

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6114554号  
(P6114554)

(45) 発行日 平成29年4月12日 (2017. 4. 12)

(24) 登録日 平成29年3月24日 (2017. 3. 24)

(51) Int. Cl.

F I

<b>A 6 1 K</b>	<b>31/519</b>	<b>(2006. 01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>31/519</b>	
<b>A 6 1 P</b>	<b>35/00</b>	<b>(2006. 01)</b>	<b>A 6 1 P</b>	<b>35/00</b>	
<b>A 6 1 P</b>	<b>43/00</b>	<b>(2006. 01)</b>	<b>A 6 1 P</b>	<b>43/00</b>	<b>1 1 1</b>
<b>C 1 2 Q</b>	<b>1/68</b>	<b>(2006. 01)</b>	<b>C 1 2 Q</b>	<b>1/68</b>	<b>A</b>
<b>G O 1 N</b>	<b>33/68</b>	<b>(2006. 01)</b>	<b>G O 1 N</b>	<b>33/68</b>	

請求項の数 13 (全 115 頁)

(21) 出願番号	特願2012-552068 (P2012-552068)
(86) (22) 出願日	平成23年2月3日 (2011. 2. 3)
(65) 公表番号	特表2013-518890 (P2013-518890A)
(43) 公表日	平成25年5月23日 (2013. 5. 23)
(86) 国際出願番号	PCT/US2011/023524
(87) 国際公開番号	W02011/097333
(87) 国際公開日	平成23年8月11日 (2011. 8. 11)
審査請求日	平成26年1月23日 (2014. 1. 23)
審判番号	不服2015-20657 (P2015-20657/J1)
審判請求日	平成27年11月19日 (2015. 11. 19)
(31) 優先権主張番号	61/362, 982
(32) 優先日	平成22年7月9日 (2010. 7. 9)
(33) 優先権主張国	米国 (US)
(31) 優先権主張番号	61/301, 150
(32) 優先日	平成22年2月3日 (2010. 2. 3)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	504135550 シグナル ファーマシューティカルズ, エルエルシー アメリカ合衆国 92121 カリフォルニア州, サンディエゴ, キャンパス ポイント ドライブ 10300
(74) 代理人	110000338 特許業務法人HARAKENZO WORLD PATENT & TRADEMARK
(72) 発明者	サンカル, サビタ アメリカ合衆国, カリフォルニア州 92131, サンディエゴ, レガシー ロード 12710

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 TORキナーゼ阻害剤に対する感受性についての予測的なバイオマーカーとしてのLKB1変異の同定

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

LKB1 遺伝子または LKB1 タンパク質の、野生型に対する減少または変化によって特徴付けられる非小細胞肺癌、子宮頸がんまたはポイツジェガーズ症候群にかかっている患者における非小細胞肺癌、子宮頸がんまたはポイツジェガーズ症候群を処置するための薬剤の製造における有効量のTORキナーゼ阻害剤の使用であって、

上記TORキナーゼ阻害剤は、

7 - ( 6 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 1 - ( トランス - 4 - メトキシシクロヘキシル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン、または 1 - エチル - 7 - ( 2 - メチル - 6 - ( 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン、またはこれらの薬学的に受容可能な塩、包接体、溶媒和物、立体異性体もしくは互変異性体である、使用。

【請求項 2】

非小細胞肺癌または子宮頸がんを処置するための薬剤の製造における有効量のTORキナーゼ阻害剤の使用であって、

上記処置は、LKB1 遺伝子または LKB1 タンパク質の、野生型に対する減少または変化の存在について、患者のがん腫またはがんをスクリーニングすること、ならびに LKB1 遺伝子または LKB1 タンパク質の減少または変化によって特徴付けられる非小細胞肺癌または子宮頸がんにかかっている患者に、有効量のTORキナーゼ阻害剤を投与す

ることを包含しており、

上記TORキナーゼ阻害剤は、

7 - ( 6 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 1 - ( トランス - 4 - メトキシシクロヘキシル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン、または 1 - エチル - 7 - ( 2 - メチル - 6 - ( 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン、またはこれらの薬学的に受容可能な塩、包接体、溶媒和物、立体異性体もしくは互変異性体である、使用。

【請求項3】

ポイツジェガーズ症候群を処置するための薬剤の製造における有効量のTORキナーゼ阻害剤の使用であって、

上記処置は、LKB1遺伝子またはLKB1タンパク質の、野生型に対する減少または変化の存在について患者をスクリーニングすること、ならびにLKB1遺伝子またはLKB1タンパク質の減少または変化の存在によって特徴付けられるポイツジェガーズ症候群にかかっている患者に、有効量のTORキナーゼ阻害剤を投与することを包含しており、

上記TORキナーゼ阻害剤は、

7 - ( 6 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 1 - ( トランス - 4 - メトキシシクロヘキシル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン、または 1 - エチル - 7 - ( 2 - メチル - 6 - ( 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン、またはこれらの薬学的に受容可能な塩、包接体、溶媒和物、立体異性体もしくは互変異性体である、使用。

【請求項4】

非小細胞肺癌、子宮頸がんまたはポイツジェガーズ症候群を処置するための薬剤の製造における有効量のTORキナーゼ阻害剤の使用であって、

上記処置は、有効量のTORキナーゼ阻害剤、ならびに、2 - デオキシグルコース、メトホルミン、フェンホルミンおよびペメトレキセドからなる群より選択される1つ以上の有効量の薬剤を、非小細胞肺癌、子宮頸がんまたはポイツジェガーズ症候群にかかっている患者に投与することを包含しており、

上記TORキナーゼ阻害剤は、

7 - ( 6 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 1 - ( トランス - 4 - メトキシシクロヘキシル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン、または 1 - エチル - 7 - ( 2 - メチル - 6 - ( 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン、またはこれらの薬学的に受容可能な塩、包接体、溶媒和物、立体異性体もしくは互変異性体である、使用。

【請求項5】

( 1 ) TORキナーゼ阻害剤、( 2 ) 2 - デオキシグルコース、メトホルミン、フェンホルミンおよびペメトレキセドからなる群より選択される1つ以上の薬剤、ならびに( 3 ) 薬学的に受容可能な担体、賦形剤または希釈剤を含んでいる、非小細胞肺癌、子宮頸がんまたはポイツジェガーズ症候群を処置するための、薬学的組成物であって、

上記TORキナーゼ阻害剤は、

7 - ( 6 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 1 - ( トランス - 4 - メトキシシクロヘキシル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン、または 1 - エチル - 7 - ( 2 - メチル - 6 - ( 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン、またはこれらの薬学的に受容可能な塩、包接体、溶媒和物、立体異性体もしくは互変異性体である、薬学的組成物。

【請求項6】

LKB1遺伝子またはLKB1タンパク質の、野生型に対する減少または変化によって

10

20

30

40

50

特徴付けられる非小細胞肺がん、子宮頸がんまたはポイツジェガーズ症候群にかかっている患者における非小細胞肺がん、子宮頸がんまたはポイツジェガーズ症候群を処置するためのキットであって、

当該キットは、１つ以上の容器を備えており、

当該１つ以上の容器には、（１）ＴＯＲキナーゼ阻害剤またはその薬学的組成物、（２）患者のがんもしくはがん症候群にかかっている患者におけるＬＫＢ１遺伝子もしくはＬＫＢ１タンパク質の、野生型に対する減少もしくは変化、ＡＭＰＫ遺伝子もしくはＡＭＰＫタンパク質の、野生型に対する減少もしくは変化、またはこれらの両方を検出する試薬、ならびに（３）患者のがんもしくはがん症候群にかかっている患者におけるＬＫＢ１遺伝子もしくはＬＫＢ１タンパク質の減少もしくは変化、ＡＭＰＫ遺伝子もしくはＡＭＰＫタンパク質の減少もしくは変化、またはこれらの両方を検出するための説明書が入っており、

10

上記ＴＯＲキナーゼ阻害剤は、

７ - （６ - （２ - ヒドロキシプロパン - ２ - イル）ピリジン - ３ - イル） - １ - （トランス - ４ - メトキシシクロヘキシル） - ３，４ - ジヒドロピラジノ [ ２，３ - b ] ピラジン - ２（１Ｈ） - オン、または１ - エチル - ７ - （２ - メチル - ６ - （４Ｈ - １，２，４ - トリアゾール - ３ - イル）ピリジン - ３ - イル） - ３，４ - ジヒドロピラジノ [ ２，３ - b ] ピラジン - ２（１Ｈ） - オン、またはこれらの薬学的に受容可能な塩、包接体、溶媒和物、立体異性体もしくは互変異性体である、キット。

【請求項 ７】

20

非小細胞肺がん、子宮頸がんまたはポイツジェガーズ症候群を処置するための薬剤の製造における有効量のＴＯＲキナーゼ阻害剤の使用であって、

上記処置は、ＡＭＰＫ遺伝子またはＡＭＰＫタンパク質の、野生型に対する減少または変化によって特徴付けられる非小細胞肺がん、子宮頸がんまたはポイツジェガーズ症候群にかかっている患者に、有効量のＴＯＲキナーゼ阻害剤を投与することを包含しており、

上記ＴＯＲキナーゼ阻害剤は、

７ - （６ - （２ - ヒドロキシプロパン - ２ - イル）ピリジン - ３ - イル） - １ - （トランス - ４ - メトキシシクロヘキシル） - ３，４ - ジヒドロピラジノ [ ２，３ - b ] ピラジン - ２（１Ｈ） - オン、または１ - エチル - ７ - （２ - メチル - ６ - （４Ｈ - １，２，４ - トリアゾール - ３ - イル）ピリジン - ３ - イル） - ３，４ - ジヒドロピラジノ [ ２，３ - b ] ピラジン - ２（１Ｈ） - オン、またはこれらの薬学的に受容可能な塩、包接体、溶媒和物、立体異性体もしくは互変異性体である、使用。

30

【請求項 ８】

非小細胞肺がんまたは子宮頸がんを処置するための薬剤の製造における有効量のＴＯＲキナーゼ阻害剤の使用であって、

上記処置は、ＡＭＰＫ遺伝子またはＡＭＰＫタンパク質の、野生型に対する減少または変化の存在について、患者のがん腫またはがんをスクリーニングすること、ならびにＡＭＰＫ遺伝子またはＡＭＰＫタンパク質の減少または変化によって特徴付けられる非小細胞肺がんまたは子宮頸がんにかかっている患者に、有効量のＴＯＲキナーゼ阻害剤を投与することを包含しており、

40

上記ＴＯＲキナーゼ阻害剤は、

７ - （６ - （２ - ヒドロキシプロパン - ２ - イル）ピリジン - ３ - イル） - １ - （トランス - ４ - メトキシシクロヘキシル） - ３，４ - ジヒドロピラジノ [ ２，３ - b ] ピラジン - ２（１Ｈ） - オン、または１ - エチル - ７ - （２ - メチル - ６ - （４Ｈ - １，２，４ - トリアゾール - ３ - イル）ピリジン - ３ - イル） - ３，４ - ジヒドロピラジノ [ ２，３ - b ] ピラジン - ２（１Ｈ） - オン、またはこれらの薬学的に受容可能な塩、包接体、溶媒和物、立体異性体もしくは互変異性体である、使用。

【請求項 ９】

ポイツジェガーズ症候群を処置するための薬剤の製造における有効量のＴＯＲキナーゼ阻害剤の使用であって、

50

上記処置は、AMPK遺伝子またはAMPKタンパク質の、野生型に対する減少または変化の存在について患者をスクリーニングすること、ならびにAMPK遺伝子またはAMPKタンパク質の減少または変化の存在によって特徴付けられるポイツジェガーズ症候群にかかっている患者に、有効量のTORキナーゼ阻害剤を投与することを包含しており、

上記TORキナーゼ阻害剤は、

7 - (6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル)ピリジン - 3 - イル) - 1 - (トランス - 4 - メトキシシクロヘキシル) - 3, 4 - ジヒドロピラジノ[2, 3 - b]ピラジン - 2 (1H) - オン、または1 - エチル - 7 - (2 - メチル - 6 - (4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル)ピリジン - 3 - イル) - 3, 4 - ジヒドロピラジノ[2, 3 - b]ピラジン - 2 (1H) - オン、またはこれらの薬学的に受容可能な塩、包接体、溶媒和物、立体異性体もしくは互変異性体である、使用。

10

【請求項10】

非小細胞肺癌、子宮頸がんまたはポイツジェガーズ症候群を処置するための薬剤の製造における有効量のTORキナーゼ阻害剤の使用であって、

上記処置は、野生型に対して低下しているpAMPKタンパク質、AMPK活性、またはこれらの両方によって特徴付けられる非小細胞肺癌、子宮頸がんまたはポイツジェガーズ症候群にかかっている患者に、有効量のTORキナーゼ阻害剤を投与することを包含しており、

上記TORキナーゼ阻害剤は、

7 - (6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル)ピリジン - 3 - イル) - 1 - (トランス - 4 - メトキシシクロヘキシル) - 3, 4 - ジヒドロピラジノ[2, 3 - b]ピラジン - 2 (1H) - オン、または1 - エチル - 7 - (2 - メチル - 6 - (4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル)ピリジン - 3 - イル) - 3, 4 - ジヒドロピラジノ[2, 3 - b]ピラジン - 2 (1H) - オン、またはこれらの薬学的に受容可能な塩、包接体、溶媒和物、立体異性体もしくは互変異性体である、使用。

20

【請求項11】

非小細胞肺癌または子宮頸がんを処置するための薬剤の製造における有効量のTORキナーゼ阻害剤の使用であって、

上記処置は、野生型に対して低下しているpAMPKタンパク質、AMPK活性、またはこれらの両方の存在について、患者のがん腫またはがんをスクリーニングすること、ならびに野生型に対して低下しているpAMPKタンパク質、AMPK活性、またはこれらの両方によって特徴付けられる非小細胞肺癌または子宮頸がんにかかっている患者に、有効量のTORキナーゼ阻害剤を投与することを包含しており、

30

上記TORキナーゼ阻害剤は、

7 - (6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル)ピリジン - 3 - イル) - 1 - (トランス - 4 - メトキシシクロヘキシル) - 3, 4 - ジヒドロピラジノ[2, 3 - b]ピラジン - 2 (1H) - オン、または1 - エチル - 7 - (2 - メチル - 6 - (4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル)ピリジン - 3 - イル) - 3, 4 - ジヒドロピラジノ[2, 3 - b]ピラジン - 2 (1H) - オン、またはこれらの薬学的に受容可能な塩、包接体、溶媒和物、立体異性体もしくは互変異性体である、使用。

40

【請求項12】

ポイツジェガーズ症候群を処置するための薬剤の製造における有効量のTORキナーゼ阻害剤の使用であって、

上記処置は、野生型に対して低下しているpAMPKタンパク質、AMPK活性、またはこれらの両方の存在について患者をスクリーニングすること、ならびに野生型に対して低下しているpAMPKタンパク質、AMPK活性、またはこれらの両方によって特徴付けられるポイツジェガーズ症候群にかかっている患者に、有効量のTORキナーゼ阻害剤を投与することを包含しており、

上記TORキナーゼ阻害剤は、

7 - (6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル)ピリジン - 3 - イル) - 1 - (トランス

50

ス - 4 - メトキシシクロヘキシル) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン、または 1 - エチル - 7 - ( 2 - メチル - 6 - ( 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン、またはこれらの薬学的に受容可能な塩、包接体、溶媒和物、立体異性体もしくは互変異性体である、使用。

#### 【請求項 13】

L K B 1 遺伝子または L K B 1 タンパク質の、野生型に対する減少または変化によって特徴付けられる非小細胞肺癌、子宮頸がんまたはポイツジェガーズ症候群にかかっている患者における非小細胞肺癌、子宮頸がんまたはポイツジェガーズ症候群を処置するためのキットであって、

10

当該キットは、1つ以上の容器を備えており、

当該1つ以上の容器には、( 1 ) T O R キナーゼ阻害剤またはその薬学的組成物、( 2 ) 患者のがんもしくはがん症候群にかかっている患者における、野生型に対して低下している p A M P K タンパク質、A M P K 活性、またはこれらの両方を検出する試薬、ならびに ( 3 ) 患者のがんもしくはがん症候群にかかっている患者における、野生型に対して低下している p A M P K タンパク質、A M P K 活性、またはこれらの両方を検出するための説明書が入っており、

上記 T O R キナーゼ阻害剤は、

7 - ( 6 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 1 - ( トランス - 4 - メトキシシクロヘキシル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン、または 1 - エチル - 7 - ( 2 - メチル - 6 - ( 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン、またはこれらの薬学的に受容可能な塩、包接体、溶媒和物、立体異性体もしくは互変異性体である、キット。

20

#### 【発明の詳細な説明】

#### 【技術分野】

#### 【0001】

〔関連出願に対する相互参照〕

本願は、参照によってそれらの全体が本明細書に援用される米国仮出願第 6 1 / 3 0 1 , 1 5 0 号 ( 出願日 : 2 0 1 0 年 2 月 3 日 ) および米国仮出願第 6 1 / 3 6 2 , 9 8 2 号 ( 出願日 : 2 0 1 0 年 7 月 9 日 ) に対する利益を請求する。

30

#### 【0002】

本明細書に示されているのは、患者におけるがんまたはがん症候群を処置するか、および/または予防する方法である。当該方法は、L K B 1 遺伝子もしくは L K B 1 タンパク質および/または A M P K 遺伝子もしくは A M P K タンパク質の減少または変化によって特徴付けられるがんまたはがん症候群にかかっている患者に、有効量の T O R キナーゼ阻害剤を投与することを包含している。

