알킬이고;

[0821] R^2 는 H, 치환된 또는 비치환된 C_{1-8} 알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴알킬, 치환된 또는 비치환된 아르알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬알킬이고,

[0822] R^3 및 R^4 는 각각 독립적으로 H, 치환된 또는 비치환된 C_{1-8} 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴알킬, 치환된 또는 비치환된 아르알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬알킬이거나, R^3 및 R^4 는 이들이 부착된 원자와 함께 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴을 형성하거나;

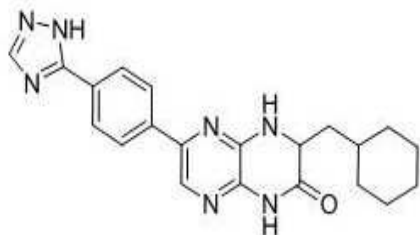
[0823] R^2 , 및 R^3 및 R^4 중 하나는 이들이 부착된 원자와 함께 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴을 형성한다.

[0824] 일부 실시양태에서, 상기 TOR 키나제 억제제는 하기 나타낸 화합물들을 포함하지 않는다:



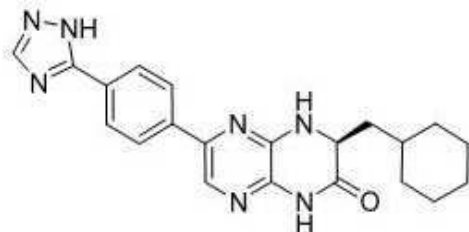
[0825]

[0826] 6-(4-하이드록시페닐)-4-(3-메톡시벤질)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;



[0827]

[0828] 6-(4-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)페닐)-3-(사이클로헥실메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온; 또는

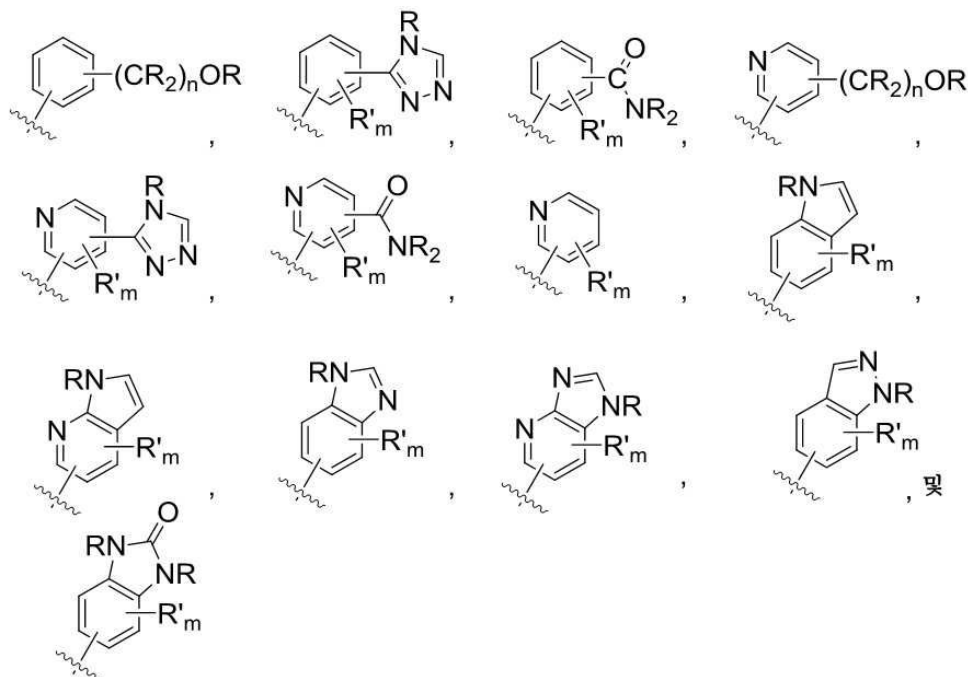


[0829]

[0830] (R)-6-(4-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)페닐)-3-(사이클로헥실메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온.

[0831] 화학식 III의 화합물의 일부 실시양태에서, R¹은 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 한 실시양태에서, R¹은 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)-오닐, 3H-이미다조[4,5-b]피리딜, 또는 피라졸릴이다. 일부 실시양태에서, R¹은 치환된 또는 비치환된 C₁₋₈알킬(예를 들면, 메틸), 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴(예를 들면, 치환된 또는 비치환된 트리아졸릴 또는 피라졸릴), 할로겐(예를 들면, 불소), 아미노카보닐, 시아노, 하이드록시알킬(예를 들면, 하이드록시프로필) 및 하이드록시로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 페닐이다. 다른 실시양태에서, R¹은 치환된 또는 비치환된 C₁₋₈알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴(예를 들면, 치환된 또는 비치환된 트리아졸릴), 할로겐, 아미노카보닐, 시아노, 하이드록시알킬, -OR 및 -NR₂로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 피리딜이고, 이때 R은 각각 독립적으로 H, 또는 치환된 또는 비치환된 C₁₋₄알킬이다. 다른 실시양태에서, R¹은 치환된 또는 비치환된 C₁₋₈알킬 및 -NR₂로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 각각 임의적으로 치환된 1H-피롤로[2,3-b]피리딜 또는 벤즈이미다졸릴이고, 이때 R은 각각 독립적으로 H, 또는 치환된 또는 비치환된 C₁₋₄알킬이다.

[0832] 화학식 III의 화합물의 일부 실시양태에서, R^1 은 하기 화학식의 기들 중 하나이다:

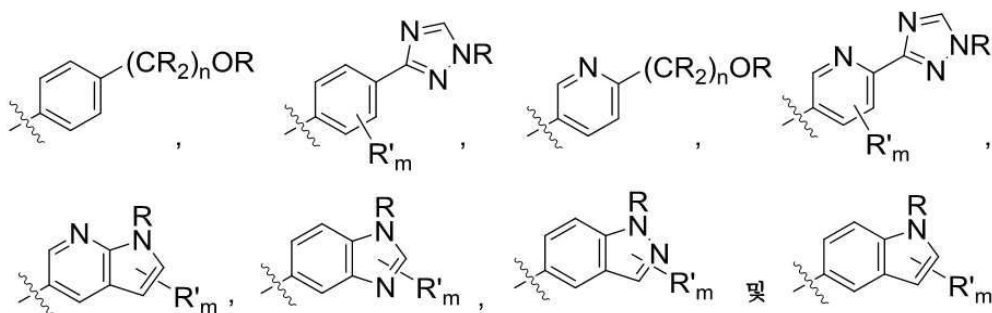


[0833]

[0834] 상기 식에서,

[0835] R은 각각의 경우 독립적으로 H, 또는 치환된 또는 비치환된 C_{1-4} 알킬(예를 들면, 메틸)이고; R'는 각각의 경우 독립적으로 치환된 또는 비치환된 C_{1-4} 알킬, 할로젠(예를 들면, 불소), 시아노, -OR 또는 -NR₂이고; m은 0 내지 3이고; n은 0 내지 3이다. 당업자는 치환기 R' 중 임의의 치환기 R'가 융합된 고리 시스템 내의 고리들 중 임의의 고리의 임의의 적절한 원자에 부착될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 또한, 당업자는 (이등분 물결선에 의해 표시된) R^1 의 연결 결합이 융합된 고리 시스템 내의 고리들 중 임의의 고리의 임의의 원자에 부착될 수 있다는 것을 이해할 것이다.

[0836] 화학식 III의 화합물의 일부 실시양태에서, R^1 은 하기 기들 중 하나이다:



[0837]

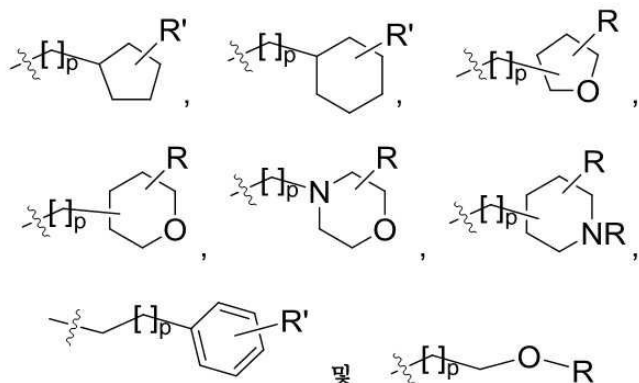
[0838] 상기 식에서,

[0839] R은 각각의 경우 독립적으로 H, 또는 치환된 또는 비치환된 C_{1-4} 알킬이고; R'는 각각의 경우 독립적으로 치환된 또는 비치환된 C_{1-4} 알킬, 할로젠, 시아노, -OR 또는 -NR₂이고; m은 0 내지 3이고; n은 0 내지 3이다.

[0840] 화학식 III의 화합물의 일부 실시양태에서, R^2 는 H, 치환된 또는 비치환된 C_{1-8} 알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 C_{1-4} 알킬-헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 C_{1-4} 알킬-아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 C_{1-4} 알킬-사이클로알킬이다. 예를 들면, R^2 는 H, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, sec-부틸, 이소부틸, tert-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, 사이클로펜틸, 사이

클로헥실, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, (C₁₋₄알킬)-페닐, (C₁₋₄알킬)-사이클로프로필, (C₁₋₄알킬)-사이클로부틸, (C₁₋₄알킬)-사이클로펜틸, (C₁₋₄알킬)-사이클로헥실, (C₁₋₄알킬)-피롤리딜, (C₁₋₄알킬)-피페리딜, (C₁₋₄알킬)-피페라지닐, (C₁₋₄알킬)-모르폴리닐, (C₁₋₄알킬)-테트라하이드로푸라닐, 또는 (C₁₋₄알킬)-테트라하이드로피라닐이고, 이들은 각각 임의적으로 치환된다.

[0841] 다른 실시양태에서, R²는 H, C₁₋₄알킬 또는 (C₁₋₄알킬)(OR)이거나, 하기 화학식의 기들 중 하나이다:

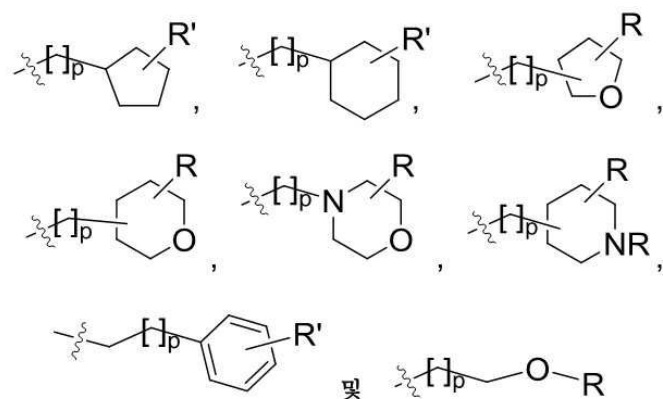


[0842]

[0843] 상기 식에서,

[0844] R은 각각의 경우 독립적으로 H, 또는 치환된 또는 비치환된 C₁₋₄알킬(예를 들면, 메틸)이고; R'는 각각의 경우 독립적으로 H, -OR, 시아노, 또는 치환된 또는 비치환된 C₁₋₄알킬(예를 들면, 메틸)이고; p는 0 내지 3이다.

[0845] 일부 이러한 실시양태에서, R²는 H, C₁₋₄알킬 또는 (C₁₋₄알킬)(OR)이거나, 하기 화학식의 기들 중 하나이다:

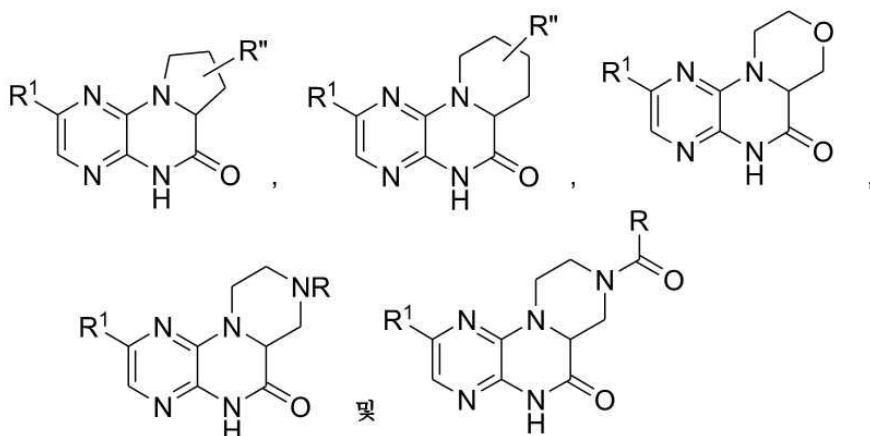


[0846]

[0847] 상기 식에서,

[0848] R은 각각의 경우 독립적으로 H, 또는 치환된 또는 비치환된 C₁₋₂알킬이고; R'는 각각의 경우 독립적으로 H, -OR, 시아노, 또는 치환된 또는 비치환된 C₁₋₂알킬이고; p는 0 또는 1이다.

[0849] 화학식 III의 화합물의 일부 다른 실시양태에서, R², 및 R³ 및 R⁴ 중 하나는 이들이 부착된 원자와 함께 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴을 형성한다. 예를 들면, 일부 실시양태에서, 화학식 III의 화합물은 하기 화학식의 화합물들 중 하나이다:



[0850]

[0851]

[0852]

상기 식에서,

R은 각각의 경우 독립적으로 H, 또는 치환된 또는 비치환된 C₁₋₄알킬이고; R''는 H, OR, 또는 치환된 또는 비치환된 C₁₋₄알킬이고; R¹은 본원에서 정의된 바와 같다.

[0853]

화학식 III의 화합물의 일부 실시양태에서, R³ 및 R⁴는 둘다 H이다. 다른 실시양태에서, R³ 및 R⁴ 중 하나는 H이고 나머지는 H가 아니다. 다른 실시양태에서, R³ 및 R⁴ 중 하나는 C₁₋₄알킬(예를 들면, 메틸)이고 나머지는 H이다. 다른 실시양태에서, R³ 및 R⁴ 둘다가 C₁₋₄알킬(예를 들면, 메틸)이다.

[0854]

전술된 일부 이러한 실시양태에서, R¹은 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 예를 들면, R¹은 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)-온, 3H-이미다조[4,5-b]피리딜, 또는 피라졸릴이다. 일부 실시양태에서, R¹은 치환된 또는 비치환된 C₁₋₈알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴, 할로젠, 아미노카보닐, 시아노, 하이드록시알킬 및 하이드록시로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 페닐이다. 다른 실시양태에서, R¹은 시아노, 치환된 또는 비치환된 C₁₋₈알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴, 하이드록시알킬, 할로젠, 아미노카보닐, -OR 및 -NR₂로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 피리딜이고, 이때 R은 각각 독립적으로 H, 또는 치환된 또는 비치환된 C₁₋₄알킬이다. 다른 실시양태에서, R¹은 치환된 또는 비치환된 C₁₋₈알킬 및 -NR₂로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환된 1H-피롤로[2,3-b]피리딜 또는 벤즈이미다졸릴이고, 이때 R은 독립적으로 H, 또는 치환된 또는 비치환된 C₁₋₄알킬이다.

[0855]

일부 실시양태에서, 화학식 III의 화합물은 본원에 기재된 R¹ 기 및 본원에 기재된 R² 기를 갖는다.

[0856]

화학식 III의 화합물의 일부 실시양태에서, 상기 화합물은 10 μM의 농도에서 mTOR, DNA-PK 또는 PI3K, 또는 이들의 조합물을 약 50% 이상까지 억제한다. 화학식 III의 화합물은 임의의 적합한 분석 시스템에서 상기 키나제들의 억제제인 것으로 밝혀질 수 있다.

[0857]

화학식 III의 대표적인 TOR 키나제 억제제는 하기 화합물들, 및 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 포접화합물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체 및 전구약물을 포함한다:

[0858]

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;

[0859]

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;

[0860]

6-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-((트랜스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하

이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

- [0861] 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;
- [0862] 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;
- [0863] 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;
- [0864] 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;
- [0865] 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;
- [0866] 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;
- [0867] 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;
- [0868] 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;
- [0869] 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;
- [0870] 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;
- [0871] 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;
- [0872] 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;
- [0873] 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;
- [0874] 6-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-이소프로필-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-(시스-4-하이드록시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0876] 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;
- [0877] 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;
- [0878] 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;
- [0879] 6-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-에틸-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-(트랜스-4-하이드록시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0881] 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;

- [0882] 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;
- [0883] 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;
- [0884] 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;
- [0885] 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;
- [0886] 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;
- [0887] 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;
- [0888] 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;
- [0889] 5-(8-(2-메톡시에틸)-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)-4-메틸피콜린아미드;
- [0890] 3-(6-옥소-8-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-5,6,7,8-테트라하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)벤즈아미드;
- [0891] 3-(6-옥소-8-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-5,6,7,8-테트라하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)벤조니트릴;
- [0892] 5-(8-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)-4-메틸피콜린아미드;
- [0893] 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;
- [0894] 6-(1H-인다졸-6-일)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0895] 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;
- [0896] 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;
- [0897] 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;
- [0898] 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;
- [0899] 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;
- [0900] 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;
- [0901] 6-(1H-인돌-6-일)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0902] 6-(1H-인돌-5-일)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0903] 4-(((1R,3S)-3-메톡시사이클로펜틸)메틸)-6-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드

드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

- [0904] 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;
- [0905] 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;
- [0906] 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;
- [0907] 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;
- [0908] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-((1R,3S)-3-메톡시사이클로펜틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0909] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(((1S,3R)-3-메톡시사이클로펜틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0910] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(((1S,3S)-3-메톡시사이클로펜틸)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0911] 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;
- [0912] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-((1S,3S)-3-메톡시사이클로펜틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0913] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-((1R,3R)-3-메톡시사이클로펜틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0914] 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;
- [0915] 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;
- [0916] 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;
- [0917] 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;
- [0918] 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;
- [0919] 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;
- [0920] 4-(사이클로프로필메틸)-6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0921] 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;
- [0922] 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;
- [0923] 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;
- [0924] (R)-6-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(테트라하이드로퓨란-2-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-

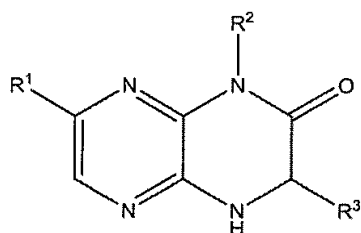
b]피라진-2(1H)-온;

- [0925] (S)-6-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-((테트라하이드로퓨란-2-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0926] 6-(1H-인다졸-5-일)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0927] 4-(6-옥소-8-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-5,6,7,8-테트라하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)벤즈아미드;
- [0928] 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;
- [0929] 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;
- [0930] 6-(2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0931] 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;
- [0932] (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;
- [0933] 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;
- [0934] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)-4-메틸피리딘-3-일)-4-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0935] 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;
- [0936] 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;
- [0937] 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;
- [0938] 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;
- [0939] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)-2-메틸피리딘-3-일)-4-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0940] (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;
- [0941] 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;
- [0942] 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;
- [0943] 6-(4-(2-하이드록시프로판-2-일)페닐)-4-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0944] 6-(4-(2-하이드록시프로판-2-일)페닐)-4-((트랜스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0945] 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;

- [0946] 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;
- [0947] 6-(4-(2-하이드록시프로판-2-일)페닐)-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0948] 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;
- [0949] 9-(6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-3-피리딜)-6,11,4a-트라이하이드로모르폴리노[4,3-e]피라지노[2,3-b]피라진-5-온;
- [0950] 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;
- [0951] 5-(8-(시스-4-메톡시사이클로헥실)-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)-6-메틸피콜리노니트릴;
- [0952] 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;
- [0953] 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;
- [0954] 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;
- [0955] 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;
- [0956] 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;
- [0957] 9-(6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸-3-피리딜)-6,11,4a-트라이하이드로모르폴리노[4,3-e]피라지노[2,3-b]피라진-5-온;
- [0958] 4-(트랜스-4-하이드록시사이클로헥실)-6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0959] 4-(시스-4-하이드록시사이클로헥실)-6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0960] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-((테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0961] 4-(사이클로헥틸메틸)-6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0962] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-네오펜틸-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0963] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-이소부틸-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0964] 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;
- [0965] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(피페리딘-4-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0966] 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;
- [0967] 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;

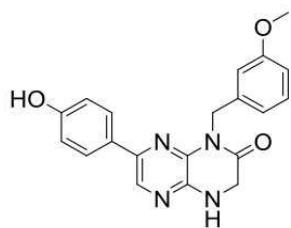
- [0968] 8-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸페닐)(2R,3aR)-2-메톡시-5,10,3a-트라이하이드로피라지노[2,3-b]피롤리디노[1,2-e]피라진-4-온;
- [0969] 8-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸페닐)(2S,3aR)-2-메톡시-5,10,3a-트라이하이드로피라지노[2,3-b]피롤리디노[1,2-e]피라진-4-온;
- [0970] 8-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸페닐)(2S,3aS)-2-메톡시-5,10,3a-트라이하이드로피라지노[2,3-b]피롤리디노[1,2-e]피라진-4-온;
- [0971] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(3-메톡시프로필)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0972] (S)-6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-((테트라하이드로퓨란-2-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0973] (R)-6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-((테트라하이드로퓨란-2-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0974] 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;
- [0975] 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;
- [0976] 9-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-6,11,4a-트라이하이드로모르폴리노[4,3-e]피라지노[2,3-b]피라진-5-온;
- [0977] 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;
- [0978] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0979] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(시스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0980] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(2-모르폴리노에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0981] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-펜에틸-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0982] 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;
- [0983] 4-(사이클로헥실메틸)-6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0984] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-((트랜스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0985] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-((시스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0986] (R)-6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(테트라하이드로퓨란-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0987] (S)-6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(테트라하이드로퓨란-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0988] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-페닐-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0989] (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;

- [0990] 9-[6-(1-하이드록시-이소프로필)-3-피리딜]-6,11,4a-트라이하이드로모르폴리노[4,3-e]피라지노[2,3-b]피라진-5-온;
- [0991] 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;
- [0992] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(2-메톡시에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0993] 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;
- [0994] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(3-(트라이플루오로메틸)벤질)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0995] 9-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸페닐)-6,11,4a-트라이하이드로모르폴리노[4,3-e]피라지노[2,3-b]피라진-5-온;
- [0996] 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;
- [0997] 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;
- [0998] 6-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-에틸-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0999] 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;
- [1000] 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;
- [1001] 6-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(2-메톡시에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1002] 6-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(3-(트라이플루오로메틸)벤질)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1003] 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;
- [1004] 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;
- [1005] 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
- [1006] 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.
- [1007] 한 실시양태에서, TOR 키나제 억제제는 하기 화학식 IV의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 포접화합물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체 및 전구약물을 포함한다:
- [1008] [화학식 IV]



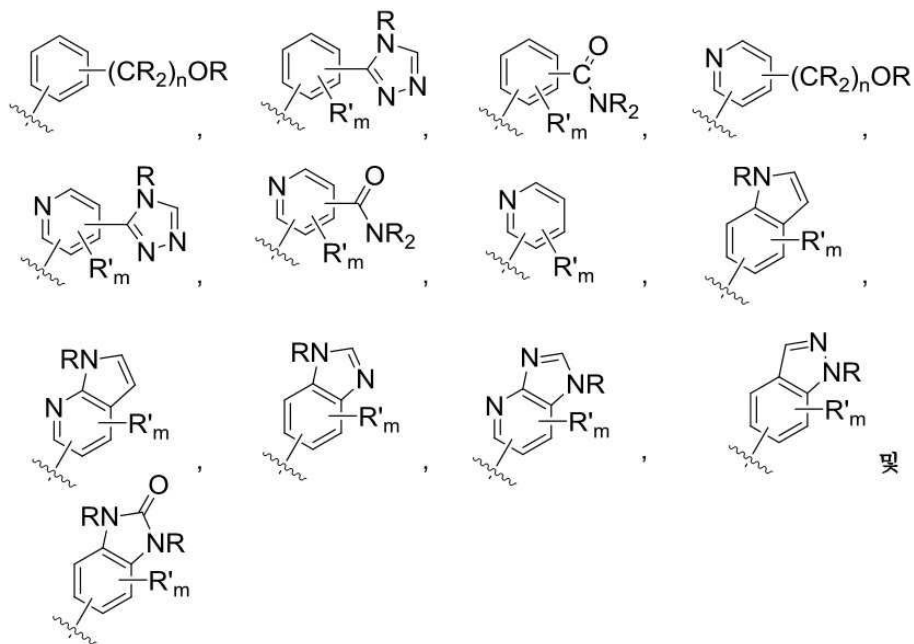
[1009]

- [1010] 상기 식에서,
- [1011] R^1 은 치환된 또는 비치환된 C_{1-8} 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴알킬이고;
- [1012] R^2 는 H, 치환된 또는 비치환된 C_{1-8} 알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴알킬, 치환된 또는 비치환된 아르알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬알킬이고;
- [1013] R^3 은 H, 또는 치환된 또는 비치환된 C_{1-8} 알킬이다.
- [1014] 일부 실시양태에서, 상기 TOR 키나제 억제제는 하기 나타낸 7-(4-하이드록시페닐)-1-(3-메톡시벤질)-3,4-다이하이드로피라진[2,3-b]피라진-2(1H)-온을 포함하지 않는다:



- [1015]
- [1016] 화학식 IV의 화합물의 일부 실시양태에서, R^1 은 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 예를 들면, R^1 은 각각 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)-온, 3H-이미다조[4,5-b]피리딜 또는 피라졸릴이다. 일부 실시양태에서, R^1 은 치환된 또는 비치환된 C_{1-8} 알킬(예를 들면, 메틸), 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴(예를 들면, 치환된 또는 비치환된 트라이아졸릴 또는 피라졸릴), 아미노카보닐, 할로젠(예를 들면, 불소), 시아노, 하이드록시알킬 및 하이드록시로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 페닐이다. 다른 실시양태에서, R^1 은 치환된 또는 비치환된 C_{1-8} 알킬(예를 들면, 메틸), 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴(예를 들면, 치환된 또는 비치환된 트라이아졸릴), 할로젠, 아미노카보닐, 시아노, 하이드록시알킬(예를 들면, 하이드록시프로필), -OR 및 -NR₂로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 피리딜이고, 이때 R은 각각 독립적으로 H, 또는 치환된 또는 비치환된 C_{1-4} 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^1 은 치환된 또는 비치환된 C_{1-8} 알킬 및 -NR₂로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환된 1H-피롤로[2,3-b]피리딜 또는 벤즈이미다졸릴이고, 이때 R은 독립적으로 H, 또는 치환된 또는 비치환된 C_{1-4} 알킬이다.

[1017] 일부 실시양태에서, R¹은 하기 화학식의 기들 중 하나이다:

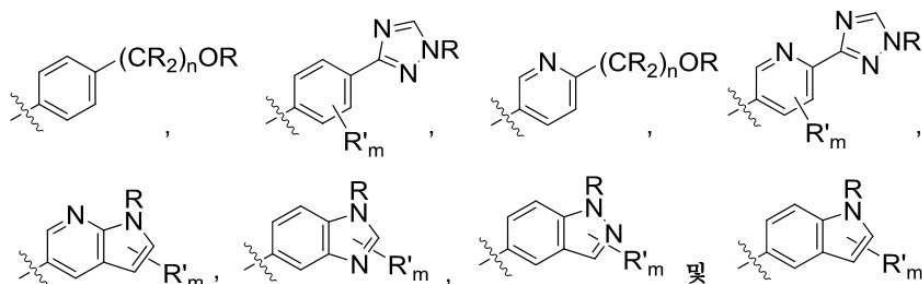


[1018]

[1019] 상기 식에서,

[1020] R은 각각의 경우 독립적으로 H, 또는 치환된 또는 비치환된 C₁₋₄알킬(예를 들면, 메틸)이고; R'는 각각의 경우 독립적으로 치환된 또는 비치환된 C₁₋₄알킬(예를 들면, 메틸), 할로젠(예를 들면, 플루오로), 시아노, -OR 또는 -NR₂이고; m은 0 내지 3이고; n은 0 내지 3이다. 당업자는 치환기 R' 중 임의의 치환기 R'가 융합된 고리 시스템 내의 고리들 중 임의의 고리의 임의의 적합한 원자에 부착될 수 있다는 것을 이해할 것이다.

[1021] 화학식 IV의 화합물의 일부 실시양태에서, R¹은 하기 화학식의 기들 중 하나이다:



[1022]

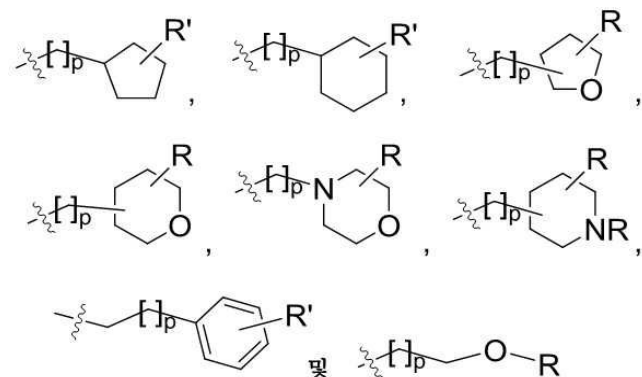
[1023] 상기 식에서,

[1024] R은 각각의 경우 독립적으로 H, 또는 치환된 또는 비치환된 C₁₋₄알킬이고; R'는 각각의 경우 독립적으로 치환된 또는 비치환된 C₁₋₄알킬, 할로겐, 시아노, -OR 또는 -NR₂이고; m은 0 내지 3이고; n은 0 내지 3이다.

[1025] 화학식 IV의 화합물의 일부 실시양태에서, R^2 는 H, 치환된 또는 비치환된 C_{1-8} 알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 C_{1-4} 알킬-헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 C_{1-4} 알킬-아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 C_{1-4} 알킬-사이클로알킬이다. 예를 들면, R^2 는 H, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, sec-부틸, 이소부틸, tert-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, (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)-피페라지닐, (C_{1-4} 알킬)-모르폴리닐, (C_{1-4} 알킬)-테트라하이드로푸라닐 또는 (C_{1-4} 알킬)-테트라하이드로피라닐

이고, 이들은 각각 임의적으로 치환된다.