#### 【背景技術】

#### 【0003】

タンパク質の異常なリン酸化と疾患の原因または予後との関連性は、20年を超えて知られている。したがって、プロテインキナーゼは、薬剤標的の非常に重要な一群になっている (Cohen, Nat. Rev. Drug Disc., 1:309-315 (2002), Grimmiger et al. Nat. Rev. Drug Disc. 9(12):956-970 (2010)を参照すればよい)。種々のプロテインキナーゼ阻害剤は、広範な疾患 (例えば、がんおよび慢性の炎症性疾患) (糖尿病および卒中が挙げられる) の処置において臨床的に使用されている (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)を参照すればよい)。

40

#### 【0004】

プロテインキナーゼは、タンパク質のリン酸化を触媒し、細胞性のシグナル伝達におい

50

て重要な役割を果たす酵素の大きな種々のファミリーに属する。プロテインキナーゼは、それらの標的タンパク質に応じて、正または負の制御作用を及ぼし得る。プロテインキナーゼは、細胞機能（例えば、これらに限定されないが、代謝、細胞周期の進行、細胞接着、脈管機能、アポトーシスおよび血管形成）を制御する特定のシグナル経路に参与している。細胞性シグナル伝達の高機能性は、多くの疾患と関連付けられている。最も特徴付けられている疾患としては、がんおよび糖尿病が挙げられる。サイトカインによるシグナル伝達の制御、ならびにプロトオンコジーンおよび腫瘍抑制遺伝子とシグナル分子との会合は、十分に証明されている。同じく、糖尿病および関連する障害とプロテインキナーゼの脱制御下におけるレベルとの間の関連性が証明されている（例えば、Sridhar et al. *Pharm. Res.* 17(11):1345-1353 (2000)を参照すればよい）。また、ウイルス感染およびそれらと関連する障害は、プロテインキナーゼの制御と関連付けられている（Park et al. *Cell* 101(7): 777-787 (2000)）。

10

#### 【 0 0 0 5 】

プロテインキナーゼは、それらが標的化する（複数の）アミノ酸（セリン/スレオニン、チロシン、リジンおよびヒスチジン）の一致に基づいて、大きな群に分けられ得る。例えば、チロシンキナーゼとしては、受容体型チロシンキナーゼ（RTK）（例えば成長因子）および非受容体型チロシンキナーゼ（例えばsrcキナーゼファミリー）が挙げられる。また、チロシンおよびセリン/スレオニンの両方を標的化する二重特異性のプロテインキナーゼ（例えば、サイクリン依存性キナーゼ（CDK）およびマイトジェン活性化プロテインキナーゼ（MAPK））がある。

20

#### 【 0 0 0 6 】

プロテインキナーゼは、ほとんどすべての細胞過程（代謝、細胞増殖、細胞分化および細胞生存が挙げられる）を制御するので、それらは、種々の疾患状態のための治療処置にとっての興味深い標的である。例えば、プロテインキナーゼが中心的な役割を果たしている細胞周期の制御および血管形成は、種々の疾患状態（例えば、限定されないが、炎症性疾患、異常な血管形成およびそれらと関連する疾患、アテローム性動脈硬化症、黄斑変性症、糖尿病、肥満症ならびに疼痛）と関連付けられる細胞過程である。

#### 【 0 0 0 7 】

プロテインキナーゼは、がんの処置にとっての興味深い標的になっている（Fabbro et al. *Pharm. Ther.* 93:79-98 (2002)）。ヒトの悪性腫瘍の進行におけるプロテインキナーゼの関与は、（1）ゲノムの再編成（例えば、慢性の骨髄性白血病におけるBCR-ABL）、（2）恒常的に活性なキナーゼ活性をもたらす変異（例えば、急性の骨髄性白血病および胃腸管系の腫瘍）、（3）例えば腫瘍形成性RASをともなう腫瘍における、オンコジーンの活性化または腫瘍抑制機能の低下によるキナーゼ活性の脱制御、（4）EGFRの場合における過剰発現によるキナーゼ活性の脱制御、ならびに（5）腫瘍性の表現型の発生および維持の原因になり得る成長因子の異所的な発現によって生じ得ると提唱されている（Fabbro et al., *Pharm. Ther.* 93:79-98 (2002)）。

30

#### 【 0 0 0 8 】

複雑なプロテインキナーゼ経路、ならびに種々のプロテインキナーゼとキナーゼ経路との間の複雑な関連性および相互作用の解明は、複数のキナーゼまたは複数のキナーゼ経路に対する有益な活性を有している、プロテインキナーゼの修飾物質、制御物質または阻害剤として作用し得る医薬品の開発の重要性を示している。したがって、新たなキナーゼ修飾物質に対する必要性が残っている。

40

#### 【 0 0 0 9 】

mTORと命名されたタンパク質（ラパマイシンの哺乳類の標的、FRAP、RAFT1またはRAPT1とも呼ばれる）は、2549アミノ酸のSer/Thrプロテインキナーゼであり、細胞の成長および増殖を制御するmTOR/PI3K/Akt経路における最も重要なタンパク質の1つと示されている（Georgakis and Younes *Expert Rev. Anticancer Ther.* 6(1):131-140 (2006)）。mTORは、2つの複合体、mTORC1およびmTORC2のなかに存在している。mTORC1はラパマイシン類似物（例えば、テ

50

ムシロリムスまたはエベロリムス)に感受性であり、mTORC2はラパマイシンに感受性をほとんど示さない。特に、ラパマイシンはTORキナーゼ阻害剤ではない。種々のmTOR阻害剤は、がんの処置のための臨床試験において試験されているか、または試験中である。テムシロリムスは、腎細胞がんにおける使用について2007年に認可され、エベロリムスは、血管内皮細胞の成長因子受容体の阻害剤によって進行している腎細胞がん患者のために2009年に認可された。さらに、シロリムスは、腎移植の拒絶反応の予防のために1999年に認可された。これらのmTORC1阻害性化合物の興味深い、局限されている成功は、がんおよび移植の拒絶反応の処置におけるmTOR阻害剤の有用性、ならびにmTORC1およびmTORC2の両方の阻害活性を有している化合物についての大きな見込みを証明している。

10

#### 【0010】

体細胞変異は肺がんにおける重要な経路に影響する。したがって、肺がんに関連する特異的な変異の同定は、改善された治療プロトコルをもたらす。最近の研究は、肺がん、子宮頸がん、乳がん、腸がん、精巣がん、膵臓がんおよび皮膚がんに存在するLKB1遺伝子の多数の体細胞変異を明らかにしている(Distribution of somatic mutations in STK11, Catalogue of Somatic Mutations in Cancer, Wellcome Trust Genome Campus, Hinxton, Cambridge)。

#### 【0011】

背景技術の項目における任意の参考文献の引用または特定は、当該参考文献が本願に対する先行技術であるという自認とみなされるべきではない。

20

#### 【発明の概要】

#### 【0012】

本明細書に示されているのは、がん(例えば、非小細胞肺がんまたは子宮頸がん)を処置するか、もしくは予防するか、またはがん症候群(例えば、ポイツジェガーズ症候群)を処置する方法である。当該方法は、LKB1遺伝子またはLKB1タンパク質の、対照患者または野生型に対する減少または変化によって特徴付けられるがんまたはがん症候群にかかっている患者に、有効量のTORキナーゼ阻害剤を投与することを包含している。

#### 【0013】

本明細書にさらに示されているのは、がん(例えば、非小細胞肺がんまたは子宮頸がん)を処置するか、または予防する方法である。当該方法は、LKB1遺伝子またはLKB1タンパク質の、対照患者または野生型に対する減少または変化の存在について、患者のがんをスクリーニングこと、ならびにLKB1遺伝子またはLKB1タンパク質の減少または変化によって特徴付けられるがんにかかっている患者に、有効量のTORキナーゼ阻害剤を投与することを包含している。

30

#### 【0014】

本明細書にさらに示されているのは、患者(“試験患者”)のがん(例えば、非小細胞肺がんまたは子宮頸がん)におけるLKB1遺伝子またはLKB1タンパク質の減少または変化を検出する方法である。当該方法は、試験患者のがんから生物学的サンプルを得ること;例えばcDNAの直接の配列決定、エクソンDNAの配列決定、SNP解析、もしくはコピー数の減少を同定するための多重ライゲーションプロブ増幅(MLPA)、またはタンパク質の減少を決定するための免疫組織化学(IHC)、免疫蛍光(IF)もしくはウエスタンブロットによって、LKB1mRNAの発現レベル、LKB1タンパク質の発現レベルの1つ以上を測定すること、LKB1遺伝子のメチル化状態を決定すること、またはその他に、遺伝子もしくはタンパク質の減少もしくは変化の存在を同定すること;ならびにLKB1遺伝子またはLKB1タンパク質の減少または変化によって特徴付けられていない(野生型の)、患者(“対照患者”)のがんから得られた対照の測定値と、上述の測定値を比較することを包含している。ここで、上記試験患者から得られた上記生物学的サンプルにおけるLKB1mRNAの発現、LKB1タンパク質の発現、LKB1mRNAの構造、LKB1遺伝子のメチル化状態および/またはhLKB1タンパク質の構造LKB1タンパク質の構造の、対照患者または野生型に対する変化は、試験患者にお

40

50

ける L K B 1 遺伝子または L K B 1 タンパク質の減少または変化を示している。

【 0 0 1 5 】

本明細書にさらに示されているのは、がん（例えば、非小細胞肺癌または子宮頸がん）にかかっている患者が T O R キナーゼ阻害剤療法に反応性を示す見込みを予測する方法である。当該方法は、対照患者または野生型に対する減少または変化について、患者のがんをスクリーニングすることを包含している。ここで、L K B 1 遺伝子または L K B 1 タンパク質の減少または変化の存在は、T O R キナーゼ阻害剤療法が上記がんを処置する見込みの増大を予測させる。

【 0 0 1 6 】

本明細書にさらに示されているのは、T O R キナーゼ阻害剤を用いたがん（例えば、非小細胞肺癌または子宮頸がん）にかかっている患者の処置の治療有効性を予測する方法である。当該方法は、L K B 1 遺伝子または L K B 1 タンパク質の、対照患者または野生型に対する減少または変化の存在について、患者のがんをスクリーニングすることを包含している。ここで、L K B 1 遺伝子または L K B 1 タンパク質の減少または変化の存在は、T O R キナーゼ阻害剤を用いた処置の治療有効性を予測させる。

【 0 0 1 7 】

本明細書にさらに示されているのは、がん症候群（例えば、ポイツジェガーズ症候群）を処置する方法である。当該方法は、L K B 1 遺伝子または L K B 1 タンパク質の、対照患者または野生型に対する減少または変化の存在について患者をスクリーニングすること、ならびに L K B 1 遺伝子または L K B 1 タンパク質の減少または変化の存在によって特徴付けられるがん症候群にかかっている患者に、有効量の T O R キナーゼ阻害剤を投与することを包含している。

【 0 0 1 8 】

本明細書にさらに示されているのは、がん症候群（例えば、ポイツジェガーズ症候群）にかかっている患者（“試験患者”）における L K B 1 遺伝子または L K B 1 タンパク質の減少または変化を検出する方法である。当該方法は、試験患者から生物学的サンプルを得ること；例えば c D N A の直接の配列決定、エクソン D N A の配列決定、S N P 解析、もしくはコピー数の減少を同定するための多重ライゲーションプロブ増幅（M L P A）、またはタンパク質の減少を決定するための免疫組織化学（I H C）、免疫蛍光（I F）もしくはウエスタンブロットによって、L K B 1 m R N A の発現レベル、L K B 1 タンパク質の発現レベルの 1 つ以上を測定すること、L K B 1 遺伝子のメチル化状態を決定すること、またはその他に、遺伝子もしくはタンパク質の減少もしくは変化の存在を同定すること；ならびに L K B 1 遺伝子または L K B 1 タンパク質の減少または変化なしの（野生型の）、患者（“対照患者”）から得られた対照の測定値と、上述の測定値を比較することを包含している。ここで、上記試験患者から得られた上記生物学的サンプルにおける L K B 1 m R N A の発現、L K B 1 タンパク質の発現、L K B 1 m R N A の構造、L K B 1 遺伝子のメチル化状態および / または L K B 1 タンパク質の構造の、対照患者または野生型に対する変化は、試験患者における L K B 1 遺伝子または L K B 1 タンパク質の減少または変化を示している。

【 0 0 1 9 】

本明細書にさらに示されているのは、がん症候群（例えば、ポイツジェガーズ症候群）にかかっている患者が T O R キナーゼ阻害剤療法に反応性を示す見込みを予測する方法である。当該方法は、対照患者または野生型に対する減少または変化について、患者をスクリーニングすることを包含している。ここで、L K B 1 遺伝子または L K B 1 タンパク質の減少または変化の存在は、T O R キナーゼ阻害剤療法が上記がん症候群を処置する見込みの増大を予測させる。

【 0 0 2 0 】

本明細書にさらに示されているのは、T O R キナーゼ阻害剤を用いたがん症候群（例えば、ポイツジェガーズ症候群）にかかっている患者の処置の治療有効性を予測する方法である。当該方法は、L K B 1 遺伝子または L K B 1 タンパク質の、対照患者または野生型

10

20

30

40

50



に対する減少または変化の存在について、患者をスクリーニングすることを包含している。ここで、L K B 1 遺伝子またはL K B 1 タンパク質の減少または変化存在のは、T O R キナーゼ阻害剤を用いた処置の治療有効性を予測させる。

【 0 0 2 1 】

本明細書に示されているのは、がん（例えば、非小細胞肺癌または子宮頸がん）を処置するか、もしくは予防するか、またはがん症候群（例えば、ポイツジェガーズ症候群）を処置する方法である。当該方法は、A M P K 遺伝子またはA M P K タンパク質の、対照患者または野生型に対する減少または変化によって特徴付けられるがんまたはがん症候群にかかっている患者に、有効量のT O R キナーゼ阻害剤を投与することを包含している。

【 0 0 2 2 】

本明細書にさらに示されているのは、がん（例えば、非小細胞肺癌または子宮頸がん）を処置するか、もしくは予防するか、またはがん症候群（例えば、ポイツジェガーズ症候群）を処置する方法である。当該方法は、リン酸化A M P K（p A M P K）タンパク質またはA M P K 活性の、対照患者または野生型に対する低下したレベルによって特徴付けられるがんまたはがん症候群にかかっている患者に、有効量のT O R キナーゼ阻害剤を投与することを包含している。一実施形態において、p A M P Kはp A M P K T 1 7 2 である。

【 0 0 2 3 】

本明細書にさらに示されているのは、がん（例えば、非小細胞肺癌または子宮頸がん）を処置するか、または予防する方法である。当該方法は、A M P K 遺伝子またはA M P K タンパク質の、対照患者または野生型に対する減少または変化の存在について、患者のがんをスクリーニングこと、ならびにA M P K 遺伝子またはA M P K タンパク質の減少または変化によって特徴付けられるがんにかかっている患者に、有効量のT O R キナーゼ阻害剤を投与することを包含している。

【 0 0 2 4 】

本明細書にさらに示されているのは、がん（例えば、非小細胞肺癌または子宮頸がん）を処置する方法である。当該方法は、p A M P K タンパク質またはA M P K 活性の、対照患者または野生型に対する低下したレベルによって特徴付けられるがんまたはがん症候群にかかっている患者に、有効量のT O R キナーゼ阻害剤を投与することを包含している。一実施形態において、p A M P Kはp A M P K T 1 7 2 である。

【 0 0 2 5 】

本明細書にさらに示されているのは、患者（“試験患者”）のがん（例えば、非小細胞肺癌または子宮頸がん）におけるA M P K 遺伝子またはA M P K タンパク質の減少または変化を検出する方法である。当該方法は、試験患者のがんから生物学的サンプルを得ること；A M P K のm R N A の発現レベル、A M P K タンパク質の発現レベルの1つ以上を測定すること、A M P K 遺伝子のメチル化状態を決定すること、またはその他に、遺伝子もしくはタンパク質の減少もしくは変化の存在を同定（例えば、c D N A の直接の配列決定、エクソンD N A の配列決定、S N P 解析、もしくはコピー数の減少を同定するための多重ライゲーションプローブ増幅（M L P A）、またはタンパク質の減少を決定するための免疫組織化学（I H C）、免疫蛍光（I F）もしくはウエスタンブロットによる）すること；ならびにA M P K 遺伝子またはA M P K タンパク質の減少または変化によって特徴付けられていない（野生型の）、患者（“対照患者”）のがんから得られた対照の測定値と、上述の測定値を比較することを包含している。ここで、上記試験患者から得られた上記生物学的サンプルにおけるA M P K のm R N A 発現、A M P K のタンパク質発現、A M P K のm R N A 構造、A M P K の遺伝子のメチル化状態および/またはA M P K のタンパク質構造の、対照患者または野生型に対する変化は、試験患者におけるA M P K 遺伝子またはA M P K タンパク質の減少または変化を示している。

【 0 0 2 6 】

本明細書にさらに示されているのは、患者（“試験患者”）のがん（例えば、非小細胞肺癌または子宮頸がん）におけるp A M P K タンパク質および/またはA M P K 活性の

10

20

30

40

50

低下したレベルを検出する方法である。当該方法は、試験患者のがんから生物学的サンプルを得ること；例えばpAMPKタンパク質の量もしくは特定の部位（例えば、T172部位）におけるAMPKのリン酸化量、および/またはAMPK活性のレベル（例えば、AMPKキナーゼアッセイ（Sanders et al. Biochem.J. 403:139-148 (2007)を参照すればよい））を決定するための免疫組織化学（IHC）、免疫蛍光（IF）もしくはウエスタンブロットによって、pAMPKタンパク質の発現レベル、AMPKの活性レベルの1つ以上を測定すること、またはその他に、pAMPKタンパク質のレベルを測定すること；ならびにpAMPKタンパク質および/またはAMPK活性の低下したレベルによって特徴付けられていない（野生型の）、患者（“対照患者”）のがんから得られた対照の測定値と、上述の測定値を比較することを包含している。ここで、上記試験患者から得られた上記生物学的サンプルにおけるpAMPKタンパク質および/またはAMPK活性の、対照患者または野生型より低いレベルは、試験患者におけるpAMPKタンパク質および/またはAMPK活性の低下したレベルを示している。

10

**【0027】**

本明細書にさらに示されているのは、TORキナーゼ阻害剤を用いたがん（例えば、非小細胞肺癌または子宮頸がん）にかかっている患者がTORキナーゼ阻害剤療法に反応性を示す見込みを予測する方法である。当該方法は、AMPK遺伝子またはAMPKタンパク質の存在の、対照患者または野生型に対する減少または変化について、患者のがんをスクリーニングすることを包含している。ここで、AMPK遺伝子またはAMPKタンパク質の存在の減少または変化は、TORキナーゼ阻害剤療法が上記非小細胞肺癌または子宮頸がんを処置する見込みの増大を予測させる。

20

**【0028】**

本明細書にさらに示されているのは、TORキナーゼ阻害剤を用いたがん（例えば、非小細胞肺癌または子宮頸がん）にかかっている患者がTORキナーゼ阻害剤療法に反応性を示す見込みを予測する方法である。当該方法は、pAMPKタンパク質および/またはAMPK活性の、対照患者または野生型に対する低下したレベルについて、患者のがんをスクリーニングすることを包含している。ここで、pAMPKタンパク質および/またはAMPK活性の低下したレベルは、TORキナーゼ阻害剤療法が上記非小細胞肺癌または子宮頸がんを処置する見込みの増大を予測させる。

**【0029】**

30

本明細書にさらに示されているのは、TORキナーゼ阻害剤を用いたがん（例えば、非小細胞肺癌または子宮頸がん）にかかっている患者の処置の治療有効性を予測する方法である。当該方法は、AMPK遺伝子またはAMPKタンパク質の、対照患者または野生型に対する減少または変化の存在について、患者のがんをスクリーニングすることを包含している。ここで、患者のがんにおけるAMPK遺伝子またはAMPKタンパク質の減少または変化の存在は、TORキナーゼ阻害剤を用いた処置の治療有効性を予測させる。

**【0030】**

本明細書にさらに示されているのは、TORキナーゼ阻害剤を用いたがん（例えば、非小細胞肺癌または子宮頸がん）にかかっている患者の処置の治療有効性を予測する方法である。当該方法は、pAMPKタンパク質またはAMPK活性の、対照患者または野生型に対する低下したレベルについて、患者のがんをスクリーニングすることを包含している。ここで、pAMPKタンパク質またはAMPK活性の低下したレベルは、TORキナーゼ阻害剤を用いた処置の治療有効性を予測させる。

40

**【0031】**

本明細書にさらに示されているのは、がん（例えば、非小細胞肺癌または子宮頸がん）を処置するか、もしくは予防するか、またはがん症候群（例えば、ポイツジェガーズ症候群）を処置する方法である。当該方法は、有効量のTORキナーゼ阻害剤、ならびにAMPレベル、グルコース取込み、代謝またはストレス応答を変更させる1つ以上の有効量の薬剤を、がんまたはがん症候群にかかっている患者に投与することを包含している。

**【0032】**

50

本明細書にさらに示されているのは、(1) TORキナーゼ阻害剤、(2) AMPレベル、グルコース取込み、代謝またはストレス応答を変更させる1つ以上の薬剤、ならびに(3)薬学的に受容可能な担体、賦形剤または希釈剤を含んでいる薬学的組成物である。

【0033】

本明細書にさらに示されているのは、1つ以上の容器を備えているキットである。当該1つ以上の容器には、(1) TORキナーゼ阻害剤またはその薬学的組成物、(2)患者のがんもしくはがん症候群にかかっている患者におけるLKB1遺伝子もしくはLKB1タンパク質の、野生型に対する減少もしくは変化、AMPK遺伝子もしくはAMPKタンパク質の、野生型に対する減少もしくは変化、またはこれらの両方を検出する試薬、ならびに(3)患者のがんもしくはがん症候群にかかっている患者におけるLKB1遺伝子もしくはLKB1タンパク質の減少もしくは変化、AMPK遺伝子もしくはAMPKタンパク質の減少もしくは変化、またはこれらの両方を検出するための説明書が入っている。

10

【0034】

本明細書にさらに示されているのは、1つ以上の容器を備えているキットである。当該1つ以上の容器には、(1) TORキナーゼ阻害剤またはその薬学的組成物、(2)患者のがんもしくはがん症候群にかかっている患者における、野生型に対して低下しているpAMPKタンパク質、AMPK活性、またはこれらの両方を検出する試薬、ならびに(3)患者のがんもしくはがん症候群にかかっている患者における、野生型に対して低下しているpAMPKタンパク質、AMPK活性、またはこれらの両方を検出するための説明書が入っている。

20

【0035】

いくつかの実施形態において、TORキナーゼ阻害剤は本明細書に記載の化合物である。

【0036】

示されている実施形態は、限定しない実施形態を例示することが意図されている詳細な説明および実施例の参照によって、より十分に理解され得る。

【図面の簡単な説明】

【0037】

【図1A】報告されているRNA配列に基づく非小細胞肺癌(NSCLC)細胞株のLKB1の変異状態、報告されている変異、完全なLKB1タンパク質の存在もしくは非存在(図1Bに示されているようなウエスタンの免疫ブロッティングによって決定された)、および化合物1による成長阻害についての $IC_{50}$ の平均値( $\mu M$ )を示している( $n$ は $IC_{50}$ 測定の繰返しの数である)。

30

【図1B】図1Aに基づくNSCLC細胞株の群のすべてに関するLKB1タンパク質レベルを示すLI-CORウエスタンブロットを示している。実験によってLKB1遺伝子の変異として報告されている株についてLKB1タンパク質の欠如が確認されている。

【図2A】クラスカル検定( $p = 0.0296$ )によって決定されたときの、TORキナーゼ阻害剤(化合物1)の処理に対する感受性( $IC_{50}$ )の、報告されているLKB1遺伝子の変異状態との相関を示している。

【図2B】ウィルコクソン検定( $p = 0.0128$ )によって決定されたときの、LI-CORウエスタンの免疫ブロッティングによって評価されているようなLKB1タンパク質の存在(ポジティブ)または非存在(ネガティブ)との、TORキナーゼ阻害剤(化合物1)の処理に対する感受性( $IC_{50}$ )の相関を示している。

40

【図2C】化合物1の感受性( $5 \mu M$ 未満の $IC_{50}$ に定められている)と、完全なLKB1タンパク質の存在または非存在(ウエスタンの免疫ブロッティングによって決定されている)との間における相関を解析するための、フィッシャー検定およびウィルコクソン検定の使用を示している。生じたp値は、完全なLKB1タンパク質なしの細胞株が化合物1に対してより感受性であることを示している。

【図3A】選択されたNSCLC細胞株に基づく、リン酸化AMPK T172、AMPK、LKB1およびアクチンのレベルを示すLI-CORウエスタンブロットを示している。L

50

K B 1 タンパク質のレベルは、H 1 4 3 7を除いて、p A M P K T 1 7 2のレベルと関連している。

【図3B】42のNSCSL細胞株におけるLKB1の状態と、pAMPK/アクチンの比との相関を解析するための、ウィルコクソン検定の使用の結果を示している。LKB1の状態は、ウエスタンの免疫プロットングに基づいてポジティブまたはネガティブのいずれかに決められた。y軸はpAMPK/アクチンの比のログ10である。LKB1の状態と、pAMPK/アクチンの比との間における相関は、ウィルコクソン検定を用いて評価された。0.05未満のp値は有意な相関とみなされた。

【発明を実施するための形態】

【0038】

10

〔1.定義〕

“アルキル”基は、1～10の炭素原子（典型的に1～8の炭素、またはいくつかの実施形態において、1～6、1～4もしくは2～6の炭素原子）を有しており、飽和、部分的に飽和または不飽和の直鎖状または分枝鎖状の、環状ではない炭化水素である。代表的なアルキル基としては、-メチル、-エチル、-n-プロピル、-n-ブチル、-n-ペンチルおよび-n-ヘキシルが挙げられる。飽和した分枝鎖状のアルキルとしては、-イソプロピル、-sec-ブチル、-イソブチル、-tert-ブチル、-イソペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチルおよび2,3-ジメチルブチルなどが挙げられる。不飽和のアルキル基の例としては、なかでも、ビニル、アリル、 $-CH=CH(CH_3)$ 、 $-CH=C(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)=CH_2$ 、 $-C(CH_3)=CH(CH_3)$ 、 $-C(CH_2CH_3)=CH_2$ 、 $-C(CH_2CH_3)=CHCH_3$ 、 $-CH_2CH=CHCH_3$ 、 $-CH_2CH=CH_2$ および $-CH_2CH_2CH=CHCH_3$ が挙げられるが、これらに限定されない。アルキル基は、置換され得るか、または非置換であり得る。特に断りがない限り、本明細書に記載のアルキル基が“置換されている”とき、それらは、本明細書に開示されている実施形態および例示的な化合物に見られるような1つ以上の任意の置換基、ならびにハロゲン（クロロ、ヨード、ブromoまたはフルオロ）；アルキル；ヒドロキシル；アルコキシ；アルコシアルキル；アミノ；アルキルアミノ；カルボキシ；ニトロ；シアノ；チオール；チオエーテル；イミン；イミド；アミジン；グアニジン；エナミン；アミノカルボニル；アシルアミノ；ホスホネート；ホスフィン；チオカルボニル；スルホニル；スルホン；スルホンアミド；ケトン；アルデヒド；エステル；尿素；ウレタン；オキシム；ヒドロキシルアミン；アルコシアミン；アラルコシアミン；N-オキシド；ヒドラジン；ヒドラジド；ヒドラゾン；アジド；イソシアネート；イソチオシアネート；シアネート；チオシアネート；酸素（=O）；B(OH)<sub>2</sub>またはO(アルキル)アミノカルボニルを用いて、置換され得る。

20

30

【0039】

“アルケニル”基は、2～10の炭素原子（典型的に2～8の炭素原子）を有しており、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含んでいる、直鎖状または分枝鎖状の環状ではない炭化水素である。直鎖状および分枝鎖状の代表的な(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)アルケニルとしては、-ビニル、-アリル、-1-ブテニル、-2-ブテニル、-イソブチレニル、-1-ペンテニル、-2-ペンテニル、-3-メチル-1-ブテニル、-2-メチル-2-ブテニル、-2,3-ジメチル-2-ブテニル、-1-ヘキセニル、-2-ヘキセニル、-3-ヘキセニル、-1-ヘプテニル、-2-ヘプテニル、-3-ヘプテニル、-1-オクテニル、-2-オクテニルおよび-3-オクテニルなどが挙げられる。アルケニル基の二重結合は、非抱合であり得るか、または他の不飽和基と抱合され得る。アルケニル基は、非置換であり得るか、または置換され得る。

40

【0040】

“シクロアルキル”基は、1～3のアルキル基を用いて必要に応じて置換され得る単環または多環（縮合環または架橋環）を有している、飽和、部分的に飽和または不飽和の、3～10の炭素原子の環状アルキル基である。いくつかの実施形態において、シクロアルキル基は、3～8員環を有しており、他の実施形態において環の炭素原子の数は3～5、

50

3～6または3～7の範囲である。そのようなシクロアルキル基の例としては、単環構造（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、1-メチルシクロプロピル、2-メチルシクロペンチルおよび2-メチルシクロオクチルなど）、または多環構造もしくは架橋環構造（例えばアダマンチルなど）が挙げられる。不飽和シクロアルキル基の例としては、なかでも、シクロヘキセニル、シクロペンテニル、シクロヘキサジエニル、ブタジエニル、ペンタジエニル、ヘキサジエニルが挙げられる。シクロアルキル基は、置換され得るか、または非置換であり得る。置換されているそのようなシクロアルキル基の例としては、シクロヘキサノンなどが挙げられる。

#### 【0041】

“アリール”基は、単環（例えば、フェニル）または縮合環（例えば、ナフチルまたはアントリル）を有している6～14の炭素原子の芳香族炭素環式基である。いくつかの実施形態において、アリール基は、6～14、および他の場合に6～12もしくは6～10の炭素原子を、当該基の環状部分に含んでいる。特定のアリールとしては、フェニル、ピフェニルおよびナフチルなどが挙げられる。アリール基は、置換され得るか、または非置換であり得る。また、“アリール基”という表現は、縮合環（例えば、芳香族-脂肪族の環系（例えば、インダニルおよびテトラヒドロナフチルなど））を含んでいる基を包含している。

#### 【0042】

“ヘテロアリール”基は、環原子としての1～4の異種原子をヘテロ芳香族環の系に有しており、環原子の残りが炭素原子であるアリール環の系である。いくつかの実施形態において、ヘテロアリール基は、5～6の環原子、および他の場合に6～9もしくは6～10の原子を、当該基の環状部分に含んでいる。好適な異種原子としては、酸素、硫黄および窒素が挙げられる。ある実施形態において、ヘテロアリール環の系は単環式または二環式である。非限定的な例としては、ピロリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、チアゾリル基、ピロリル基、ピリジル基、ピダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、チオフェニル基、ベンゾチオフェニル基、フラニル基、ベンゾフラニル基（例えば、イソベンゾフラン-1,3-ジイミン基）、インドリル基、アザインドリル基（例えば、ピロロピリジル基または1H-ピロロ[2,3-b]ピリジル基）、インダゾリル基、ベンズイミダゾリル基（例えば1H-ベンゾ[d]イミダゾリル基）、イミダゾピリジル基（例えば、アザベンズイミダゾリル基、3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジル基、または1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジル基）、ピラゾロピリジル基、トリアゾロピリジル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンズオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾチアジアゾリル基、イソキサゾロピリジル基、チアナフタレニル基、プリニル基、キサンチニル基、アデニル基、グアニル基、キノリニル基、イソキノリニル基、テトラヒドロキノリニル基、キノキサリニル基、およびキナゾリニル基といった基が挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0043】

“ヘテロシクリル”は、環上にある1～4の炭素原子が独立して、O、SおよびNからなる群から選択される異種原子を用いて置き換えられている芳香族シクロアルキル（ヘテロアリールとも呼ばれる）または芳香族ではないシクロアルキルである。いくつかの実施形態において、ヘテロシクリル基は3～10員環を含んでいる。そのような他のヘテロシクリル基は、3～5員環、3～6員環または3～8員環を有している。また、ヘテロシクリルは、任意の環原子（すなわちヘテロ環における任意の炭素原子または異種原子）において他の基と結合され得る。ヘテロシクリルアルキル基は、置換され得るか、または非置換であり得る。ヘテロシクリル基は、不飽和、部分的に飽和および飽和の環系（例えば、イミダゾリル基、イミダゾリニル基およびイミダゾリジニル基）を包含している。ヘテロシクリルという表現は、縮合環の種（縮合されている芳香族基および芳香族ではない基（例えば、ベンゾトリアゾリル、2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシニル、およびベンゾ[1,3]ジオキサリル）を包含している種が挙げられる）を包含している。また

10

20

30

40

50

、当該表現は、異種原子を含んでいる架橋されている多環式の系（例えば、キヌクリジルが挙げられるが、これに限定されない）を包含している。ヘテロシクリル基の代表的な例としては、アジリジニル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリジニル基、チアゾリジニル基、テトラヒドロチオフェニル基、テトラヒドロフラニル基、ジオキソリル基、フラニル基、チオフェニル基、ピロリル基、ピロロリニル基、イミダゾリル基、イミダゾリニル基、ピラゾリル基、ピラゾリニル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、チアゾリル基、チアゾリニル基、イソチアゾリル基、チアジアゾリル基、オキサジアゾリル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、テトラヒドロピラニル（例えば、テトラヒドロ - 2 H - ピラニル基）、テトラヒドロチオピラニル基、オキサチアン基、ジオキシル基、ジチアニル基、ピラニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピダジニル基、ピラジニル基、トリアジニル基、ジヒドロピリジル基、ジヒドロジチニル基、ジヒドロジチオニル基、ホモピペラジニル基、キヌクリジル基、インドリル基、インドリニル基、イソインドリル基、アザインドリル（ピロロピリジル基）、インダゾリル基、インドリジニル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチオフェニル基、ベンズチアゾリル基、ベンズオキサジアゾリル基、ベンズオキサジニル基、ベンゾジチニル基、ベンズオキサチニル基、ベンゾチアジニル基、ベンズオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾチアジアゾリル基、ベンゾ [ 1 , 3 ] ジオキソリル基、ピラゾロピリジル基、イミダゾピリジル（アザベンズイミダゾリル基；例えば、1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジル基、または 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 ( 3 H ) - オニル基）、トリアゾロピリジル基、イソキサゾロピリジル基、プリニル基、キサンチニル基、アデニル基、グアニル基、キノリニル基、イソキノリニル基、キノリジニル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、シノリニル基、ナフタジニル基、ナフチリジニル基、プテリジニル基、チアナフタレニル基、ジヒドロベンゾチアジニル基、ジヒドロベンゾフラニル基、ジヒドロインドリル基、ジヒドロベンゾジオキシニル基、テトラヒドロインドリル基、テトラヒドロインダゾリル基、テトラヒドロベンズイミダゾリル基、テトラヒドロベンゾトリアゾリル基、テトラヒドロピロロピリジル基、テトラヒドロピラゾロピリジル基、テトラヒドロイミダゾピリジル基、テトラヒドロトリアゾロピリジル基、およびテトラヒドロキノリニル基が挙げられるが、これらに限定されない。置換されている代表的なヘテロシクリル基は、1 置換され得るか、または 2 以上置換され得る（例えば、種々の置換基（例えば、後述される置換基）を用いて、2、3、4、5 または 6 置換されているか、または 2 置換されているピリジル基またはモルホリニル基が挙げられるが、これらに限定されない）。