[1026] 다른 실시양태에서, R^2 는 H, C_{1-4} 알킬 또는 $(C_{1-4}\text{알킬})(OR)$ 이거나, 하기 화학식의 기들 중 하나이다:



[1027]

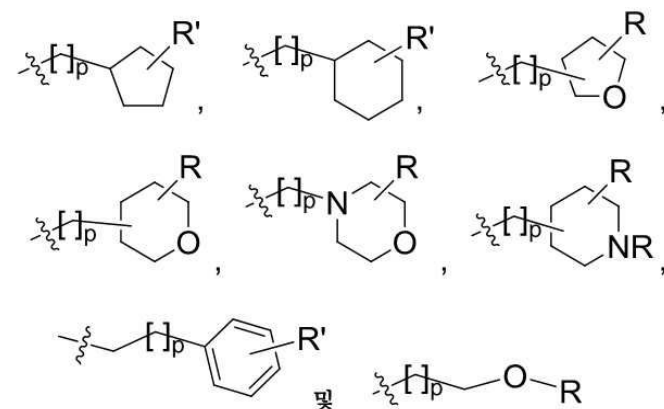
상기 식에서,

[1028]

[1029] R은 각각의 경우 독립적으로 H, 또는 치환된 또는 비치환된 C_{1-4} 알킬(예를 들면, 메틸)이고; R'는 각각의 경우 독립적으로 H, -OR, 시아노, 또는 치환된 또는 비치환된 C_{1-4} 알킬(예를 들면, 메틸)이고; p는 0 내지 3이다.

[1030]

화학식 IV의 화합물의 다른 실시양태에서, R^2 는 H, C_{1-4} 알킬 또는 $(C_{1-4}\text{알킬})(OR)$ 이거나, 하기 화학식의 기들 중 하나이다:



[1031]

상기 식에서,

[1032]

[1033] R은 각각의 경우 독립적으로 H, 또는 치환된 또는 비치환된 C_{1-2} 알킬이고; R'는 각각의 경우 독립적으로 H, -OR, 시아노, 또는 치환된 또는 비치환된 C_{1-2} 알킬이고; p는 0 또는 1이다.

[1034]

화학식 IV의 화합물의 다른 실시양태에서, R^3 은 H이다.

[1035]

본원에 기재된 일부 이러한 실시양태에서, R^1 은 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 예를 들면, R^1 은 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)-오닐, 3H-이미다조[4,5-b]피리딘 또는 피라졸릴이고, 이들은 각각 임의적으로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^1 은 치환된 또는 비치환된 C_{1-8} 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴, 아미노카보닐, 할로젠, 시아노, 하이드록시알킬 및 하이드록시로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 페닐이다. 다른 실시양태에서, R^1 은 C_{1-8} 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴, 할로젠, 아미노카보닐, 시아노, 하이드록시알킬, -OR 및 -NR₂로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 피리딜이고, 이때 R은 각각 독립적으로 H,

또는 치환된 또는 비치환된 C₁₋₄알킬이다. 다른 실시양태에서, R¹은 치환된 또는 비치환된 C₁₋₈알킬 및 -NR₂로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환된 1H-피롤로[2,3-b]피리딘 또는 벤즈이미다졸일이고, 이때 R은 독립적으로 H, 또는 치환된 또는 비치환된 C₁₋₄알킬이다.

- [1036] 일부 실시양태에서, 화학식 IV의 화합물은 본원에 기재된 R¹ 기 및 본원에 기재된 R² 기를 갖는다.
- [1037] 화학식 IV의 화합물의 일부 실시양태에서, 상기 화합물은 10 μM의 농도에서 mTOR, DNA-PK, PI3K 또는 이들의 조합물을 약 50% 이상까지 억제한다. 화학식 IV의 화합물은 임의의 적합한 분석 시스템에서 상기 키나제들의 억제제인 것으로 밝혀질 수 있다.
- [1038] 화학식 IV의 대표적인 TOR 키나제 억제제는 하기 화합물들, 및 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 포접화합물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체 및 전구약물을 포함한다:
- [1039] 7-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-((트랜스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라진노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1040] 7-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-(시스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라진노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1041] 7-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라진노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1042] 7-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-((시스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라진노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1043] 1-에틸-7-(1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-일)-3,4-다이하이드로피라진노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1044] 7-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-((시스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라진노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1045] 7-(1H-벤조[d]이미다졸-4-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라진노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1046] 7-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라진노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1047] 7-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-((트랜스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라진노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1048] 7-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-((트랜스-4-하이드록시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라진노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1049] 7-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-(시스-4-하이드록시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라진노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1050] 7-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(시스-4-하이드록시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라진노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1051] 7-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3,4-다이하이드로피라진노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1052] 7-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-(2-메톡시에틸)-3,4-다이하이드로피라진노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1053] 7-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-에틸-3,4-다이하이드로피라진노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1054] 7-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-((시스-4-하이드록시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라진노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1055] 7-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3,4-다이하이드로피라진노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

- [1056] 7-(1H-인돌-4-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1057] 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;
- [1058] 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;
- [1059] 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;
- [1060] 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;
- [1061] 7-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-이소프로필-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1062] 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;
- [1063] 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;
- [1064] 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;
- [1065] 7-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-이소프로필-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1066] 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;
- [1067] 7-(2-하이드록시피리딘-4-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1068] 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;
- [1069] 5-(8-이소프로필-7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)-4-메틸피롤린아미드;
- [1070] 7-(1H-인다졸-4-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1071] 7-(2-아미노피리딘-5-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1072] 7-(2-아미노피리딘-4-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1073] 7-(6-(메틸아미노)피리딘-3-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1074] 7-(6-하이드록시피리딘-3-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1075] 7-(4-(1H-피라졸-3-일)페닐)-1-(2-메톡시에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1076] 7-(피리딘-3-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1077] 7-(1H-인다졸-4-일)-1-(2-메톡시에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1078] 7-(1H-인다졸-6-일)-1-(2-메톡시에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

- [1079] 7-(피리미딘-5-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1080] 7-(6-메톡시피리딘-3-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1081] 1-(2-메톡시에틸)-7-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1082] 1-에틸-7-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1083] 1-에틸-7-(1H-인다졸-4-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1084] 7-(피리딘-4-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1085] 7-(6-아미노피리딘-3-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1086] 1-메틸-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1087] 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-옥사이드;
- [1088] 4-메틸-5-(7-옥소-8-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-5,6,7,8-테트라하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)피롤린아미드;
- [1089] 5-(8-((시스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)-4-메틸피롤린아미드;
- [1090] 7-(1H-피라졸-4-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1091] 1-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-7-(4-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1092] 3-((7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아아졸-3-일)피리딘-3-일)-2-옥소-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-1(2H)-일)메틸)벤조니트릴;
- [1093] 1-((트랜스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-7-(4-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1094] 3-(7-옥소-8-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-5,6,7,8-테트라하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)벤즈아미드;
- [1095] 5-(8-((트랜스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)-4-메틸피롤린아미드;
- [1096] 3-((7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-2-옥소-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-1(2H)-일)메틸)벤조니트릴;
- [1097] 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-((1R,3R)-3-메톡시사이클로펜틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1098] 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-((1S,3R)-3-메톡시사이클로펜틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1099] 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-((1S,3S)-3-메톡시사이클로펜틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1100] 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-((1R,3S)-3-메톡시사이클로펜틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1101] 7-(1H-인다졸-6-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-

2(1H)-온;

- [1102] 7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-(2-모르폴리노에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1103] 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;
- [1104] 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;
- [1105] 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-(2-모르폴리노에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1106] 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;
- [1107] 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;
- [1108] 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;
- [1109] 1-(트랜스-4-하이드록시사이클로헥실)-7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1110] 1-(시스-4-하이드록시사이클로헥실)-7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1111] 4-(7-옥소-8-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-5,6,7,8-테트라하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)벤즈아미드;
- [1112] 7-(1H-인다졸-5-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1113] 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;
- [1114] 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;
- [1115] 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;
- [1116] 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;
- [1117] 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;
- [1118] 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;
- [1119] 7-(1H-인돌-5-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1120] 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;
- [1121] 7-(1H-인돌-6-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1122] 7-(4-(2-하이드록시프로판-2-일)페닐)-1-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라

진-2(1H)-온;

- [1123] 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;
- [1124] 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;
- [1125] 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-((시스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1126] 1-(2-메톡시에틸)-7-(4-메틸-2-(메틸아미노)-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1127] 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;
- [1128] 7-(2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1129] 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;
- [1130] 1-벤질-7-(2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1131] 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;
- [1132] 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;
- [1133] 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;
- [1134] 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;
- [1135] 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1136] 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;
- [1137] 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;
- [1138] 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;
- [1139] 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-((트랜스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1140] 1-(사이클로헥틸메틸)-7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1141] 7-(4-(2-하이드록시프로판-2-일)페닐)-1-(2-메톡시에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1142] (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;
- [1143] (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;
- [1144] 7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-다이하이드

드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

- [1145] 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;
- [1146] 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1147] 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-(3-(트라이플루오로메틸)벤질)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1148] 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-(3-메톡시프로필)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1149] 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;
- [1150] 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-(2-메톡시에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1151] 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;
- [1152] 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;
- [1153] 7-(2-아미노-4-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1154] 7-(2-메틸-6-(4H-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;
- [1155] (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;
- [1156] (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;
- [1157] 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;
- [1158] 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;
- [1159] 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;
- [1160] 7-(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;
- [1161] 7-(4-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)페닐)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1162] 1-(1-하이드록시프로판-2-일)-7-(2-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온; 및
- [1163] 1-(2-하이드록시에틸)-7-(2-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온.

[1164] **TOR 키나제 억제제의 제조 방법**

[1165] TOR 키나제 억제제는 잘 공지된 표준 합성 방법을 통해 수득될 수 있다(예를 들면, 문헌(March, J. Advanced Organic Chemistry; Reactions Mechanisms, and Structure, 4th ed., 1992) 참조). 따라서, 화학식 III의 화

합물 및 중간체의 제조에 유용한 출발 물질은 상업적으로 입수될 수 있거나 공지된 합성 방법 및 시약의 사용을 통해 상업적으로 입수가능한 물질로부터 제조될 수 있다.

[1166] 본원에 개시된 화합물을 제조하는 구체적인 방법은 예를 들면, 2007년 10월 18일자로 출원된 미국 특허 제 7,981,893호, 2007년 10월 18일자로 출원된 미국 특허 제 7,968,556호 및 2009년 10월 26일자로 출원된 미국 특허 제 8,110,578호(이들 전부가 온전히 그대로 본원에 참고로 도입됨)에서 발견될 수 있다.

[1167] 사용 방법

[1168] 본원은 유효량의 TOR 키나제 억제제를, 전립선암을 갖는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 전립선암을 치료하거나 예방하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, TOR 키나제 억제제는 치유를 위해 수술적으로 절제될 수 없는 국소적으로 진행된, 재발성 또는 전이성 전립선암을 갖는 환자에게 투여된다. 또 다른 실시양태에서, TOR 키나제 억제제는 하나 이상의 종래 백금-기제 화학치료 방법을 제공받은 환자에게 투여된다. 일부 실시양태에서, TOR 키나제 억제제는 DNA-PK 과다발현을 보이는 종양을 갖는 환자에게 투여된다.

[1169] 일부 실시양태에서, 전립선암은 ETS 과다발현 거세 내성 전립선암이 아니다. 일부 실시양태에서, 전립선암은 거세 내성 전립선암이다.

[1170] 일부 실시양태에서, 전립선암은 라파마이신 민감성 전립선암이다. 일부 실시양태에서, 전립선암은 라파마이신 불감성 전립선암이다.

[1171] 일부 실시양태에서, 본원은 유효량의 TOR 키나제 억제제를, 전립선암을 갖는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 전립선암을 치료하는 방법을 제공하는데, 이때 상기 TOR 키나제 억제제는 종양 세포 증식을 억제한다.

[1172] 일부 실시양태에서, 본원은 유효량의 TOR 키나제 억제제를, 전립선암을 갖는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 전립선암을 치료하는 방법을 제공하는데, 이때 상기 TOR 키나제 억제제는 종양 세포에서 아포토시스를 유도한다.

[1173] 일부 실시양태에서, 본원은 유효량의 TOR 키나제 억제제를, 전립선암을 갖는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 전립선암을 치료하는 방법을 제공하는데, 이때 상기 TOR 키나제 억제제는 종양 세포에서 혈관신생을 억제한다.

[1174] 일부 실시양태에서, 본원은 유효량의 TOR 키나제 억제제를, 전립선암을 갖는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 전립선암을 치료하는 방법을 제공하는데, 이때 상기 TOR 키나제 억제제는 종양 세포 증식을 억제하고 종양 세포에서 아포토시스를 유도하고 혈관신생을 억제한다.

[1175] 일부 실시양태에서, 본원은 유효량의 TOR 키나제 억제제를, 전립선암을 갖는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 환자의 전립선암에 대한 전립선 특이적 항원 작업군 2(PSAWG2) 기준(예를 들면, 문헌(Scher, H., Halab, S., Tannock, S., Morris, M., Sternberg, C. N., et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: Recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. J Clin Oncol. 2008; (26) 1148-1159) 참조)을 개선하는 방법을 제공한다.

[1176] 한 실시양태에서, 본원은 유효량의 TOR 키나제 억제제를, 전립선암을 갖는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 전립선암을 갖는 환자에서 S6RP, 4E-BP1 및/또는 AKT의 인산화를 억제하는 방법을 제공한다. 일부 이러한 실시양태에서, 인산화의 억제는 상기 환자의 생물학적 샘플, 예컨대, 순환 혈액 및/또는 종양 세포, 피부 생검 및/또는 종양 생검 또는 흡입물에서 평가된다. 이러한 실시양태에서, 인산화의 억제 양은 TOR 키나제 억제제의 투여 전 및 후 인-S6RP, 4E-BP1 및/또는 AKT의 양의 비교에 의해 평가된다. 일부 실시양태에서, 본원은 유효량의 TOR 키나제 억제제를, 전립선암을 갖는 환자에게 투여하는 단계, 상기 환자에서 인산화된 S6RP, 4E-BP1 및/또는 AKT의 양을 측정하는 단계, 및 인산화된 S6RP, 4E-BP1 및/또는 AKT의 상기 양을 유효량의 TOR 키나제 억제제의 투여 전 상기 환자의 인산화된 S6RP, 4E-BP1 및/또는 AKT의 양과 비교하는 단계를 포함하는, 전립선암을 갖는 환자에서 S6RP, 4E-BP1 또는 AKT의 인산화의 억제를 측정하는 방법을 제공한다.

[1177] 일부 실시양태에서, 본원은 유효량의 TOR 키나제 억제제를, 전립선암을 갖는 환자에게 투여하는 단계, 및 상기 TOR 키나제 억제제의 투여 전 및 후 획득된 환자의 생물학적 샘플에서 인산화된 S6RP, 4E-BP1 및/또는 AKT의 양을 비교하는 단계를 포함하는, 전립선암을 갖는 환자의 생물학적 샘플에서 S6RP, 4E-BP1 및/또는 AKT의 인산화를 억제하는 방법을 제공하는데, 이때 상기 TOR 키나제 억제제의 투여 전 획득된 상기 생물학적 샘플 중의 인산화된 S6RP, 4E-BP1 및/또는 AKT의 양에 비해 상기 TOR 키나제 억제제의 투여 후 획득된 상기 생물학적 샘플 중

의 보다 적은 인산화된 S6RP, 4E-BP1 및/또는 AKT는 억제제를 표시한다.

- [1178] 한 실시양태에서, 본원은 유효량의 TOR 키나제 억제제를, 전립선암을 갖는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 전립선암을 갖는 환자에서 DNA 의존적 단백질 키나제(DNA-PK) 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, DNA-PK 억제는 전립선암을 갖는 환자의 피부, 한 예에서 상기 환자의 UV 광-조사된 피부 샘플에서 평가된다. 또 다른 실시양태에서, DNA-PK 억제는 전립선암을 갖는 환자의 중앙 생검 또는 흡입물에서 평가된다. 한 실시양태에서, 억제는 TOR 키나제 억제제의 투여 전 및 후 인산화된 DNA-PK S2056(pDNA-PK S2056으로서도 공지되어 있음)의 양을 측정함으로써 평가된다. 일부 실시양태에서, 본원은 유효량의 TOR 키나제 억제제를, 전립선암을 갖는 환자에게 투여하는 단계, 피부 샘플에 존재하는 인산화된 DNA-PK S2056의 양을 측정하는 단계, 및 인산화된 DNA-PK S2056의 상기 양을 유효량의 TOR 키나제 억제제의 투여 전 상기 환자로부터의 피부 샘플에 존재하는 인산화된 DNA-PK S2056의 양과 비교하는 단계를 포함하는, 전립선암을 갖는 환자의 피부 샘플에서 DNA-PK S2056의 인산화 억제를 측정하는 방법을 제공한다. 한 실시양태에서, 피부 샘플은 UV 광으로 조사된다.
- [1179] 일부 실시양태에서, 본원은 유효량의 TOR 키나제 억제제를, 전립선암을 갖는 환자에게 투여하는 단계, 및 상기 TOR 키나제 억제제의 투여 전 및 후 수득된 환자의 생물학적 샘플에서 인산화된 DNA-PK의 양을 비교하는 단계를 포함하는, 전립선암을 갖는 환자의 피부 샘플에서 DNA 의존적 단백질 키나제(DNA-PK) 활성을 억제하는 방법을 제공하는데, 이때 상기 TOR 키나제 억제제의 투여 전 수득된 상기 생물학적 샘플 중의 인산화된 DNA-PK의 양에 비해 상기 TOR 키나제 억제제의 투여 후 수득된 상기 생물학적 샘플 중의 보다 적은 인산화된 DNA-PK는 억제를 표시한다.
- [1180] 일부 실시양태에서, 본원은 유효량의 TOR 키나제 억제제를, 전립선암을 갖는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 전립선암을 갖는 환자에서 G1 정지를 유도하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원은 유효량의 TOR 키나제 억제제를, 전립선암을 갖는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 전립선암을 갖는 환자의 생물학적 샘플에서 G1 정지를 유도하는 방법을 제공한다.
- [1181] 일부 실시양태에서, 본원은 유효량의 TOR 키나제 억제제를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에서 라파마이신 민감성 전립선암의 성장을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원은 유효량의 TOR 키나제 억제제를, 전립선암을 갖는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 전립선암을 갖는 환자의 생물학적 샘플에서 라파마이신 민감성 전립선암의 성장을 억제하는 방법을 제공한다.
- [1182] 일부 실시양태에서, 본원은 유효량의 TOR 키나제 억제제를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에서 라파마이신 불감성 전립선암의 성장을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원은 유효량의 TOR 키나제 억제제를, 전립선암을 갖는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 전립선암을 갖는 환자의 생물학적 샘플에서 라파마이신 불감성 전립선암의 성장을 억제하는 방법을 제공한다.
- [1183] 일부 실시양태에서, 본원은 유효량의 TOR 키나제 억제제를, 전립선암을 갖는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 전립선암을 갖는 환자에서 pS6을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원은 유효량의 TOR 키나제 억제제를, 전립선암을 갖는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 전립선암을 갖는 환자의 생물학적 샘플에서 pS6을 억제하는 방법을 제공한다.
- [1184] 일부 실시양태에서, 본원은 유효량의 TOR 키나제 억제제를, 전립선암을 갖는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 전립선암을 갖는 환자에서 pAkt를 40% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상 또는 80% 이상까지 억제하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원은 유효량의 TOR 키나제 억제제를, 전립선암을 갖는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 전립선암을 갖는 환자의 생물학적 샘플에서 pAkt를 40% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상 또는 80% 이상까지 억제하는 방법을 제공한다.
- [1185] 일부 실시양태에서, TOR 키나제 억제제는 본원에 기재된 화합물이다. 한 실시양태에서, TOR 키나제 억제제는 화합물 1(분자식 $C_{21}H_{27}N_5O_3$ 을 갖는 본원에 기재된 TOR 키나제 억제제)이다. 한 실시양태에서, TOR 키나제 억제제는 화합물 2(분자식 $C_{16}H_{16}N_8O$ 을 갖는 본원에 기재된 TOR 키나제 억제제)이다. 한 실시양태에서, 화합물 1은 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-((1r,4r)-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노-[2,3-b]피라진-2(1H)-온이다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 2는 1-에틸-7-(2-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노-[2,3-b]피라진-2(1H)-온이다.
- [1186] TOR 키나제 억제제는 방사선치료 및/또는 수술과 병용될 수 있다. 일부 실시양태에서, TOR 키나제 억제제는 방사선치료를 받고 있거나, 방사선치료를 이전에 받았거나 방사선치료를 받을 환자에게 투여된다. 일부 실시양태

에서, TOR 키나제 억제제는 종양 제거 수술을 받은 환자에게 투여된다.

[1187] 본원은 전립선암에 대해 이전에 치료를 받았으나 표준 치료에 반응하지 않는 환자 및 이전에 치료받지 않은 환자를 치료하는 방법도 제공한다. 본원은 문제가 되는 상태를 치료하기 위한 시도에서 수술을 받은 환자 및 수술을 받지 않은 환자를 치료하는 방법도 제공한다. 전립선암을 갖는 환자가 불균질한 임상 징후 및 다양한 임상 결과를 가질 수 있기 때문에, 환자에게 제공되는 치료는 환자의 예후에 따라 달라질 수 있다. 숙련된 임상 의는 전립선암을 갖는 개별 환자를 치료하기 위해 효과적으로 사용될 수 있는 구체적인 이차 약제, 수술의 종류 및 비-약물-기계 표준 치료의 종류를 과도한 실험 없이 용이하게 결정할 수 있을 것이다.

[1188] 한 실시양태에서, 전립선암은 PI3K/mTOR 경로가 활성화되는 전립선암이다. 일부 실시양태에서, 전립선암은 PI3K/mTOR 경로가 PTEN 상실, PIK3Ca 돌연변이 또는 EGFR 과다발현, 또는 이들의 조합으로 인해 활성화되는 전립선암이다.

[1189] 약학 조성물 및 투여 경로

[1190] 본원은 유효량의 TOR 키나제 억제제를 포함하는 조성물, 및 유효량의 TOR 키나제 억제제 및 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 비히클을 포함하는 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 약학 조성물은 경구, 비경구, 점막, 경피 또는 국소 투여에 적합하다.

[1191] TOR 키나제 억제제는 보편적인 제형, 예컨대, 캡슐, 미세캡슐, 정제, 과립제, 산제, 트로치, 환제, 좌제, 주사제, 현탁액 및 시럽으로 환자에게 경구 또는 비경구 투여될 수 있다. 적합한 제제는 보편적인 유기 또는 무기 첨가제, 예컨대, 부형제(예를 들면, 수크로스, 전분, 만니톨, 소르비톨, 락토스, 글루코스, 셀룰로스, 탈크, 칼슘 포스페이트 또는 칼슘 카보네이트), 결합제(예를 들면, 셀룰로스, 메틸셀룰로스, 하이드록시메틸셀룰로스, 폴리프로필피롤리돈, 폴리비닐피롤리돈, 젤라틴, 아라비아 검, 폴리에틸렌글리콜, 수크로스 또는 전분), 붕해제(예를 들면, 전분, 카복시메틸셀룰로스, 하이드록시프로필전분, 저급 치환된 하이드록시프로필셀룰로스, 나트륨 바이카보네이트, 칼슘 포스페이트 또는 칼슘 시트레이트), 윤활제(예를 들면, 마그네슘 스테아레이트, 광 무수 규산, 탈크 또는 나트륨 라우릴 설페이트), 풍미제(예를 들면, 시트르산, 멘톨, 글리신 또는 오렌지 분말), 보존제(예를 들면, 나트륨 벤조에이트, 나트륨 바이설파이트, 메틸파라벤 또는 프로필파라벤), 안정화제(예를 들면, 시트르산, 나트륨 시트레이트 또는 아세트산), 현탁제(예를 들면, 메틸셀룰로스, 폴리비닐 피롤리돈 또는 알루미늄 스테아레이트), 분산제(예를 들면, 하이드록시프로필메틸셀룰로스), 희석제(예를 들면, 물) 및 기계 왁스(예를 들면, 코코아 버터, 백색 광유 또는 폴리에틸렌 글리콜)를 사용함으로써 통상적으로 이용되는 방법에 의해 제조될 수 있다. 약학 조성물에서 TOR 키나제 억제제의 유효량은 원하는 효과를 발휘할 수준, 예를 들면, 경구 투여 및 비경구 투여 둘다의 경우 단위 용량으로 환자의 체중 kg 당 약 0.005 mg 내지 환자의 체중 kg 당 약 10 mg일 수 있다.

[1192] 환자에게 투여될 TOR 키나제 억제제의 용량은 다소 넓게 달라질 수 있고 의사의 판단에 의해 좌우될 수 있다. 일반적으로, TOR 키나제 억제제는 환자에서 환자의 체중 kg 당 약 0.005 mg 내지 환자의 체중 kg 당 약 10 mg의 용량으로 1일 1회 내지 4회 투여될 수 있으나, 상기 용량은 환자의 연령, 체중 및 의학적 상태, 및 투여의 종류에 따라 적절하게 달라질 수 있다. 한 실시양태에서, 용량은 환자의 체중 kg 당 약 0.01 mg 내지 환자의 체중 kg 당 약 5 mg, 환자의 체중 kg 당 약 0.05 mg 내지 환자의 체중 kg 당 약 1 mg, 환자의 체중 kg 당 약 0.1 mg 내지 환자의 체중 kg 당 약 0.75 mg, 또는 환자의 체중 kg 당 약 0.25 mg 내지 환자의 체중 kg 당 약 0.5 mg이다. 한 실시양태에서, 1회 용량이 매일 제공된다. 또 다른 실시양태에서, 2회 용량이 매일 제공된다. 임의의 주어진 경우, 투여되는 TOR 키나제 억제제의 양은 활성 성분의 가용성, 사용된 제제 및 투여 경로와 같은 인자에 의해 좌우될 것이다.

[1193] 또 다른 실시양태에서, 본원은 약 0.375 mg/일 내지 약 750 mg/일, 약 0.75 mg/일 내지 약 375 mg/일, 약 3.75 mg/일 내지 약 75 mg/일, 약 7.5 mg/일 내지 약 55 mg/일, 또는 약 18 mg/일 내지 약 37 mg/일의 TOR 키나제 억제제를, 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 질환 또는 장애를 치료하거나 예방하는 방법을 제공한다. 구체적인 실시양태에서, 본원에 개시된 상기 방법은 15 mg/일, 30 mg/일, 45 mg/일 또는 60 mg/일의 TOR 키나제 억제제를, 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 개시된 상기 방법은 0.5 mg/일, 1 mg/일, 2 mg/일, 4 mg/일, 8 mg/일, 16 mg/일, 20 mg/일, 25 mg/일, 30 mg/일 또는 40 mg/일의 TOR 키나제 억제제를, 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[1194] 또 다른 실시양태에서, 본원은 약 0.1 mg/일 내지 약 1200 mg/일, 약 1 mg/일 내지 약 100 mg/일, 약 10 mg/일

내지 약 1200 mg/일, 약 10 mg/일 내지 약 100 mg/일, 약 100 mg/일 내지 약 1200 mg/일, 약 400 mg/일 내지 약 1200 mg/일, 약 600 mg/일 내지 약 1200 mg/일, 약 400 mg/일 내지 약 800 mg/일, 또는 약 600 mg/일 내지 약 800 mg/일의 TOR 키나제 억제제를 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 질환 또는 장애를 치료하거나 예방하는 방법을 제공한다. 구체적인 실시양태에서, 본원에 개시된 상기 방법은 0.1 mg/일, 0.5 mg/일, 1 mg/일, 10 mg/일, 15 mg/일, 20 mg/일, 30 mg/일, 40 mg/일, 45 mg/일, 50 mg/일, 60 mg/일, 75 mg/일, 100 mg/일, 125 mg/일, 150 mg/일, 200 mg/일, 250 mg/일, 300 mg/일, 400 mg/일, 600 mg/일 또는 800 mg/일의 TOR 키나제 억제제를, 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

- [1195] 또 다른 실시양태에서, 본원은 약 0.1 mg 내지 약 2000 mg, 약 1 mg 내지 200 mg, 약 35 mg 내지 약 1400 mg, 약 125 mg 내지 약 1000 mg, 약 250 mg 내지 약 1000 mg, 또는 약 500 mg 내지 약 1000 mg의 TOR 키나제 억제제를 포함하는 단위 용량 제제를 제공한다.
- [1196] 구체적인 실시양태에서, 본원은 약 0.1 mg, 0.25 mg, 0.5 mg, 1 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 45 mg, 50 mg, 60 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 400 mg, 600 mg 또는 800 mg의 TOR 키나제 억제제를 포함하는 단위 용량 제제를 제공한다.
- [1197] 또 다른 실시양태에서, 본원은 0.1 mg, 0.25 mg, 0.5 mg, 1 mg, 2.5 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 35 mg, 50 mg, 70 mg, 100 mg, 125 mg, 140 mg, 175 mg, 200 mg, 250 mg, 280 mg, 350 mg, 500 mg, 560 mg, 700 mg, 750 mg, 1000 mg 또는 1400 mg의 TOR 키나제 억제제를 포함하는 단위 용량 제제를 제공한다. 구체적인 실시양태에서, 본원은 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 45 mg 또는 60 mg의 TOR 키나제 억제제를 포함하는 단위 용량 제제를 제공한다.
- [1198] TOR 키나제 억제제는 1일 1회, 2회, 3회 또는 4회 이상 투여될 수 있다.
- [1199] TOR 키나제 억제제는 편의를 이유로 경구 투여될 수 있다. 한 실시양태에서, 경구 투여될 때, TOR 키나제 억제제는 식사 및 물과 함께 투여된다. 또 다른 실시양태에서, TOR 키나제 억제제는 물 또는 주스(예를 들면, 사과 주스 또는 오렌지 주스)에 분산되고 현탁액으로서 경구 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 경구 투여될 때, TOR 키나제 억제제는 공복 상태에서 투여된다.
- [1200] TOR 키나제 억제제는 피내, 근육내, 복강내, 경피, 정맥내, 피하, 비내, 경막외, 설하, 뇌내, 질내, 경진피, 직장, 점막 또는 흡입 투여될 수도 있거나, 귀, 코, 눈 또는 피부에 국소 투여될 수도 있다. 투여 방식은 의사의 재량에 맡겨지고, 부분적으로 의학적 상태의 부위에 의해 좌우될 수 있다.
- [1201] 한 실시양태에서, 본원은 추가 담체, 부형제 또는 비히클 없이 TOR 키나제 억제제를 함유하는 캡슐을 제공한다.
- [1202] 또 다른 실시양태에서, 본원은 유효량의 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. 한 실시양태에서, 조성물은 약학 조성물이다.
- [1203] 조성물은 정제, 저작 정제, 캡슐, 용액, 비경구 용액, 트로치, 좌제 및 현탁액 등의 형태로 존재할 수 있다. 조성물은 단일 정제 또는 캡슐, 또는 편리한 부피의 액체일 수 있는 1일 용량 또는 1일 용량의 편리한 분획을 용량 단위 내에 함유하도록 제제화될 수 있다. 한 실시양태에서, 상기 용액은 수용성 염, 예컨대, 하이드로클로라이드 염으로부터 제조된다. 일반적으로, 모든 조성물들이 약품 화학에서 공지된 방법에 따라 제조된다. 캡슐은 TOR 키나제 억제제를 적합한 담체 또는 희석제와 혼합하고 적절한 양의 혼합물을 캡슐에 충전시킴으로써 제조될 수 있다. 통상의 담체 및 희석제는 분말화된 물질, 예컨대, 많은 상이한 종류의 전분, 분말화된 셀룰로스, 특히 결정성 셀룰로스 및 미세결정성 셀룰로스, 당, 예컨대, 프럭토스, 만니톨 및 수크로스, 곡물 가루 및 유사한 식용 분말을 포함하나 이들로 한정되지 않는다.
- [1204] 정제는 직접적인 압착, 습식 과립화 또는 건식 과립화에 의해 제조될 수 있다. 이의 제제는 화합물뿐만 아니라 통상적으로 희석제, 결합제, 윤활제 및 붕해제도 포함한다. 전형적인 희석제는 예를 들면, 다양한 종류의 전분, 락토스, 만니톨, 고령토, 칼슘 포스페이트 또는 설페이트, 무기 염, 예컨대, 나트륨 클로라이드 및 분말화된 당을 포함한다. 분말화된 셀룰로스 유도체도 유용하다. 한 실시양태에서, 약학 조성물은 락토스를 함유하지 않는다. 전형적인 정제 결합제는 전분, 젤라틴 및 당, 예컨대, 락토스, 프럭토스, 글루코스 등과 같은 물질이다. 아카시아, 알기네이트, 메틸셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈 등을 비롯한 천연 검 및 합성 검도 편리하다. 폴리에틸렌글리콜, 에틸셀룰로스 및 왁스도 결합제로서 사용될 수 있다.