#### 【 0 0 4 4 】

“シクロアルキルアルキル”基は、式： - アルキル - シクロアルキルのラジカルである。ここで、アルキルおよびシクロアルキルは以上において規定されている。置換されているシクロアルキルアルキル基は、当該基のアルキル部分、シクロアルキル部分、またはその両方（アルキル部分およびシクロアルキル部分）において置換され得る。代表的なシクロアルキルアルキル基としては、シクロペンチルメチル、シクロペンチルエチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシルエチル、およびシクロヘキシルプロピルが挙げられるが、これらに限定されない。置換されている代表的なシクロアルキルアルキル基は、1 置換され得るか、2 以上置換され得る。

#### 【 0 0 4 5 】

“アラルキル”基は、式： - アルキル - アリールのラジカルである。ここで、アルキルおよびアリールは以上において規定されている。置換されているアラルキル基は、当該基のアルキル部分、アリール部分、または両方（アルキル部分およびアリール部分）において置換され得る。代表的なアラルキル基としては、ベンジル基、フェネチル基、および縮合されているアルキル基（シクロアルキルアリール）（例えば 4 - エチル - インダニル）が挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【 0 0 4 6 】

“ヘテロシクリルアルキル”基は、式： $\text{-アルキル-ヘテロシクリルのラジカル}$ である。ここで、アルキルおよびヘテロシクリルは以上において規定されている。置換されているヘテロシクリルアルキル基は、当該基のアルキル部分、ヘテロシクリル部分または両方（アルキル部分およびヘテロシクリル部分）において置換され得る。代表的なヘテロシクリルアルキル基としては、4-エチル-モルホリニル、4-プロピルモルホリニル、フラン-2-イルメチル、フラン-3-イルメチル、ピリジン-3-イルメチル、（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）メチル、（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）エチル、テトラヒドロフラン-2-イルメチル、テトラヒドロフラン-2-イルエチル、およびインドール-2-イルプロピルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0047】

10

“ハロゲン”は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素である。

【0048】

“ヒドロキシアルキル”基は、1つ以上のヒドロキシ基を用いて置換されている上述のようなアルキル基である。

【0049】

“アルコキシ”基は $\text{-O-（アルキル）}$ である。ここで、アルキルは以上において規定されている。

【0050】

“アルコキシアルキル”基は $\text{-（アルキル）-O-（アルキル）}$ である。ここで、アルキルは以上において規定されている。

20

【0051】

“アミノ”基は式： $\text{-NH}_2$ のラジカルである。

【0052】

“アルキルアミノ”基は、式： $\text{-NH-アルキル}$ または $\text{-N（アルキル）}_2$ のラジカルである。ここで、アルキルは独立して以上において規定されている。

【0053】

“カルボキシ”基は、式： $\text{-C（O）OH}$ のラジカルである。

【0054】

“アミノカルボニル”基は、式： $\text{-C（O）N（R}^\# \text{）}_2$ 、 $\text{-C（O）NH（R}^\# \text{）}$ または $\text{-C（O）NH}_2$ のラジカルである。ここで、 $\text{R}^\#$ のそれぞれは独立して、本明細書に規定されているような、置換されているか、または非置換のアルキル基、シクロアルキル基、アリアル基、アラール基、ヘテロシクリル基またはヘテロシクリル基である。

30

【0055】

“アシルアミノ”基は、式： $\text{-NHC（O）（R}^\# \text{）}$ または $\text{-N（アルキル）C（O）（R}^\# \text{）}$ のラジカルである。ここで、アルキルおよび $\text{R}^\#$ のそれぞれは独立して、以上において規定されている。

【0056】

“アルキルスルホニルアミノ”基は、式： $\text{-NH SO}_2 \text{（R}^\# \text{）}$ または $\text{-N（アルキル）SO}_2 \text{（R}^\# \text{）}$ のラジカルである。ここで、アルキルおよび $\text{R}^\#$ のそれぞれは、以上において規定されている。

40

【0057】

“尿素”基は、式： $\text{-N（アルキル）C（O）N（R}^\# \text{）}_2$ 、 $\text{-N（アルキル）C（O）NH（R}^\# \text{）}$ 、 $\text{-N（アルキル）C（O）NH}_2$ 、 $\text{-NHC（O）N（R}^\# \text{）}_2$ 、 $\text{-NHC（O）NH（R}^\# \text{）}$ 、または $\text{-NH（CO）NHR}^\#$ のラジカルである。ここで、アルキルおよび $\text{R}^\#$ のそれぞれは独立して、以上において規定されている。

【0058】

本明細書に記載の上述の基（アルキル基を除く）が“置換されている”と述べられている場合に、それらは、1つ以上の任意の適当な置換基を用いて置換され得る。置換基の具体例は、本明細書に開示されている実施形態および例示的な上述の化合物に見られる置換基、ならびにハロゲン（クロロ、ヨード、プロモまたはフルオロ）；アルキル；ヒドロキ

50

シル；アルコキシ；アルコキシアルキル；アミノ；アルキルアミノ；カルボキシ；ニトロ；シアノ；チオール；チオエーテル；イミン；イミド；アミジン；グアニジン；エナミン；アミノカルボニル；アシルアミノ；ホスホネート；ホスフィン；チオカルボニル；スルホニル；スルホン；スルホンアミド；ケトン；アルデヒド；エステル；尿素；ウレタン；オキシム；ヒドロキシルアミン；アルコキシアミン；アラルコキシアミン；N - オキシド；ヒドラジン；ヒドラジド；ヒドラゾン；アジド；イソシアネート；イソチオシアネート；シアネート；チオシアネート；酸素（= O）； $B(OH)_2$ 、（アルキル）アミノカルボニル；単環状であり得るか、または縮合されているか、もしくは縮合されていない多環状であり得るシクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシル）、または単環状であり得るか、または縮合されているか、もしくは縮合されていない多環状であり得るヘテロシクリル（例えば、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、またはチアジニル）；単環状、または縮合されているか、もしくは縮合されていない多環状のアリールまたはヘテロアリール（例えば、フェニル、ナフチル、ピロリル、インドリル、フラニル、チオフェニル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、キノリニル、イソキノリニル、アクリジニル、ピラジニル、ピダジニル、ピリミジニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチオフェニル、またはベンゾフラニル）；アリールオキシ；アラルキルオキシ；ヘテロシクリルオキシ；およびヘテロシクリルアルコキシである。

10

#### 【 0 0 5 9 】

20

本明細書に使用されるとき、“薬学的に受容可能な（複数の）塩”という用語は、薬学的に受容可能な無毒の酸または塩基（無機酸および無機塩基ならびに有機酸および有機塩基が挙げられる）から調製される塩を指す。TORキナーゼ阻害剤の好適な薬学的に受容可能な塩基付加塩としては、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウムおよび亜鉛から形成されている金属塩、またはリジン、N, N' - ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン（N - メチルグルカミン）およびプロカインから形成されている有機塩が挙げられるが、これらに限定されない。好適な無毒の酸としては、無機酸および有機酸（例えば、酢酸、アルギニン酸、アントラニル酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エテンスルホン酸、蟻酸、フマル酸、フロン酸、ガラクトン酸、グルコン酸、グルクロン酸、グルタミン酸、グリコール酸、臭化水素酸、塩化水素酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデリン酸、メタンスルホン酸、ムチン酸、硝酸、パモ酸、パントテン酸、フェニル酢酸、リン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、スルファニル酸、硫酸、酒石酸、およびp - トルエンスルホン酸）が挙げられるが、これらに限定されない。特定の無毒の酸としては、塩化水素酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸およびメタンスルホン酸が挙げられる。したがって、特定の塩の例としては、塩酸塩およびメシレート塩が挙げられる。他の塩は、当該分野に公知であり、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18<sup>th</sup> eds., Mack Publishing, Easton PA (1990)、またはRemington: The Science and Practice of Pharmacy, 19<sup>th</sup> eds., Mack Publishing, Easton PA (1995)を参照すればよい。

30

40

#### 【 0 0 6 0 】

特に断りなく本明細書に使用されるとき、“包接体”という用語は、内部に捕捉されているゲスト分子（例えば溶媒または水）を有している空間（例えばチャネル）を含んでいる結晶格子、またはゲスト分子がTORキナーゼ阻害剤である結晶格子の形態におけるTORキナーゼ阻害剤またはその塩を意味する。

#### 【 0 0 6 1 】

特に断りなく本明細書に使用されるとき、“溶媒和物”という用語は、非共有的な分子間力によって結合されている溶媒を化学量論な量または非化学量論な量においてさらに含んでいる、TORキナーゼ阻害剤またはその塩を意味する。一実施形態において、上記溶媒和物は水和物である。

50



## 【 0 0 6 2 】

特に断りなく本明細書に使用されるとき、“水和物”という用語は、非共有的な分子間力によって結合されている水を化学量論な量または非化学量論な量においてさらに含んでいる、T O Rキナーゼ阻害剤またはその塩を意味する。

## 【 0 0 6 3 】

特に断りなく本明細書に使用されるとき、“プロドラッグ”という用語は、加水分解、酸化、または生物学的な条件（インビボまたはインビトロ）のもとにそれ以外の反応を受けて、活性化化合物（特にT O Rキナーゼ阻害剤）をもたらし得る、T O Rキナーゼ阻害剤の誘導体を意味する。プロドラッグの例としては、生体において加水分解可能な部分（例えば、生体において加水分解可能なアミド、生体において加水分解可能なエステル、生体において加水分解可能なカルバミン酸塩、生体において加水分解可能な炭酸塩、生体において加水分解可能なウレイド、および生体において加水分解可能なリン酸塩の類似物）を含んでいるT O Rキナーゼ阻害剤の誘導体および代謝物が挙げられるが、これらに限定されない。ある実施形態において、カルボキシル官能基を有している化合物のプロドラッグは、カルボン酸のアルキルエステルである。カルボン酸エステルは、分子上に存在する任意のカルボン酸部分をエステル化することによって簡便に形成される。プロドラッグは、公知の方法（例えば、Burger ' s Medicinal Chemistry and Drug Discovery 6<sup>th</sup> ed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley)およびDesign and Application of Prodrugs (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers GmFh)に記載の方法）を用いて、典型的に調製され得る。

## 【 0 0 6 4 】

特に断りなく本明細書に使用されるとき、“立体異性体”または“立体異性的に純粋な”という用語は、その化合物の他の立体異性体を実質的に含んでいないT O Rキナーゼ阻害剤の1つの立体異性体を意味する。例えば、1つのキラル中心を有している立体異性的に純粋な化合物は、当該化合物の逆の光学異性体を実質的に含んでいない。2つのキラル中心を有している立体異性的に純粋な化合物は、当該化合物の他のジアステレオマーを実質的に含んでいない。典型的な立体異性的に純粋な化合物は、約80重量%を超える化合物の1つの立体異性体および約20重量%未満の化合物の他の立体異性体、約90重量%を超える化合物の1つの立体異性体および約10重量%未満の化合物の他の立体異性体、約95重量%を超える化合物の1つの立体異性体および約5重量%未満の化合物の他の立体異性体、または約97重量%を超える化合物の1つの立体異性体および約3重量%未満の化合物の他の立体異性体を含んでいる。T O Rキナーゼ阻害剤は、キラル中心を有し得、ラセミ体、個々のエナンチオマーまたはジアステレオマー、ならびにこれらの混合物として存在し得る。このような異性体の形態のすべては、これらの混合物を含めて、本明細書に開示されている実施形態の範囲に包含される。そのようなT O Rキナーゼ阻害剤の立体異性的に純粋な形態の使用およびそれらの形態の混合物の使用は、本明細書に開示されている実施形態によって包含される。例えば、特定のT O Rキナーゼ阻害剤のエナンチオマーの等量、または等しくない量を含んでいる混合物は、本明細書に開示されている方法および組成物に使用され得る。これらの異性体は、非対称的に合成され得るか、標準的な手法（例えば、キラルカラムまたはキラル分離剤）を用いて分離され得る。例えば、Jacques, J., et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley-Interscience, New York, 1981); Wilen, S. H., et al., Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, E. L., Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); および 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)を参照すればよい。

## 【 0 0 6 5 】

また、T O Rキナーゼ阻害剤は、E異性体、Z異性体またはこれらの混合物、ならびにシス異性体、トランス異性体またはこれらの混合物を包含していることが意図されている。ある実施形態において、T O Rキナーゼ阻害剤は、シス異性体またはトランス異性体のいずれかとして単離されている。他の実施形態において、T O Rキナーゼ阻害剤は、シス

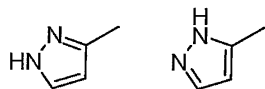
異性体およびトランス異性体の混合物である。

【 0 0 6 6 】

“ 互変異性体 ” は、互いに平衡な、化合物の異性体の形態を指す。異性体の形態の濃度は、化合物が見られる環境に依存し、例えば、当該化合物が、固体であるか、または有機溶液もしくは水性溶液にあるか否かによって異なり得る。例えば、水性溶液におけるピラゾールは、互いの互変異性体と呼ばれる以下の異性体の形態：

【 0 0 6 7 】

【 化 1 】



10

【 0 0 6 8 】

を示し得る。

【 0 0 6 9 】

当業者によって容易に理解されるように、広範な官能基および他の構造は、互変異性を示し得、T O R キナーゼ阻害剤のすべての互変異性体は本発明の範囲内にある。

【 0 0 7 0 】

また、T O R キナーゼ阻害剤は、1つ以上の原子において天然に存在しない割合の同位体原子を含有し得ることが意図されている。例えば、上記化合物は、放射性同位体（例えば、トリウム（ $^3\text{H}$ ）、ヨウ素125（ $^{125}\text{I}$ ）、硫黄35（ $^{35}\text{S}$ ）、炭素14（ $^{14}\text{C}$ ）など）を用いて放射線標識され得るか、または例えば重水素（ $^2\text{H}$ ）、炭素13（ $^{13}\text{C}$ ）、もしくは窒素15（ $^{15}\text{N}$ ）を用いて、同位体について濃縮され得る。本明細書に使用されるとき、“同位体置換体”は、同位体について濃縮されている化合物である。“同位体について濃縮されている”という用語は、原子の天然の同位体組成と異なる同位体組成を有している原子を指す。また、“同位体について濃縮されている”は、原子の天然の同位体組成と異なる同位体組成を有している少なくとも1つ原子を含んでいる化合物を指し得る。“同位体組成”という用語は、所定の原子について存在する各同位体の量を指す。放射線標識された化合物および同位体について濃縮されている化合物は、治療薬（例えば、がんの治療薬および炎症の治療薬）、研究試薬（例えば結合アッセイの試薬）、および診断薬（例えばインビボの造影剤）として有用である。本明細書に記載されているT O R キナーゼ阻害剤の種々の同位体はすべて、放射性であるか否かにかかわらず、本明細書に示されている実施形態の範囲内に包含されることが意図されている。いくつかの実施形態において、T O R キナーゼ阻害剤の同位体置換体が提供され、例えば当該同位体置換体は、重水素、炭素13、または窒素15が濃縮されているT O R キナーゼ阻害剤である。

20

30

【 0 0 7 1 】

本明細書に使用されるとき、“処置”は、障害もしくは疾患（例えばがんまたはがん症候群）と関連する症状の部分的もしくは全体的な緩和、またはこれらの症状のさらなる進行もしくは悪化の抑制もしくは中断を意味する。

【 0 0 7 2 】

本明細書に使用されるとき、“予防”は、疾患もしくは障害（例えばがん）、またはこれらの症状の部分的または全体的な発生、再発または展開の防止を意味する。

40

【 0 0 7 3 】

T O R キナーゼ阻害剤に関する“有効量”という用語は、がん（例えば、非小細胞肺癌または子宮頸がん）もしくはがん症候群（例えばポイツジェガーズ症候群）と関連する症状を、部分的または全体的に緩和可能な量、これらの症状のさらなる進行もしくは悪化の抑制可能もしくは中断可能な量、またはがん（例えば、非小細胞肺癌または子宮頸がん）もしくはがん症候群（例えばポイツジェガーズ症候群）についての危険性を有している対象におけるがん（例えば、非小細胞肺癌または子宮頸がん）もしくはがん症候群（例えばポイツジェガーズ症候群）を予防可能な量もしくは予防をもたらし得る量を意味す

50

る。例えば薬学的組成物における、TORキナーゼ阻害剤の有効量は、所望の作用を発揮する濃度（例えば、経口投与および非経口投与の両方のために、単回用量において対象の体重1kgにつき約0.005mg～100mg）であり得る。当業者にとって明らかであるように、本明細書に開示されているTORキナーゼ阻害剤の有効量は、処置される徴候の重篤度に依存して変わり得ることが予想される。

【0074】

本明細書に使用されるとき、“患者”および“対象”という用語は、動物（ウシ、サル、ヒツジ、ブタ、ニワトリ、シチメンチョウ、ウズラ、ネコ、イヌ、マウス、ラット、ウサギまたはテンジクネズミ、いくつかの実施形態において哺乳類、他の実施形態においてヒトが挙げられるが、これらに限定されない）を包含している。

10

【0075】

本明細書に使用されるとき、“野生型”は、天然に存在するような特性（例えば、遺伝子の配列もしくは存在、またはタンパク質の配列、存在、レベルもしくは活性）の典型的かつ最も一般的な形態、およびすべての他のものが比較される基準を指す。本明細書に使用されるときに当業者によって理解される通りに、野生型は、最も一般的に天然に存在するような、（1）LKB1遺伝子もしくはLKB1タンパク質またはAMPK遺伝子もしくはAMPKタンパク質の配列、または（2）LKB1遺伝子もしくはLKB1タンパク質、AMPK遺伝子もしくはAMPKタンパク質またはAMPK活性の典型的なレベルを指す。同様に、本明細書に使用されるとき、“対照患者”は、LKB1および/またはAMPKについて、野生型の特性（存在、配列、レベル、活性）を有している患者である。例えば、本明細書に使用されるとき、“LKB1遺伝子またはLKB1タンパク質の変化”は、例えば、野生型と比べたときの、LKB1mRNA発現の低下、LKB1タンパク質産生の低下、または非機能的なLKB1タンパク質を生じるLKB1遺伝子の変化を指す。本明細書に使用されるとき、“LKB1遺伝子またはLKB1タンパク質の減少”は、野生型と比べたときの、LKB1タンパク質の低下したレベル、またはLKB1タンパク質の消失を指す。