- [1205] 윤활제는 정제 및 펀치가 다이(die)에 고착되는 것을 방지하기 위해 정제 제제화에서 필요할 것이다. 윤활제는 탈크, 마그네슘 및 칼슘 스테아레이트와 같은 미끄러운 고체, 스테아르산 및 수소첨가된 식물성 오일로부터 선택될 수 있다. 정제 봉해제는 젖을 때 팽윤되어 정제를 파괴하고 화합물을 방출하는 물질이다. 정제 봉해제는 전분, 점토, 셀룰로스, 알긴 및 검을 포함한다. 보다 구체적으로, 예를 들면, 나트륨 라우릴 설페이트뿐만 아니라 옥수수 및 감자 전분, 메틸셀룰로스, 한천(agar), 벤토나이트, 목재 셀룰로스, 분말화된 천연 스펀지, 양이온 교환 수지, 알긴산, 구아 검, 시트러스 펄프 및 카복시메틸셀룰로스도 사용될 수 있다. 정제는 폼미제 및 밀봉제인 당으로 코팅될 수 있거나, 정제의 용해 성질을 변경하기 위한 막 형성 보호제로 코팅될 수 있다. 조성물은 예를 들면, 제제화에서 만니톨과 같은 물질을 사용함으로써 저작 정제로서 제제화될 수도 있다.
- [1206] TOR 키나제 억제제를 좌제로서 투여하기를 원하는 경우, 전형적인 기제가 사용될 수 있다. 코코아 버터는 그의 용점을 약간 상승시키도록 왁스의 첨가에 의해 변경될 수 있는 전통적인 좌제 기제이다. 특히, 다양한 분자량의 폴리에틸렌글리콜을 포함하는 수-혼화성 좌제 기제가 널리 사용된다.
- [1207] TOR 키나제 억제제의 효과는 적절한 제제화에 의해 지연될 수 있거나 연장될 수 있다. 예를 들면, 느리게 용해되는 TOR 키나제 억제제 펠렛이 제조되어 정제 또는 캡슐 내에 도입될 수 있거나, 서방출 이식가능한 장치로서 제조될 수 있다. 기법은 여러 상이한 용해 속도의 펠렛을 제조하는 단계, 및 캡슐을 상기 펠렛의 혼합물로 충전시키는 단계도 포함한다. 정제 또는 캡슐은 예측가능한 시간 동안 용해에 저항하는 필름으로 코팅될 수 있다. TOR 키나제 억제제가 혈청에서 서서히 분산되게 하는 유성 또는 유화된 비히클에 TOR 키나제 억제제를 용해시키거나 현탁함으로써 비경구 제제조차도 장기간 작용하게 만들 수 있다.
- [1208] **키트**
- [1209] 일부 실시양태에서, 본원은 TOR 키나제 억제제를 포함하는 키트를 제공한다.
- [1210] 다른 실시양태에서, 본원은 TOR 키나제 억제제, 및 상기 TOR 키나제 억제제의 투여에 대한 환자 반응을 모니터링하기 위한 수단을 포함하는 키트를 제공한다. 일부 실시양태에서, 환자는 전립선암을 갖는다. 구체적인 실시양태에서, 측정되는 환자 반응은 질환 진행의 억제, 종양 성장의 억제, 일차 및/또는 이차 종양(들)의 감소, 종양 관련 증상의 경감, 삶의 질의 개선, 일차 및/또는 이차 종양(들)의 지연된 출현, 일차 및/또는 이차 종양(들)의 느려진 발달, 일차 및/또는 이차 종양(들)의 감소된 발생, 질환의 이차 효과의 느려진 또는 감소된 중증도, 정지된 종양 성장 또는 종양의 퇴행이다.
- [1211] 다른 실시양태에서, 본원은 TOR 키나제 억제제, 및 환자에서 S6RP, 4E-BP1 및/또는 AKT의 인산화 억제의 양을 측정하기 위한 수단을 포함하는 키트를 제공한다. 일부 실시양태에서, 상기 키트는 환자의 순환 혈액 또는 종양 세포, 및/또는 피부 생검 또는 종양 생검/흡입물에서 S6RP, 4E-BP1 및/또는 AKT의 인산화 억제를 측정하기 위한 수단을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원은 TOR 키나제 억제제, 및 TOR 키나제 억제제의 투여 전, 동안 및/또는 후 인-S6RP, 4E-BP1 및/또는 AKT의 양의 비교에 의해 평가된 인산화 억제의 양을 측정하기 위한 수단을 포함하는 키트를 제공한다. 일부 실시양태에서, 환자는 전립선암을 갖는다.
- [1212] 다른 실시양태에서, 본원은 TOR 키나제 억제제, 및 환자에서 DNA 의존적 단백질 키나제(DNA-PK) 활성화 억제의 양을 측정하기 위한 수단을 포함하는 키트를 제공한다. 일부 실시양태에서, 상기 키트는 환자의 피부 샘플 및/또는 종양 생검/흡입물에서 DNA 의존적 단백질 키나제(DNA-PK) 활성화 억제의 양을 측정하기 위한 수단을 포함한다. 한 실시양태에서, 상기 키트는 환자의 피부 샘플 및/또는 종양 생검/흡입물에서 pDNA-PK S2056의 양을 측정하기 위한 수단을 포함한다. 한 실시양태에서, 피부 샘플은 UV 광에 의해 조사된다. 일부 실시양태에서, 본원은 TOR 키나제 억제제, 및 TOR 키나제 억제제의 투여 전, 동안 및/또는 후 DNA 의존적 단백질 키나제(DNA-PK) 활성화 억제의 양을 측정하기 위한 수단을 포함하는 키트를 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원은 TOR 키나제 억제제, 및 TOR 키나제 억제제의 투여 전, 동안 및/또는 후 인산화된 DNA-PK S2056의 양을 측정하기 위한 수단을 포함하는 키트를 제공한다. 일부 실시양태에서, 환자는 전립선암을 갖는다.
- [1213] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 키트는 전립선암을 치료하거나 예방하는 데에 효과적인 양의 TOR 키나제 억제제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 키트는 분자식 $C_{21}H_{27}N_5O_3$ 을 갖는 TOR 키나제 억제제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 키트는 화합물 1을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 키트는 분자식 $C_{16}H_{16}N_8O$ 를 갖는 TOR 키나제 억제제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 키트는 화합물 2를 포함한다.
- [1214] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 키트는 사용에 대한 설명서, 예컨대, TOR 키나제 억제제의 투여 및/또는

TOR 키나제 억제제의 투여에 대한 환자 반응의 모니터링에 대한 설명서를 추가로 포함한다.

[1215] **실시예**

[1216] 시험관내 연구

[1217] 본원에 기재된 PC3 세포주 및 HeLa 세포주를 아메리칸 티슈 컬처 콜렉션(ATCC)으로부터 구입하였다. 상기 세포들을 판매자에 의해 권장된 바와 같이 생장 배지에서 배양하였다.

[1218] PC3 종양 세포를 6-웰 플레이트에 웰 당 250,000개 세포의 밀도로 플레이트링하고 5% CO₂ 및 37℃에서 하룻밤 동안 평형화시켰다. 처리를 위해, 배지를 흡입하여 죽은/부유하는 세포를 제거한 후, 화합물과 함께 또는 화합물 없이 3 ml의 배지를 첨가하였다. 세포를 24시간 동안 비히클 대조군(DMSO, 0.2%) 또는 화합물 1(0.5, 1 또는 5 μM)의 존재 하에 항온처리하였다. 그 다음, 세포를 세포 주기 분석을 위해 프로세싱하였다. 배지를 15 ml 튜브 내로 옮겼다. 세포를 트립신으로 처리하고 동일한 튜브 내로 옮겼다. 그 다음, 세포를 12,000 rpm에서 회전시키고 500 μl의 프로피듐 요오다이드(PI) 염색 완충제에 재현탁하고 30분 동안 실온의 암실에서 항온처리하였다. 그 다음, 샘플을 FACS 칼리버(Caliber) 기계 상에서 분석하였다. 세포 주기 실험을 2회 독립적으로 수행하였다.

[1219] BD FACS 칼리버로부터 수집된 미처리 데이터를 세포 주기 소프트웨어 ModFit LT(베리티 소프트웨어 하우스 인코포레이티드(Verity Software House, Inc.))로 분석하였다. 자동 분석 셋팅을 이용하여 막대그래프를 생성하였다. ModFit LT에 의해 생성된 모든 수치를 마이크로소프트 엑셀로 옮기고 그래프를 작성하였다.

[1220] 유동 세포측정에 근거한 PI 염색을 이용하여 세포 주기 분포에 대한 화합물 1의 효과를 평가하였다. 도 1에 제시된 바와 같이, 비처리된 HeLa 세포 및 PC3 세포에 대한 DNA 막대그래프의 비교가 제시되어 있다. PC3 세포는 HeLa 세포와의 비교 시 명확한 이수체 표현형을 나타낸다.

[1221] DMSO 대조군과 비교될 때 0.5 및 5 μM의 화합물 1에의 노출에 반응하여 일어나는, 세포 주기를 통한 PC3 세포의 재분포가 도 2에 제시되어 있다. 이 실험에서 화합물 1의 어느 한 농도에서 아포토시스를 표시하는 하위-G1 피크가 존재하지 않는 듯하다. 상기 두 농도의 화합물 1은 G1 정지를 표시하는, 세포 주기에 대한 현저한 효과를 나타내었다. 실험으로부터 수득된 데이터의 정량은 하기 표 1에 제시되어 있다.

표 1

	농도(μM)	%G1	N	%G1a	N
DMSO		59.9	2	63	2
화합물 1	0.5	81.1	2	79	2
화합물 1	1	88.6	2	84.8	2
화합물 1	5	89.2	2	83.9	2

[1222]

[1223] PC3 세포에서 세포 주기 분포에 대한 화합물 1의 효과를 평가하였다. 이 세포주에 대한 생장 억제를 생성하기 위해 요구된 농도와 관련된 농도에서 화합물 1은 G1 정지를 유도할 수 있었다. 아포토시스의 유도는 없는 듯하였다.

[1224] 라파마이신 민감성 세포주 및 불감성 세포주에서 화합물 1의 세포 프로파일링

[1225] 연구 디자인. 화합물 1의 항증식 활성을 전립선 종양 세포주에서 평가하였다. 세포를 96-웰 플레이트에 플레이트링하고 하룻밤 평형화 시간 후 3일 동안 0.05, 0.15, 0.5, 1.5 및 5 μM 농도의 화합물 1에 노출시켰다. 필요한 경우, 화합물 1의 농도를 20 μM까지 증가시켰다. 라파마이신 생장 억제를 세포주에 따라 0.01 내지 1 μM 또는 0.1 내지 10 μM의 농도 범위에 걸쳐 동일한 조건 하에 측정하였다. 모든 시험 웰들은 플레이트 상에서 200 μl의 최종 부피로 삼중으로 존재하였다. 모든 웰들에서 DMSO의 최종 농도는 0.2%이었다. 화합물 1과 DMSO 대조군의 비교로부터 생장 억제를 측정하였고 WST-1을 사용하여 세포 증식의 정도를 측정하였다. 모든 생장 억제 실험을 상이한 경우 2회 이상 반복하였다. 생장 억제 곡선을 그리는 데이터로부터 IC₅₀ 값을 계산함으로써 효능을 측정하였다. 분석간 변동을 모니터링하기 위해 기준 화합물이 각각의 플레이트 분석에 포함되었고, 기

준물로부터의 IC₅₀은 분석을 위한 허용 기준의 일부로서 사용되었다.

- [1226] mTOR 키나제 활성을 함유하는 TORC1 복합체 및 TORC2 복합체의 직접적인 기질 및 다운스트림 기질로부터 다양한 농도의 화합물 1 또는 라파마이신에 의한 mTOR 경로의 세포내 억제를 모니터링하였다. 세포를 증식 분석의 경우와 같이 플레이트팅하고 상이한 인-단백질들에 대한 분석 전 1시간 동안 화합물 1 또는 라파마이신에 노출시켰다. TORC1에 대한 직접적인 기질은 4E-BP1(T46)이었고, 간접적인 다운스트림 기질은 S6RP(S235/S236)이었다. TORC2에 대한 직접적인 기질은 Akt(S473)이었고, 측정된 간접적인 다운스트림 기질은 GSK3 β (S9) 및 PRAS40(T246)이었다. 추가로, PDK1에 대한 인산화 부위인 Akt(T308)의 인산화 상태를 모니터링하였다.
- [1227] 세포 증식 분석. 화합물 1 및 라파마이신의 성장 억제 효과를 다음과 같이 측정하였다: 세포를 96-웰 평저 플레이트(코스타(Costar) 카탈로그 번호 33595; 최적 시딩 밀도는 이전에 측정되었음) 내의 180 μ l의 성장 배지에 플레이트팅하고 37°C 및 5% CO₂에서 하룻밤 동안 평형화시켰다. 다음날, 100% DMSO로 적절한 농도까지 먼저 희석한 후 성장 배지로 1:50으로 희석함으로써 10 mM 원액으로부터 화합물 1 또는 라파마이신 화합물 희석물을 제조하였다. 그 다음, 화합물을 1:10의 희석비로 지정된 웰에 첨가하였다(즉, 20 μ l의 희석된 화합물을 각각의 웰 내의 180 μ l 배양 배지에 첨가하였다). 화합물의 최종 희석비는 각각의 웰에서 0.2%의 최종 DMSO 농도를 제공하는 1:500이었다. 모든 농도 실험을 삼중으로 수행하였다. 추가로, 분석간 변동을 평가하기 위해 시험된 각각의 플레이트는 기준 화합물로 처리된 세포를 함유하였고, 생성된 IC₅₀은 시험 데이터를 허용하는 데에 있어서 기준으로 사용되었다. PC3 세포에 대한 기준 화합물을 사용한 세포 증식 분석에 대한 변동 계수는 21.5%(n=100)이었다. 화합물 1에 대한 시험된 전형적인 농도는 5, 1.5, 0.5, 0.15, 0.05 및 0.015 μ M이었고, 라파마이신에 대한 시험된 전형적인 농도는 1.5, 0.5, 0.15, 0.05, 0.015 및 0.005 μ M이었다. 세포를 5% CO₂ 및 37°C에서 3일 동안 시험 화합물에 노출시켰다. 포마잔(formazan) 염으로의 테트라졸륨 염의 환원을 통한 대사 활성의 측정에 근거한 WST-1 분석을 이용하여 세포 증식을 측정하였다. WST-1 분석은 세척 단계를 요구하지 않는 1-단계 분석이다. 3일 항온처리의 말기에 20 μ l의 WST-1을 각각의 웰에 첨가하고 5% CO₂ 및 37°C에서 1시간 동안 항온처리하였다. VICTOR™ X2 다중표지 플레이트 판독기(퍼킨엘머(PerkinElmer)) 상에서 450 nm에서 흡광도를 측정하였다.
- [1228] 미처리 데이터를 텍스트 파일로서 저장한 후, 액티비티 베이스(Activity Base)(세포-기초 SAR; Prolif-MTT, MTT-6pt-5 플레이트 비고정된 fit.Version2) 내로 도입하였다. 소프트웨어(IDBS로부터의 XLfit)는 각각의 삼중 웰 세트에 대한 DMSO 대조군 값으로 표준화함으로써 각각의 화합물 농도에서 % 억제를 계산하였다. % 억제 곡선을 작도하였고 IC₅₀ 값을 계산하였다.
- [1229] 세포 용해물로부터의 인-Akt(S473), 인-Akt(T308) 및 인-S6RP(S235/S236)의 측정 및 화합물 1 또는 라파마이신의 효과. MSD® 생체마커 검출 분석은 단일 작은 부피 샘플 내에서 단백질 표적의 총 수준 및 인산화된 수준을 측정하는 빠르고 편리한 방법을 제공한다. 이들 분석은 단일 포맷 및 다중 포맷 둘다로 이용될 수 있다. 단일 분석에서, 특정 단백질 표적에 대한 항체가 웰 당 1개의 전극(또는 스폿(spot)) 상에 코팅되어 있다. 다중 분석에서, 상이한 표적들에 대한 포획 항체들의 어레이가 동일한 웰 상의 상이한 스폿들 상에서 패턴화되어 있다. 인-Akt 또는 인-S6RP에 대한 단일 분석은 샌드위치 면역분석이다. MSD는 포획 항체로 미리 코팅된 플레이트를 제공한다. 하나 이상의 항온처리 시간 동안 전기화학발광(ECL) 화합물인 MSD 세포-태그(SULFO-TAG)™ 표지로 표지된 검출 항체를 함유하는 용액과 함께 샘플(세포 용해물)을 웰에 첨가한다. 샘플에 존재하는 총 Akt 또는 S6RP는 작업 전극 표면 상에 고정된 포획 항체에 결합하고, 결합된 인-Akt 또는 인-S6RP에 의한 표지된 검출 항체의 동원은 샌드위치를 완성한다. ECL에 대한 적절한 화학 환경을 제공하는 MSD 판독 완충제를 첨가하고, MSD 섹터(SECTOR)™ 영상화기를 이용하여 플레이트를 판독한다. 섹터 영상화기 내부에서, 전극 표면에 결합된 표지가 광을 방사하게 하는 전압을 플레이트 전극에 인가한다. 상기 기계는 방사된 광의 강도를 측정하여 샘플에 존재하는 인산화된 Akt 또는 S6RP의 양의 정량적 측정치를 제공한다.
- [1230] 세포를 요구된 밀도로 플레이트팅하고 5% CO₂ 및 37°C에서 1시간 동안 다양한 농도의 화합물 1 또는 라파마이신으로 처리하였다. 화합물 1은 증식 분석의 경우와 동일한 농도로 사용되었다. 라파마이신은 p-S6RP(S235/S236)에 대한 분석에서 0.001 nM 내지 100 nM의 농도로 사용되었는데, 이는 이 특정 분석에서의 그의 강력한 활성 때문이다. 항온처리 시간 후, 배양 배지를 흡입기로 조심스럽게 제거하였다. 플레이트를 얼음 위에 놓고 50 μ l의 1X 트라이스 용해 완충제를 각각의 웰에 첨가하였다. 플레이트를 1시간 동안 4°C에서 진탕기 상에 놓아 세포를 용해시켰다. 그 시점에서, 플레이트를 추후 사용을 위해 -80°C에서 동결시켰거나 인-단백질

에 대해 분석하였다. 세포 증식 분석의 경우와 같이, 기준 표준물이 PC3 세포에 대한 분석에 포함되었고, p-S6RP(S235/S236)의 분석에 대한 변동 계수는 9.3%(n=50)이었고, p-Akt(S473)의 분석에 대한 변동 계수는 28.6%(n=50)이었다.

[1231] 분석 플레이트를 실온에서 진탕하면서 1시간 동안 150 μ l의 MSD 차단제 용액과 함께 항온처리하였다. 플레이트를 트라이스 세척 완충제로 3회 세척하였다. 그 다음, 35 μ l의 세포 용해물을 웰에 첨가하고 실온에서 진탕하면서 1시간 동안 항온처리하였다. 용액을 웰로부터 제거하고 플레이트를 세척 완충제로 3회 세척하였다. 그 다음, 150 μ l의 1X MSD 판독 완충제 T를 각각의 웰에 첨가하였다. 플레이트를 섹터 영상화기 플레이트 판독기 상에서 판독하였다. 엑셀 데이터를 액티비티 베이스로 옮기고 IC₅₀ 값을 계산하였다.

[1232] 인-GSK3 β (S9), 인-PRAS40(T246) 및 인-4E-BP1(T46)의 측정, 및 화합물 1 또는 라파마이신의 효과. 다중 루미넥스(Luminex) 분석 포맷은 다중 포획 항체가 폴리스타이렌 비드에 부착되는 반면, 효소-연결된 면역흡착 분석(ELISA) 포획 항체는 마이크로플레이트 웰에 부착된다는 점에서 보편적인 ELISA와 상이하다. 현탁액 비드에 근거한 기술의 이용은 루미넥스 분석의 다중화 성능을 가능하게 한다. xMAP[®] 기술은 상이한 강도의 적색 및 적외선 형광단에 의해 내부적으로 염색되는 5.6 μ m 폴리스타이렌 미세구(microsphere)를 사용한다. 각각의 비드에는 한 비드를 또 다른 비드와 식별할 수 있게 하는 독특한 숫자 또는 비드 영역이 제공되어 있다. 상이한 특정 항체들에 공유결합된 비드들은 96-웰 마이크로플레이트 포맷을 이용하는 동일한 분석에서 혼합될 수 있다. 샌드위치 면역분석의 완결 시, 각각의 분석물의 분류 및 정량을 위해 이중 레이저로 단일 파일에서 루미넥스 100[™] 또는 루미넥스 200 검출 시스템을 이용하여 비드를 판독할 수 있다. 사용된 Akt-경로 인 5-플렉스 키트는 p-GSK3 β (S9), p-PRAS40(T246) 및 p-4E-BP1(T46)을 비롯한 여러 마커들을 동시에 측정하는 능력을 포함한다.

[1233] 세포를 요구된 밀도로 플레이팅하고 5% CO₂ 및 37℃에서 1시간 동안 다양한 농도의 화합물 1 또는 라파마이신으로 처리하였다. 화합물 1은 증식 분석의 경우와 동일한 농도로 사용되었다. 세포 증식 분석의 경우와 같이, 기준 표준물은 PC3 세포에 대한 분석에 포함되었고, p-GSK3 β (S9)의 분석에 대한 변동 계수는 37.8%(n=30)이었고, p-PRAS40(T246)의 분석에 대한 변동 계수는 27.8%(n=30)이었고, p4E-BP1(T46)의 분석에 대한 변동 계수는 13.5%(n=4)이었다. 배지를 웰로부터 흡입하고 플레이트를 얼음 위에 놓았다. 그 다음, 35 μ l의 용해 완충제를 각각의 웰에 첨가하고 30분 이상 동안 얼음 위에서 항온처리하였다. 항온처리 동안, 각각의 인-단백질에 대한 표준 곡선을 준비하였다. 제공된 표준물을 제구성하고 제조자의 설명서에 따라 일련의 희석물들을 제조하였다. 세포 용해 단계의 말기에, 36 μ l의 용해물을 V-바닥 플레이트 내로 옮기고 5분 동안 4℃ 및 2000 rpm에서 회전시켰다. 이 시간 동안 1X 루미넥스 비드 용액 및 1X 검출제 항체 용액 둘다를 제조하였다. 1X 비드 용액을 볼텍싱하고 25 μ l를 흑색 환저 플레이트의 각각의 웰 내에 첨가하였다. 그 다음, 50 μ l의 1X 검출제 항체를 각각의 웰에 첨가하였다. 오십 마이크로리터(50 μ l)의 제조된 표준물을 지정된 웰에 첨가하였다. 그 다음, 25 μ l의 분석 희석제를 화합물-처리된 세포 용해물에 대한 지정된 각각의 웰에 첨가하였다. 회전의 말기에, 25 μ l의 세포 용해물을 흑색 분석 플레이트의 상응하는 웰에 첨가하였다. 분석 플레이트를 백색 덮개로 덮고 퀘도 진탕기 상에서 실온에서 3시간 동안 항온처리하였다.

[1234] 제1 항온처리가 종결되기 약 10분 내지 15분 전, 이차 항체 용액을 판매자의 프로토콜에 따라 제조하였다. 10X 농축물로서 공급된 염소 항-토끼 R-파이코에리쓰린 적색 형광 단백질(RPE)을 희석하여 1X 염소 항-토끼 RPE 용액을 생성하였다. 96-웰 필터 플레이트를 200 μ l의 1X 작업 세척 용액으로 미리 적셨다. 3시간의 항온처리 말기에, 멀티채널 피펫을 이용하여 각각의 분석 웰로부터 전체 내용물을 필터 플레이트의 웰 내로 옮겼다. 진공 매니폴드로 흡입하여 웰로부터 액체를 제거하였다. 그 다음, 200 μ l의 1X 작업 세척 용액을 각각의 웰 내에 첨가하였다. 진공 매니폴드를 이용하여 15초 내지 30초 동안 세척 용액을 흡입하였다. 이 세척 단계를 1회 반복하였다. 플레이트의 바닥을 깨끗한 종이 타월 상에서 블롯팅하여 잔류 액체를 제거하였다. 일백 마이크로리터(100 μ l)의 희석된 항-토끼 RPE를 각각의 웰에 첨가하고 퀘도 진탕기 상에서 실온에서 30분 동안 항온처리하였다. 그 다음, 액체를 진공 매니폴드로 흡입하였다. 그 다음, 200 μ l의 1X 작업 세척 용액을 각각의 웰 내에 첨가하였다. 플레이트를 세척 용액으로 3회 세척하였다. 플레이트를 깨끗한 종이 타월 상에서 블롯팅하여 잔류 액체를 제거하였다. 그 다음, 100 μ l의 1X 작업 세척 용액을 각각의 웰에 첨가하여 비드를 재현탁하였다. 그 다음, 플레이트를 루미넥스 200 검출 시스템 상에서 판독하였다. 엑셀 데이터를 액티비티 베이스로 옮기고 IC₅₀ 값을 계산하였다.

[1235] IDBS로부터의 XLfit를 이용하여 모든 데이터를 분석하였다. XLfit에서 IC₅₀을 측정하기 위해 사용된 식은 4-파

라미터 로지스틱 모델 또는 S자형 용량-반응 모델을 이용하여 IC_{50} 값을 계산하는 모델 번호 205이었다. IC_{50} 값은 1회만 수행된 분석을 제외하고 평균으로서 보고된다. 다회 실험으로부터 취득된 IC_{50} 값은 ($n=2$ 의 경우) 허용되기 위해 서로의 2.5배 이내, 또는 유효 IC_{50} 으로서 허용되기 위해 ($n>2$ 의 경우) 평균의 2.5배 이내에 있어야 했다.

[1236] 결과. 성장 억제에 대한 효능을 화합물 1 또는 라파마이신으로 PC3 세포주에 대해 측정하였다. 라파마이신의 경우 사용된 농도 범위에 걸쳐 상대적으로 일정한 "정체기" 효과가 관찰되었다. 이 데이터가 성장 억제 곡선으로부터의 IC_{50} 값의 측정을 용이하게 하지 않았기 때문에, 라파마이신 효능에 근거한 상대적 민감성은 다음과 같이 정의되었다: 0% 내지 45% 잔존 = 민감성, 46% 내지 69% 잔존 = 부분적 민감성, 및 70% 내지 100% 잔존 = 내성.

[1237] mTOR 키나제의 직접적인 기질인 4E-BP1(T46) 및 mTOR의 다운스트림 기질인 S6RP(S235/S236)의 인산화 상태에서부터 TORC1 복합체의 활성을 추적할 수 있다. Akt(S473)의 인산화 상태에서부터 TORC2 복합체의 활성을 직접적으로 추적할 수 있고 AKT 기질인 GSK3 β (S9) 및 PRAS40(T246)의 인산화 상태에서부터 TORC2 복합체의 활성을 간접적으로 추적할 수 있다. PC3 전립선암 세포에서 분자 수준에서 분석되는 mTOR 경로의 분자 인-생체마커의 화합물 1 억제에 대한 효능은 표 2에 제시되어 있다. mTOR 경로에 대한 특정 생체마커 4E-BP1(T46), S6RP(S235/S236) 및 Akt(S473)의 화합물 1 억제에 대한 효능을 라파마이신과 비교하였다. 도 4에 제시된 데이터는 4EBP1의 경우 화합물 1 및 라파마이신에 대한 전형적인 용량 반응 곡선을 예시한다. 라파마이신은 TORC1 복합체에 의해 직접적으로 활성화되는 p70S6 키나제의 기질인 간접적인 기질 S6RP(S235/S236)의 억제에 대한 피코몰 범위 내의 현저한 효능을 나타내었다. 라파마이신에 대한 IC_{50} 값은 PC3 세포에서의 S6RP(S235/S236) 인산화의 억제에 대해 19 및 29 pM이었다. 그러나, 직접적인 TORC1 기질들 중 하나인 4E-BP1(T46)은 10 μ M의 농도까지 라파마이신에 의해 억제되지 않았다. 화합물 1은 μ M 미만의 농도에서 직접적인 기질 및 다운스트림 기질 둘다의 인산화를 억제하였다. 예상된 바와 같이, 라파마이신은 TORC2 복합체의 직접적인 기질인 Akt(S473)의 인산화를 억제하지 않았는데(데이터는 제시되어 있지 않음), 라파마이신은 이 기질의 인산화에 영향을 미치지 않는 것으로 공지되어 있다. 하기 표 2에 제시된 바와 같이, 화합물 1은 TORC1 및 TORC2 직접적인 기질 및 간접적인 기질 둘다의 억제에 대한 μ M 미만의 IC_{50} 값을 생성할 수 있었고, PC3 전립선암 세포주에서 성장 억제에 대한 μ M 미만의 IC_{50} 값을 나타내었다.

표 2

	PC3
p-4E-BP1(T46)	0.41(n=2)
p-S6RP(S235/S236)	0.02(n=3)
p-Akt (S473)	0.01(n=2)
p-GSK3 β (S9)	0.23(n=3)
p-PRAS40(T246)	0.14(n=4)
p-Akt (T308)	0.13(n=2)
화합물 1 성장 억제 IC_{50}	0.11

[1238]

[1239] TORC2 억제의 간접적인 판독치인 GSK3 β (S9) 및 PRAS40(T246)은 Akt(S473)에 대한 효과와 비교될 때 화합물 1 처리로 인해 덜 강력하게 억제되었다. Akt의 완전한 활성화는 PDK1에 의해 수행되는 T308에 대한 추가 인산화를 요구하고 Akt(S473)의 TORC2 인산화에 공-의존적인 것으로 생각된다. 이것의 표시는 데이터에 의해 암시되지만, 추가 확인이 요구된다.

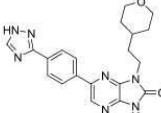
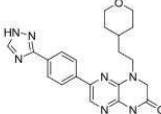
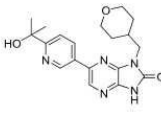
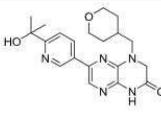
[1240] 결론. PC3 세포에서 화합물 1에 대한 성장 억제력을 측정하였다. TORC1 활성의 특정 분자 인-생체마커(직접적으로 4E-BP1(T46) 및 간접적으로 S6RP(S235/S236)) 및 TORC2 활성의 특정 분자 인-생체마커(직접적으로 Akt(S473) 및 간접적으로 GSK3 β (S9) 및 PRAS40(T246))를 사용하여 화합물 1이 세포 내의 이들 복합체들 둘다에

서 mTOR 키나제 표적을 억제한다는 것을 입증하였다. 흥미롭게도, 라파마이신은 TORC1 활성의 간접적인 마커만을 억제할 수 있었고 직접적인 기질 4E-BP1(T46)의 인산화에 영향을 미치지 않았고, 라파마이신은 TORC2 복합체의 키나제 활성을 억제하지 않았는데, 이것은 종래 보고와 일치하였다. 라파마이신의 성장 억제 활성에 비해 화합물 1은 용량 반응 곡선의 형태에 근거할 때 시험관내에서 상이한 종류의 항증식 활성을 생성하는 능력을 가졌다.

[1241] 화학식 III의 화합물의 시험관내 연구

[1242] 화학식 III의 화합물은 화학식 I의 화합물과 유사한 효능을 제공하였다(표 3). 이 유사체는 mTOR에 대한 65배 내지 500배 초과 선택성을 유지하면서 관련된 지질 키나제 PI3K- α 에 비해 mTOR에 대한 선택성을 유지하였다. PC3 전립선암 세포주에서 상기 화합물은 pS6(mTORC1) 및 pAktS473(mTORC2)의 억제에 의해 측정될 때 두 mTOR 복합체들의 억제제인 것으로 입증되었다. 이 세포에서 mTOR 경로 억제의 기능적 효과로서 세포 증식의 억제도 관찰되었다.

표 3

유사체	구조	mTOR IC ₅₀ (μ M) ^b	PI3K α IC ₅₀ (μ M) ^b	PC3 세포 활성		
				pS6 IC ₅₀ (μ M) ^b	pAkt IC ₅₀ (μ M) ^b	증식 IC ₅₀ (μ M) ^b
화합물 3		0.002	1.38	0.040	0.018	0.224
화합물 4		0.008	0.526	0.046	0.034	0.148
화합물 5		0.176	>30 ^c	2.41	2.55	4.18 ^c
화합물 6		0.106	>30 ^c	0.386	0.315	1.55

^b: 2 회 이상의 실험의 평균

[1243]

[1244] 유사체, 예컨대, 화합물 3 및 화합물 4는 표적에 대한 낮은 나노몰 효능 및 상응하는 세포 효능을 나타내었지만, 이들은 일반적으로 좋지 않은 경구 생체이용가능성이라는 문제점을 가졌다. 일치된-쌍 화합물 5와 화합물 6의 비교는 고리 팽창된 코어가 생체마커 및 증식 분석 둘다에 의해 평가되었을 때 모화합물 이미다조[4,5-b]피라진-2-온에 비해 개선된 세포 효능을 제공한다는 것을 보여준다. 화합물 6도 생체내 시스템에서의 mTOR 키나제의 연구를 허용할 정도로 뛰어난 경구 생체이용가능성을 설치류에서 보였다.

[1245]

전체적인 키나제 선택성에 대해 화합물 6을 더 프로파일링하였다. 249개의 키나제에 대한 단일 점 분석에서 시험되었을 때, mTOR을 제외한 1개의 키나제만이 10 μ M에서 80% 초과 수준으로 억제되었다. 상기 1개의 키나제인 FMS에 대한 농도 반응 곡선의 생성은 2.70 μ M의 IC₅₀ 값을 제공하였다. 다수의 경구 투약 요법(1일 또는 이틀마다 1회 또는 2회)을 이용하여 PC3 이종이식편 모델에서 화합물 6의 항종양 활성을 먼저 측정하였다. 화합물 6은 이들 투약 요법 하에 PC3 종양 성장을 유의하게 억제하였다(도 5a). 1일 1회 투약 요법으로 다수의 용량 수준을 사용하여 활성을 더 연구하였다. 이 연구에서, 화합물 6은 10, 25 및 50 mg/kg에서 비히클 대조군에 비해 각각 18%, 63% 및 84% 종양 부피 억제를 나타내면서 용량 의존적 방식으로 종양 성장을 유의하게 억제하였다(도 5b). 상기 화합물은 3주의 치료 후 모든 용량 수준 및 일정에서 우수한 내약성을 나타내었다.

[1246]

mTOR 경로 억제의 정도 및 PK/PD 관계를 확인하기 위해, 단회 용량의 화합물 6을 PC3 종양 보유 마우스에게 투

여하고, 분석을 위해 혈장 및 종양 샘플을 다양한 시점에서 채취하였다. mTOR 경로 마커 pS6 및 pAktS473의 유의한 억제가 관찰되었는데, 이것은 항종양 활성이 mTORC1(pS6) 및 mTORC2(pAktS473) 둘다의 억제를 통해 매개되었다는 것을 시사한다. 100 mg/kg으로 투약되었을 때, 화합물 6은 PC3 종양 모델에서 24시간까지 완전한 생체 마커 억제를 달성하였고, 종양 및 혈장 둘다에서의 화합물 수준은 24시간에서 세포 생체마커 IC₅₀ 값보다 10배 초과 수준이었다. 화합물 6이 30 mg/kg으로 투약되었을 때, pS6 억제는 2시간부터 8시간까지 87% 내지 93%에서 유지되었고 24시간에서 43%이었다(도 5a). 유사하게, 2시간부터 8시간까지 pAktS473의 억제는 53% 내지 77%이었고 24시간에서 28%까지 떨어졌다(도 5b). 생체마커 억제의 이들 수준은 24시간까지 거의 완전히 제거된 화합물의 혈장 및 종양 수준과 우수한 상관관계를 가졌다(도 6).

[1247] 화합물 2의 시험관내 연구

[1248] 항증식 활성. 화합물 2의 항증식 활성을 전립선 종양 세포주에서 평가하였다. 세포를 96-웰 플레이트에 플레이트팅하고 하룻밤 평형화 시간 후 0.05, 0.15, 0.5, 1.5 및 5 μ M 농도의 화합물 2에 3일 동안 노출시켰다. WST-1 분석을 이용하여 세포 증식의 정도를 측정하였고, 화합물 2로 처리된 샘플과 DMSO 대조군의 비교로부터 성장 억제를 측정하였다. 모든 성장 억제 실험을 상이한 경우 2회 이상 반복하였다. 성장 억제 곡선을 그리는 데이터를 사용하여 IC₅₀ 값을 계산함으로써 효능을 측정하였다. 분석간 변동을 모니터링하기 위해 기준 화합물이 각각의 플레이트 분석에 포함되었고, 기준 화합물에 대한 IC₅₀ 값은 분석을 위한 허용 기준의 일부로서 사용되었다.

[1249] mTOR 경로의 세포내 억제. mTOR 키나제 활성을 함유하는 mTORC1 복합체 및 mTORC2 복합체의 직접적인 기질 및 다운스트림 기질을 모니터링함으로써 다양한 농도의 화합물 2에 의한 mTOR 경로의 세포내 억제를 PC3 세포에서 평가하였다. 세포를 증식 분석의 경우와 같이 플레이트팅하고 상이한 인-단백질들에 대한 분석 전 1시간 동안 화합물 2에 노출시켰다. mTORC1의 직접적인 기질은 4E-BP1(T46)이었고 간접적인 다운스트림 기질은 S6RP(S235/S236)이었다. mTORC2에 대한 직접적인 기질은 AKT(S473)이었고, 측정된 간접적인 다운스트림 기질은 GSK3 β (S9) 및 PRAS40(T246)이었다. 추가로, PDK1에 대한 인산화 부위인 Akt(T308)의 인산화 상태를 모니터링 하였다. 농도 반응 곡선을 작도하고 IC₅₀ 값을 측정하였다.

[1250] 세포 증식 분석 - WST-1. 화합물 2의 성장 억제 효과를 다음과 같이 측정하였다: 세포를 96-웰 평저 플레이트(코스타 카탈로그 번호 33595) 내의 180 μ l 성장 배지에 예정된 밀도(PC3: 3,000개 세포/웰)로 플레이트팅하고 37 $^{\circ}$ C 및 5% CO₂에서 하룻밤 동안 평형화시켰다.

[1251] 다음날, 100% DMSO로 적절한 농도까지 먼저 희석한 후 성장 배지로 1:50으로 희석함으로써 10 mM 원액으로부터 화합물 2 희석물을 제조하였다. 그 다음, 화합물을 1:10의 희석비로 지정된 웰에 첨가하였다(즉, 20 μ l의 희석된 화합물을 각각의 웰 내의 180 μ l 배양 배지에 첨가하였다). 화합물의 최종 희석비는 각각의 웰에서 0.2%의 최종 DMSO 농도를 제공하는 1:500이었다. 모든 농도 실험을 삼중으로 수행하였다. 추가로, 분석간 변동을 평가하기 위해 시험된 각각의 플레이트는 기준 화합물로 처리된 세포를 함유하였고, 생성된 IC₅₀ 값은 시험 데이터를 허용하는 데에 있어서 기준으로서 사용되었다. PC3 세포에 대한 기준 화합물을 사용한 세포 증식 분석에 대한 변동 계수는 21.5%(n=100)이었다. 화합물 2에 대한 시험된 전형적인 농도는 5, 1.5, 0.5, 0.15 및 0.05 μ M이었다.

[1252] 세포를 5% CO₂ 및 37 $^{\circ}$ C에서 3일 동안 시험 화합물에 노출시켰다. 포마잔 염으로의 테트라졸륨 염의 환원을 통한 대사 활성의 측정에 근거한 WST-1 분석을 이용하여 세포 증식을 평가하였다. WST-1 분석은 세척 단계를 요구하지 않는 1-단계 분석이다. 3일 항온처리의 말기에 20 μ l의 WST-1(로슈, 카탈로그 번호 11 644 807 001)을 각각의 웰에 첨가하고 5% CO₂ 및 37 $^{\circ}$ C에서 1시간 동안 항온처리하였다. 빅터(VICTOR)TM X2 다중표지 플레이트 판독기(파킨엘머) 상에서 450 nm에서 흡광도를 측정하였다. 미처리 데이터를 텍스트 파일로서 저장한 후, 액티비티 베이스(세포-기초 SAR; Prolif-MTT, MTT-6pt-5 플레이트 비교정된 fit.Version2) 내로 도입하였다. 소프트웨어(IDBS로부터의 XLfit)는 DMSO 대조군 값으로 표준화함으로써 각각의 화합물 농도에서 % 억제를 계산하였다. 각각의 반복 실험에 대한 % 억제를 측정한 후, 각각의 삼중 웰 세트에 대한 3개 값의 평균을 산출하였다. % 억제 곡선을 작도하였고 IC₅₀ 값을 계산하였다.

[1253] 세포 용해물에서 인-Akt(S473), 인-Akt(T308), 인-S6RP(S235/S236), 인-GSK3 β (S9), 및 인-PRAS40(T246)의 측정. 세포를 96-웰 평저 플레이트에 요구된 밀도(PC3 세포/웰)로 플레이트팅하고, 세포를 37 $^{\circ}$ C 및 5% CO₂에서 하

룻밤 동안 평형화시켰다. 다음날, 세포를 37℃ 및 5% CO₂에서 1시간 동안 다양한 농도의 화합물 2로 처리하였다. 화합물 2는 하기 농도로 시험되었다: 10, 3, 1, 0.3, 0.1, 0.03 및 0.01 μ M. 항온처리 시간 후, 배양 배지를 흡입기로 조심스럽게 제거하였다. 플레이트를 얼음 위에 놓고 50 μ l의 1X 트라이스 용해 완충제를 각각의 웰에 첨가하였다. 플레이트를 1시간 동안 4℃에서 진탕기 상에 놓아 세포를 용해시켰다. 그 시점에서, 플레이트를 추후 사용을 위해 -80℃에서 동결시켰거나 인-단백질에 대해 후술된 바와 같이 즉시 분석하였다. 분석 시간 변동을 모니터링하기 위해, 기준 표준물이 PC3 세포에 대한 분석에 포함되었고, p-S6RP(S235/S236)의 분석에 대한 변동 계수는 9.3%(n=50)이었고, p-Akt(S473)의 분석에 대한 변동 계수는 28.6%(n=50)이었다.

[1254] 분석 플레이트를 실온에서 진탕하면서 1시간 동안 150 μ l의 MSD 차단 완충제와 함께 항온처리하였다. 플레이트를 트라이스 세척 완충제로 3회 세척하였다. 그 다음, 35 μ l의 세포 용해물을 웰에 첨가하고 실온에서 진탕하면서 1시간 동안 항온처리하였다. 용액을 웰로부터 제거하고 플레이트를 세척 완충제로 3회 세척하였다. 그 다음, 25 μ l의 적절한 항체 용액을 실온에서 진탕하면서 1시간 동안 항온처리하였다. 상기 용액을 웰로부터 제거하고, 플레이트를 세척 완충제로 3회 세척하였다. 그 다음, 150 μ l의 1X MSD 판독 완충제 T를 각각의 웰에 첨가하였다. 플레이트를 섹터 영상화기 플레이트 판독기 상에서 판독하였다.

[1255] 세포 용해물에서 p-4E-BP1(T46)의 측정. 중간규모 분석을 상세히 기술하는 이전 단락에 기재된 바와 같이 세포를 요구된 밀도로 플레이팅하였다. 세포를 37℃ 및 5% CO₂에서 1시간 동안 다양한 농도의 화합물 2로 처리하였다. 화합물 2는 하기 농도로 시험되었다: 10, 3, 1, 0.3, 0.1, 0.03 및 0.01 μ M. 화합물과의 항온처리 후, 흡입을 통해 배양 배지를 제거하였다. 그 다음, 플레이트를 얼음 위에 놓고 35 μ l의 인비트로젠(Invitrogen) 세포 추출 완충제(신선한 PMSF 및 프로테아제 억제제 각테일을 함유함)를 각각의 웰에 첨가하였다. 처리된 세포를 얼음 위에서 총 30분 동안 용해시킨 후, 4℃에서 2분 동안 진탕하였다. 이 시점에서, 플레이트를 추후 분석을 위해 -80℃에서 동결시킬 수 있었거나 인비트로젠 4E-BP1[pT46] 분석 키트로 즉시 분석할 수 있었다.

[1256] 표준물을 공급된 프로토콜에 따라 제조하고 100 μ l의 각각의 표준물을 적절한 웰에 첨가하였다. 세포 추출 완충제만을 함유하거나 희석제 완충제만을 함유하는 샘플도 배경 대조군용으로 포함되었다. 그 다음, 85 μ l의 표준 희석제 완충제를 시험 용해물에 대한 각각의 웰에 첨가하였다. 세포 용해가 완결된 후, 최종 부피 100 μ l의 경우 15 μ l의 각각의 시험 용해물을 ELISA 플레이트의 적절한 웰에 첨가하였다. 플레이트를 약하게 톡톡 쳐서 시험 용해물을 분산시켰고, 이어서 2시간 동안 실온의 암실에서 항온처리한 후, 내용물을 따라내고 1X 세척 완충제로 4회 세척하였다. 그 다음, 100 μ l의 검출 항체(항-4E-BP1[pT46])를 각각의 웰에 첨가하고 약하게 톡톡 쳐서 분산시켰다. 실온의 암실에서 (진탕 없이) 1시간 동안 검출 항체와 함께 항온처리하였다. 그 다음, 플레이트의 내용물을 따라내고, 플레이트를 1X 세척 완충제로 4회 세척하였다. 이어서, 100 μ l의 항-토끼 IgG-HRP를 각각의 웰에 첨가하고 약하게 톡톡 쳐서 분산시키고 실온의 암실에서 (진탕 없이) 45분 동안 항온처리하였다. 그 다음, 플레이트의 내용물을 따라내고, 플레이트를 1X 세척 완충제로 4회 세척하였다. 그 다음, 100 μ l의 안정화된 발색제를 각각의 웰에 첨가하고 약하게 톡톡 치고 실온의 암실에서 (진탕 없이) 20분 동안 반응시켰다. 20분 후, 100 μ l의 정지 용액을 첨가하여 청색으로부터 황색으로의 색채 변화에 의해 확인되었을 때 반응을 중단시켰다. 비터™ X2 다중표지 플레이트 판독기(퍼킨엘머) 상에서 450 nm에서 흡광도를 측정하였다.

[1257] 세포 용해물에서 인-DNA-PK(S2056)의 측정. 백만 개의 세포를 6-웰 플레이트의 각각의 웰에 플레이팅하였다. 세포를 37℃ 및 5% CO₂에서 4시간 동안 하기 농도의 화합물 2로 처리하였다: 10, 3, 1 및 0.3 μ M. 화합물과의 항온처리 후, 흡입을 통해 배양 배지를 제거하고 세포를 PBS로 린싱하였다. 그 다음, 플레이트를 얼음 위에 놓고 100 μ l의 RIPA 완충제(PhoSTOP 및 프로테아제 억제제 각테일을 함유함)를 각각의 웰에 첨가하였다. 세포를 긁어내고 현탁액을 냉각된 에펜도르프 튜브 내로 옮기고 얼음 위에서 총 30분 동안 용해시켰다. 그 다음, 용해물을 4℃에서 20분 동안 14,000 rpm에서 회전시켜 세포 잔해물을 제거하였다. 이어서, 정화된 용해물을 새로운 냉각된 에펜도르프 튜브 내로 옮겼다.

[1258] 용해물의 단백질 농도를 바이오-라드(Bio-Rad) 단백질 분석(바이오-라드: 카탈로그 번호 500-0001)으로 측정하였다. 그 다음, 각각의 용해물로부터 40 μ g의 단백질을 LDS 적재 완충제 및 환원제(둘다 1X 최종 농도까지)와 조합하고 70℃에서 10분 동안 가열하였다. 이어서, 샘플을 NuPAGE 노박스(Novex) 3% 내지 8% 트라이스-아세테이트 겔 상에 적재하고 150 V에서 1시간 동안 1X 트라이스-아세테이트 SDS 런닝 완충제에서 런닝시켰다. 항산화제(500 μ l)를 상기 겔에 대한 프로토콜에 기재된 바와 같이 엑스셀 슈어록(XCell SureLock)™ 미니-겔의 상부 완충제 챔버 내에 적재하였다. 이어서, 4℃(1.5시간 동안 100 V)에서 1X NuPAGE 전달 완충제/20% 메탄올 용액을 사용하여 단백질을 니트로셀룰로스 막 상으로 전달하였다. 그 다음, 상기 막을 PBS로 린싱하고 오디세이(Odyssey) 차단 완충제와 PBS의 1:1 용액에서 실온에서 1시간 동안 차단하였다. 이어서, 세린 2056에서 인산화

된 DNA-PK를 검출하기 위한 일차 항체를 차단 완충제/0.1% 트윈-20으로 1:1,000으로 희석하였다. β -액틴을 적재 대조군으로서 사용하였고 1:20,000으로 희석하였다. 상기 막을 흔들면서 하룻밤 동안 4℃에서 항온처리하였다. 다음날, 상기 막을 세척 당 5분 동안 PBS/0.1% 트윈-20으로 4회 린싱하였다. 이차 항체(염소 항-토끼 알렉사플루오르 680 및 염소 항-마우스 IRDye 800)를 차단 완충제/0.1% 트윈-20/0.01% SDS로 1:10,000으로 희석하고 흑색 항온처리 상자 내의 상기 막에 첨가하였다. 이 항온처리는 흔들면서 실온에서 1시간 동안 일어났다. 그 다음, 이차 항체 용액을 제거하고 상기 막을 세척 당 5분 동안 PBS/0.1% 트윈-20으로 4회 린싱하였다. PBS 만을 사용한 최종 세척을 수행하여 배경 신호를 감소시켰다. 이어서, 오디세이 적외선 영상화 시스템(리-코르 바이오사이언시스(LI-COR Biosciences))을 이용하여 상기 막을 스캐닝하였다.

[1259] **결과.** 생장 억제에 대한 화합물 2의 효능을 PC3 암세포주에서 측정하였다. 도 7은 PC3 세포주에서 화합물 2에 대한 용량 반응 곡선의 전형적인 예를 제공한다. 평균적으로, PC3 세포주에서 IC_{50} 값에 의해 표시될 때 화합물 2에 의한 생장 억제에 대한 효능은 $0.14 \mu M \pm 0.019$ 인 것으로 측정되었다.

[1260] mTOR 키나제의 직접적인 기질인 4EBP1(T46)(도 8b) 및 TORC1 복합체에 의해 직접적으로 활성화되는 p70S6 키나제의 기질인 S6RP(S235/S236)(도 8a)의 인산화 상태를 평가함으로써 mTORC1 복합체의 활성을 추적하였다. AKT(S473)(도 8c)의 인산화 상태를 평가함으로써 mTORC2 복합체의 활성을 직접적으로 추적하였고 AKT 기질 GSK3 β (S9) 및 PRAS40(T246)의 인산화 상태를 평가함으로써 mTORC2 복합체의 활성을 간접적으로 추적하였다. 추가로, PDK1에 대한 인산화 부위인 AKT(T308)의 인산화 상태를 모니터링하였다.

[1261] 화합물 2는 온전한 세포에서 상기 두 복합체들 내의 mTOR 키나제 표적을 억제하는 것으로 입증되었다(표 4). 이들 기질들의 화합물 2 억제에 대한 전형적인 용량 반응 곡선은 도 8에 제시되어 있다. 직접적인 mTORC1 및 mTORC2 기질 4E-BP1 및 AKT의 억제는 μM 미만이었다. 다운스트림 기질 p-S6RP(S235/S236) 및 p-PRAS40(T246)의 억제도 μM 미만이었다. 화합물 2에 의한 p-GSK3 β 의 억제는 직접적인 기질 p-Akt(S473) 또는 다른 간접적인 기질 p-PRAS40(T246)의 억제보다 덜 강력하였다. AKT의 완전한 활성화는 PDK1에 의한 T308에 대한 추가 인산화를 요구하고 Akt(S473)의 TORC2 인산화에 공-의존적인 것으로 생각된다.

[1262] PC3에서 화합물 2를 사용하여 mTOR 경로의 강력한 세포내 억제 및 강력한 항증식 활성을 입증하였다.

표 4

세포주	화합물 2에 의한 mTOR 경로의 세포내 억제(IC_{50} , μM)					
	mTORC1		mTORC2			PDK1
	4EBP1 (T46)	S6RP (S235/236)	AKT (S473)	PRAS40 (T246)	GSK3 β (S9)	AKT (T308)
PC-3	0.13 (n=2)	0.023 $\pm$ 0.007	0.022 $\pm$ 0.003	0.049 (n=2)	0.017 (n=2)	0.048 (n=2)

[1263] **결론.** 화합물 2는 전립선 종양 세포에서 강력한 생장 억제(IC_{50} 값: 0.14 내지 1.31 μM)를 나타내었다. mTORC1 활성의 특정 분자 인-생체마커(직접적으로 4E-BP1(T46) 및 간접적으로 S6RP(S235/S236)) 및 mTORC2 활성의 특정 분자 인-생체마커(직접적으로 Akt(S473) 및 간접적으로 GSK3 β (S9) 및 PRAS40(T246))를 사용하여 화합물 2가 온전한 세포 내의 이들 복합체들 둘다에서 mTOR 키나제 표적을 억제한다는 것을 입증하였다. 직접적인 mTORC1 및 mTORC2 기질 4E-BP1 및 AKT(S473) 및 다운스트림 기질의 μM 미만의 억제가 관찰되었다.

[1265] PC3 인간 전립선암 이종이식편 모델에서 화합물 1의 항종양 활성

[1266] **내약성 연구.** 비히클 또는 화합물 1(10, 25 또는 50 mg/kg)을 PC3 종양 보유 암컷 SCID 마우스의 4개 군(군 당 n=4)에게 5일 동안 매일 경구 투약하였다. 각각의 투약군에서 마지막 투약으로부터 24시간 후 혈장 및 종양 샘플을 채취하였다.

[1267] **효능 연구.** 종양 부피가 약 100 또는 500 mm³에 도달하였을 때부터 출발하는 연구 전체에 걸쳐 비히클 또는 화합물 1(0.3 내지 50 mg/kg)을 PC3 종양 보유 암컷 SCID 마우스의 군(군 당 n=5 내지 10)에게 BID(1일 2회), QD(1일 1회), Q2D(2일 1회), Q3D(3일 1회), Q5D(5일 1회) 또는 Q7D(7일 1회) 경구 투약하였다(퇴행 연구).

BID 투약군은 아침 투약과 저녁 투약 사이에 10시간 간격으로 투약받았다. 양성 대조군에서 복강내(IP) 경로를 통해 라파마이신을 Q3D 투여하였다. 각각의 연구의 말기에, 혈장 및/또는 중앙 샘플을 채취하였다.

[1268]

실험의 디자인은 하기 표 5에 제시되어 있다.

표 5

투약군(n)	투약 일정	투약 지속기간	마지막 투약 후 샘플 채취 시점
비히클(n=9)	QD	3 주	24 시간
라파마이신 4 mg/kg(n=7)	QD	3 주	채취되지 않음
화합물 1 10 mg/kg(n=9)	QD	3 주	2 시간 및 24 시간
화합물 1 25 mg/kg(n=9)	QD	2 × 3 주	2 시간 및 24 시간
비히클(n=9)	QD	3 주	24 시간
비히클(n=5)	QD	5 일	6 일째 날 MOA 연구를 위한 6 번째 투약 후 2 시간
라파마이신 4 mg/kg(n=5)	Q3D	3 주	24 시간
화합물 1 25 mg/kg(n=9)	QD	3 주	1 시간, 2 시간, 4 시간, 8 시간 및 24 시간
투약군(n)	투약 일정	투약 지속기간	마지막 투약 후 샘플 채취 시점
화합물 1 25 mg/kg(n=5)	QD	6 회 용량, 6 일	6 일째 날 MOA 연구를 위한 6 번째 투약 후 2 시간
화합물 1 25 mg/kg(n=9)	Q2D	3 주	1 시간, 2 시간, 4 시간, 8 시간, 24 시간 및 48 시간
화합물 1 25 mg/kg(n=9)	Q3D	3 주	2 시간, 4 시간, 8 시간, 24 시간, 48 시간 및 72 시간
화합물 1 50 mg/kg(n=9)	Q3D	3 주	2 시간, 4 시간, 8 시간, 24 시간, 48 시간 및 72 시간
화합물 1 50 mg/kg(n=9)	Q5D	3 주	2 시간, 24 시간, 48 시간, 72 시간, 96 시간 및 120 시간
화합물 1 50 mg/kg(n=9)	Q7D	3 주	48 시간, 72 시간, 96 시간, 120 시간, 144 시간 및 168 시간
비히클(n=10)	BID	3 주	8 시간
라파마이신 4 mg/kg(n=6)	Q3D	3 주	24 시간
화합물 1 5 mg/kg(n=10)	BID	3 주	1 시간, 2 시간, 4 시간, 6 시간, 8 시간, 10 시간 및 24 시간

[1269]

투약군(n)	투약 일정	투약 지속기간	마지막 투약 후 샘플 채취 시점
화합물 1 10 mg/kg(n=10)	BID	3 주	1 시간, 2 시간, 4 시간, 6 시간, 8 시간, 10 시간 및 24 시간
비히클(n=10)	BID	3 주	24 시간
라파마이신 4 mg/kg (n=10)	Q3D	3 주	24 시간
화합물 1 1 mg/kg (n=10)	BID	3 주	1 시간, 2 시간, 4 시간, 6 시간, 8 시간, 10 시간 및 24 시간
화합물 1 5 mg/kg(n=10)	BID	3 주	1 시간, 2 시간, 4 시간, 6 시간, 8 시간, 10 시간 및 24 시간
화합물 1 10 mg/kg(n=10)	BID	3 주	1 시간, 2 시간, 4 시간, 6 시간, 8 시간, 10 시간 및 24 시간
화합물 1 25 mg/kg(n=10)	QD	3 주	없음
화합물 1 25 mg/kg(n=10)	Q2D	3 주	1 시간, 2 시간, 4 시간, 8 시간, 24 시간 및 48 시간

[1270]

[1271]

[1272]

[1273]

[1274]

[1275]

[1276]

[1277]

[1278]

[1279]

[1280]

약동학/약력학 연구. 단회 용량의 비히클 또는 화합물 1을 PC3 종양 보유 암컷 SCID 마우스의 군(군 당 n=4)에게 경구 투약하였다. 기재된 바와 같은 화합물 투여 후 다양한 시점에서 혈장 및 종양 샘플을 채취하였다.