20

【0076】

本明細書に使用されるとき、“AMPK活性”は、AMPによって活性化されるプロテインキナーゼの活性を指す。当業者によって理解される通りに、AMPKは、そのキナーゼ活性を発揮するために、リン酸化による活性化を必要とする。AMPK活性に関連して、AMPK活性およびpAMPK活性は交換可能に使用され得ることが理解される。

30

【0077】

本明細書に使用されるとき、“低下したレベル”または“減少”は、野生型に見られるレベルに対して低下したレベルを意味する。いくつかの実施形態において、低下は、10%～50%または50%～100%である。いくつかの実施形態において、低下は、野生型に対して、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%または100%（完全な消失）である。

【0078】

一実施形態において、“患者”または“対象”は、がんDNAが、対照患者または野生型に対する、LKB1遺伝子および/またはAMPK遺伝子の変化を含んでいるヒトである。他の実施形態において、“患者”または“対象”は、がんDNAが、対照患者または野生型に対する、LKB1遺伝子および/またはAMPK遺伝子の変化を含んでいるヒトである。他の実施形態において、“患者”または“対象”は、対照患者または野生型に対するLKB1および/またはAMPKの遺伝子またはタンパク質の減少または変化によって特徴付けられているがん（例えば、非小細胞肺癌または子宮頸がん）のヒトである。他の実施形態において、“患者”または“対象”は、対照患者または野生型に対する、LKB1および/またはAMPKの遺伝子またはタンパク質の減少または変化、ならびにKRAS遺伝子の変化によって特徴付けられているが

40

50

ん（例えば、非小細胞肺癌または子宮頸がん）のヒトである。

【0079】

他の実施形態において、“患者”または“対象”は、DNAが、対照患者または野生型に対する、LKB1遺伝子および/またはAMPK遺伝子の変化を含んでいるヒトである。他の実施形態において、“患者”または“対象”は、DNAが、対照患者または野生型に対する、LKB1遺伝子および/またはAMPK遺伝子の変化を含有しているヒトである。他の実施形態において、“患者”または“対象”は、DNAが、対照患者または野生型に対する、LKB1遺伝子および/またはAMPK遺伝子の変化、ならびにKRAS遺伝子の変化を含んでいるヒトである。他の実施形態において、“患者”または“対象”は、対照患者または野生型に対する、LKB1および/またはAMPKの遺伝子またはタンパク質の減少または変化を有しているヒトである。他の実施形態において、“患者”または“対象”は、対照患者または野生型に対する、LKB1および/またはAMPKの遺伝子またはタンパク質の減少または変化を有している、がん症候群（例えば、ポイツジェガーズ症候群）のヒトである。他の実施形態において、“患者”または“対象”は、対照患者または野生型に対する、LKB1および/またはAMPKの遺伝子またはタンパク質の減少または変化ならびにKRAS遺伝子の変化を有している、がん症候群（例えばポイツジェガーズ症候群）のヒトである。

10

【0080】

他の実施形態において、“患者”または“対象”は、対照患者または野生型に対する、pAMPKタンパク質および/またはAMPK活性の低下したレベルによって特徴付けられているがん（例えば、非小細胞肺癌または子宮頸がん）のヒトである。他の実施形態において、“患者”または“対象”は、対照患者または野生型に対する、pAMPKタンパク質および/またはAMPK活性の低下したレベルならびにKRAS遺伝子の変化によって特徴付けられているがん（例えば、非小細胞肺癌または子宮頸がん）のヒトである。いくつかの実施形態において、pAMPKはpAMPK T172である。

20

【0081】

他の実施形態において、“患者”または“対象”は、対照患者または野生型に対する、pAMPKタンパク質および/またはAMPK活性の低下したレベルを有している、がん症候群（例えばポイツジェガーズ症候群）のヒトである。他の実施形態において、“患者”または“対象”は、対照患者または野生型に対する、pAMPKタンパク質および/またはAMPK活性の低下したレベルならびにKRAS遺伝子の変化を有している、がん症候群（例えばポイツジェガーズ症候群）のヒトである。いくつかの実施形態において、pAMPKはpAMPK T172である。

30

【0082】

がん（例えば、非小細胞肺癌または子宮頸がん）またはがん症候群（例えばポイツジェガーズ症候群）に関連して、障害は、なかでも、原発腫瘍もしくは二次性腫瘍の遅延した出現、原発腫瘍もしくは二次性腫瘍の抑制された発達、原発腫瘍もしくは二次性腫瘍の低下した発生率、抑制されたか、もしくは低下した疾患の二次的作用の重篤度、押さえられた腫瘍の成長、および腫瘍の退行によって評価され得る。極端な場合に、完全な障害は、本明細書において阻止または化学防御と言及される。これに関連して、“予防”という用語は、臨床的に明らかながん、がん腫もしくは腫瘍の発生の完全な予防、または危険性のある個体におけるがん、がん腫もしくは腫瘍の全臨床的な段階の発生の予防をそれぞれ包含している。また、この定義によって包含されることが意図されているのは、悪性細胞への変化の予防、または前悪性細胞の悪性細胞への過程を静止させることもしくは逆行させることである。これは、がん、がん腫もしくは腫瘍を生じる危険性のある患者の予防的な処置を包含している。

40

【0083】

2. TORキナーゼ阻害剤

本明細書に示されている化合物は、hTORキナーゼ阻害剤または“TORKi”と一般に呼ばれている。特定の実施形態において、TORKiは、ラパマイシンまたはラバマ

50

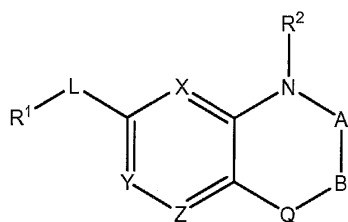
イシン類似物（ラパログ（rapalog））を包含していない。また、ある実施形態において、本明細書に示されている化合物は、DNA-PK阻害剤または“DNA-PKi”である。

【0084】

一実施形態において、TORキナーゼ阻害剤は、以下の式（I）：

【0085】

【化2】



(I)

【0086】

を有している化合物、ならびにその薬学的に受容可能な塩、包接体、溶媒和物、立体異性体、互変異性体、およびプロドラッグを包含している。ここで、

それぞれ表されているX、YおよびZは独立して、NまたはCR<sup>3</sup>であり（ここで、X、YおよびZの少なくとも1つはNであり、X、YおよびZの少なくとも1つはCR<sup>3</sup>である）；

-A-B-Q- はともに、-CHR<sup>4</sup>C(O)NH-、-C(O)CHR<sup>4</sup>NH-、-C(O)NH-、-CH<sub>2</sub>C(O)O-、-C(O)CH<sub>2</sub>O-、-C(O)O- または C(O)NR<sup>3</sup> を形成しており；

Lは、直接結合、NHまたはOであり；

R<sup>1</sup>は、H、置換されているか、もしくは非置換のC<sub>1-8</sub>アルキル、置換されているか、もしくは非置換のC<sub>2-8</sub>アルケニル、置換されているか、もしくは非置換のアリール、置換されているか、もしくは非置換のヘテロアリール、置換されているか、もしくは非置換のシクロアルキル、または置換されているか、もしくは非置換のヘテロシクリルアルキルであり；

R<sup>2</sup>は、H、置換されているか、もしくは非置換のC<sub>1-8</sub>アルキル、置換されているか、もしくは非置換のアリール、置換されているか、もしくは非置換のヘテロアリール、置換されているか、もしくは非置換のシクロアルキル、または置換されているか、もしくは非置換のヘテロシクリルアルキルであり；

R<sup>3</sup>は、H、置換されているか、もしくは非置換のC<sub>1-8</sub>アルキル、置換されているか、もしくは非置換のアリール、置換されているか、もしくは非置換のヘテロアリール、置換されているか、もしくは非置換のシクロアルキル、置換されているか、もしくは非置換のヘテロシクリルアルキル、-NHR<sup>4</sup>、または-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>であり；

それぞれ表されているR<sup>4</sup>は独立して、置換されているか、もしくは非置換のC<sub>1-8</sub>アルキル、置換されているか、もしくは非置換のアリール、置換されているか、もしくは非置換のヘテロアリール、置換されているか、もしくは非置換のシクロアルキル、または置換されているか、もしくは非置換のヘテロシクリルアルキルである。

【0087】

一実施形態において、式（I）のTORキナーゼ阻害剤は、-A-B-Q- がともに、-CH<sub>2</sub>C(O)NH- を形成している阻害剤である。

【0088】

他の実施形態において、式（I）のTORキナーゼ阻害剤は、-A-B-Q- がともに、-C(O)CH<sub>2</sub>NH- を形成している阻害剤である。

【0089】

他の実施形態において、式（I）のTORキナーゼ阻害剤は、-A-B-Q- がともに

、 $-C(O)NH-$ を形成している阻害剤である。

【0090】

他の実施形態において、式(I)のTORキナーゼ阻害剤は、 $-A-B-Q-$ がともに、 $-CH_2C(O)O-$ を形成している阻害剤である。

【0091】

他の実施形態において、式(I)のTORキナーゼ阻害剤は、 $-A-B-Q-$ はともに、 $-C(O)CH_2O-$ を形成している阻害剤である。

【0092】

他の実施形態において、式(I)のTORキナーゼ阻害剤は、 $-A-B-Q-$ がともに、 $-C(O)O-$ を形成している阻害剤である。

10

【0093】

他の実施形態において、式(I)のTORキナーゼ阻害剤は、 $-A-B-Q-$ がともに、 $-C(O)NR^3-$ を形成している阻害剤である。

【0094】

他の実施形態において、式(I)のTORキナーゼ阻害剤は、Yが $CR^3$ である場合の阻害剤である。

【0095】

他の実施形態において、式(I)のTORキナーゼ阻害剤は、XおよびZがNであり、Yが $CR^3$ である場合の阻害剤である。

【0096】

20

他の実施形態において、式(I)のTORキナーゼ阻害剤は、XおよびZがNであり、YがCHである場合の阻害剤である。

【0097】

他の実施形態において、式(I)のTORキナーゼ阻害剤は、XおよびZがCHであり、YがNである場合の阻害剤である。

【0098】

他の実施形態において、式(I)のTORキナーゼ阻害剤は、YおよびZがCHであり、XがNである場合の阻害剤である。

【0099】

他の実施形態において、式(I)のTORキナーゼ阻害剤は、XおよびYがCHであり、ZがNである場合の阻害剤である。

30

【0100】

他の実施形態において、式(I)のTORキナーゼ阻害剤は、 $R^1$ が、置換されているアリール(例えば置換されているフェニル)である場合の阻害剤である。

【0101】

他の実施形態において、式(I)のTORキナーゼ阻害剤は、 $R^1$ が、置換されているか、または非置換のアリール(例えば、置換されているか、もしくは非置換のフェニルまたは置換されているか、もしくは非置換のナフチル)である場合の阻害剤である。

【0102】

他の実施形態において、式(I)のTORキナーゼ阻害剤は、 $R^1$ が、置換されているか、または非置換のヘテロアリール(例えば、置換されているか、もしくは非置換のキノリン、置換されているか、もしくは非置換のピリジン、置換されているか、もしくは非置換のピリミジン、置換されているか、もしくは非置換のインドール、または置換されているか、もしくは非置換のチオフェン)である場合の阻害剤である。

40

【0103】

他の実施形態において、式(I)のTORキナーゼ阻害剤は、 $R^1$ がHである場合の阻害剤である。

【0104】

他の実施形態において、式(I)のTORキナーゼ阻害剤は、 $R^2$ が置換されている $C_{1-8}$ アルキルである場合の阻害剤である。

50

## 【 0 1 0 5 】

他の実施形態において、式 ( I ) の T O R キナーゼ阻害剤は、 $R^2$  が、置換されているか、もしくは非置換のアリール、置換されているか、もしくは非置換のヘテロアリール、置換されているか、もしくは非置換のシクロアルキル、または置換されているか、もしくは非置換のヘテロシクリルアルキルを用いて置換されているメチルまたはエチルである場合の阻害剤である。

## 【 0 1 0 6 】

他の実施形態において、式 ( I ) の T O R キナーゼ阻害剤は、 $R^2$  が、置換されているか、もしくは非置換のシクロアルキル、または置換されているか、もしくは非置換のヘテロシクリルアルキルを用いて置換されているメチルまたはエチルである場合の阻害剤である。

10

## 【 0 1 0 7 】

他の実施形態において、式 ( I ) の T O R キナーゼ阻害剤は、 $R^2$  が、置換されているか、もしくは非置換のシクロアルキル、または置換されているか、もしくは非置換のヘテロシクリルアルキルを用いて置換されている  $C_{1-4}$  アルキルである場合の阻害剤である。

## 【 0 1 0 8 】

他の実施形態において、式 ( I ) の T O R キナーゼ阻害剤は、 $R^2$  が、置換されているか、もしくは非置換のシクロアルキル、または置換されているか、もしくは非置換のヘテロシクリルアルキルである場合の阻害剤である。

20

## 【 0 1 0 9 】

他の実施形態において、式 ( I ) の T O R キナーゼ阻害剤は、 $R^2$  が、置換されているか、または非置換のアリール (例えば、置換されているか、または非置換のフェニル) である場合の阻害剤である。

## 【 0 1 1 0 】

他の実施形態において、式 ( I ) の T O R キナーゼ阻害剤は、 $R^2$  が H である場合の阻害剤である。

## 【 0 1 1 1 】

他の実施形態において、式 ( I ) の T O R キナーゼ阻害剤は、L が直接結合である阻害剤である。

30

## 【 0 1 1 2 】

他の実施形態において、式 ( I ) の T O R キナーゼ阻害剤は、 $-A-B-Q-$  がともに、 $-C(O)NH-$  を形成しており、X および Z が N であり、Y が CH であり、 $R^1$  が、置換されているか、もしくは非置換のアリール、または置換されているか、もしくは非置換のヘテロアリールであり、L が、直接結合であり、 $R^2$  が置換されているか、または非置換の  $C_{1-8}$  アルキルである場合の阻害剤である。

## 【 0 1 1 3 】

他の実施形態において、式 ( I ) の T O R キナーゼ阻害剤は、 $-A-B-Q-$  がともに、 $-C(O)NH-$  を形成しており、X および Z が N であり、Y が CH であり、 $R^1$  が置換されているか、または非置換のアリールであり、L が直接結合であり、 $R^2$  が、置換されているか、または非置換の  $C_{1-8}$  アルキルである場合の阻害剤である。

40

## 【 0 1 1 4 】

他の実施形態において、式 ( I ) の T O R キナーゼ阻害剤は、 $-A-B-Q-$  がともに、 $-C(O)NH-$  を形成しており、X および Z が N であり、Y が CH であり、 $R^1$  が、置換されているか、または非置換のアリールであり、 $R^2$  が、アルコキシ、アミノ、ヒドロキシ、シクロアルキル、またはヘテロシクリルアルキルから選択される 1 つ以上の置換基を用いて置換されている  $C_{1-8}$  アルキルである場合の阻害剤である。

## 【 0 1 1 5 】

他の実施形態において、式 ( I ) の T O R キナーゼ阻害剤は、 $-A-B-Q-$  がともに、 $-C(O)NH-$  を形成しており、X および Z が N であり、Y が CH であり、 $R^1$  が、

50

置換されているか、または非置換のアリールであり、 $R^2$  が、置換されているか、もしくは非置換のシクロアルキル、または置換されているか、もしくは非置換のヘテロシクリルアルキルである場合の阻害剤である。

【0116】

他の実施形態において、式(I)のTORキナーゼ阻害剤は、 $-A-B-Q-$  がともに、 $-C(O)NH-$  を形成しており、XおよびZがNであり、YがCHであり、 $R^1$  が置換されているフェニルであり、Lが直接結合であり、 $R^2$  が置換されている $C_{1-8}$ アルキルである場合の阻害剤である。

【0117】

他の実施形態において、式(I)のTORキナーゼ阻害剤は、XおよびZの両方がNであり、YがCHであり、 $-A-B-Q-$  が $-C(O)NH-$  である、Lが直接結合であり、 $R^1$  が、置換されているか、もしくは非置換のアリール、または置換されているか、もしくは非置換のヘテロアリールであり、 $R^2$  が、置換されているか、もしくは非置換のアリール、または置換されているか、もしくは非置換のヘテロアリールを用いて置換されている $C_{1-8}$ アルキルである化合物を包含していない。

【0118】

他の実施形態において、式(I)のTORキナーゼ阻害剤は、XおよびZの両方がNであり、YがCHであり、 $-A-B-Q-$  が $-C(O)NH-$  であり、Lが直接結合であり、 $R^1$  が、置換されているか、もしくは非置換の $C_{1-8}$ アルキル、置換されているか、もしくは非置換の $C_{2-8}$ アルケニル、置換されているか、もしくは非置換のアリール、置換されているか、もしくは非置換のシクロアルキル、または置換されているか、もしくは非置換のヘテロシクリルアルキルからなる群から選択される1つ以上の置換基を用いてそれぞれ必要に応じて置換されているフェニル、ナフチル、インダニルまたはビフェニルである化合物を包含していない。