혈장 및 종양 채취 시점은 PK/PD 연구에 대한 각각의 종결 시점이었다.

4시간, 8시간 및 24시간에서 화합물 1; 24시간에서 비히클 대조군.

1시간, 3시간, 8시간, 16시간, 24시간, 48시간 및 72시간에서 화합물 1; 72시간에서 비히클 대조군.

1시간, 3시간, 8시간, 16시간, 24시간, 48시간 및 72시간에서 화합물 1; 72시간에서 비히클 대조군.

0.5시간, 2시간, 4시간, 6시간, 10시간 및 24시간에서 화합물 1; 24시간에서 비히클 대조군.

실험 절차 - 내약성 및 효능 연구

세포주 및 배양 - PC3 세포주를 아메리칸 티슈 컬처 콜렉션(ATCC)(미국 메릴랜드주 게이터스버그 소재)으로부터 입수하고, 1.5 g/l의 나트륨 바이카보네이트 및 10%의 태아 소 혈청을 함유하도록 조절된, 2 mM L-글루타민을 갖는 햄스(Ham's) F12K 배지를 함유하는 생장 배지에서 생장시켰다. 트립신-EDTA를 사용하여 조직 배양 플라스크로부터 세포를 탈착시켰다. 원심분리 후, 세포 펠렛을 인산염 완충 식염수(PBS)에 현탁하고 혈구계(hemocytometer)를 이용하여 카운팅하였다. 매트릭셀을 세포 현탁액에 첨가하여 최종 부피를 매트릭셀:PBS의 1:1 혼합물 0.1 ml 당 2×10^6 개 세포까지 조절하였다.

종양 세포 접종 - 마우스를 흡입된 이소플루란으로 마취한 후, 26 게이지 바늘을 갖춘 멸균 1 ml 주사기를 이용하여 매트릭셀 중의 0.1 ml 단일 세포 현탁액으로 PC3 종양 세포를 우측 뒷다리 상에 피하 접종하였다. 접종 후, 마우스를 미세절연체 우리로 돌려보냈다.

동물의 무작위 배정 - 접종 후, 무작위 배정 전 종양을 약 100 또는 500 mm^3 까지 성장시켰다. 효능 연구를 위해, 대략 100 mm^3 의 종양을 갖는 동물을 사용하였다. 종양이 100 mm^3 에 도달하기 위해 요구된 전형적인 날수는 9일 내지 11일이었다. 각각의 동물의 종양을 측정하고 100 내지 200 mm^3 의 종양을 갖는 동물을 연구에 포함시켰다. 내약성 및 퇴행 연구를 위해, 약 500 mm^3 (범위 300 내지 500 mm^3)의 종양을 갖는 동물을 사용하였다. 종양이 500 mm^3 에 도달하기 위해 요구된 전형적인 날수는 20일 내지 22일이었다. 그 다음, 동물을 다양한 우리 내로 무작위로 분배하고 상기 우리를 비히클, 양성 대조군 및 시험 제품군으로 무작위로 배정하였다. 모든 마우스들을 우측 귀 상에서 금속 귀 태그로 태깅하였다. 전형적인 효능 연구군은 8 내지 10마리의 동물들로 구성

되었다. 내약성 연구군은 4 내지 6마리의 동물들로 구성되었다.

- [1281] 시험 제품 제조 및 투여 - 화합물 1의 현탁액을 수성 0.5% CMC 및 0.25% 트윈-80에서 제조하였다. 테플론™ 막자 및 사발(포터-엘베헴(Potter-Elvehjem) 조직 분쇄기)을 사용하여 제제를 균질화하였다. 투약 사이에, 제제화된 화합물을 4℃의 암실에서 자기 교반기를 이용한 일정한 교반 하에 저장하였다. 시험 제품 및 비히클을 경구 위관영양법으로 투여하였다. 양성 대조군(라파마이신)을 2% 에탄올, 45% 폴리에틸렌글리콜 400 및 53% 식염수에서 용액으로서 제조하고 복강내 주사로 투여하였다. 화합물 투여를 위해 멸균 주사기 및 위관영양법 바늘을 사용하였다. 사용 전 70% 에탄올이 분무된 생물안전 캐비닛에서 주사를 비롯한 모든 절차를 수행하였다.
- [1282] 내약성 연구 - 연구의 지속기간 동안 비히클 또는 화합물 1을 마우스에게 1일 1회 투약하였다. 임상 증상 및 체중 변화에 대해 마우스를 매일 모니터링하였다. 연구의 말기에, 마우스를 안락사시키고 PK/PD 측정을 위해 혈장 및 종양 샘플을 채취하였다. MSD 기술을 이용하여 PD 마커인 pS6 및 pAkt를 측정하였다.
- [1283] 종양 측정 - 종양 부피를 치료 시작 전 측정하였고 출발 부피로서 간주하였다. 그 후, 연구의 지속기간 동안 종양을 주 당 2회 측정하였다. 디지털 캘리퍼를 사용하여 각각의 종양의 장축 및 단축을 mm로 측정하였다. 하기 식을 이용하여 종양 부피를 계산하였다: 폭² X 길이/2. 종양 부피를 입방 밀리미터(mm³)로 표현하였다.
- [1284] 체중 측정 - 디지털 저울을 사용하여 치료의 시작 전 초기 체중을 기록하였다. 초기 체중 측정을 이용하여 연구 과정 동안 % 체중 변화를 계산하였다. 종양 측정이 수행된 시간과 동일한 시간에 각각의 동물의 체중을 주당 2회 측정하였다. 연구 과정 동안 유의한 감소가 인지된 경우 체중을 더 빈번하게 측정하였다.
- [1285] 실험의 종결 - 마지막 측정 후, PK 및 PD 측정을 위해 혈장 및 종양 샘플을 채취함으로써 실험을 종결하였다. 혈장 및 종양 중의 화합물 농도를 LC-MS/MS로 측정하였다. MSD 기술을 이용하여 PD 마커인 pS6 및 pAkt를 측정하였다.
- [1286] 혈장 샘플의 채취 - 시험 제품의 마지막 투약 후, 예정된 시점에서 안와후방 출혈을 통해 혈액 샘플을 채취하였다. 혈장 샘플을 투약 기간에 걸쳐 채취하였다(예를 들면, Q2D 투약군의 경우 혈장 샘플을 투약 후 48시간에 걸쳐 채취하였다). 헤파린을 갖는 혈장 분리 튜브를 사용하여 혈액 샘플을 혈장으로 프로세싱하였다.
- [1287] 조직 샘플 채취 - 마지막 출혈 후, CO₂ 질식을 통해 동물을 안락사시키고 종양을 절개하였다. 종양의 작은 절편(약 100 mg)을, 중량이 미리 측정된 바이알 내에 넣고 화합물 측정을 위해 액체 질소에서 급속 동결시켰다. 남은 조직을 액체 질소에서 급속 동결시켰고/시켰거나 PD 측정을 위해 완충된 포르말린에서 고정시켰다.
- [1288] 실험 절차 - 약동학 및 약력학 연구
- [1289] 300 내지 500 mm³의 PC3 종양을 보유하는 암컷 SCID 마우스를 함께 모아 비히클 또는 화합물 1 치료군으로 무작위로 분배하였다. 투약 후 예정된 시점에서 마우스를 안락사시키고, PK/PD 측정을 위해 혈장 및 종양 샘플을 채취하였다. 혈장 및 종양 중의 화합물 농도를 LC-MS/MS로 측정하였다. 중간규모 기술을 이용하여 PD 마커인 pS6 및 pAkt를 측정하였다.
- [1290] 중간규모 디스커버리(MesoScale Discovery) 분석의 경우, 프로테아제 및 포스파타제 억제제를 함유하는 용해 완충제에서 조직 샘플을 균질화하고 4℃에서 1,200 rpm에서 10분 동안 원심분리하였다. 상청액을 4℃에서 1분 동안 초음파처리하고 분취하고 -80℃에서 저장하였다. BCA 단백질 분석 시약 키트(써모 사이언티픽(Thermo Scientific))를 사용하여 샘플 중의 단백질 농도를 측정하였다. pS6 및 pAkt/총 Akt를 측정하기 위해 중간규모 디스커버리 키트 및 프로토콜을 사용하였다. pS6 및 pAkt/총 Akt로 스폿팅된 MSD 96-웰 플레이트를 5분 동안 차단 용액으로 차단한 후 세척 완충제로 세척하였다. 25 mg의 종양 용해물을 각각의 웰에 첨가하고 2시간 동안 항온처리한 후, 세척 완충제로 4회 세척하였다. 검출 항체를 각각의 웰에 첨가하고 4℃에서 1시간 동안 암실에서 항온처리하였다. 그 다음, 플레이트를 세척하고, MSD 섹터™ 기계를 이용하여 결합된 항원을 판독하였다.
- [1291] 실험 절차 - 작용 기작 연구
- [1292] 화합물 1의 작용 기작을 확인하기 위해, 비히클 또는 화합물 1을 PC3 종양 보유 마우스에게 6일 동안 25 mg/kg QD로 경구 투약하였다. 양성 대조군인 라파마이신을 6일 동안 4 mg/kg Q3D로 복강내 투약하였다. 비히클, 화합물 1 또는 라파마이신의 마지막 투약으로부터 2시간 후, 마우스를 안락사시키고 종양을 절개하였다. 종양을 액체 질소에서 급속 동결시키고 면역조직화학(IHC) 및 TUNEL을 위해 프로세싱하였다.
- [1293] 면역조직화학 - 종양 샘플의 5 내지 10 μm 두께 냉동미세절단 절편을 IHC를 위해 사용하였다. 항-Ki67 항체를

사용하여 IHC로 세포 증식 마커 Ki67의 발현을 평가하였다. 항-CD31 항체를 사용하여 혈관 밀도를 측정하였는데, 이것은 종양 혈관신생의 척도이다. 동결된 절편을 실온에서 10분 동안 4% 파라포름알데하이드에서 고정시키고 PBS로 세척하고 차단하고 정상 염소 혈청 및 트라이톤 X-100으로 투과가능하게 만들었다. 그 다음, 절편을 일차 항체와 함께 (하룻밤 동안) 항온처리한 후, 이차 항체와 함께 (60분 동안) 항온처리하였다. 절편을 세척하고 핵스트(Hoechst) 염료로 반대염색하고 퇴색방지 시약으로 마운팅하였다. 이중 표지 방법(Ki67 및 CD31)을 위해, 일차 항체와 이차 항체의 카테일을 항온처리에 사용하였다. 양성 대조군 및 음성 대조군을 각각의 분석에 포함시켰다. 양성 대조군은 상기 항체와 반응하는 것으로 공지되어 있는 절편을 포함하였다. 음성 대조군은 일차 또는 이차 항체의 누락을 포함하였다. 형광 검출 장치 및 컴퓨터에 부착된 디지털 카메라를 갖춘 니콘(Nikon) E800 현미경을 이용하여 절편을 가시화하였다.

[1294] 아포토시스 TUNEL 분석 - 아포토시스 세포를 검출하기 위해, 형광 제자리 세포 사멸 검출 키트(로슈 바이오사이언시스)를 사용하였다. 5 내지 10 μm 두께 냉동미세절단 절편을 실온에서 15분 동안 4% 파라포름알데하이드에서 고정시키고 세척하고 10분 동안 PBS 중의 0.3% 트라이톤 X-100 및 0.1% 나트륨 시트레이트로 투과가능하게 만들었다. 그 다음, 절편을 PBS로 세척하고, 37°C의 암실에서 1시간 동안 TdT 효소를 함유하는 표지 용액과 함께 항온처리하였다. 상기 절편을 PBS로 세척하고 10분 동안 실온에서 핵스트 염료(0.4 $\mu\text{g/ml}$)로 반대염색하고 프롤롱 골드(Prolong Gold) 퇴색방지 시약으로 마운팅하였다.

[1295] 면역조직화학의 정량 - 아포토시스를 위해 프로세싱된 또는 증식 세포(Ki67) 및 혈관에 대해 면역염색된 조직 절편을 메타모र्फ(Metamorph) 소프트웨어를 이용하여 정량하였다. 20배 대물렌즈를 사용하여 정량하기 위해 각각의 절편으로부터의 5개 상이한 시야, 각각의 종양으로부터의 2개 내지 4개 절편, 및 각각의 치료군 또는 대조군으로부터의 3개 또는 4개 종양을 사용하였다. 관심있는 면적을 총 면적의 % 역치 면적으로서 표현하였다.

[1296] 결과 - PC3 종양 보유 마우스에서 화합물 1의 내약성. 이종이식편 연구를 위한 준비로 5일 내약성 연구를 수행하였다. 화합물 1을 PC3 종양 보유 SCID 마우스에게 10, 25 또는 50 mg/kg QD로 경구 투약하였다. 50 mg/kg 투약군의 동물들은 5일째 날까지(4회 투약 후 24시간) 초기 체중의 17% 초과와 체중을 상실하였다. 이 군의 동물들을 안락사시켰다. 6일째 날(5회 투약 후 24시간)까지 25 mg/kg 군 및 10 mg/kg 군의 동물들은 초기 체중의 각각 9% 및 4% 체중을 상실하였다. 이들 데이터에 근거하여 10 및 25 mg/kg 용량을 이종이식편 연구를 위해 선택하였다.

[1297] 내약성 연구의 말기에, 혈장 및 종양 샘플을 채취하고 PK/PD 분석을 위해 프로세싱하였다. 5일째 날에 10 mg/kg 군 및 25 mg/kg 군에 비해 50 mg/kg을 투약받은 마우스의 혈장($7.3 \pm 2.4 \mu\text{M}$) 및 종양($4.7 \pm 1.3 \mu\text{M}$)에서 고농도의 화합물 1이 관찰되었다(혈장 수준: 각각 0.08 ± 0.06 및 $0.84 \pm 0.41 \mu\text{M}$). 혈장 및 종양 중의 예상된 화합물 1 농도보다 더 높은 이 농도는 반복된 투약에 의한 상기 화합물의 축적에 기인할 가능성이 있다. 10 mg/kg 용량 수준에서, 마지막 투약으로부터 24시간 후 채취된 종양에서 pS6(22%) 및 pAkt(28%)의 약한 억제가 있었으나, 24시간 시점에서 25 및 50 mg/kg을 투약받은 동물의 종양에서는 상기 두 PD 마커들이 유의하게 억제되었다(데이터는 제시되어 있지 않음).

[1298] 결과 - PC3 이종이식편 모델에서 화합물 1의 항종양 활성. 화합물 1의 항종양 활성을 1일 1회 투약 요법으로 10 및 25 mg/kg에서 먼저 시험하였다. 투약은 종양 부피가 158 내지 172 mm^3 일 때인 11일째 날에 시작되었다. 31일째 날까지 비히클 치료군에서 종양은 $712 \pm 68 \text{ mm}^3$ 로 측정되었다. 31일째 날, 비히클과 비교되었을 때 양성 대조군(라파마이신 4 mg/kg Q3D)의 모든 동물들은 유의하게($p < 0.001$) 더 작은 종양을 보였다. 각각의 치료군에 대한 도 9에 표시된 % 종양 억제는 비히클 대조군과 비교될 때 31일째 날 종양 부피 감소이다. 화합물 1 치료군은 용량 의존적 종양 억제를 보였다(도 9). 25 mg/kg의 화합물 1에 의한 종양 퇴행은 11일째 날 평균 출발 종양 부피에 비해 31일째 날 더 작은 평균 종양 부피에 의해 입증되었다(31일째 날 123 mm^3 대 11일째 날 158 mm^3). 31일째 날, 10 mg/kg의 화합물 1로 치료된 동물 및 25 mg/kg의 화합물 1로 치료된 동물로부터의 종양 부피는 비히클 대조군에 비해 각각 46.1% 및 86.7%까지 감소되었다. 두 용량 수준은 대조군과 유의하게 상이하였다($p < 0.001$)(712 mm^3 대 383 mm^3 , 10 mg/kg 및 123 mm^3 , 25 mg/kg).

[1299] 31일째 날, 25 mg/kg 화합물 1 군을 제외한 모든 연구군들을 안락사시켰다. 25 mg/kg 화합물 1 투약군의 동물들을 추가 3주 동안 투약 없이 생존하게 하였다(도 9의 막대는 화합물 치료의 지속기간을 표시함). 투약의 부재 동안 종양 성장이 재개되었다. 평균 종양 성장이 약 427 mm^3 에 도달하였을 때인 52일째 날, 화합물 1(25 mg/kg)의 제2 매일 투약 주기를 추가 3주 동안 투여하였다. 제2 투약 주기 동안 종양 정체가 약 11일 동안 관

찰되었다. 평균 종양 부피는 427 내지 397 mm³로 유지되었다. 그 후, 종양 재성장이 관찰되었다. 제2 주기의 말기에 종양 부피는 약 729 mm³이었다.

- [1300] 비히클, 10 mg/kg의 화합물 1 또는 양성 대조군을 투약받은 군들에서는 체중의 유의한 변화가 관찰되지 않았다(데이터는 제시되어 있지 않음). 25 mg/kg 투약군의 마우스들은 제1 주기의 말기까지 그들의 초기 체중의 약 10% 체중을 상실하였다. 투약이 중단되자마자 동물들은 즉시 체중을 획득하였다. 제2 투약 주기 동안 체중 변화는 약 5%이었다.
- [1301] 제1 투약 주기의 말기에, 10 mg/kg 군에서 마지막 투약으로부터 2시간 및 24시간 후 혈장 및 종양 샘플을 채취하고 화합물 수준 및 PD 마커에 대해 분석하였다. 마지막 투약으로부터 2시간 후 약 2 μM의 화합물 1이 검출된 반면, 24시간까지 혈장에서 화합물 양은 무시할만한 수준이었다. 동시에, 두 PD 마커들인 pS6 및 pAkt는 2시간에서 억제되었으나 24시간까지 대조군 수준으로 증가되었다(도 10).
- [1302] 25 및 50 mg/kg 용량 수준에서 간헐적 투약(즉, Q2D, Q3D, Q5D 및 Q7D)으로 PC3 이종이식편 모델에서 화합물 1의 항종양 활성을 측정하기 위한 또 다른 연구를 디자인하였다(도 11). 평균 종양 부피가 116 내지 146 mm³일 때인 10일째 날 투약을 시작하였다. 31일째 날 3주 투약 기간의 말기까지 비히클-처리된 종양은 813 ± 60 mm³의 평균 부피에 도달하였다. 양성 대조군 라파마이신은 31일째 날 종양을 유의하게 억제하였다(p<0.001). 각각의 치료군에 대한 도 11에 표시된 % 종양 억제는 비히클 대조군과 비교될 때 31일째 날 종양 부피 감소를 나타낸다. 50 mg/kg 용량 수준에서 가장 큰 효능(82% 억제)은 Q3D 일정의 이용 시 달성된 반면, Q5D 및 Q7D 일정을 이용한 보다 덜 빈번한 투약은 비히클 대조군과 비교될 때 덜 강력하지만(각각 61% 및 49%) 통계적으로 유의한(p<0.001) 종양 억제를 생성하였다. 25 mg/kg 용량 수준을 QD, Q2D 및 Q3D 투약 일정으로 시험하였다. 25 mg/kg QD의 화합물 1을 사용하였을 때 종양 퇴행이 관찰되었다. Q2D 및 Q3D 투약을 이용하였을 때 각각 72% 및 61%의 유의한(p<0.001) 종양 억제가 관찰되었다.
- [1303] 25 mg/kg QD의 화합물 1 군을 제외한 임의의 치료군에서 체중의 유의한 변화가 관찰되지 않았다. 25 mg/kg QD 투약군의 동물들은 연구 기간 동안 약 10% 체중을 상실하였다(데이터는 제시되어 있지 않음).
- [1304] 화합물 1의 마지막 투여 후, 다양한 시점에서 혈장 샘플을 채취하고 화합물에 대해 분석하였다. 각각의 투약군에 대한 계산된 혈장 AUC 값은 다음과 같았다:
- [1305] 25 mg/kg QD: 122 μM·시간(AUC₀-24시간)
- [1306] 25 mg/kg Q2D: 99 μM·시간(AUC₀-48시간)
- [1307] 25 mg/kg Q3D: 77 μM·시간(AUC₀-72시간)
- [1308] 50 mg/kg Q3D: 228 μM·시간(AUC₀-72시간)
- [1309] 50 mg/kg Q5D: 359 μM·시간(AUC₀-120시간)
- [1310] PC3 이종이식편 모델에서 5 및 10 mg/kg의 BID 투약으로 화합물 1의 항종양 활성을 시험하기 위한 또 다른 연구를 디자인하였다(도 12). 평균 종양 부피가 123 내지 131 mm³일 때인 10일째 날 투약을 시작하였다. 31일째 날 3주 투약 기간의 말기까지 비히클-처리된 종양은 875 ± 80 mm³의 평균 부피에 도달하였다. 라파마이신을 사용하였을 때 종양 성장의 유의한(p<0.001) 억제가 관찰되었다. 화합물 1 치료를 이용하였을 때 용량 의존적 종양 억제가 관찰되었다. 5 및 10 mg/kg의 화합물 1 치료군에서 종양 부피 감소는 비히클 대조군과 비교될 때 각각 64.9% 및 79.9%이었다(도 12). 65% 종양 부피 억제에 의해 측정된 가장 낮은 효과적 용량은 화합물 1의 5 mg/kg 용량 수준에서 관찰되었다.
- [1311] 임의의 연구군에서 체중의 통계적으로 유의한 변화가 관찰되지 않았다(데이터는 제시되어 있지 않음).
- [1312] 화합물 1의 마지막 투약 후, 다양한 시점에서 혈장 샘플을 채취하고 화합물 수준에 대해 분석하였다. 화합물 노출은 대략적으로 용량 비례적이었다. 5 및 10 mg/kg 용량 수준에 대한 총 혈장 AUC₀-10시간 값은 하기 표 6에 제시된 바와 같이 각각 8.6 및 23.7 μM·시간이었다. 5 및 10 mg/kg 용량 수준에 대한 계산된 혈장 무함유 분획 AUC₀-10시간 값은 각각 1.0 및 2.8 μM·시간이었다(화합물 1 마우스 혈장 단백질 결합은 88%임).

표 6

시간(시) 5 mg/kg	혈장 농도(μM)
1	2.91 ± 0.68
2	1.29 ± 0.28
4	0.57 ± 0.17
6	0.81 ± 0.51
8	0.41 ± 0.28
10	0.21 ± 0.13
24	0.60 ± 0.13

[1313]

[1314]

화합물 1이 종양 퇴행을 야기하는지를 확인하기 위해 큰 확립된 PC3 종양에서 화합물 1의 항종양 활성을 시험하기 위한 또 다른 연구를 디자인하였다(도 13). 평균 종양 부피가 450 내지 486 mm³일 때인 20일째 날 투약을 시작하였다. 43일째 날 투약 기간의 말기까지 비히클-치료된 종양은 1773 $\pm$ 113 mm³의 평균 부피에 도달하였다. 양성 대조군 라파마이신은 종양 성장 정체를 야기하였다. 라파마이신 치료군의 종양 부피는 비히클 대조군보다 유의하게($p < 0.001$) 더 작았다.

[1315]

화합물 1을 3개의 용량 수준(1, 5 및 10 mg/kg) BID로 시험하였다. 각각의 치료군에 대한 도 13에 표시된 % 종양 억제율은 비히클 대조군과 비교될 때 43일째 날 종양 부피 감소를 나타낸다. 10 mg/kg BID에서 종양 억제는 양성 대조군보다 더 우수하였다. 이 용량 수준에서 화합물 1은 PC3 종양의 퇴행을 야기하였다. 43일째 날 투약 기간의 말기까지 평균 종양 부피는 투약 시작 시점인 20일째 날 평균 출발 부피보다 유의하게($p < 0.001$) 더 작았다(43일째 날 343.6 $\pm$ 32.6 mm³ 대 20일째 날 482.2 $\pm$ 12.6 mm³). 5 mg/kg BID에서 화합물 1은 종양 성장의 정체를 야기한 반면, 1 mg/kg BID는 비히클-치료된 동물과 비교될 때 종양 성장을 유의하게($p < 0.01$) 늦추었다. 25 mg/kg Q2D에서 화합물 1은 투약 기간의 처음 2주 동안 먼저 종양의 퇴행을 야기하였다. 43일째 날 투약 기간의 말기까지 종양 부피는 20일째 날 출발 부피와 유사하였다(43일째 날 549.4 $\pm$ 45.7 mm³ 대 20일째 날 475.1 $\pm$ 19.6 mm³). 화합물 1 25 mg/kg QD 군의 동물들은 과도한 체중 상실로 인해 26일째 날에 안락사되었다(도 13).

[1316]

화합물 1 25 mg/kg QD 투약군을 제외한 임의의 연구군에서 체중의 통계적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았다(도 9). 25 mg/kg QD 군의 동물들은 26일째 날까지 그들의 초기 체중의 19% 이상의 체중을 상실하였고 안락사되었다.

[1317]

화합물 1의 마지막 투약 후, 다양한 시점에서 혈장 샘플을 채취하고 화합물 수준에 대해 분석하였다. 1 내지 5 mg/kg 투약군의 혈장에서 대략적으로 용량 비례적 화합물 노출이 관찰되었으나, 10 mg/kg 치료를 이용하였을 때 보다 큰 용량 의존적 증가가 관찰되었다. 1, 5 및 10 mg/kg 군에 대해 BID 투약을 이용하였을 때 계산된 총 혈장 AUC_{0-10시간} 값은 각각 1.5, 8.7 및 26 $\mu\text{M} \cdot \text{시간}$ 이었다. 계산된 자유 분획 AUC_{0-10시간}은 각각 0.18, 1.0 및 3.1 $\mu\text{M} \cdot \text{시간}$ 이었다(화합물 1 마우스 혈장 단백질 결합은 88%임). 25 mg/kg Q2D 투약군에 대한 계산된 총 혈장 AUC_{0-48시간}은 112 $\mu\text{M} \cdot \text{시간}$ 이었다. 25 mg/kg Q2D 투약군에 대한 계산된 혈장 무함유 분획 AUC_{0-48시간} 값은 13.4 $\mu\text{M} \cdot \text{시간}$ 이었다.

[1318]

결과 - PC3 종양 보유 마우스에서 화합물 1의 약동학/약력학. 단일 용량의 화합물의 투여 후 혈장 및 종양에서의 화합물 1 노출과 종양 mTOR 경로 관련 PD 마커의 억제 사이의 PK/PD 관계를 확인하였다. pS6(mTORC1에 대한 PD 마커) 및 pAkt(mTORC2에 대한 PD 마커) 수준은 종양에서 측정되었고 혈장 및/또는 종양에서의 화합물 노출과 상관관계를 가졌다. PK/PD 관계를 다양한 용량 수준(0.3, 1, 10, 25, 30, 50 및 100 mg/kg)에서 연구하였다. 30 및 100 mg/kg에서, 투약으로부터 4시간, 8시간 및 24시간 후 혈장 및 종양 샘플을 채취하였다. 혈장 및 종양의 화합물 수준과 종양의 pS6 및 pAkt 수준 사이에 용량 및 시간 의존적 관계가 있었다(데이터는 제시되어 있지 않음). 상기 두 용량 수준에서 pS6 및 pAkt는 24시간까지 유의하게($p < 0.001$) 억제되었다(pS6: 30 및 100

mg/kg에서 각각 78% 및 91% 억제; pAkt: 30 및 100 mg/kg에서 각각 78% 및 86% 억제). 상기 두 용량 수준에서 투약으로부터 24시간 후 혈장에서 1 μ M 초과와 화합물 1이 검출되었다(30 및 100 mg/kg에 대해 각각 1.15 ± 0.62 및 $2.55 \pm 0.60 \mu$ M).

[1319] 또 다른 연구에서, 25 및 50 mg/kg의 화합물 1을 투여한 후 72시간까지 시점을 더 연장하였다. 종양의 화합물 농도는 대다수의 시점에서 혈장 농도를 반영하였다. 용량 및 시간 의존적 PK/PD 관계가 25 mg/kg(도 14 및 표 7) 및 50 mg/kg(데이터는 제시되어 있지 않음)에서 관찰되었다. 25 mg/kg에서, 80% 초과와 pS6 수준 억제가 24 시간까지 지속된 반면, 60% 초과와 pAkt 억제가 16시간까지 관찰되었다. 혈장 및 종양 중의 화합물 농도가 유의하게 더 낮을 때인 48시간 및 72시간까지(48시간 및 72시간에서 혈장 및 종양 둘다에서 0.03 μ M 미만), PD 마커 억제가 감소되었다.

표 7

		PD 마커	억제(%)
용량	샘플 채취 시간(시)	pS6	pAkt
25 mg/kg	1	87.9	89.1
	3	95.1	73.6
	8	92.3	71.6
	16	92.1	71.7
	24	83.7	34.5
	48	47.2	40.5
	72	68.3	44.1
10 mg/kg	1	79.5	88.6
	3	91.9	79.2
		PD 마커	억제(%)
용량	샘플 채취 시간(시)	pS6	pAkt
10 mg/kg	8	91.2	64.1
	16	32.4	41.7
	24	32.7	46.1
	48	39.5	41.4
	72	47.9	38.6
1 mg/kg	0.5	80.8	72.1
	2	82.8	66.7
	4	78.6	66.5
	6	53.1	39.2
	10	14.4	52.3
	24	20.6	55.9

[1320]

[1321] PK/PD 관계를 10 mg/kg에서 더 확인하였다(도 15; 표 6). pS6(>80%) 및 pAkt(>60%)의 유의한($p < 0.001$) 억제가 1 μ M 초과와 혈장 농도에서 화합물 1의 투여 후 8시간까지 관찰되었다. 혈장 및 종양 중의 화합물 농도가 보다 더 낮았을 때(0.17 μ M 혈장 농도)인 8시간을 초과하는 시간에서, PD 마커 억제가 감소되었으나 여전히 비히클 대조군보다 유의하게($p < 0.01$) 더 낮았다.

[1322] 낮은 용량인 1 mg/kg(도 16) 및 0.3 mg/kg(표 8)에서 PK/PD 관계를 조사하였다. 약 80%의 pS6 억제가 각각 0.3 및 1 mg/kg에서 2시간(데이터는 제시되어 있지 않음) 및 4시간까지 관찰되었다. 유의한($p < 0.01$) pAkt 억제

가 1 mg/kg에서만 관찰되었다. 80% 초과 pS6 억제 및 60% 초과 pAkt 억제와 관련된 혈장 농도는 1 mg/kg 용량 수준에서 $0.19 \pm 0.1 \mu\text{M}$ 이었다. 0.3 mg/kg 용량 수준에서 최대 화합물 1 혈장 농도는 0.5시간 시점에서 $0.23 \pm 0.03 \mu\text{M}$ 이었다. 이 시점에서 81%의 pS6 억제가 관찰되었으나 pAkt 억제는 관찰되지 않았다(데이터는 제시되어 있지 않음).

[1323] 화합물 1 PK/PD 연구로부터의 데이터는 0.2 μM 초과 혈장 농도가 80% 초과 pS6 및 60% 초과 pAkt를 억제하는 데에 필요하다는 것을 시사한다. 5 mg/kg BID 용량 수준(최소 효과적 용량)에서의 혈장 농도는 8시간 동안 0.2 μM 초과 농도로 유지되었고, 이것은 효능 연구에서의 65% 종양 부피 감소 및 퇴행 연구에서의 종양 정체를 유발하였다. PC3 이종이식편에서 화합물 1 혈장 농도와 PD 생체마커 억제의 PK/PD 관계 및 화합물 1 혈장 농도와 종양 부피 감소 데이터의 관계에 근거할 때, 1일 2회 8시간까지 이 노출 수준 및 생체마커 억제 정도의 유지는 PC3 종양에서 우수한 항종양 효능을 부여한다.

[1324] 결과 - PC3 종양에서 작용 기작 연구. 화합물 1이 PC3 이종이식편에서 아포토시스를 유도하였는지를 확인하기 위해, 6일째 날 마지막 투약으로부터 2시간 후, 비히클로 치료된 동물(경구, 6일 동안 QD), 화합물 1로 치료된 동물(25 mg/kg, 경구, 6일 동안 QD) 및 라파마이신으로 치료된 동물(4 mg/kg, 복강내, 6일 동안 Q3D)로부터 종양을 수거하고 아포토시스 세포를 표지하는 TUNEL을 위해 프로세싱하였다. 이 분석에서, 말단 테옥시뉴클레오티딜 트랜스퍼라제(TdT)는 FITC로 표지된 뉴클레오티드를 제자리에서 DNA 가닥 절단부의 말단에 도입한다. 형광 부착을 갖춘 현미경을 이용하여 FITC로 표지된 뉴클레오티드(아포토시스의 특징인 DNA 가닥 절단부를 갖는 세포를 나타냄)를 검출할 수 있다. 상대적으로 소수의(0.2%) TUNEL 양성 세포들이 비히클로 치료된 PC3 종양에서 관찰되었다(도 17). 화합물 1로 치료된 종양에서의 TUNEL 양성 세포의 수와 라파마이신으로 치료된 종양에서의 TUNEL 양성 세포의 수는 필적할만하였다(도 17). 비히클 대조군에 비해 화합물 1로 치료된 종양 및 라파마이신으로 치료된 종양에서 TUNEL 양성 세포의 약 2배 증가가 있었다. 이들 데이터는 아포토시스가 생체내에서 화합물 1의 관찰된 항종양 활성에 어느 정도 기여하는 듯하다는 것을 암시한다.

[1325] 6일째 날 마지막 투약으로부터 2시간 후, 비히클로 치료된 동물(경구, 6일 동안 QD), 화합물 1로 치료된 동물(25 mg/kg, 경구, 6일 동안 QD) 및 라파마이신으로 치료된 동물(4 mg/kg, 복강내, 6일 동안 Q3D)로부터 종양을 수거하고 면역조직화학을 위해 프로세싱하였다. 항-Ki67 항체를 사용한 면역조직화학을 이용하여 화합물 1이 생체내에서 종양 세포의 증식을 차단함으로써 종양 성장을 억제하는지를 확인하였다. Ki67은 세포에서 발현되는 핵 항원이다. S 기에서 증식 세포의 분율과 Ki67 지수 사이의 강한 상관관계가 입증되었다. 종양 절편을 항-CD31 항체로 공-염색하여 상기 화합물의 항혈관신생 활성을 확인하였다. CD31(PECAM-1로서도 지칭됨) 항체는 내피 세포 막 상에서 발현된 CD31 분자를 인식하고 그들의 접착 상호작용에 관여한다. 핵을 핵스트 염료로 반대염색하였다. 메타모르프 소프트웨어를 이용하여 증식 세포 및 미세혈관을 정량하고 역치 면적의 백분율로서 표현하였다.

[1326] 비히클로 치료된 PC3 종양에서 유의한 수의 증식 세포(Ki67 양성 역치 면적으로서 표현된 약 8.5%)가 있었다(도 18). 비히클로 치료된 종양에 비해 화합물 1로 치료된 종양에서 증식 세포의 수의 84% 감소($p < 0.001$)가 있었다. CD31 면역조직화학에 의해 측정되었을 때 약 3%의 역치 면적이 비히클 대조군 PC3 종양 절편에서 CD31 양성 혈관을 포함하였다. 비히클로 치료된 종양에 비해 화합물 1로 치료된 PC3 종양에서 유의하게($p < 0.01$) 더 적은 CD31 양성 혈관이 있었다(도 18). 이들 데이터는 화합물 1의 항증식 활성, 아포토시스 활성 및 항혈관신생 활성이 화합물 1의 항종양 활성의 근원적인 잠재적 기작이라는 것을 암시한다.

[1327] 결론. 이들 연구들은 하기 사항을 입증하였다:

[1328] mTOR 키나제 억제제 화합물 1을 사용한 치료는 용량 및 일정 의존적 방식으로 PC3 전립선 종양 성장을 유의하게 억제하였다.

[1329] PC3 종양 성장을 억제하는 데에 요구된 최소 효과적 용량은 5 mg/kg BID이었다. 최소 효과적 용량에서의 총 혈장 AUC_{0-10시간}은 8.6 $\mu\text{M} \cdot \text{시간}$ 이었다. 최소 효과적 용량에서 혈장 중의 자유 분획의 AUC_{0-10시간}은 1.0 $\mu\text{M} \cdot \text{시간}$ 이었다.

[1330] 화합물 1로 치료된 PC3 종양에서 mTOR 경로 마커 pS6 및 pAkt의 유의한 억제는 화합물 1의 관찰된 항종양 활성이 mTOR 경로의 mTORC1 복합체 및 mTORC2 복합체 둘다의 억제를 통해 매개되었다는 것을 암시한다.

[1331] PC3 종양에서 PK-PD 관계는 0.2 μM 초과 총 약물 혈장 농도의 경우 80% 초과 pS6 억제 및 60% 초과 pAkt 억제가 수득되었다는 것을 시사한다. 1일 2회 8시간까지 0.2 μM 초과 혈장 수준 및 이 생체마커 억제 정도의 유지는 PC3 종양에서 우수한 항종양 효능을 부여한다.

- [1332] 면역조직화학적 데이터는 화합물 1의 관찰된 항종양 활성이 종양 세포 증식의 억제에 기인하였을 뿐만 아니라 생체내 화합물 1의 증가된 아포토시스 및 항혈관신생 활성에도 기인하였다는 것을 입증한다.
- [1333] PC3 인간 전립선암 이종이식편 모델에서 화합물 2의 항종양 활성
- [1334] 화합물 2의 현탁액을 수성 0.5% CMC 및 0.25% 트윈-80에서 제조하였다. 비히클 및 시험 제품을 5 ml/kg의 부피로 투약하였다. 양성 대조군인 라파마이신을 10 mg/kg의 부피로 투약하였다.
- [1335] 효능 및 작용 기작 연구. 종양 부피가 약 150 mm³에 도달하였을 때 출발하는 연구 전체에 걸쳐 비히클 또는 화합물 2(0.25 내지 5 mg/kg의 용량)를 PC3 종양 보유 암컷 SCID 마우스의 군(군 당 n=8 내지 10)에게 경구 투약하였다. 1일 2회(BID) 투약군은 아침 투약과 저녁 투약 사이에 10시간 간격으로 투약받았다. 양성 대조군에서 복강내(IP) 경로를 통해 라파마이신을 Q3D(3일 1회) 투여하였다. 각각의 연구의 말기에, 혈장 및/또는 종양 샘플을 채취하였다.
- [1336] 실험의 디자인은 하기 표 8에 제시되어 있다.

표 8

투약군 (n)	투약 일정	투약 지속기간	투약 마지막 날 샘플 채취 시점
비히클 (n=10)	BID	3 주	24 시간
라파마이신 4 mg/kg(n=5)	Q3D	3 주	24 시간
화합물 2 0.25 mg/kg(n=10)	BID	3 주	1 시간, 3 시간, 6 시간, 10 시간 및 24 시간
화합물 2 0.5 mg/kg(n=10)	BID	3 주	1 시간, 3 시간, 6 시간, 10 시간 및 24 시간
화합물 2 1 mg/kg(n=10)	BID	3 주	1 시간, 3 시간, 6 시간, 10 시간 및 24 시간
화합물 2 1 mg/kg(n=10)	QD	3 주	1 시간, 3 시간, 6 시간, 10 시간 및 24 시간
비히클 (n=9)	QD	3 주	24 시간
라파마이신 4 mg/kg(n=5)	Q3D	3 주	24 시간
화합물 2 0.25 mg/kg(n=9)	QD	3 주	1 시간, 3 시간, 6 시간, 10 시간 및 24 시간
화합물 2 1 mg/kg(n=9)	QD	3 주	1 시간, 3 시간, 6 시간, 10 시간 및 24 시간
화합물 2 2 mg/kg(n=9)	QD	3 주	1 시간, 3 시간, 6 시간, 10 시간 및 24 시간
화합물 2 5 mg/kg(n=9)	QD	3 주	1 시간, 3 시간, 6 시간, 10 시간 및 24 시간

- [1337]
- [1338] 약동학/약력학 연구. 단회 용량의 비히클 또는 화합물 2를 PC3 종양 보유 암컷 SCID 마우스의 군(군 당 n=4)에

게 경구 투약하였다. 기재된 바와 같이 화합물 투여 후 다양한 시점에서 혈장 및 종양 샘플을 채취하였다.

- [1339] 혈장 및 종양 채취 시점은 PK/PD 연구에 대한 각각의 종결 시점이었다.
- [1340] 1시간, 3시간, 6시간, 10시간 및 24시간에서 화합물 2(1 및 10 mg/kg); 24시간에서 비히클 대조군.
- [1341] 0.5시간 1시간, 3시간, 6시간, 10시간 및 24시간에서 화합물 2(0.1 및 0.3 mg/kg); 24시간에서 비히클 대조군.
- [1342] DNA-PK 억제제의 동력학. 5 mg/kg의 화합물 2 또는 비히클을 PC3 종양 보유 SCID 마우스의 군(군 당 n=4)에게 6일 동안 매일 경구 투약하였다(QDx6). 마지막 투약으로부터 3시간, 6시간, 10시간, 24시간, 36시간 및 48시간 후 종양을 채취하고 면역조직화학을 위해 프로세싱하였다.
- [1343] 실험 절차. PC3 세포주를 어메리칸 티슈 컬처 콜렉션(ATCC)(미국 메릴랜드주 게이터스버그 소재)으로부터 입수하고, 1.5 g/ℓ의 나트륨 바이카보네이트 및 10%의 태아 소 혈청을 함유하도록 조절된, 2 mM L-글루타민을 갖는 햄스 F12K 배지를 함유하는 생장 배지에서 성장시켰다. 트립신-EDTA를 사용하여 조직 배양 플라스크로부터 세포를 탈착시켰다. 원심분리 후, 세포 펠렛을 PBS에 현탁하고 혈구계를 이용하여 세포를 카운팅하였다. 매트릭스를 세포 현탁액에 첨가하여 최종 부피를 매트릭셀:PBS의 1:1 혼합물 0.1 ml 당 2×10^6 개 세포까지 조절하였다.
- [1344] 마우스를 흡입된 이소플루란으로 마취한 후, 26 게이지 바늘을 갖춘 멸균 1 ml 주사기를 이용하여 매트릭셀 중의 0.1 ml 단일 세포 현탁액으로 PC3 종양 세포를 우측 뒷다리 상에 피하 접종하였다. 접종 후, 마우스를 미세 절연체 우리로 돌려보냈다.
- [1345] 동물의 접종 후, 마우스의 무작위 배정 전 종양을 약 150 mm^3 까지 성장시켰다. 종양이 150 mm^3 에 도달하기 위해 요구된 전형적인 날수는 8일 또는 9일이었다. 각각의 동물의 종양을 측정하고 130 내지 155 mm^3 의 종양을 갖는 동물을 연구에 포함시켰다. 그 다음, 풀(pool)로부터의 동물을 다양한 우리 내로 무작위로 분배하고 상기 우리를 비히클, 양성 대조군 및 시험 제품군으로 무작위로 배정하였다. 모든 마우스들을 우측 귀 상에서 금속 귀 태그로 태깅하였다. 전형적인 군은 9 또는 10마리의 동물들로 구성되었다.
- [1346] 화합물 2를 물 중의 0.5% CMC 및 0.25% 트윈-80에서 (현탁액으로서) 5 mg/kg의 용량으로 제제화하였다. 테플론™ 막자 및 사발(포터-엘베햄 조직 분쇄기)을 사용하여 제제를 균질화하였다. 보다 낮은 용량을 수용하기 위해 5 mg/kg(1 mg/ml) 원액으로부터 직접적으로 희석하였다. 투약 사이에, 제제화된 화합물을 4℃의 암실에서 자기 교반기를 이용한 일정한 교반 하에 저장하였다. 화합물을 3일마다 제제화하였다. 시험 제품 및 비히클을 경구 위관영양법으로 투여하였다. 양성 대조군(라파마이신)을 2% 에탄올, 45% 폴리에틸렌글리콜 400 및 53% 식염수에서 용액으로서 제조하고 복강내 주사로 투여하였다. 화합물 투여를 위해 멸균 주사기 및 위관영양법 바늘을 사용하였다. 사용 전 70% 에탄올이 분무된 생물안전 캐비닛에서 주사를 비롯한 모든 절차를 수행하였다.
- [1347] 종양 부피를 치료 시작 전 측정하였고 출발 부피로서 간주하였다. 그 후, 연구의 지속기간 동안 종양을 주 당 2회 측정하였다. 디지털 캘리퍼를 사용하여 각각의 종양의 장축 및 단축을 mm로 측정하였다. 하기 식을 이용하여 종양 부피를 계산하였다: 폭² X 길이/2. 종양 부피를 입방 밀리미터(mm^3)로 표현하였다.
- [1348] 디지털 저울을 사용하여 치료의 시작 전 초기 체중을 기록하였다. 초기 체중 측정을 이용하여 연구 과정 동안 % 체중 변화를 계산하였다. 종양 측정이 수행된 시간과 동일한 시간에 각각의 동물의 체중을 주 당 2회 측정하였다. 연구 과정 동안 유의한 감소가 인지된 경우 체중을 더 빈번하게 측정하였다.
- [1349] 마지막 측정 후, PK 및 PD 측정을 위해 혈장 및 종양 샘플을 채취함으로써 실험을 종결하였다. 혈장 중의 화합물 농도를 LC-MS/MS 기술로 측정하였다. MSD 기술을 이용하여 PD 마커인 pS6RP 및 pAkt(S473)를 측정하였다.
- [1350] 시험 제품의 마지막 투약 후, 24시간에 걸쳐 예정된 시점에서 안와후방 출혈을 통해 혈액 샘플을 채취하였다. 헤파린을 함유하는 혈장 분리 튜브를 사용하여 혈액 샘플을 혈장으로 프로세싱하였다.
- [1351] 마지막 출혈 후, CO₂ 질식을 통해 동물을 안락사시키고 종양을 절개하였다. 작은 종양 조각(약 100 mg)을, 중량이 미리 측정된 바이알 내에 넣고 화합물 측정을 위해 액체 질소에서 급속 동결시켰다. 남은 조직을 액체 질소에서 급속 동결시켰고/시켰거나 PD 측정을 위해 완충된 포르말린에서 고정시켰다.
- [1352] 300 내지 500 mm^3 의 PC3 종양을 보유하는 암컷 SCID 마우스를 함께 모아 비히클 또는 화합물 2 치료군으로 무작위로 분배하였다. 투약 후 예정된 시점에서 마우스를 안락사시키고, PK/PD 측정을 위해 혈장 및 종양 샘플을 채취하였다. 혈장 및 종양 중의 화합물 농도를 LC-MS/MS로 측정하였다. MSD 기술을 이용하여 PD 마커인 pS6RP

및 pAkt(S473)를 측정하였다. IHC를 이용하여 총 DNA-PKcs 및 인-DNA-PK(pDNA-PK(S2056)) 수준의 조절을 측정하였다.

- [1353] 중간규모 디스커버리 분석. 파라-니트로페닐 포스페이트(pNPP), 나트륨 메타바나데이트(NaVO₃), 다이티쓰레이톨(DTT), 및 프로테아제 및 포스파타제 억제제를 함유하는 용해 완충제(0.5 g/ml)에서 조직 샘플을 균질화하고 4℃에서 1,200 rpm에서 10분 동안 원심분리하였다. 상청액을 4℃에서 1분 동안 초음파처리하고 분취액으로 나누고 -80℃에서 저장하였다.
- [1354] BCA 단백질 분석 시약 키트를 사용하여 샘플 중의 단백질 농도를 측정하였다.
- [1355] pS6RP 및 pAkt(S473)/총 Akt를 측정하기 위해 MSD 전기화학발광 면역분석 키트 및 프로토콜을 사용하였다. pS6RP(S235/236), pAkt(S473) 및 총 Akt에 대한 항체로 스폿팅된 MSD 96-웰 플레이트를 5분 내지 60분 동안 차단 용액으로 차단한 후 세척 완충제로 세척하였다. 25 µg의 종양 용해물을 각각의 웰에 첨가하고 2시간 동안 항온처리한 후, 세척 완충제로 4회 세척하였다. 검출 항체를 각각의 웰에 첨가하고 4℃에서 1시간 동안 암실에서 항온처리하였다. 그 다음, 플레이트를 세척하고, MSD 섹터™ 기계를 이용하여 결합된 항원을 판독하였다.
- [1356] 작용 기작 연구. 화합물 2의 잠재적 작용 기작을 확인하기 위해, 5 mg/kg QD의 비히클 또는 화합물 2를 PC3 종양 보유 마우스에게 6일 동안 경구 투약하였다. 양성 대조군인 라파마이신을 1일째 날, 4일째 날 및 6일째 날 4 mg/kg의 용량으로 복강내 투약하였다. 비히클, 화합물 2 또는 라파마이신의 마지막 투약으로부터 2시간 후, 마우스를 안락사시키고 종양을 절개하였다. 종양을 액체 질소에서 급속 동결시키고 면역조직화학(IHC) 및 TUNEL을 위해 프로세싱하였다.
- [1357] 면역조직화학 - 5 내지 10 마이크론(µm) 두께 냉동미세절단 절편을 IHC를 위해 사용하였다. 총 단백질 또는 S2056의 인산화 부위에 대해 특이적인 각각의 항체를 사용하여 총 DNA-PKcs 및 인-DNA-PK(pDNA-PK(S2056)) 수준의 조절을 평가하였다. 항-Ki67 항체를 사용하여 IHC로 세포 증식 마커 Ki67을 평가하였다. 항-CD31 항체를 사용하여 혈관 밀도를 측정하였는데, 이것은 종양 혈관신생의 척도이다. 동결된 절편을 실온에서 10분 동안 4% 파라포름알데하이드에서 고정시키고 PBS로 세척하고 차단하고 5% 정상 염소 혈청 및 0.3% 트라이톤 X-100으로 투과가능하게 만들었다. 그 다음, 절편을 일차 항체(2시간 동안 항-DNA-PK 및 항-pDNA-PK(S2056)[둘다 1 µg/ml] 및 하룻밤 동안 항-Ki67[0.8 µg/ml] 및 항-CD31[15.6 µg/ml])와 함께 항온처리한 후 이차 항체의 1:500 희석물과 함께 (60분 동안) 항온처리하였다. 절편을 세척하고 헥스트 염료(0.4 µg/ml)로 반대염색하고 퇴색방지 시약으로 마운팅하였다. 이중 표지 방법을 이용하여 동일한 조직 절편에서 DNA-PKcs 및 pDNA-PK(S2056) 또는 Ki67 및 CD31을 검출하였다. 이중 표지 방법을 위해, 일차 항체의 각테일에 이어서 이차 항체의 각테일을 항온처리에 사용하였다. 양성 대조군 및 음성 대조군을 각각의 분석에 포함시켰다. 양성 대조군은 상기 항체와 반응하는 것으로 공지되어 있는 절편을 포함하였다. 음성 대조군은 일차 또는 이차 항체의 누락을 포함하였다. pDNA-PK(S2056) 항체를 위해 하기 특이성 조절을 수행하였다:
- [1358] • 일차 또는 이차 항체의 누락
 - [1359] • 차단 펩티드 대조군: pDNA-PK(S2056) 일차 항체를 조직 절편에 첨가하기 전 50배 과량의 차단 펩티드와 함께 미리 항온처리하였다.
 - [1360] • 포스파타제 분해: pDNA-PK(S2056) 인-항체의 특이성을 측정하기 위해, 일차 항체의 첨가 전 (조직 절편에서 단백질 상의 포스페이트 기를 분해하기 위해) 조직 절편을 1000 단위의 λ 단백질 포스파타제와 함께 항온처리하였다.
 - [1361] 형광 검출 장치 및 컴퓨터에 부착된 디지털 카메라를 갖춘 니콘 E800 현미경을 이용하여 절편을 가시화하였다.
 - [1362] 아포토시스 TUNEL 분석 - 아포토시스 세포를 검출하기 위해, 형광 제자리 세포 사멸 검출 키트(로슈 바이오사이언시스)를 사용하였다. 5 내지 10 µm 두께 냉동미세절단 절편을 실온에서 15분 동안 4% 파라포름알데하이드에서 고정시키고 세척하고 10분 동안 PBS 중의 0.3% 트라이톤 X-100 및 0.1% 나트륨 시트레이트로 투과가능하게 만들었다. 그 다음, 절편을 PBS로 세척하고, 37℃의 암실에서 1시간 동안 TdT 효소를 함유하는 표지 용액과 함께 항온처리하였다. 절편을 PBS로 세척하고 10분 동안 실온에서 헥스트 염료(0.4 µg/ml)로 반대염색하고 프롤롱 골드 퇴색방지 시약으로 마운팅하였다.
 - [1363] 면역조직화학의 정량 - 아포토시스를 위해 프로세싱된 또는 DNA-PK, 증식 세포(Ki67) 및 혈관에 대해 면역염색된 조직 절편을 메타모르프 소프트웨어를 이용하여 정량하였다. 20배 대물렌즈를 사용하여 정량하기 위해 각각

의 절편으로부터의 5개 상이한 시야, 각각의 종양으로부터의 1개 또는 2개 절편, 및 각각의 치료군 또는 대조군으로부터의 3개 또는 4개 종양을 사용하였다. 관심있는 면적을 총 면적의 % 역치 면적으로서 표현하였다. 각각의 개별 동물로부터의 데이터를 함께 모으고 각각의 군에 대한 평균 $\pm$ SEM을 계산하였다. DNA-PK 동력학 억제 연구를 위해, pDNA-PK(S2056)의 발현을 DNA-PKcs로 표준화하였다.

[1364] 결과

[1365] 1일 2회 및 1일 1회 투약 시 항종양 활성, 체중 변화 및 약동학

[1366] 항종양 활성 - BID(0.25, 0.5 및 1 mg/kg) 및 QD(1 mg/kg) 투약을 이용하여 화합물 2의 항종양 활성을 시험하였다(도 19). 종양 부피가 140 내지 155 mm³일 때인 9일째 날 투약을 시작하고 30일째 날까지 계속하였다. 30일째 날까지, 비히클로 치료된 군은 947.6 $\pm$ 75.4 mm³로 측정되었다. 라파마이신(4 mg/kg, Q3D)을 제공받은 양성 대조군의 모든 동물들은 30일째 날 비히클 군에 비해 유의하게($p < 0.001$) 더 작은 종양을 가졌다. 종양 억제제는 각각의 치료군에 대해 도 1에서 백분율로서 표시되어 있고 30일째 날 화합물 2로 치료된 마우스와 비히클로 치료된 마우스 사이의 평균 종양 부피의 차이를 나타낸다. BID 투약 시 화합물 2를 사용하여 용량 의존적 종양 억제를 달성하였다(0.25, 0.5 및 1 mg/kg BID에서 각각 46%, 57% 및 66% 종양 부피 감소). 30일째 날 모든 화합물 2 치료군의 평균 종양 부피는 비히클로 치료된 대조군 마우스의 평균 종양 부피보다 유의하게($p < 0.001$) 더 작았다. 약 65% 종양 부피 억제에 의해 측정된 최저 효과적 용량은 1 mg/kg BID 용량 수준이었다. 이 연구에서, 화합물 2도 1 mg/kg의 QD 투약으로 시험하였다. 30일째 날 1 mg/kg QD 투약군의 평균 종양 부피는 비히클로 치료된 대조군 마우스의 평균 종양 부피보다 유의하게($p < 0.001$) 더 작았다. 1 mg/kg QD로 투약된 화합물 2를 사용하였을 때 관찰된 종양 억제는 0.5 mg/kg BID를 사용하였을 때와 동일하였다.

[1367] 약동학 - 효과적 용량에서 혈장 화합물 2 농도를 측정하기 위해, 마지막 투약으로부터 1시간, 3시간, 6시간, 10시간 및 24시간에서 혈장 샘플을 채취하고 분석하였다(표 9). 대략적으로 용량 비례적 화합물 노출이 관찰되었다. 각각의 BID 투약군에 대한 계산된 총 혈장 AUC_{0-10시간} 값은 0.25, 0.5 및 1 mg/kg에 대해 각각 0.60, 1.42 및 3.27 $\mu\text{M} \cdot \text{시간}$ 이었다. 1 mg/kg QD에 대한 계산된 총 혈장 AUC_{0-24시간} 값은 2.95 $\mu\text{M} \cdot \text{시간}$ 이었다. 각각의 BID 투약군에 대한 비결합된 분획의 계산된 혈장 AUC_{0-10시간} 값은 0.25, 0.5 및 1 mg/kg에 대해 각각 0.2, 0.48 및 1.1 $\mu\text{M} \cdot \text{시간}$ 이었다(화합물 2 마우스 혈장 단백질 결합은 66%(PD1604)임). 1 mg/kg QD에서 비결합된 분획의 계산된 혈장 AUC_{0-24시간} 값은 1.0 $\mu\text{M} \cdot \text{시간}$ 이었다.

[1368] 1일 1회 투약 시 항종양 활성, 체중 변화 및 약동학

[1369] 항종양 활성 - PC3 종양 이종이식편 모델에서 QD 투약으로 화합물 2의 용량 반응 항종양 활성을 측정하기 위한 연구를 디자인하였다. 평균 종양 부피가 130 내지 140 mm³일 때인 8일째 날 투약을 시작하였다. 30일째 날 3주 투약 기간의 말기까지, 비히클로 치료된 종양은 919.7 $\pm$ 32.4 mm³의 평균 부피에 도달하였다. 양성 대조군 라파마이신은 30일째 날 종양을 유의하게($p < 0.001$) 억제하였다. 화합물 2를 사용하여 용량 의존적 종양 억제를 달성하였다(0.25, 1, 2 및 5 mg/kg에서 각각 45%, 55%, 63% 및 76% 종양 부피 감소; 도 20). 30일째 날 모든 화합물 2 치료군의 평균 종양 부피는 비히클로 치료된 대조군 마우스의 평균 종양 부피보다 유의하게($p < 0.001$) 더 작았다. 약 65% 종양 부피 억제에 의해 측정된 최저 효과적 용량은 2 mg/kg QD 용량 수준이었다.

[1370] 약동학 - 효과적 용량에서 혈장 화합물 2 농도를 측정하기 위해, 마지막 날 1시간, 3시간, 6시간, 10시간 및 24시간에서 혈장 샘플을 채취하고 분석하였다(표 11). 대략적으로 용량 비례적 화합물 노출이 관찰되었다. 각각의 투약군에 대한 계산된 총 혈장 AUC_{0-24시간} 값은 0.25, 1, 2 및 5 mg/kg에 대해 각각 0.88, 2.33, 5.93 및 17.0 $\mu\text{M} \cdot \text{시간}$ 이었다. 각각의 투약군에 대한 비결합된 분획의 계산된 혈장 AUC_{0-24시간} 값은 0.25, 1, 2 및 5 mg/kg에 대해 각각 0.30, 0.79, 2.0 및 5.7 $\mu\text{M} \cdot \text{시간}$ 이었다(화합물 2 마우스 혈장 단백질 결합은 66%임).

표 9

용량 및 일정	시간(시)	혈장 농도(μ M) 평균 $\pm$ SEM
1 mg/kg BID	1	0.73 $\pm$ 0.14
1 mg/kg BID	3	0.48 $\pm$ 0.04
1 mg/kg BID	6	0.22 $\pm$ 0.04
1 mg/kg BID	10	0.11 $\pm$ 0.01
1 mg/kg BID	24	0.02 $\pm$ 0.00
2 mg/kg QD	1	1.02 $\pm$ 0.20
2 mg/kg QD	3	0.59 $\pm$ 0.08
2 mg/kg QD	6	0.27 $\pm$ 0.08
2 mg/kg QD	10	0.21 $\pm$ 0.05
2 mg/kg QD	24	0.02 $\pm$ 0.01

[1371]

[1372]

PC3 종양 보유 마우스에서 화합물 2의 약동학/약력학

[1373]

mTOR 경로 관련 PD 마커 - 혈장에서의 화합물 2 노출과 종양 mTOR 경로 관련 PD 마커의 억제 사이의 PK/PD 관계를 단일 용량의 화합물의 투여 후 확인하였다. pS6RP(mTORC1에 대한 PD 마커) 및 pAkt(S473)(mTORC2에 대한 PD 마커)의 수준은 종양에서 측정되었고 혈장에서의 화합물 노출과 상관관계를 가졌다. PK/PD 관계를 다양한 용량 수준(0.1, 0.3, 1 및 10 mg/kg)에서 연구하였다. 이 연구에서, PK/PD 관계를 1 및 10 mg/kg에서 연구하였다. 혈장 화합물 2 노출과 종양에서의 pS6RP 및 pAkt(S473) 수준 사이에 용량 및 시간 의존적 관계가 있었다(도 21). 1 mg/kg 용량 수준에서, pS6RP 및 pAkt(S473)는 $0.12 \pm 0.003 \mu$ M의 혈장 농도에서 10시간까지 유의하게($p < 0.001$) 억제되었다(pS6RP 및 pAkt(S473)에 대한 각각 약 80% 및 65% 억제). 10 mg/kg 용량 수준에서, 상기 두 PD 마커들의 80% 이상의 억제가 24시간까지 지속되었다(도 21; 표 10).