【0119】

他の実施形態において、式(I)のTORキナーゼ阻害剤は、XおよびZの両方がNであり、YがCHであり、 $-A-B-Q-$  が $-C(O)NH-$  であり、Lが直接結合であり、 $R^1$  が、 $C_{1-4}$ アルキル、アミノ、アミノ $C_{1-12}$ アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシ $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルキルオキシ $C_{1-4}$ アルキル、 $-CF_3$ 、 $C_{1-12}$ アルコキシ、アリールオキシ、アリール $C_{1-12}$ アルコキシ、 $-CN$ 、 $-OCF_3$ 、 $-COR_g$ 、 $-COOR_g$ 、 $-CONR_gR_h$ 、 $-NR_gCOR_h$ 、 $-SO_2R_g$ 、 $-SO_3R_g$  または  $-SO_2NR_gR_h$  からなる群から選択される1つ以上の置換基を用いてそれぞれ必要に応じて置換されているフェニル、ナフチルまたはビフェニルである(ここで、 $R_g$  および  $R_h$  のそれぞれは独立して、酸素、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、アリール、アリール $C_{1-6}$ アルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキルからなる群から選択される)か；Aが、N、OおよびSからなる群から選択される1~4つの異種原子を有している5~6員環の単環式のヘテロ芳香族環であるか(ここで、単環式のヘテロ芳香族環は、 $C_{1-6}$ アルキル、アミノ、アミノ $C_{1-12}$ アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシ $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルキルオキシ $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-12}$ アルコキシ、アリールオキシ、アリール $C_{1-12}$ アルコキシ、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-COR_i$ 、 $-COOR_i$ 、 $-CONR_iR_j$ 、 $-NR_iCOR_j$ 、 $-NR_iSO_2R_j$ 、 $-SO_2R_i$ 、 $-SO_3R_i$  または  $-SO_2NR_iR_j$  からなる群から選択される1つ以上の置換基を用いて必要に応じて置換され得、ここで、 $R_i$  および  $R_j$  のそれぞれが独立して、酸素、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、アリール、アリール $C_{1-6}$ アルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキルからなる群から選択される)；またはAが、N、OおよびSからなる群から選択される1~4つの異種原子を有している8~10員環の二環式のヘテロ芳香族環であり(ここで、二環式のヘテロ芳香族環は、 $C_{1-6}$ アルキル、アミノ、アミノ $C_{1-12}$ アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシ $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルキルオキシ $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-12}$ アルコキシ、アリールオキシ、アリ

10

20

30

40

50



ール  $C_{1-12}$  アルコキシ、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-COR_k$ 、 $-COOR_k$ 、 $-CONR_kR_1$ 、 $-NR_kCOR_1$ 、 $-NR_kSO_2R_1$ 、 $-SO_2R_k$ 、 $-SO_3R_k$  または  $-SO_2NR_kR_1$  からなる群から選択される 1 ~ 4 つの置換基を用いて必要に応じて置換され得、ここで、 $R_k$  および  $R_1$  のそれぞれは独立して、酸素、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、アリール、アリール  $C_{1-6}$  アルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリール  $C_{1-6}$  アルキルからなる群から選択される)、 $R^2$  が、置換されているか、もしくは非置換のアリール、または置換されているか、もしくは非置換のヘテロアリールを用いて置換されている  $C_{1-8}$  アルキルである化合物を包含していない。

#### 【0120】

他の実施形態において、式 (I) の TOR キナーゼ阻害剤は、X および Y の両方が N であり、Z が CH であり、 $-A-B-Q-$  が  $-C(O)NH-$  であり、L が直接結合であり、 $R^1$  が、置換されているか、もしくは非置換のフェニル、または置換されているか、もしくは非置換のヘテロアリールであり、 $R^2$  が、置換されているか、もしくは非置換のメチル、非置換のエチル、非置換のプロピル、またはアセトアミドである化合物を包含していない。

10

#### 【0121】

他の実施形態において、式 (I) の TOR キナーゼ阻害剤は、X および Y の両方が N であり、Z が CH であり、 $-A-B-Q-$  が  $-C(O)NH-$  であり、L が直接結合であり、 $R^1$  が、置換されているか、もしくは非置換のフェニル、または置換されているか、もしくは非置換のヘテロアリールであり、 $R^2$  がアセトアミドである化合物を包含していない。

20

#### 【0122】

他の実施形態において、式 (I) の TOR キナーゼ阻害剤は、X が N であり、Y および Z の両方が CH であり、 $-A-B-Q-$  が  $-C(O)NH-$  であり、L が直接結合であり、 $R^1$  が、(2, 5'-ビ-1H-ベンズイミダゾール)-5-カルボキサミドであり、 $R^2$  が H である化合物を包含していない。

#### 【0123】

他の実施形態において、式 (I) の TOR キナーゼ阻害剤は、X および Z の一方が CH であり、他方が N であり、Y が CH であり、 $-A-B-Q-$  が  $-C(O)NH-$  であり、L が直接結合であり、 $R^1$  が非置換のピリジンであり、 $R^2$  が、H、メチルまたは置換されているエチルである化合物を包含していない。

30

#### 【0124】

他の実施形態において、式 (I) の TOR キナーゼ阻害剤は、X および Z の両方が N であり、Y が CH であり、 $-A-B-Q-$  が  $-C(O)NH-$  であり、 $R^1$  が、H、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{2-8}$  アルケニル、アリールまたはシクロアルキルであり、L が NH である化合物を包含していない。

#### 【0125】

他の実施形態において、式 (I) の TOR キナーゼ阻害剤は、X および Z の両方が N であり、Y が CH であり、 $-A-B-Q-$  が  $-C(O)NR^3-$  であり、 $R^2$  が、H、置換されているか、もしくは置換の  $C_{1-8}$  アルキル、置換されているか、もしくは非置換のフェニル、置換されているか、もしくは非置換のシクロアルキル、または置換されているか、もしくは非置換のヘテロシクリルアルキルであり、L が NH である化合物を包含していない。

40

#### 【0126】

他の実施形態において、式 (I) の TOR キナーゼ阻害剤は、 $R^1$  が、置換されているか、または非置換のオキサゾリジノンである化合物を包含していない。

#### 【0127】

他の実施形態において、式 (I) の TOR キナーゼ阻害剤は、以下の化合物：1, 7-ジヒドロ 2-フェニル-8H-プリン-8-オン、1, 2-ジヒドロ 3-フェニル-6H-イミダゾ[4, 5-e]-1, 2, 4-トリアジン-6-オン、1, 3-ジヒドロ 6-

50

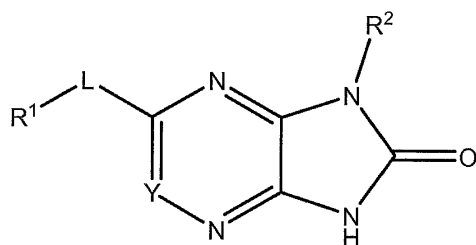
(4 - ピリジニル) - 2 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 - オン、6 - ( 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル ) - 1 , 3 - ジヒドロ 1 - [ ( 1 S ) - 1 - フェニルエチル ] - 2 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 - オン、3 - [ 2 , 3 - ジヒドロ 2 - オキソ - 3 - ( 4 - ピリジニルメチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 5 - イル ] - ベンズアミド、1 - [ 2 - ( ジメチルアミノ ) エチル ] - 1 , 3 - ジヒドロ 6 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル ) - 2 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 - オン、N - [ 5 - ( 1 , 1 - ジメチルエチル ) - 2 - メトキシフェニル ] - N ' - [ 4 - ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - オキソピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 7 - イル ) - 1 - ナフタレニル ] - 尿素、N - [ 4 - ( 2 , 3 - ジヒドロ 2 - オキソ - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 6 - イル ) - 1 - ナフタレニル ] - N ' - [ 5 - ( 1 , 1 - ジメチルエチル ) - 2 - メトキシフェニル ] - 尿素、1 , 3 - ジヒドロ 5 - フェニル - 2 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 - オン、1 , 3 - ジヒドロ 5 - フェノキシ - 2 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 - オン、1 , 3 - ジヒドロ 1 - メチル - 6 - フェニル - 2 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 - オン、1 , 3 - ジヒドロ 5 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) 2 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 - オン、6 - ( 2 , 3 - ジヒドロ 2 - オキソ - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 6 - イル ) - 8 - メチル - 2 ( 1 H ) - キノリノン、および 7 , 8 - ジヒドロ 8 - オキソ - 2 - フェニル - 9 H - プリン - 9 - 酢酸の 1 つ以上を包含していない。

【 0 1 2 8 】

一実施形態において、TOR キナーゼ阻害剤は、以下の式 ( I a ) :

【 0 1 2 9 】

【 化 3 】



(Ia)

【 0 1 3 0 】

を有している化合物ならびにその薬学的に受容可能な塩、包接体、溶媒和物、立体異性体、互変異性体、およびプロドラッグを包含している。ここで、

L は、直接結合、NH または O であり ;

Y は、N または C R <sup>3</sup> であり ;

R <sup>1</sup> は、H、置換されているか、もしくは非置換の C <sub>1</sub> - 8 アルキル、置換されているか、もしくは非置換の C <sub>2</sub> - 8 アルケニル、置換されているか、もしくは非置換のアリール、置換されているか、もしくは非置換のヘテロアリール、置換されているか、もしくは非置換のシクロアルキル、または置換されているか、もしくは非置換のヘテロシクリルアルキルであり ;

R <sup>2</sup> は、H、置換されているか、もしくは非置換の C <sub>1</sub> - 8 アルキル、置換されているか、もしくは非置換のアリール、置換されているか、もしくは非置換のヘテロアリール、置換されているか、もしくは非置換のシクロアルキル、または置換されているか、もしくは非置換のヘテロシクリルアルキルであり ;

R <sup>3</sup> は、H、置換されているか、もしくは非置換の C <sub>1</sub> - 8 アルキル、置換されているか、もしくは非置換のアリール、置換されているか、もしくは非置換のヘテロアリール、置換されているか、もしくは非置換のシクロアルキル、置換されているか、もしくは非置換のヘテロシクリルアルキル、- N H R <sup>4</sup> または - N ( R <sup>4</sup> ) <sub>2</sub> であり ;

R <sup>4</sup> は、独立して存在しており、置換されているか、もしくは非置換の C <sub>1</sub> - 8 アルキ

10

20

30

40

50

ル、置換されているか、もしくは非置換のアリール、置換されているか、もしくは非置換のヘテロアリール、置換されているか、もしくは非置換のシクロアルキル、または置換されているか、もしくは非置換のヘテロシクリルアルキルである。

【0131】

一実施形態において、式(Ia)のTORキナーゼ阻害剤は、 $R^1$ が、置換されているアリール(例えば、置換されているフェニル)である場合の阻害剤である。

【0132】

他の実施形態において、式(Ia)のTORキナーゼ阻害剤は、 $R^1$ が、置換されているか、または非置換のアリール(例えば、置換されているか、もしくは非置換のフェニル、または置換されているか、もしくは非置換のナフチル)である場合の阻害剤である。

10

【0133】

他の実施形態において、式(Ia)のTORキナーゼ阻害剤は、 $R^1$ が、置換されているか、もしくは非置換のヘテロアリール(例えば、置換されているか、もしくは非置換のキノリン、置換されているか、もしくは非置換のピリジン、置換されているか、もしくは非置換のピリミジン、置換されているか、もしくは非置換のインドール、または置換されているか、もしくは非置換のチオフェン)である場合の阻害剤である。

【0134】

他の実施形態において、式(Ia)のTORキナーゼ阻害剤は、 $R^1$ がHである場合の阻害剤である。

【0135】

20

他の実施形態において、式(Ia)のTORキナーゼ阻害剤は、 $R^2$ が置換されている $C_{1-8}$ アルキルである場合の阻害剤である。

【0136】

他の実施形態において、式(Ia)のTORキナーゼ阻害剤は、 $R^2$ が、置換されているか、もしくは非置換のアリール、置換されているか、もしくは非置換のヘテロアリール、置換されているか、もしくは非置換のシクロアルキル、または置換されているか、もしくは非置換のヘテロシクリルアルキルを用いて置換されているメチルまたはエチルである場合の阻害剤である。

【0137】

他の実施形態において、式(Ia)のTORキナーゼ阻害剤は、 $R^2$ が、置換されているか、もしくは非置換のシクロアルキル、または置換されているか、もしくは非置換のヘテロシクリルアルキルである場合の阻害剤である。

30

【0138】

他の実施形態において、式(Ia)のTORキナーゼ阻害剤は、 $R^2$ が、置換されているか、もしくは非置換のアリール(例えば、置換されているか、または非置換のフェニル)である場合の阻害剤である。

【0139】

他の実施形態において、式(Ia)のTORキナーゼ阻害剤は、 $R^2$ がHである場合の阻害剤である。

【0140】

40

他の実施形態において、式(Ia)のTORキナーゼ阻害剤は、YがCHである場合の阻害剤である。

【0141】

他の実施形態において、式(Ia)のTORキナーゼ阻害剤は、Lが直接結合である場合の阻害剤である。

【0142】

他の実施形態において、式(Ia)のTORキナーゼ阻害剤は、 $R^1$ が、置換されているか、または非置換のアリールであり、 $R^2$ が、非置換の $C_{1-8}$ アルキルである場合の阻害剤である。

【0143】

50

他の実施形態において、式 (I a) の TOR キナーゼ阻害剤は、 $R^1$  が、置換されているか、または非置換のアリールであり、 $R^2$  が、アルコキシ、アミノ、ヒドロキシ、シクロアルキル、またはヘテロシクリルアルキルから選択される 1 つ以上の置換基を用いて置換されている  $C_{1-8}$  アルキルである場合の阻害剤である。

【0144】

他の実施形態において、式 (I a) の TOR キナーゼ阻害剤は、 $R^1$  が、置換されているか、または非置換のアリールであり、 $R^2$  が、置換されているか、もしくは非置換のシクロアルキル、または置換されているか、もしくは非置換のヘテロシクリルアルキルである場合の阻害剤である。

【0145】

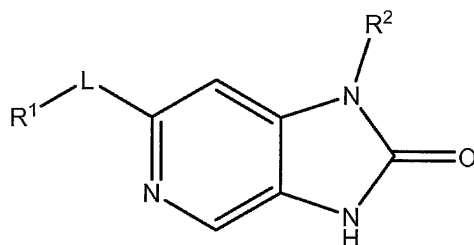
他の実施形態において、式 (I a) の TOR キナーゼ阻害剤は、 $Y$  が  $CH$  であり、 $L$  が直接結合であり、 $R^1$  が、置換されているか、もしくは非置換のアリール、または置換されているか、もしくは非置換のヘテロアリールであり、 $R^2$  が、置換されているか、もしくは非置換のアリール、または置換されているか、もしくは非置換のヘテロアリールを用いて置換されている  $C_{1-8}$  アルキルである化合物を包含していない。

【0146】

一実施形態において、TOR キナーゼ阻害剤は、以下の式 (I b) :

【0147】

【化 4】



(Ib)

【0148】

を有している化合物ならびにその薬学的に受容可能な塩、包接体、溶媒和物、立体異性体、互変異性体、およびプロドラッグを包含している。ここで、

$L$  が、直接結合、 $NH$ 、または  $O$  であり；

$R^1$  が、 $H$ 、置換されているか、もしくは非置換の  $C_{1-8}$  アルキル、置換されているか、もしくは非置換の  $C_{2-8}$  アルケニル、置換されているか、もしくは非置換のアリール、置換されているか、もしくは非置換のヘテロアリール、置換されているか、もしくは非置換のシクロアルキル、または置換されているか、もしくは非置換のヘテロシクリルアルキルであり；

$R^2$  が、 $H$ 、置換されているか、もしくは非置換の  $C_{1-8}$  アルキル、置換されているか、もしくは非置換のアリール、置換されているか、もしくは非置換のヘテロアリール、置換されているか、もしくは非置換のシクロアルキル、または置換されているか、もしくは非置換のヘテロシクリルアルキルである。

【0149】

一実施形態において、式 (I b) の TOR キナーゼ阻害剤は、 $R^1$  が、置換されているアリール (例えば、置換されているフェニル) である場合の阻害剤である。

【0150】

他の実施形態において、式 (I b) の TOR キナーゼ阻害剤は、 $R^1$  が、置換されているか、もしくは非置換のアリール (例えば、置換されているか、もしくは非置換のフェニル、または置換されているか、もしくは非置換のナフチル) である場合の阻害剤である。

【0151】

他の実施形態において、式 (I b) の TOR キナーゼ阻害剤は、 $R^1$  が、置換されているか、もしくは非置換のヘテロアリール (例えば、置換されているか、もしくは非置換の

10

20

30

40

50

キノリン、置換されているか、もしくは非置換のピリジン、置換されているか、もしくは非置換のピリミジン、置換されているか、もしくは非置換のインドール、または置換されているか、もしくは非置換のチオフェン)である場合の阻害剤である。

【0152】

他の実施形態において、式(Ib)のTORキナーゼ阻害剤は、 $R^1$ がHである場合の阻害剤である。

【0153】

他の実施形態において、式(Ib)のTORキナーゼ阻害剤は、 $R^2$ が置換されている $C_{1-8}$ アルキルである場合の阻害剤である。

【0154】

他の実施形態において、式(Ib)のTORキナーゼ阻害剤は、 $R^2$ が、置換されているか、もしくは非置換のアリール、置換されているか、もしくは非置換のヘテロアリール、置換されているか、もしくは非置換のシクロアルキル、または置換されているか、もしくは非置換のヘテロシクリルアルキルを用いて置換されているメチルまたはエチルである場合の阻害剤である。

【0155】

他の実施形態において、式(Ib)のTORキナーゼ阻害剤は、 $R^2$ が、置換されているか、もしくは非置換のシクロアルキル、または置換されているか、もしくは非置換のヘテロシクリルアルキルである場合の阻害剤である。

【0156】

他の実施形態において、式(Ib)のTORキナーゼ阻害剤は、 $R^2$ が、置換されているか、もしくは非置換のアリール(例えば、置換されているか、もしくは非置換のフェニル)である場合の阻害剤である。