표 10

용량	샘플 채취 시간(시)	혈장 화합물 2 농도(μM) 평균 $\pm$ SEM	PD 마커 억제(%)	
			pS6RP	pAkt(S473)
10 mg/kg	1	6.78 $\pm$ 1.16	85.3	87.6
	3	5.69 $\pm$ 0.96	91.3	88.3
	6	2.10 $\pm$ 0.22	93.5	86.9
	10	1.18 $\pm$ 0.20	93.7	86.0
	24	0.80 $\pm$ 0.09	93.2	79.8
1 mg/kg	1	0.53 $\pm$ 0.02	84.6	79.6
	3	0.34 $\pm$ 0.01	89.5	65.1
	6	0.13 $\pm$ 0.01	82.8	69.9
	10	0.12 $\pm$ 0.00	78.7	65.5
	24	0.005 $\pm$ 0.00	0.0	19.0
0.3 mg/kg	0.5	0.16 $\pm$ 0.03	69.8	77.2
	1	0.16 $\pm$ 0.01	79.6	70.7
	3	0.07 $\pm$ 0.01	73.5	52.9
	6	0.07 $\pm$ 0.01	67.3	42.2
	10	0.04 $\pm$ 0.01	57.9	23.0
	24	0.00 $\pm$ 0.00	33.3	9.6
0.1 mg/kg	0.5	0.05 $\pm$ 0.00	45.7	50.0
	1	0.04 $\pm$ 0.00	38.2	25.1
	3	0.02 $\pm$ 0.00	27.2	15.3
	6	0.02 $\pm$ 0.00	23.3	14.2
	10	0.01 $\pm$ 0.00	17.6	2.5
	24	BLQ	00.0	0.0

기호설명: BLQ =정량 한계 미만

[1374]

[1375]

이 연구에서, PK/PD 관계를 0.3 및 0.1 mg/kg의 낮은 용량에서 조사하였다(표 10). 0.3 mg/kg에서 pS6RP($p<0.001$) 및 pAkt(S473)($p<0.05$)의 유의한 억제가 각각 10시간 및 6시간까지 관찰되었으나, 상기 두 PD 마커들의 유의한 억제($p<0.05$)는 0.1 mg/kg 용량 수준의 경우 0.5시간 시점에서만 관찰되었다.

[1376]

화합물 2 PK/PD 연구로부터의 데이터는 일반적으로 0.12 μM 초과 혈장 농도가 80% 이상의 pS6RP 및 65% 이상의 pAkt(S473)를 억제하는 데에 필요하다는 것을 시사한다. 1 mg/kg BID 용량 수준(최소 효과적 용량)에서 0.12 μM 초과 혈장 농도가 1일 2회 6시간 동안 유지되었고, 이것은 65%의 종양 부피 감소를 유발하였다. QD 투약 시, 0.12 μM 초과 혈장 농도가 약 65%의 종양 부피 감소를 유발하는 2 mg/kg에서 10시간 이상까지 유지되었다(10시간에서 0.21 μM). PC3 이종이식편에서 화합물 2 혈장 농도와 PD 생체마커 억제 사이의 PK/PD 관계 및 화합물 2 혈장 농도와 종양 부피 감소 데이터 사이의 관계에 근거할 때, 1일 1회 투약 시 10시간까지 또는 1일 2회 투약(BID 투약) 시 6시간 이상까지 이 노출 수준($>0.12 \mu\text{M}$) 및 생체마커 억제 정도의 유지는 PC3 종양에서 우수한 항종양 효능을 부여한다.

[1377]

pDNA-PK(S2056) - 이 연구는 화합물 2로 치료된 PC3 종양에서 pDNA-PK(S2056)의 억제를 입증하기 위해 디자인되었다. PC3 종양에서 pDNA-PK(S2056) 억제 정도를 측정하기 위해, 5 mg/kg의 비히클 또는 화합물 2를 종양 보유 마우스에게 (6일 동안 QD) 투여하고, 6일째 날 마지막 투약으로부터 2시간 후 종양을 수거하고 총 (DNA-

PKcs) 및 인 (pDNA-PK(S2056)) 단백질을 검출하기 위한 면역조직화학을 위해 프로세싱하였다. 비히클로 치료된 PC3 종양에서 DNA-PKcs 및 pDNA-PK(S2056)에 대한 강한 면역형광 신호를 나타낸 다수의 세포가 존재하였다. 비히클로 치료된 종양에 비해 화합물 2로 치료된 종양에서 pDNA-PK(S2056)에 대한 양성을 나타내는 역치 면적의 98% 감소($p < 0.0001$)가 있었다. 비히클로 치료된 종양 및 화합물 2로 치료된 종양에서 DNA-PKcs에 대한 항체로 염색된 양성 역치 면적의 유의한 차이는 없었다. 이들 데이터는 화합물 2가 PC3 종양에서 pDNA-PK(S2056)를 억제한다는 것을 암시한다.

[1378] PC3 종양에서 화합물 2로 치료한 후 pDNA-PK(S2056)에 대한 억제 동력학을 측정하기 위해, 비히클 또는 화합물 2(5 mg/kg, QD)를 6일 동안 종양 보유 마우스에게 투약하고, 마지막 투약으로부터 3시간, 6시간, 10시간, 24시간, 36시간 및 48시간 후 종양을 채취하고 DNA-PKcs 및 pDNA-PK(S2056)를 검출하기 위한 면역조직화학을 위해 프로세싱하였다. pDNA-PK(S2056)의 발현을 총 DNA-PKcs의 발현으로 표준화하였다(도 22). 화합물 2의 마지막 투약 후 24시간까지 유의한($p < 0.001$) pDNA-PK(S2056) 억제(약 90%)가 관찰되었다. 그 후, pDNA-PK(S2056) 면역형광은 48시간까지 대조군 수준으로 점차적으로 복귀하였다(도 22). 혈장 샘플이 이 연구로부터 채취되지 않았기 때문에, pDNA-PK(S2056) 억제와 혈장 화합물 2 노출 사이의 직접적인 PK/PD 관계를 확인할 수 없었다. 그러나, 5 mg/kg을 투약한 이전 효능 연구로부터의 혈장 노출 데이터는 마지막 투약으로부터 24시간 후 혈장에서 0.13 μM 의 화합물 2가 존재하였다는 것을 보여주었다. 이들 데이터는 함께 pDNA-PK(S2056)의 약 90% 억제가 0.13 μM 이상의 혈장 화합물 2 농도로 달성될 수 있었다는 것을 시사한다.

[1379] 작용 기작 연구

[1380] 화합물 2의 항증식 및 항혈관신생 활성 - 화합물 2의 잠재적 작용 기작을 확인하기 위해, 6일째 날 마지막 투약으로부터 2시간 후, 비히클(경구, 6일 동안 QD) 또는 화합물 2(경구, 5 mg/kg, 6일 동안 QD)로 치료된 동물로부터 종양을 수거하고 면역조직화학을 위해 프로세싱하였다. 항-Ki67 항체를 사용한 면역조직화학을 이용하여 화합물 2가 생체내에서 종양 세포의 증식을 차단함으로써 종양 성장을 억제하는지를 확인하였다. Ki67은 세포에서 발현되는 핵 항원이다. S 기에서 증식 세포의 분율과 Ki67의 지수 사이의 강한 상관관계가 입증되었다. 종양 절편을 항-CD31 항체로 공-염색하여 화합물의 항혈관신생 활성을 측정하였다. CD31(PECAM-1로서도 지칭됨) 항체는 내피 세포 막 상에서 발현된 CD31 분자를 인식하고 그들의 집착 상호작용에 관여한다. 핵을 핵스트 염료로 반대염색하였다. 메타모ρφ 소프트웨어를 이용하여 증식 세포 및 미세혈관을 정량하고 역치 면적의 백분율로서 표현하였다.

[1381] 비히클로 치료된 PC3 종양에서 약 35%의 역치 면적이 Ki67에 대한 양성을 나타내었다. 비히클로 치료된 종양에 비해 화합물 2로 치료된 종양에서 증식 세포의 수의 93% 감소($p < 0.001$)가 있었다. CD31 면역조직화학에 의해 측정되었을 때 3% 이상의 역치 면적이 비히클 대조군 PC3 종양 절편에서 CD31 양성 혈관을 포함하였다. 비히클로 치료된 종양에 비해 화합물 2로 치료된 PC3 종양에서 유의하게(50% 감소, $p < 0.05$) 더 적은 CD31 양성 혈관이 있었다. 이들 데이터는 화합물 2의 항증식 활성 및 항혈관신생 활성이 화합물 2의 항종양 활성의 근원적인 잠재적 기작이라는 것을 암시한다.

[1382] 화합물 2의 아포토시스 활성 - 화합물 2가 PC3 이중익편에서 아포토시스를 유도하였는지를 확인하기 위해, 6일째 날 마지막 투약으로부터 2시간 후, 비히클로 치료된 동물(경구, 6일 동안 QD) 및 화합물 2로 치료된 동물(5 mg/kg, 경구, 6일 동안 QD)로부터 종양을 수거하고 아포토시스 세포를 표지하는 TUNEL을 위해 프로세싱하였다. 이 분석에서, 말단 데옥시뉴클레오티드 트랜스퍼라제(TdT)는 FITC로 표지된 뉴클레오티드를 체자리에서 DNA 가닥 절단부의 말단에 도입한다(Gavrieli, 1992). 형광 부착을 갖춘 현미경을 이용하여 FITC로 표지된 뉴클레오티드(아포토시스의 특징인 DNA 가닥 절단부를 갖는 세포를 나타냄)를 검출할 수 있다. 상대적으로 소수의(0.2%) TUNEL 양성 세포들이 비히클로 치료된 PC3 종양에서 관찰되었다. 5 mg/kg 용량 수준에서 비히클로 치료된 종양과 화합물 2로 치료된 종양 사이에 TUNEL 양성 세포의 수의 유의한 변화는 관찰되지 않았다(데이터는 제시되어 있지 않음).

[1383] 결론. 이들 연구들은 하기 사항을 입증하였다:

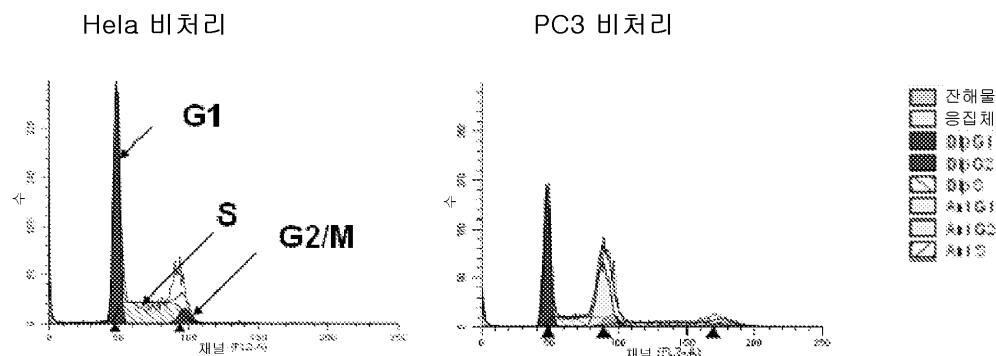
[1384] 이중 DNA-PKi/TORKi인 화합물 2를 사용한 치료는 용량 의존적 방식으로 PC3 전립선 종양 성장을 유의하게 억제하였다.

[1385] PC3 종양 성장을 억제하는 데에 요구된 최소 효과적 용량은 2 mg/kg QD이었다. 최소 효과적 용량에서의 총 혈장 AUC_{0-24시간}은 5.93 $\mu\text{M} \cdot \text{시간}$ 이었다. 최소 효과적 용량에서 혈장 중의 자유 분획의 AUC_{0-24시간}은 2.0 $\mu\text{M} \cdot \text{시간}$ 이었다.

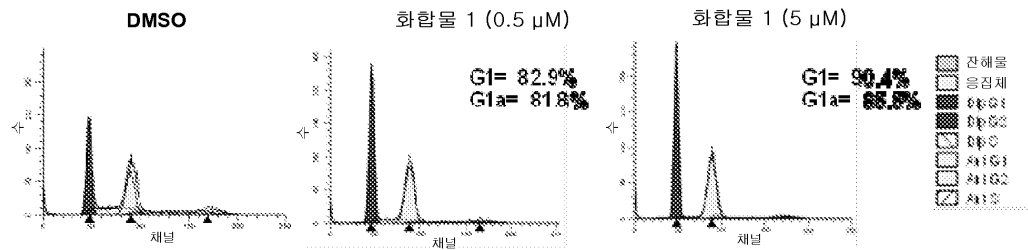
- [1386] 화합물 2로 치료된 PC3 종양에서 mTOR 경로 마커 pS6RP 및 pAkt(S473)의 유의한 억제체는 화합물 2의 관찰된 항종양 활성이 mTORC1 및 mTORC2 둘다의 억제를 통해 매개되었다는 것을 암시한다. 화합물 2로 치료된 PC3 종양에서 pDNA-PK(S2056)의 유의한 억제체도 관찰되었다. PC3 이종이식편 모델이 mTOR 억제에 민감하기 때문에, 관찰된 항종양 활성에서 화합물 2를 사용한 pDNA-PK(S2056) 억제체의 기여는 이 모델에서 측정될 수 없었다.
- [1387] PC3 종양에서 PK/PD 관계는 0.12 μ M 초과와 총 약물 혈장 농도의 경우 80% 이상의 pS6RP 억제 및 65% 이상의 pAkt(S473) 억제가 수득되었다는 것을 시사한다. 1일 1회 투약 시 10시간까지 또는 1일 2회 투약(BID 투약) 시 6시간까지 0.12 μ M 초과와 혈장 수준 및 이 생체마커 억제 정도의 유지는 PC3 종양에서 우수한 항종양 효능을 부여한다.
- [1388] 면역조직화학적 데이터는 화합물 2의 관찰된 항종양 활성이 종양 세포 증식의 억제에 기인하였을 뿐만 아니라 생체내 화합물 2의 항혈관신생 활성에도 기인하였다는 것을 입증한다.
- [1389] 거세 내성 LNCAP(LNCAP-HR) 전립선암 모델에서 화합물 1의 항종양 활성
- [1390] 거세 내성 LNCaP-HR 종양 보유 마우스를 사용하여 이종이식편 연구를 수행한다. 거세된 수컷 SCID 마우스를 우측 뒷다리 상의 옆구리 영역에서 LNCaP-HR 세포로 피하 접종한다. 동물의 접종 후, 무작위 배정 전 종양을 약 300 mm³ 까지 성장시킨다. 종양 세포 접종으로부터 3주 후, 100 내지 400 mm³의 LNCaP-HR 종양을 보유하는 마우스를 함께 모아 다양한 치료군으로 무작위로 배정한다. 화합물 1을 물 중의 0.5% CMC 및 0.24% 트윈-80으로 (현탁액으로서) 제제화한다. 비히클(CMC-트윈) 또는 화합물 1을 동물에게 최대 15일 동안 1일 1회(QD) 경구 투여한다. 화합물 1의 용량은 5 내지 20 mg/kg이다. 경구 경로를 통해 양성 대조군 MDV-3100(50 mg/kg, Q4D)을 투여한다. MDV-3100을 물 중의 1% CMC, 0.1% 트윈-80 및 5% 다이메틸 설폭사이드(DMSO)로 (현탁액으로서) 제제화한다. 칼리퍼를 이용하여 종양을 주 당 2회 측정하고, 식 $W^2 \times L/2$ 를 이용하여 종양 부피를 계산한다. 일원 변량 분석(ANOVA)에 이어서 비히클 치료 대조군과의 던넛(Dunnett's) 사후 비교를 이용하여 통계적 분석을 수행한다.
- [1391] 다수의 참고문헌들이 인용되었고, 이들의 개시내용은 온전히 그대로 본원에 참고로 도입된다. 본원에 개시된 실시양태들은 개시된 실시양태 및 본 개시내용에 의해 포괄되는 기능적으로 동등한 임의의 실시양태의 소수 양태를 예시하기 위한 것인 실시예에 개시된 구체적인 실시양태들에 의해 범위 면에서 한정되어서는 안 된다. 실제로, 본원에 제시되고 기재된 실시양태들 이외에 본원에 개시된 실시양태들의 다양한 변경들이 당업자에게 자명해질 것이고 첨부된 특허청구범위 내에 포함된다.

도면

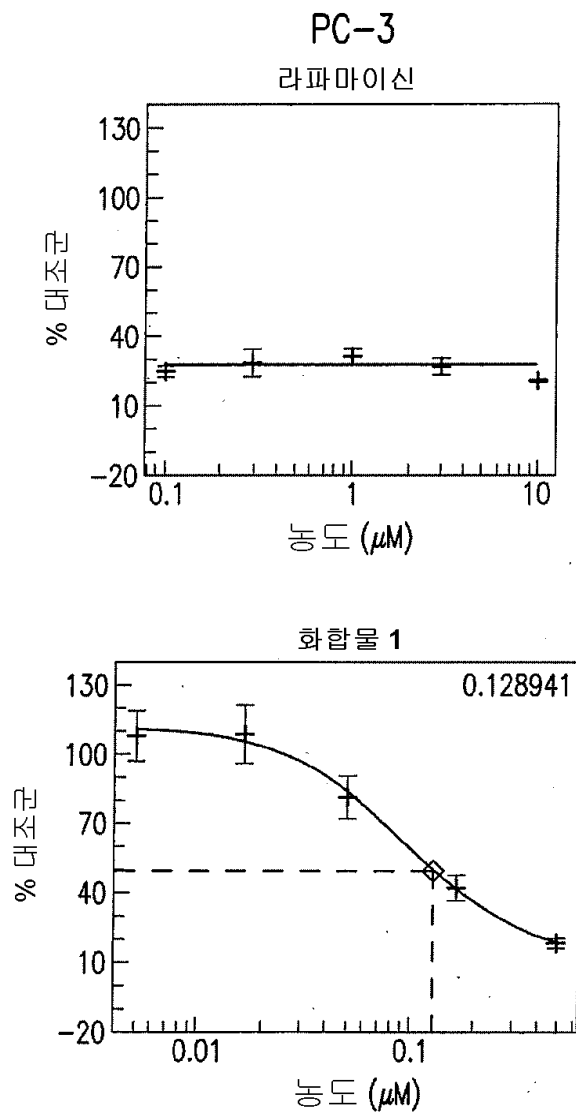
도면1



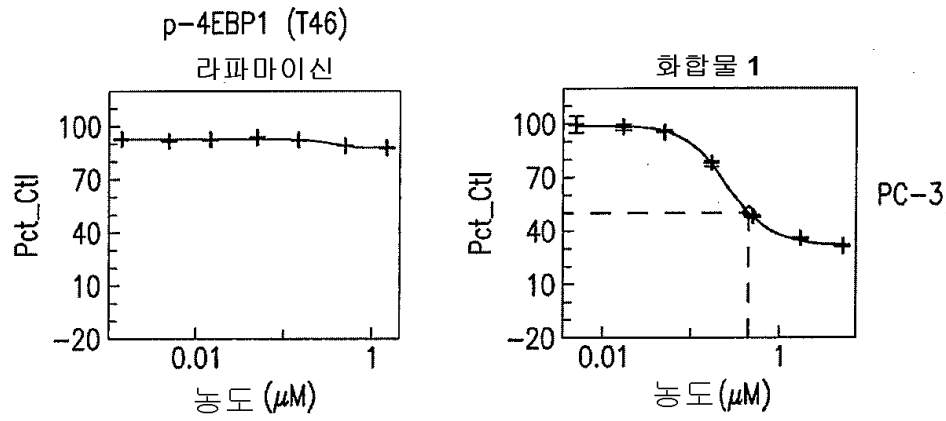
도면2



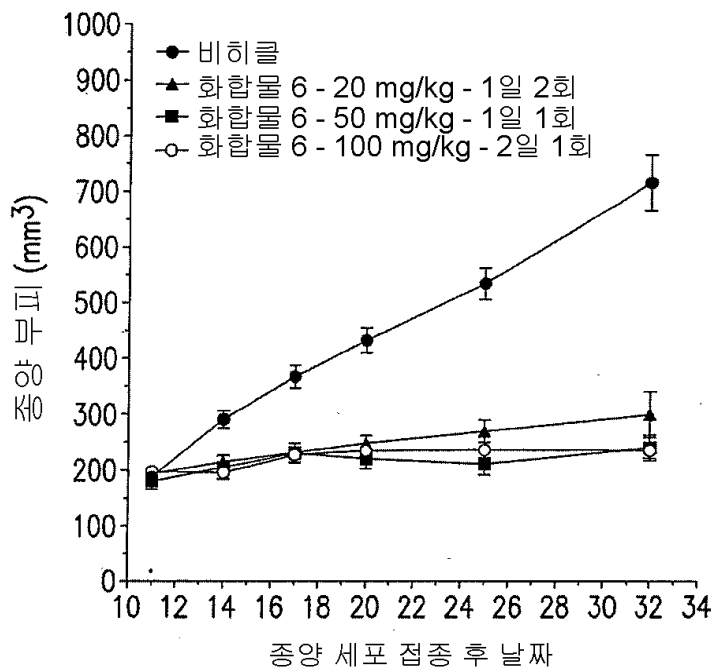
도면3



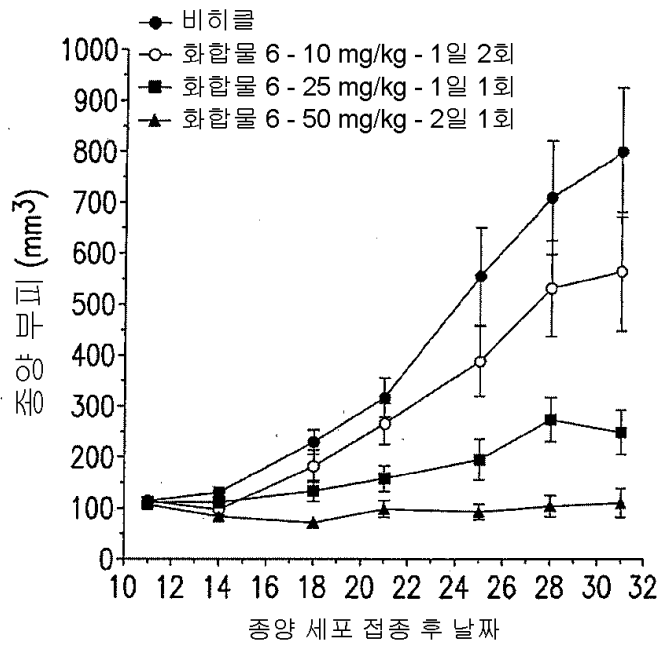
도면4



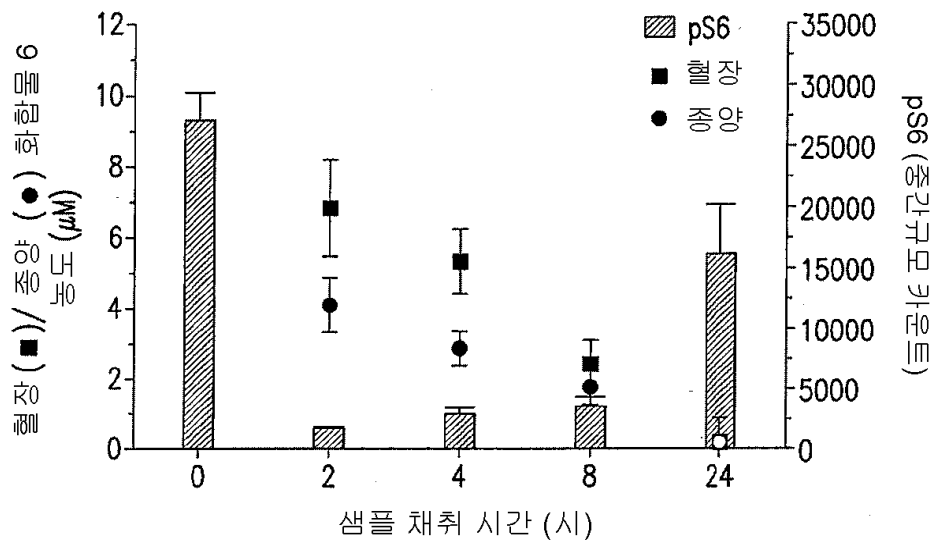
도면5a



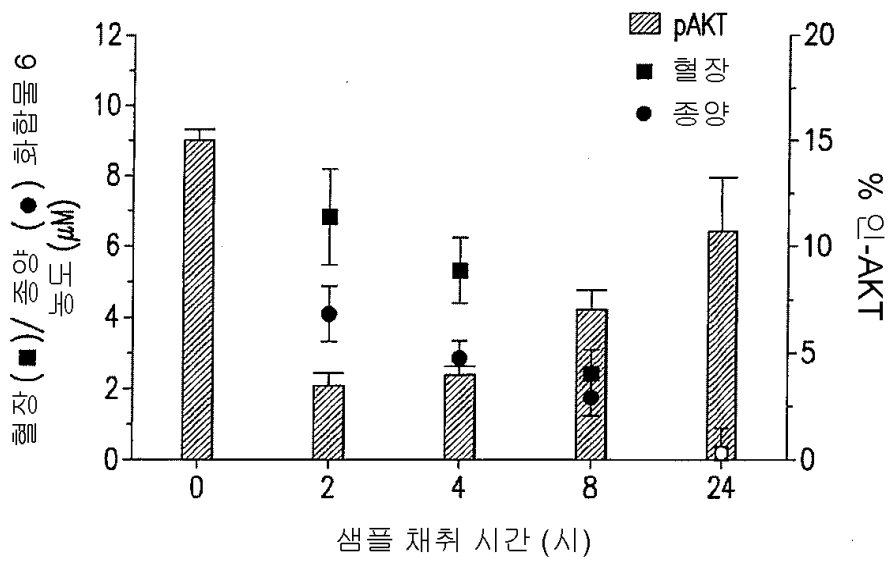
도면5b



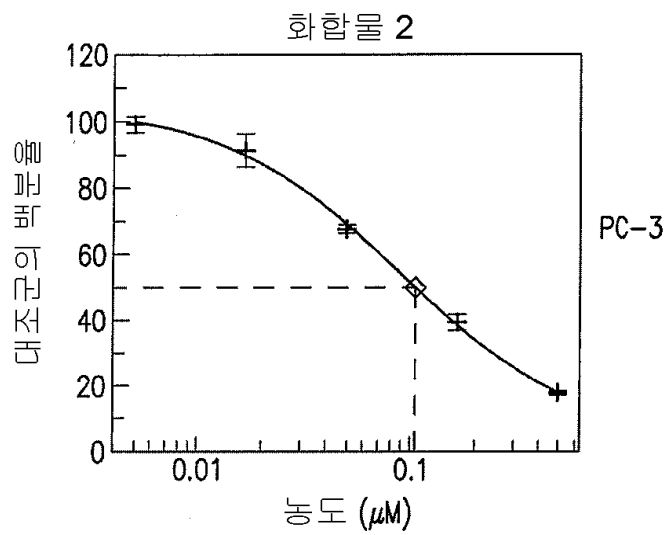
도면6a



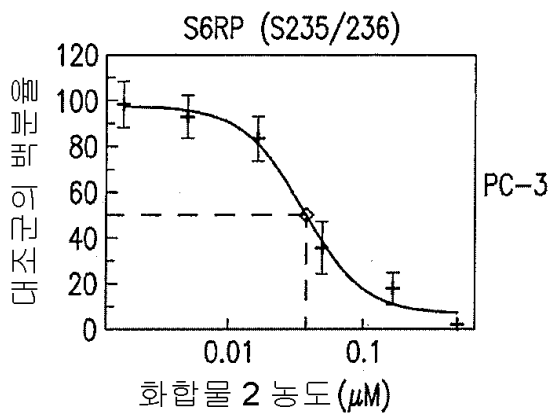
도면6b



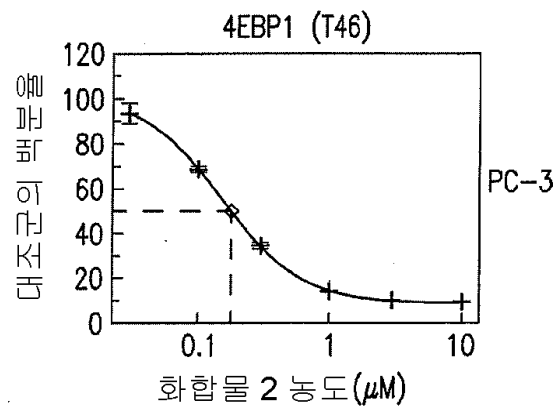
도면7



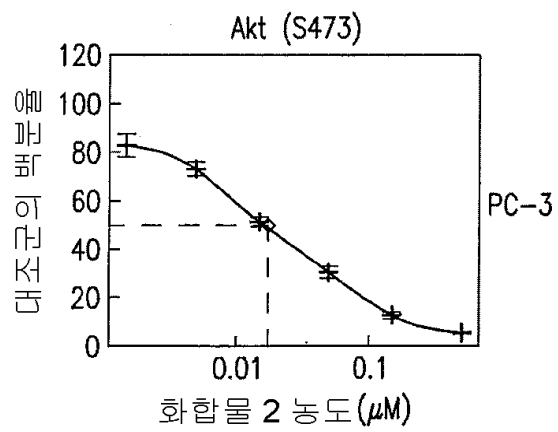
도면8a



도면8b

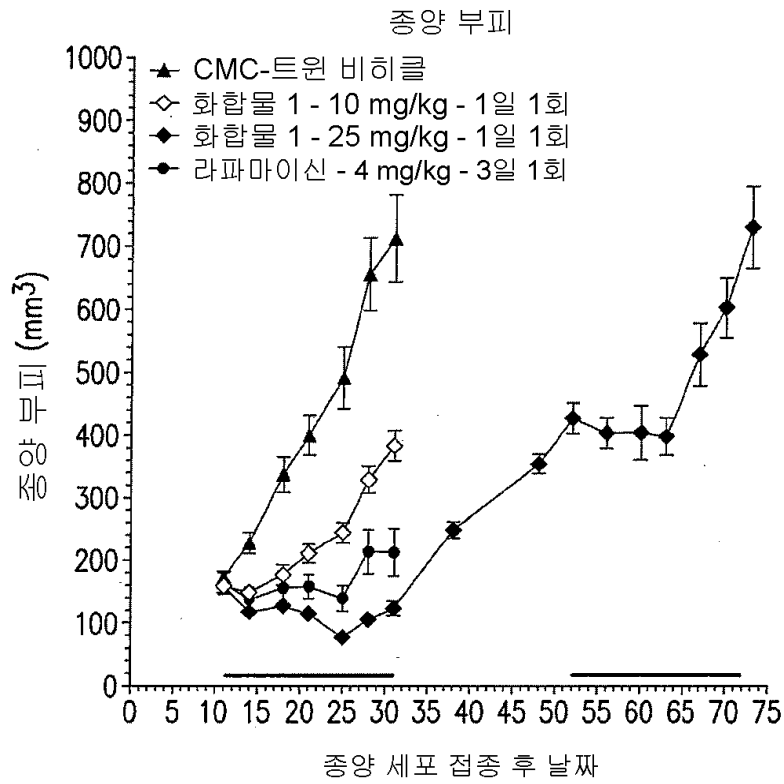


도면8c

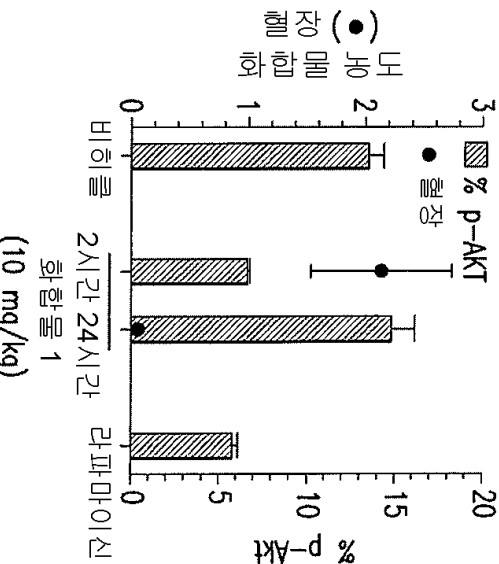
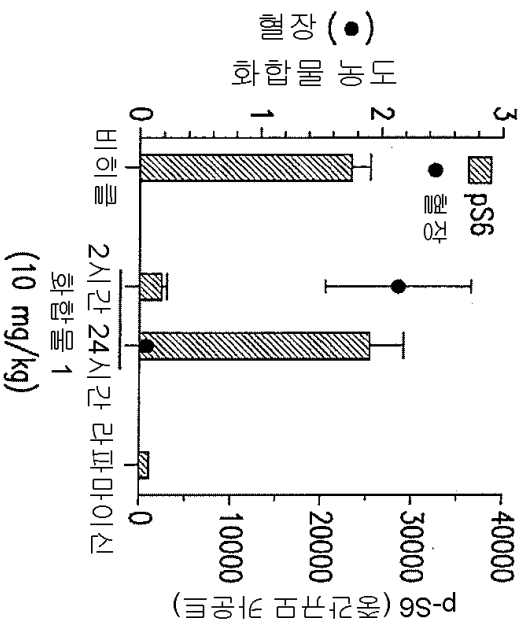