【0157】

他の実施形態において、式(Ib)のTORキナーゼ阻害剤は、 $R^2$ がHである場合の阻害剤である。

【0158】

他の実施形態において、式(Ib)のTORキナーゼ阻害剤は、Lが直接結合である場合の阻害剤である。

【0159】

他の実施形態において、式(Ib)のTORキナーゼ阻害剤は、 $R^1$ が、置換されているか、もしくは非置換のアリールであり、 $R^2$ が、非置換の $C_{1-8}$ アルキルである場合の阻害剤である。

【0160】

他の実施形態において、式(Ib)のTORキナーゼ阻害剤は、 $R^1$ が、置換されているか、もしくは非置換のアリールであり、 $R^2$ が、アルコキシ、アミノ、ヒドロキシ、シクロアルキル、またはヘテロシクリルアルキルから選択される1つ以上の置換基を用いて置換されている $C_{1-8}$ アルキルである場合の阻害剤である。

【0161】

他の実施形態において、式(Ib)のTORキナーゼ阻害剤は、 $R^1$ が、置換されているか、もしくは非置換のアリールであり、 $R^2$ が、置換されているか、もしくは非置換のシクロアルキル、または置換されているか、もしくは非置換のヘテロシクリルアルキルである場合の阻害剤である。

【0162】

一実施形態において、TORキナーゼ阻害剤は、以下の式(Ic)：

【0163】

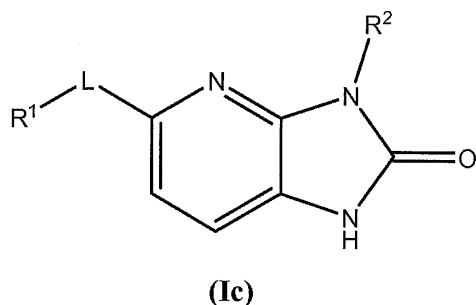
10

20

30

40

## 【化 5】



10

## 【0164】

を有している化合物ならびにその薬学的に受容可能な塩、包接体、溶媒和物、立体異性体、互変異性体、およびプロドラッグを包含している。ここで、

Lは、直接結合、NH、またはOであり；

R<sup>1</sup>は、H、置換されているか、もしくは非置換のC<sub>1</sub> - 8アルキル、置換されているか、もしくは非置換のC<sub>2</sub> - 8アルケニル、置換されているか、もしくは非置換のアリール、置換されているか、もしくは非置換のヘテロアリール、置換されているか、もしくは非置換のシクロアルキル、または置換されているか、もしくは非置換のヘテロシクリルアルキルであり；

R<sup>2</sup>は、H、置換されているか、もしくは非置換のC<sub>1</sub> - 8アルキル、置換されているか、もしくは非置換のアリール、置換されているか、もしくは非置換のヘテロアリール、置換されているか、もしくは非置換のシクロアルキル、または置換されているか、もしくは非置換のヘテロシクリルアルキルである。

20

## 【0165】

一実施形態において、式(Ic)のTORキナーゼ阻害剤は、R<sup>1</sup>が置換されているアリール（例えば置換されているフェニル）である場合の阻害剤である。

## 【0166】

他の実施形態において、式(Ic)のTORキナーゼ阻害剤は、R<sup>1</sup>が、置換されているか、もしくは非置換のアリール（例えば、置換されているか、もしくは非置換のフェニル、または置換されているか、もしくは非置換のナフチル）である場合の阻害剤である。

30

## 【0167】

他の実施形態において、式(Ic)のTORキナーゼ阻害剤は、R<sup>1</sup>が、置換されているか、もしくは非置換のヘテロアリール（例えば、置換されているか、もしくは非置換のキノリン、置換されているか、もしくは非置換のピリジン、置換されているか、もしくは非置換のピリミジン、置換されているか、もしくは非置換のインドール、または置換されているか、もしくは非置換のチオフェン）である場合の阻害剤である。

## 【0168】

他の実施形態において、式(Ic)のTORキナーゼ阻害剤は、R<sup>1</sup>がHである場合の阻害剤である。

## 【0169】

他の実施形態において、式(Ic)のTORキナーゼ阻害剤は、R<sup>2</sup>が置換されているC<sub>1</sub> - 8アルキルである場合の阻害剤である。

40

## 【0170】

他の実施形態において、式(Ic)のTORキナーゼ阻害剤は、R<sup>2</sup>が、置換されているか、もしくは非置換のアリール、置換されているか、もしくは非置換のヘテロアリール、置換されているか、もしくは非置換のシクロアルキル、または置換されているか、もしくは非置換のヘテロシクリルアルキルを用いて置換されているメチルまたはエチルである場合の阻害剤である。

## 【0171】

他の実施形態において、式(Ic)のTORキナーゼ阻害剤は、R<sup>2</sup>が、置換されてい

50

るか、もしくは非置換のシクロアルキル、または置換されているか、もしくは非置換のヘテロシクリルアルキルである場合の阻害剤である。

【0172】

他の実施形態において、式(Ic)のTORキナーゼ阻害剤は、 $R^2$ が、置換されているか、もしくは非置換のアリール(例えば、置換されているか、もしくは非置換のフェニル)である場合の阻害剤である。

【0173】

他の実施形態において、式(Ic)のTORキナーゼ阻害剤は、 $R^2$ がHである場合の阻害剤である。

【0174】

他の実施形態において、式(Ic)のTORキナーゼ阻害剤は、Lが直接結合である場合の阻害剤である。

【0175】

他の実施形態において、式(Ic)のTORキナーゼ阻害剤は、 $R^1$ が、置換されているか、もしくは非置換のアリールであり、 $R^2$ が、非置換の $C_{1-8}$ アルキルである場合の阻害剤である。

【0176】

他の実施形態において、式(Ic)のTORキナーゼ阻害剤は、 $R^1$ が、置換されているか、もしくは非置換のアリールであり、 $R^2$ が、アルコキシ、アミノ、ヒドロキシ、シクロアルキル、またはヘテロシクリルアルキルから選択される1つ以上の置換基を用いて置換されている $C_{1-8}$ アルキルである場合の阻害剤である。

【0177】

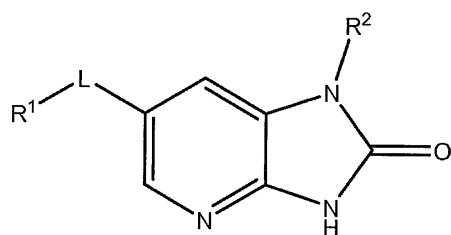
他の実施形態において、式(Ic)のTORキナーゼ阻害剤は、 $R^1$ が、置換されているか、もしくは非置換のアリールであり、 $R^2$ が、置換されているか、もしくは非置換のシクロアルキル、または置換されているか、もしくは非置換のヘテロシクリルアルキルである場合の阻害剤である。

【0178】

一実施形態において、TORキナーゼ阻害剤は、以下の式(Id)：

【0179】

【化6】



(Id)

【0180】

を有している化合物ならびにその薬学的に受容可能な塩、包接体、溶媒和物、立体異性体、互変異性体、およびプロドラッグを包含している。ここで、

Lは、直接結合、NH、またはOであり；

$R^1$ は、H、置換されているか、もしくは非置換の $C_{1-8}$ アルキル、置換されているか、もしくは非置換の $C_{2-8}$ アルケニル、置換されているか、もしくは非置換のアリール、置換されているか、もしくは非置換のヘテロアリール、置換されているか、もしくは非置換のシクロアルキル、または置換されているか、もしくは非置換のヘテロシクリルアルキルであり；

$R^2$ は、H、置換されているか、もしくは非置換の $C_{1-8}$ アルキル、置換されているか、もしくは非置換のアリール、置換されているか、もしくは非置換のヘテロアリール、置換されているか、もしくは非置換のシクロアルキル、または置換されているか、もしくは

10

20

30

40

50

は非置換のヘテロシクリルアルキルである。

【0181】

一実施形態において、式(I d)のTORキナーゼ阻害剤は、 $R^1$ が、置換されているアリール(例えば置換されているフェニル)である場合の阻害剤である。

【0182】

他の実施形態において、式(I d)のTORキナーゼ阻害剤は、 $R^1$ が、置換されているか、もしくは非置換のアリール(例えば、置換されているか、もしくは非置換のフェニル、または置換されているか、もしくは非置換のナフチル)である場合の阻害剤である。

【0183】

他の実施形態において、式(I d)のTORキナーゼ阻害剤は、 $R^1$ が、置換されているか、もしくは非置換のヘテロアリール(例えば、置換されているか、もしくは非置換のキノリン、置換されているか、もしくは非置換のピリジン、置換されているか、もしくは非置換のピリミジン、置換されているか、もしくは非置換のインドール、または置換されているか、もしくは非置換のチオフェン)である場合の阻害剤である。

10

【0184】

他の実施形態において、式(I d)のTORキナーゼ阻害剤は、 $R^1$ がHである場合の阻害剤である。

【0185】

他の実施形態において、式(I d)のTORキナーゼ阻害剤は、 $R^2$ が、置換されている $C_{1-8}$ アルキルである場合の阻害剤である。

20

【0186】

他の実施形態において、式(I d)のTORキナーゼ阻害剤は、 $R^2$ が、置換されているか、もしくは非置換のアリール、置換されているか、もしくは非置換のヘテロアリール、置換されているか、もしくは非置換のシクロアルキル、または置換されているか、もしくは非置換のヘテロシクリルアルキルを用いて置換されているメチルまたはエチルである場合の阻害剤である。

【0187】

他の実施形態において、式(I d)のTORキナーゼ阻害剤は、 $R^2$ が、置換されているか、もしくは非置換のシクロアルキル、または置換されているか、もしくは非置換のヘテロシクリルアルキルである場合の阻害剤である。

30

【0188】

他の実施形態において、式(I d)のTORキナーゼ阻害剤は、 $R^2$ が、置換されているか、もしくは非置換のアリール(例えば、置換されているか、もしくは非置換のフェニル)である場合の阻害剤である。

【0189】

他の実施形態において、式(I d)のヘテロアリール化合物は、 $R^2$ がHである化合物である。

【0190】

他の実施形態において、式(I d)のTORキナーゼ阻害剤は、Lが直接結合である場合の阻害剤である。

40

【0191】

他の実施形態において、式(I d)のTORキナーゼ阻害剤は、 $R^1$ が、置換されているか、もしくは非置換のアリールであり、 $R^2$ が、非置換の $C_{1-8}$ アルキルである場合の阻害剤である。

【0192】

他の実施形態において、式(I d)のTORキナーゼ阻害剤は、 $R^1$ が、置換されているか、もしくは非置換のアリールであり、 $R^2$ が、アルコキシ、アミノ、ヒドロキシ、シクロアルキル、またはヘテロシクリルアルキルから選択される1つ以上の置換基を用いて置換されている $C_{1-8}$ アルキルである場合の阻害剤である。

【0193】

50



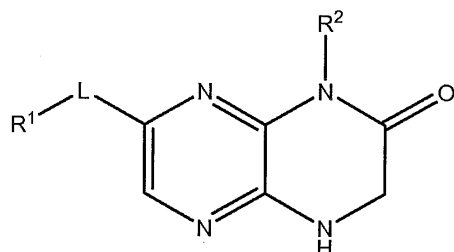
他の実施形態において、式 ( I d ) の T O R キナーゼ阻害剤は、 $R^1$  が、置換されているか、もしくは非置換のアリールであり、 $R^2$  が、置換されているか、もしくは非置換のシクロアルキル、または置換されているか、もしくは非置換のヘテロシクリルアルキルである場合の阻害剤である。

【 0 1 9 4 】

一実施形態において、T O R キナーゼ阻害剤は、以下の式 ( I e ) :

【 0 1 9 5 】

【 化 7 】



(Ie)

【 0 1 9 6 】

を有している化合物ならびにその薬学的に受容可能な塩、包接体、溶媒和物、立体異性体、互変異性体、およびプロドラッグを包含している。ここで、

L は、直接結合、NH または O であり；

$R^1$  は、H、置換されているか、もしくは非置換の  $C_{1-8}$  アルキル、置換されているか、もしくは非置換の  $C_{2-8}$  アルケニル、置換されているか、もしくは非置換のアリール、置換されているか、もしくは非置換のヘテロアリール、置換されているか、もしくは非置換のシクロアルキル、または置換されているか、もしくは非置換のヘテロシクリルアルキルであり；

$R^2$  は、H、置換されているか、もしくは非置換の  $C_{1-8}$  アルキル、置換されているか、もしくは非置換のアリール、置換されているか、もしくは非置換のヘテロアリール、置換されているか、もしくは非置換のシクロアルキル、または置換されているか、もしくは非置換のヘテロシクリルアルキルである。

【 0 1 9 7 】

一実施形態において、式 ( I e ) の T O R キナーゼ阻害剤は、 $R^1$  が、置換されているアリール (例えば、置換されているフェニル) である場合の阻害剤である。

【 0 1 9 8 】

他の実施形態において、式 ( I e ) の T O R キナーゼ阻害剤は、 $R^1$  が、置換されているか、もしくは非置換のアリール (例えば、置換されているか、もしくは非置換のフェニル、または置換されているか、もしくは非置換のナフチル) である場合の阻害剤である。

【 0 1 9 9 】

他の実施形態において、式 ( I e ) の T O R キナーゼ阻害剤は、 $R^1$  が、置換されているか、もしくは非置換のヘテロアリール (例えば、置換されているか、もしくは非置換のキノリン、置換されているか、もしくは非置換のピリジン、置換されているか、もしくは非置換のピリミジン、置換されているか、もしくは非置換のインドール、または置換されているか、もしくは非置換のチオフェン) である場合の阻害剤である。

【 0 2 0 0 】

他の実施形態において、式 ( I e ) の T O R キナーゼ阻害剤は、 $R^1$  が H である場合の阻害剤である。

【 0 2 0 1 】

他の実施形態において、式 ( I e ) の T O R キナーゼ阻害剤は、 $R^2$  が、置換されている  $C_{1-8}$  アルキルである場合の阻害剤である。

【 0 2 0 2 】

他の実施形態において、式 (I e) の TOR キナーゼ阻害剤は、 $R^2$  が、置換されているか、もしくは非置換のアリール、置換されているか、もしくは非置換のヘテロアリール、置換されているか、もしくは非置換のシクロアルキル、または置換されているか、もしくは非置換のヘテロシクリルアルキルを用いて置換されているメチルまたはエチルである場合の阻害剤である。

【0203】

他の実施形態において、式 (I e) の TOR キナーゼ阻害剤は、 $R^2$  が、置換されているか、もしくは非置換のシクロアルキル、または置換されているか、もしくは非置換のヘテロシクリルアルキルである場合の阻害剤である。

【0204】

他の実施形態において、式 (I e) の TOR キナーゼ阻害剤は、 $R^2$  が、置換されているか、もしくは非置換のアリール（例えば、置換されているか、もしくは非置換のフェニル）である場合の阻害剤である。

【0205】

他の実施形態において、式 (I e) の TOR キナーゼ阻害剤は、 $R^2$  が H である場合の阻害剤である。

【0206】

他の実施形態において、式 (I e) の TOR キナーゼ阻害剤は、L が直接結合である場合の阻害剤である。

【0207】

他の実施形態において、式 (I e) の TOR キナーゼ阻害剤は、 $R^1$  が、置換されているか、もしくは非置換のアリールであり、 $R^2$  が、非置換の  $C_{1-8}$  アルキルである場合の阻害剤である。

【0208】

他の実施形態において、式 (I e) の TOR キナーゼ阻害剤は、 $R^1$  が、置換されているか、もしくは非置換のアリールであり、 $R^2$  が、アルコキシ、アミノ、ヒドロキシ、シクロアルキル、またはヘテロシクリルアルキルから選択される 1 つ以上の置換基を用いて置換されている  $C_{1-8}$  アルキルである場合の阻害剤である。

【0209】

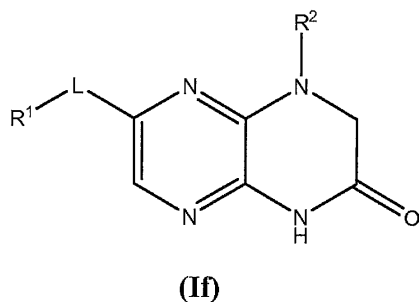
他の実施形態において、式 (I e) の TOR キナーゼ阻害剤は、 $R^1$  が、置換されているか、もしくは非置換のアリールであり、 $R^2$  が、置換されているか、もしくは非置換のシクロアルキル、または置換されているか、もしくは非置換のヘテロシクリルアルキルである場合の阻害剤である。

【0210】

一実施形態において、TOR キナーゼ阻害剤は、以下の式 (I f)：

【0211】

【化 8】



【0212】

を有している化合物ならびにその薬学的に受容可能な塩、包接体、溶媒和物、立体異性体、互変異性体、およびプロドラッグを包含している。ここで、

L は、直接結合、NH、またはOであり；

$R^1$  は、H、置換されているか、もしくは非置換の  $C_{1-8}$  アルキル、置換されているか、もしくは非置換の  $C_{2-8}$  アルケニル、置換されているか、もしくは非置換のアリール、置換されているか、もしくは非置換のヘテロアリール、置換されているか、もしくは非置換のシクロアルキル、または置換されているか、もしくは非置換のヘテロシクリルアルキルであり；

$R^2$  は、H、置換されているか、もしくは非置換の  $C_{1-8}$  アルキル、置換されているか、もしくは非置換のアリール、置換されているか、もしくは非置換のヘテロアリール、置換されているか、もしくは非置換のシクロアルキル、または置換されているか、もしくは非置換のヘテロシクリルアルキルである。

【0213】

一実施形態において、式 (I f) の TOR キナーゼ 阻害剤は、 $R^1$  が、置換されているアリール（例えば、置換されているフェニル）である場合の阻害剤である。

【0214】

他の実施形態において、式 (I f) の TOR キナーゼ 阻害剤は、 $R^1$  が、置換されているか、もしくは非置換のアリール（例えば、置換されているか、もしくは非置換のフェニル、または置換されているか、もしくは非置換のナフチル）である場合の阻害剤である。