도면9

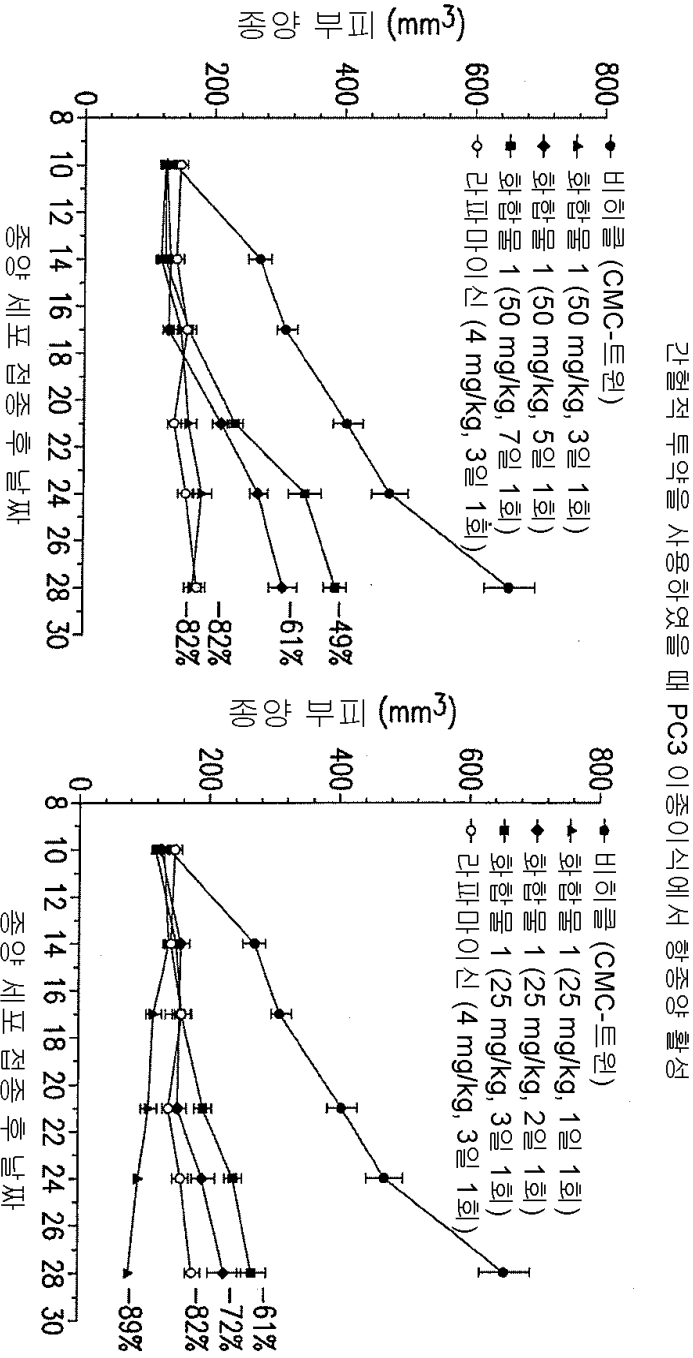
1일 1회 투약을 사용하였을 때 PC3
이종이식 모델에서 화합물 1의 항종양 활성



도면10

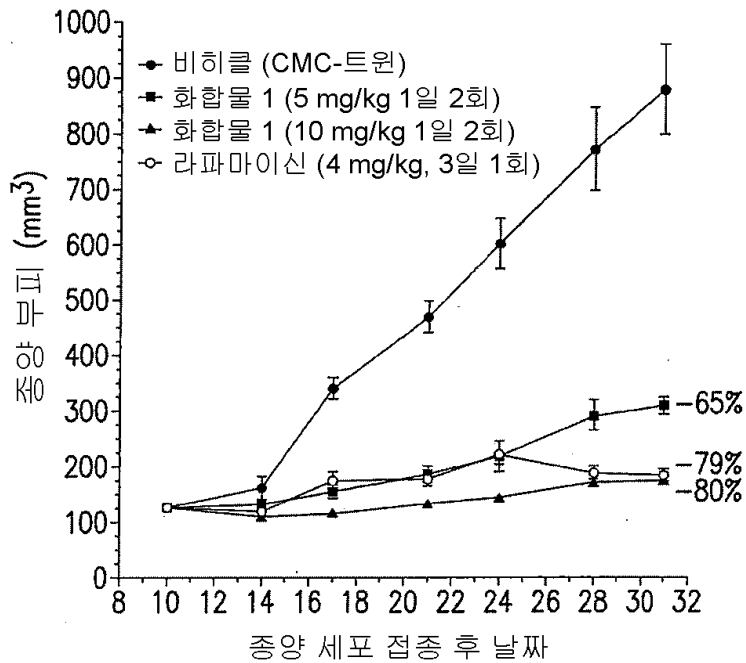


도면11



도면12

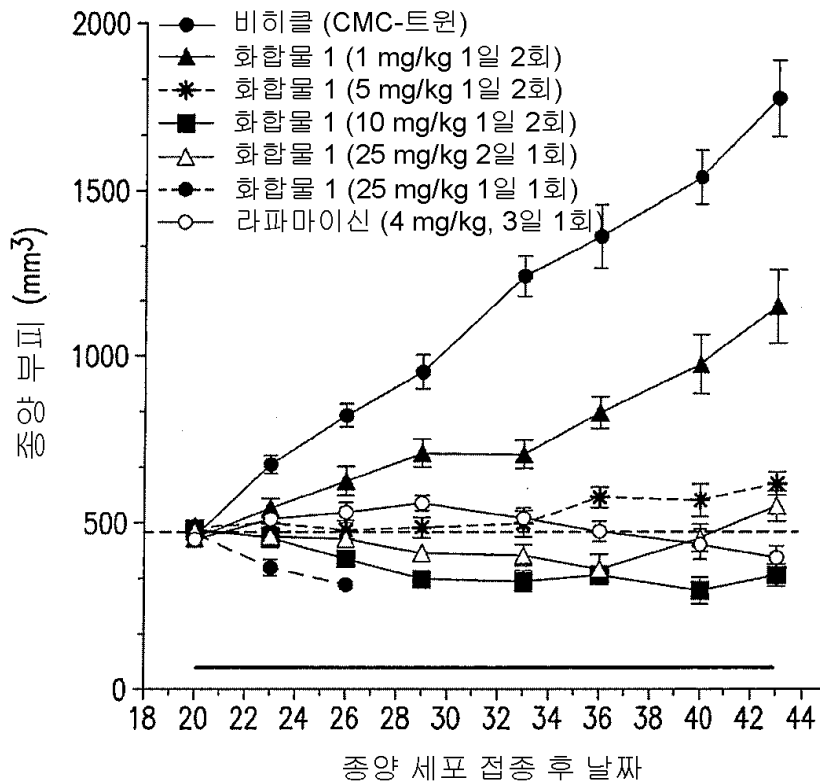
1일 2회 투약을 사용하였을 때 PC3 이종이식에서 항종양 활성



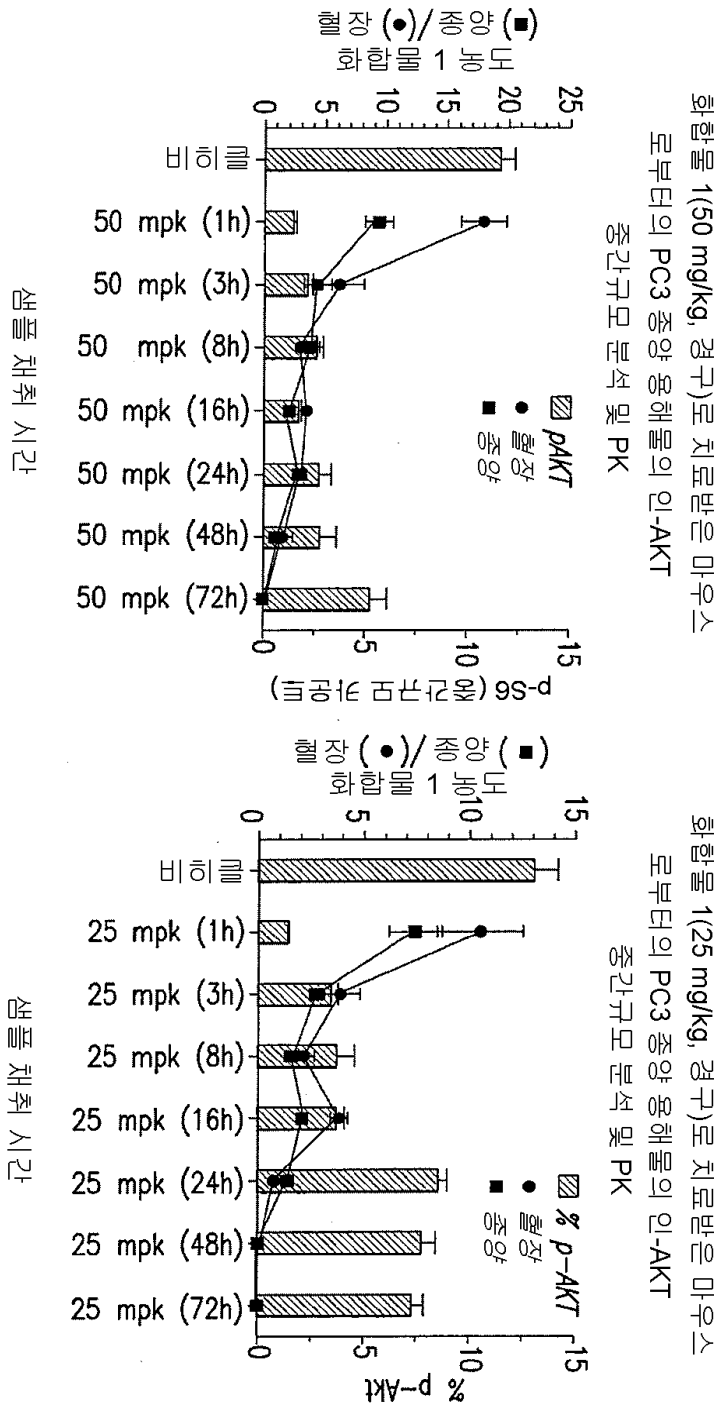
도면13

화합물 1을 사용하였을 때 PC3 이종이식 종양 퇴행 연구

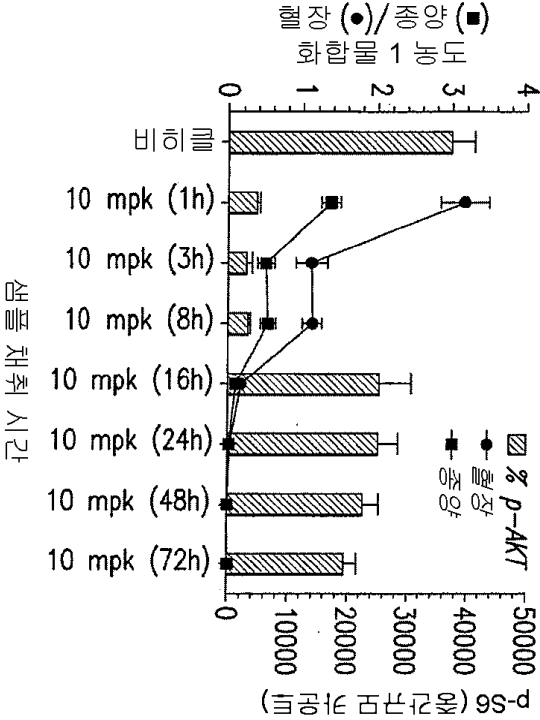
종양 부피



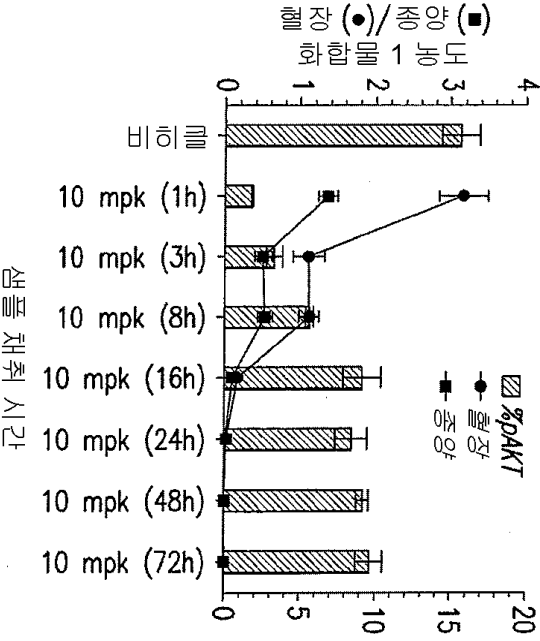
도면14



도면15

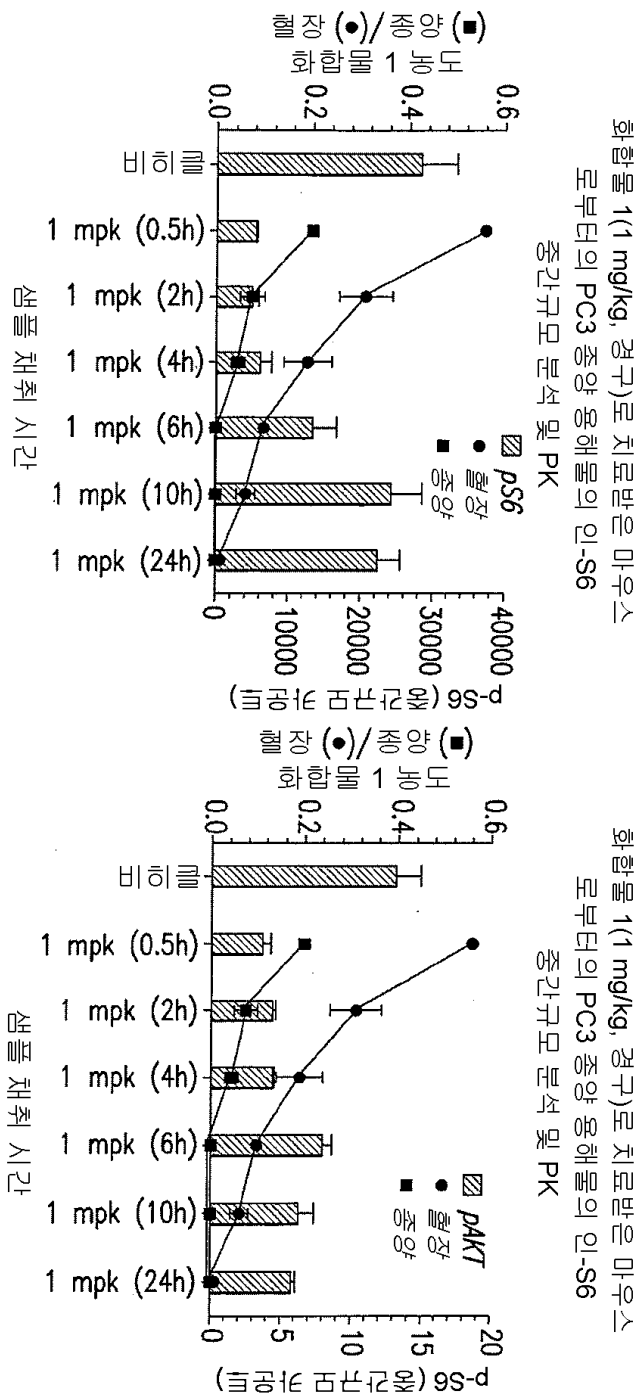


화합물 1(10 mg/kg, 경구)로 치료받은 마우스
로부터의 PC3 종양 용해물의 인-S6
중간규모 분석 및 PK

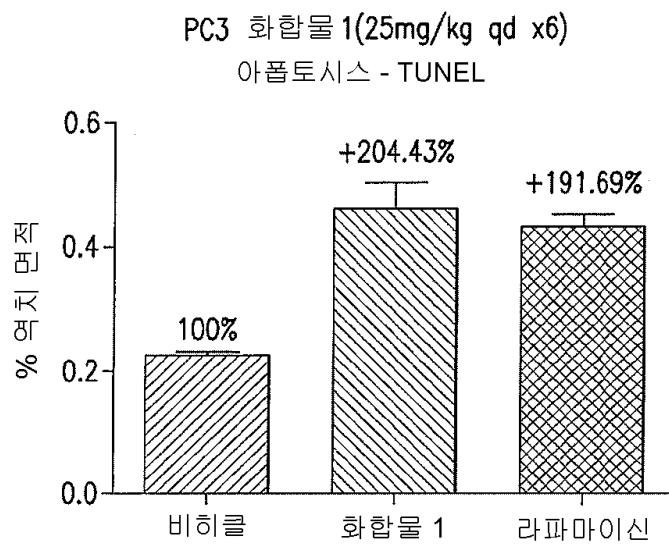


화합물 1(10 mg/kg, 경구)로 치료받은 마우스
로부터의 PC3 종양 용해물의 인-AKT
중간규모 분석 및 PK

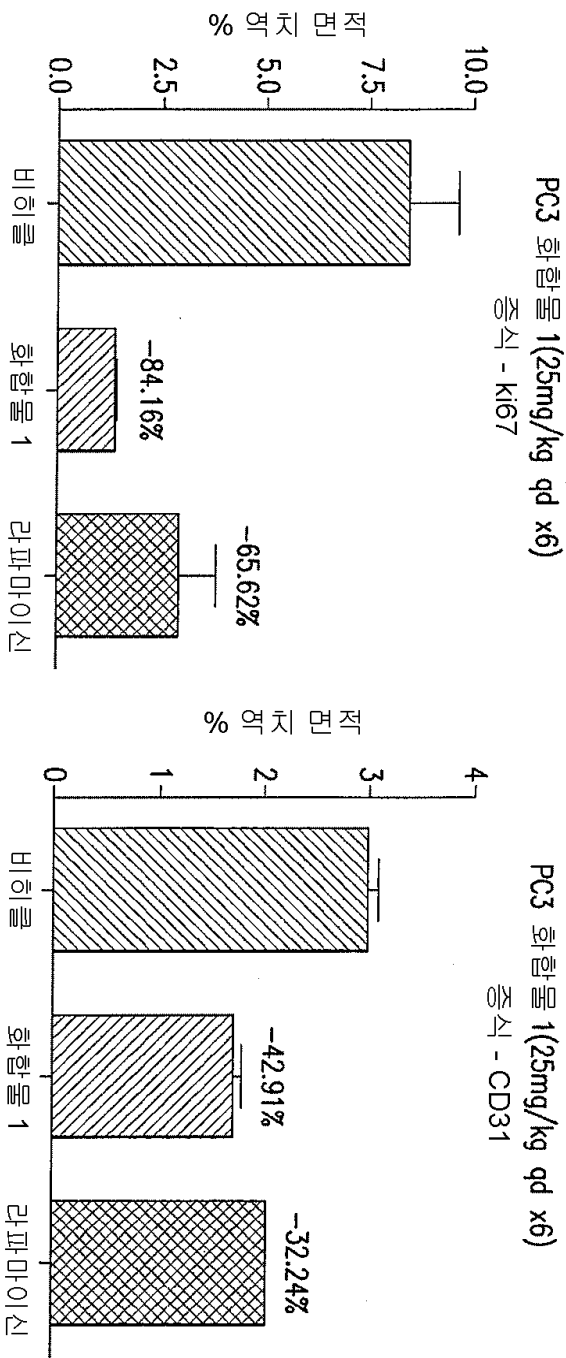
도면 16



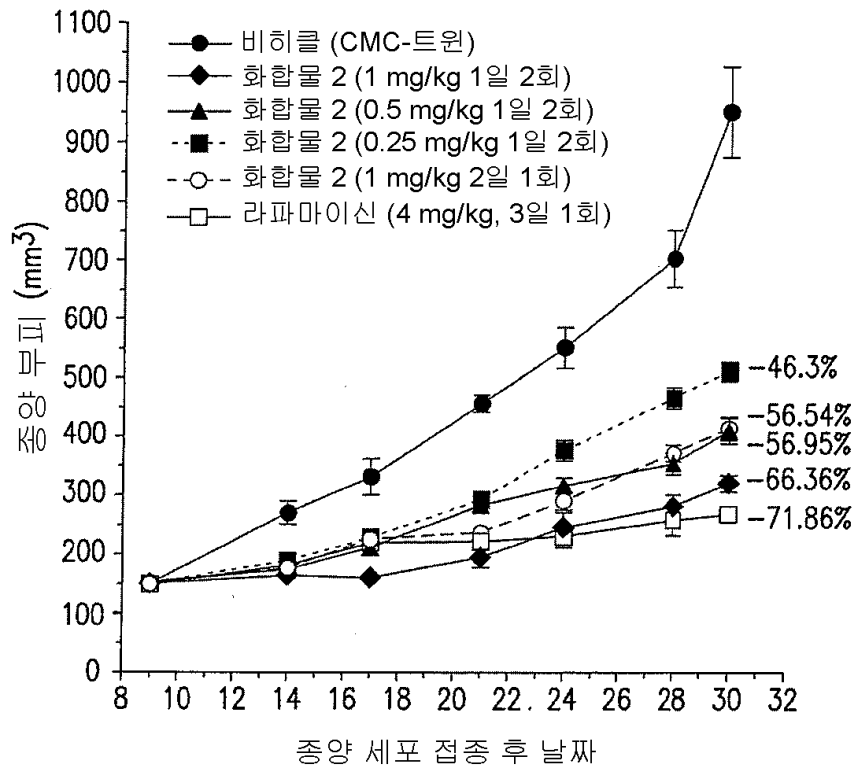
도면17



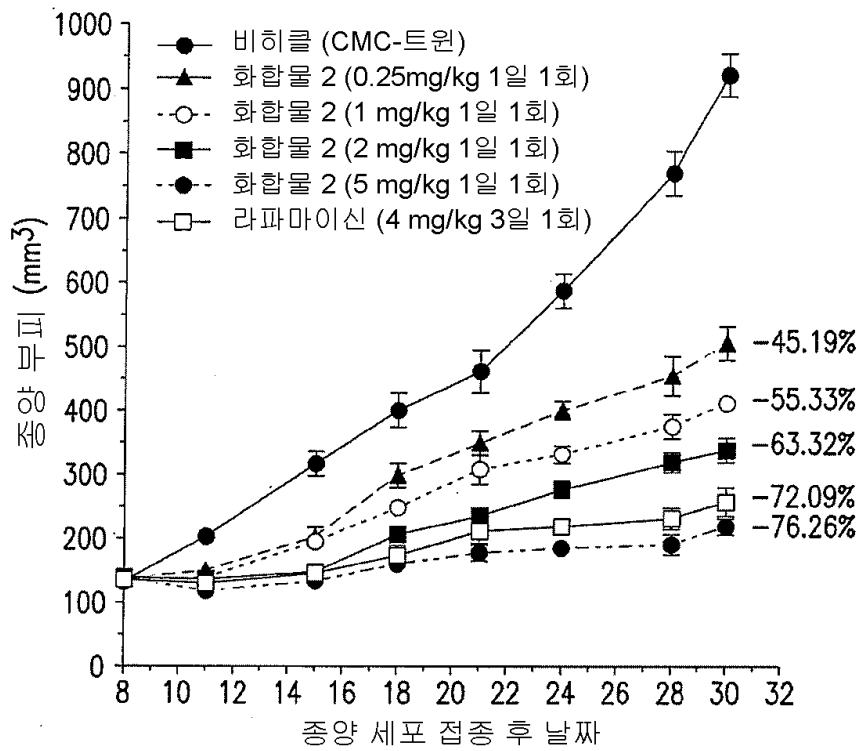
도면18



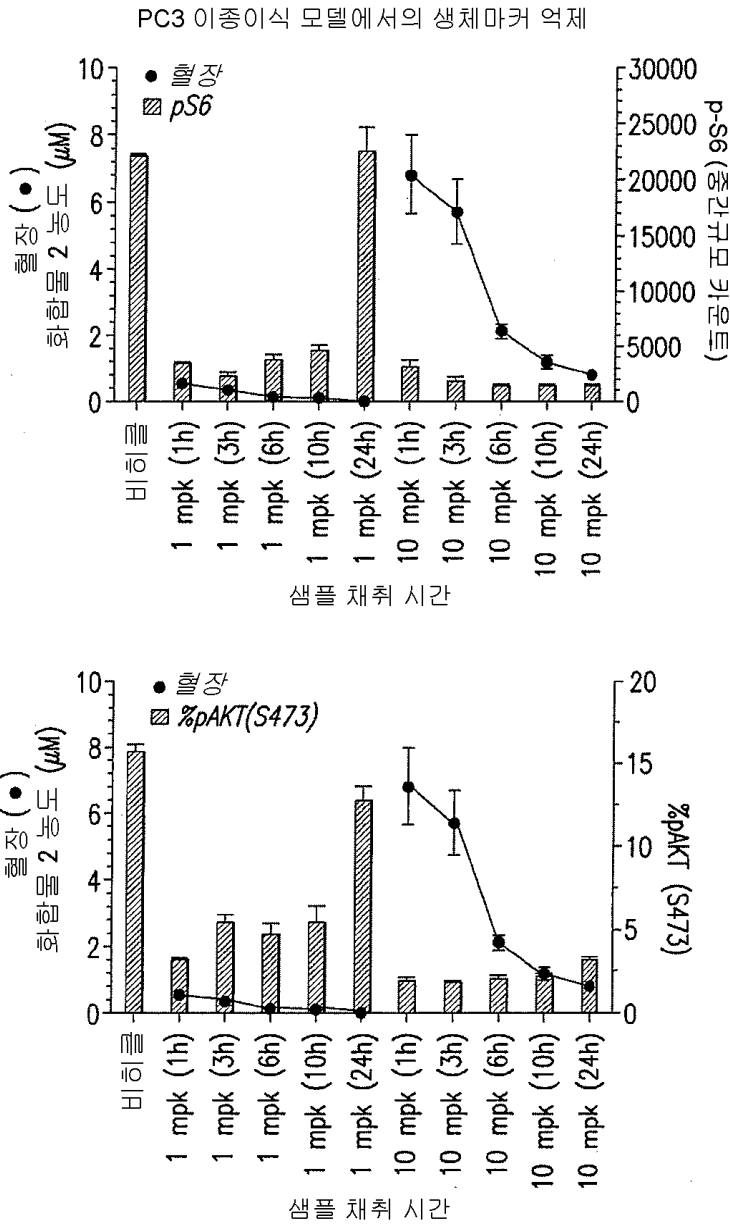
도면19



도면20



도면21



도면22