【0215】

他の実施形態において、式 (I f) の TOR キナーゼ 阻害剤は、 $R^1$  が、置換されているか、もしくは非置換のヘテロアリール（例えば、置換されているか、もしくは非置換のキノリン、置換されているか、もしくは非置換のピリジン、置換されているか、もしくは非置換のピリミジン、置換されているか、もしくは非置換のインドール、または置換されているか、もしくは非置換のチオフェン）である場合の阻害剤である。

【0216】

他の実施形態において、式 (I f) の TOR キナーゼ 阻害剤は、 $R^1$  が H である場合の阻害剤である。

【0217】

他の実施形態において、式 (I f) の TOR キナーゼ 阻害剤は、 $R^2$  が、置換されている  $C_{1-8}$  アルキルである場合の阻害剤である。

【0218】

他の実施形態において、式 (I f) の TOR キナーゼ 阻害剤は、 $R^2$  が、置換されているか、もしくは非置換のアリール、置換されているか、もしくは非置換のヘテロアリール、置換されているか、もしくは非置換のシクロアルキル、または置換されているか、もしくは非置換のヘテロシクリルアルキルを用いて置換されているメチルまたはエチルである場合の阻害剤である。

【0219】

他の実施形態において、式 (I f) の TOR キナーゼ 阻害剤は、 $R^2$  が、置換されているか、もしくは非置換のシクロアルキル、または置換されているか、もしくは非置換のヘテロシクリルアルキルである場合の阻害剤である。

【0220】

他の実施形態において、式 (I f) の TOR キナーゼ 阻害剤は、 $R^2$  が、置換されているか、もしくは非置換のアリール（例えば、置換されているか、もしくは非置換のフェニル）である場合の阻害剤である。

【0221】

他の実施形態において、式 (I f) の TOR キナーゼ 阻害剤は、 $R^2$  が H である場合の阻害剤である。

【0222】

他の実施形態において、式 (I f) の TOR キナーゼ 阻害剤は、L が直接結合である場合の阻害剤である。

【0223】

他の実施形態において、式 (I f) の TOR キナーゼ 阻害剤は、 $R^1$  が、置換されてい

10

20

30

40

50

るか、もしくは非置換のアリールであり、 $R^2$  が、非置換の  $C_{1-8}$  アルキルである場合の阻害剤である。

【0224】

他の実施形態において、式 (I f) の TOR キナーゼ阻害剤は、 $R^1$  が、置換されているか、もしくは非置換のアリールであり、 $R^2$  が、アルコキシ、アミノ、ヒドロキシ、シクロアルキル、またはヘテロシクリルアルキルから選択される 1 つ以上の置換基を用いて置換されている  $C_{1-8}$  アルキルである場合の阻害剤である。

【0225】

他の実施形態において、式 (I f) の TOR キナーゼ阻害剤は、 $R^1$  が、置換されているか、もしくは非置換のアリールであり、 $R^2$  が、置換されているか、もしくは非置換のシクロアルキル、または置換されているか、もしくは非置換のヘテロシクリルアルキルである場合の阻害剤である。

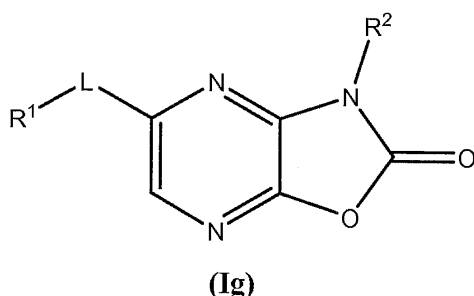
10

【0226】

一実施形態において、TOR キナーゼ阻害剤は、以下の式 (I g) :

【0227】

【化9】



20

【0228】

を有している化合物ならびにその薬学的に受容可能な塩、包接体、溶媒和物、立体異性体、互変異性体、およびプロドラッグを包含している。ここで、

L は、直接結合、NH、またはOであり；

$R^1$  は、H、置換されているか、もしくは非置換の  $C_{1-8}$  アルキル、置換されているか、もしくは非置換の  $C_{2-8}$  アルケニル、置換されているか、もしくは非置換のアリール、置換されているか、もしくは非置換のヘテロアリール、置換されているか、もしくは非置換のシクロアルキル、または置換されているか、もしくは非置換のヘテロシクリルアルキルであり；

30

$R^2$  は、H、置換されているか、もしくは非置換の  $C_{1-8}$  アルキル、置換されているか、もしくは非置換のアリール、置換されているか、もしくは非置換のヘテロアリール、置換されているか、もしくは非置換のシクロアルキル、または置換されているか、もしくは非置換のヘテロシクリルアルキルである。

【0229】

一実施形態において、式 (I g) の TOR キナーゼ阻害剤は、 $R^1$  が、置換されているアリール（例えば、置換されているフェニル）である場合の阻害剤である。

40

【0230】

他の実施形態において、式 (I g) の TOR キナーゼ阻害剤は、 $R^1$  が、置換されているか、もしくは非置換のアリール（例えば、置換されているか、もしくは非置換のフェニル、または置換されているか、もしくは非置換のナフチル）である場合の阻害剤である。

【0231】

他の実施形態において、式 (I g) の TOR キナーゼ阻害剤は、 $R^1$  が、置換されているか、もしくは非置換のヘテロアリール（例えば、置換されているか、もしくは非置換のキノリン、置換されているか、もしくは非置換のピリジン、置換されているか、もしくは非置換のピリミジン、置換されているか、もしくは非置換のインドール、または置換されているか、もしくは非置換のチオフェン）である場合の阻害剤である。

50

## 【 0 2 3 2 】

他の実施形態において、式 ( I g ) の T O R キナーゼ阻害剤は、 $R^1$  が H である場合の阻害剤である。

## 【 0 2 3 3 】

他の実施形態において、式 ( I g ) の T O R キナーゼ阻害剤は、 $R^2$  が、置換されている  $C_{1-8}$  アルキルである場合の阻害剤である。

## 【 0 2 3 4 】

他の実施形態において、式 ( I g ) の T O R キナーゼ阻害剤は、 $R^2$  が、置換されているか、もしくは非置換のアリール、置換されているか、もしくは非置換のヘテロアリール、置換されているか、もしくは非置換のシクロアルキル、または置換されているか、もしくは非置換のヘテロシクリルアルキルを用いて置換されているメチルまたはエチルである場合の阻害剤である。

10

## 【 0 2 3 5 】

他の実施形態において、式 ( I g ) の T O R キナーゼ阻害剤は、 $R^2$  が、置換されているか、もしくは非置換のシクロアルキル、または置換されているか、もしくは非置換のヘテロシクリルアルキルである場合の阻害剤である。

## 【 0 2 3 6 】

他の実施形態において、式 ( I g ) の T O R キナーゼ阻害剤は、 $R^2$  が、置換されているか、もしくは非置換のアリール (例えば、置換されているか、もしくは非置換のフェニル) である場合の阻害剤である。

20

## 【 0 2 3 7 】

他の実施形態において、式 ( I g ) の T O R キナーゼ阻害剤は、 $R^2$  が H である場合の阻害剤である。

## 【 0 2 3 8 】

他の実施形態において、式 ( I g ) の T O R キナーゼ阻害剤は、L が直接結合である場合の阻害剤である。

## 【 0 2 3 9 】

他の実施形態において、式 ( I g ) の T O R キナーゼ阻害剤は、 $R^1$  が、置換されているか、もしくは非置換のアリールであり、 $R^2$  が、非置換の  $C_{1-8}$  アルキルである場合の阻害剤である。

30

## 【 0 2 4 0 】

他の実施形態において、式 ( I g ) の T O R キナーゼ阻害剤は、 $R^1$  が、置換されているか、もしくは非置換のアリールであり、 $R^2$  が、アルコキシ、アミノ、ヒドロキシ、シクロアルキル、またはヘテロシクリルアルキルから選択される 1 つ以上の置換基を用いて置換されている  $C_{1-8}$  アルキルである場合の阻害剤である。

## 【 0 2 4 1 】

他の実施形態において、式 ( I g ) の T O R キナーゼ阻害剤は、 $R^1$  が、置換されているか、もしくは非置換のアリールであり、 $R^2$  が、置換されているか、もしくは非置換のシクロアルキル、または置換されているか、もしくは非置換のヘテロシクリルアルキルである場合の阻害剤である。

40

## 【 0 2 4 2 】

代表的な式 ( I ) の T O R キナーゼ阻害剤としては、  
 ( S ) - 1 - ( 1 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタン - 2 - イル ) - 6 - フェニル - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;  
 1 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) メチル ) - 6 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;  
 ( R ) - 6 - ( ナフトレン - 1 - イル ) - 1 - ( 1 - フェニルエチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;  
 1 - ( 3 - メトキシベンジル ) - 6 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フェニル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;

50

- (S) - 1 - (1 - フェニルエチル) - 6 - (キノリン - 5 - イル) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- 6 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - ( (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- (S) - 6 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 - (1 - フェニルエチル) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- (S) - 1 - (1 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタン - 2 - イル) - 6 - (5 - イソプロピル - 2 - メトキシフェニル) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- (R) - 1 - (1 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタン - 2 - イル) - 6 - フェニル - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- (R) - 1 - (1 - フェニルエチル) - 6 - (キノリン - 5 - イル) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- (S) - 1 - (1 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタン - 2 - イル) - 6 - (キノリン - 5 - イル) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- (R) - 1 - (1 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタン - 2 - イル) - 6 - (キノリン - 5 - イル) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- (R) - 1 - (1 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタン - 2 - イル) - 6 - (5 - イソプロピル - 2 - メトキシフェニル) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- 1 - ベンジル - 6 - (キノリン - 5 - イル) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- 1 - (4 - メトキシベンジル) - 6 - (キノリン - 5 - イル) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- (R) - 1 - (1 - フェニルエチル) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- (S) - 1 - (1 - フェニルエチル) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- 1 - イソプロピル - 6 - (5 - イソプロピル - 2 - メトキシフェニル) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- 1 - シクロヘキシル - 6 - (5 - イソプロピル - 2 - メトキシフェニル) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- 5 - (キノリン - 5 - イル) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- 1 - イソブチル - 6 - (5 - イソプロピル - 2 - メトキシフェニル) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 6 - (5 - イソプロピル - 2 - メトキシフェニル) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- 6 - (5 - イソプロピル - 2 - メトキシフェニル) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- (R) - 1 - (1 - フェニルエチル) - 6 - (キノリン - 5 - イル) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- (S) - 1 - (1 - フェニルエチル) - 6 - (キノリン - 5 - イル) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- 3 - (1 - フェニルエチル) - 5 - (キノリン - 5 - イル) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- (R) - 3 - (1 - フェニルエチル) - 5 - (キノリン - 5 - イル) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- (R) - 6 - (5 - イソプロピル - 2 - メトキシフェニル) - 1 - (3 - メチルブタン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;

10

20

30

40

50

- (S) - 6 - (5 - イソプロピル - 2 - メトキシフェニル) - 1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- (S) - 6 - (5 - イソプロピル - 2 - メトキシフェニル) - 1 - (3 - メチルブタン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- 1 - シクロペンチル - 6 - (5 - イソプロピル - 2 - メトキシフェニル) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- (R) - 6 - (5 - イソプロピル - 2 - メトキシフェニル) - 1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- 1 - (シクロプロピルメチル) - 6 - (5 - イソプロピル - 2 - メトキシフェニル) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ; 10
- 1 - (シクロペンチルメチル) - 6 - (5 - イソプロピル - 2 - メトキシフェニル) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- 1 - (シクロヘキシルメチル) - 6 - (5 - イソプロピル - 2 - メトキシフェニル) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- 6 - (5 - イソプロピル - 2 - メトキシフェニル) - 1 - ネオペンチル - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- 1 - イソプロピル - 6 - (3 - イソプロピルフェニル) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- 1 - イソプロピル - 6 - (2 - メトキシフェニル) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ; 20
- (S) - 3 - (1 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタン - 2 - イル) - 5 - (5 - イソプロピル - 2 - メトキシフェニル) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- (R) - 1 - (2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル) - 6 - (キノリン - 5 - イル) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- (S) - 1 - (2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル) - 6 - (キノリン - 5 - イル) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- 1 - (1 - フェニルエチル) - 6 - (キノリン - 5 - イル) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- 1 - ベンズヒドリル - 6 - (キノリン - 5 - イル) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ; 30
- (S) - 1 - (1 - フェニルプロピル) - 6 - (キノリン - 5 - イル) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- (R) - 1 - (1 - フェニルプロピル) - 6 - (キノリン - 5 - イル) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- 6 - (5 - イソプロピル - 2 - メトキシフェニル) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- 1 - (3 - メトキシベンジル) - 6 - (キノリン - 5 - イル) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- (R) - 1 - メチル - 3 - (1 - フェニルエチル) - 5 - (キノリン - 5 - イル) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ; 40
- (S) - 1 - メチル - 3 - (1 - フェニルエチル) - 5 - (キノリン - 5 - イル) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- 1 - (シクロペンチルメチル) - 6 - (キノリン - 5 - イル) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- 1 - (1 - (2 - フルオロフェニル)エチル) - 6 - (キノリン - 5 - イル) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- 1 - (1 - (4 - フルオロフェニル)エチル) - 6 - (キノリン - 5 - イル) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- 1 - シクロペンチル - 6 - (キノリン - 5 - イル) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラ 50

ジン - 2 ( 3 H ) - オン ;

1 - ( 1 - ( 3 - フルオロフェニル ) エチル ) - 6 - ( キノリン - 5 - イル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;

1 - ( 1 - ( 3 - メトキシフェニル ) エチル ) - 6 - ( キノリン - 5 - イル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;

1 - ( 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) エチル ) - 6 - ( キノリン - 5 - イル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;

6 - ( キノリン - 5 - イル ) - 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;

6 - ( キノリン - 5 - イル ) - 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;

1 - ( ( 1 s , 4 s ) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 6 - ( キノリン - 5 - イル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;

1 - ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 6 - ( キノリン - 5 - イル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;

6 - ( イソキノリン - 5 - イル ) - 1 - ( 1 - フェニルエチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;

( R ) - 1 - ( 1 - フェニルエチル ) - 6 - ( キノリン - 5 - イル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 ( 3 H ) - オン ;

1 - ( 1 - フェニルエチル ) - 6 - ( キノリン - 5 - イル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 ( 3 H ) - オン ;

1 - イソプロピル - 6 - ( キノリン - 5 - イル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;

1 - ( 1 - ( 4 - クロロフェニル ) エチル ) - 6 - ( キノリン - 5 - イル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;

1 - ( 1 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フェニル ) エチル ) - 6 - ( キノリン - 5 - イル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;

1 - ( 1 - ( ピリジン - 4 - イル ) エチル ) - 6 - ( キノリン - 5 - イル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;

5 - メチル - 1 - ( ( S ) - 1 - フェニルエチル ) - 6 - ( キノリン - 5 - イル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;

5 - メチル - 1 - ( ( R ) - 1 - フェニルエチル ) - 6 - ( キノリン - 5 - イル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;

1 - ( 1 - フェニルエチル ) - 6 - ( キノリン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;

6 - ( 3 - フルオロフェニル ) - 1 - ( 1 - フェニルエチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;

6 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 1 - ( 1 - フェニルエチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;

1 - ( 1 - フェニルエチル ) - 6 - ( キノリン - 6 - イル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;

1 - ( ピペリジン - 4 - イルメチル ) - 6 - ( キノリン - 5 - イル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;

1 - ( 1 - ( ピリジン - 2 - イル ) エチル ) - 6 - ( キノリン - 5 - イル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;

1 - ( 1 - ( ピリジン - 3 - イル ) エチル ) - 6 - ( キノリン - 5 - イル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;

1 - ( ( 1 s , 4 s ) - 4 - ( ヒドロキシメチル ) シクロヘキシル ) - 6 - ( キノリン - 5 - イル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;

N - ( 4 - ( 2 - オキソ - 3 - ( 1 - フェニルエチル ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミ

10

20

30

40

50



- ダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 5 - イル ) フェニル ) メタンスルホンアミド ;  
 6 - ( 3 - ( メチルスルホニル ) フェニル ) - 1 - ( 1 - フェニルエチル ) - 1 H - イミ  
 ダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;  
 6 - ( 3 - アミノフェニル ) - 1 - ( 1 - フェニルエチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 -  
 b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;  
 6 - ( 3 - ( ジメチルアミノ ) フェニル ) - 1 - ( 1 - フェニルエチル ) - 1 H - イミダ  
 ザ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;  
 1 - フェニル - 6 - ( キノリン - 5 - イル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン -  
 2 ( 3 H ) - オン ;  
 1 - ( 1 - フェニルエチル ) - 6 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 1 H - イ  
 ミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;  
 N - ( 3 - ( 2 - オキソ - 3 - ( 1 - フェニルエチル ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミ  
 ダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 5 - イル ) フェニル ) メタンスルホンアミド ;  
 6 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フェニル ) - 1 - ( 1 - フェニルエチル ) - 1 H - イミ  
 ダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;  
 3 - ( 1 - フェニルエチル ) - 5 - ( キノリン - 5 - イル ) オキサゾロ [ 5 , 4 - b ] ピ  
 ラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;  
 1 - ( シクロペンチルメチル ) - 6 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) - 1 H - イミダゾ [ 4  
 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;  
 6 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) - 1 - イソプロピル - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピ  
 ラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;  
 6 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) - 1 - イソブチル - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラ  
 ジン - 2 ( 3 H ) - オン ;  
 6 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) - 1 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル ) メ  
 チル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;  
 1 - ( シクロヘキシルメチル ) - 6 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) - 1 H - イミダゾ [ 4  
 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;  
 5 - ( 3 - ヒドロキシフェニル ) - 3 - ( 2 - メトキシフェニル ) - 1 H - イミダゾ [ 4  
 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;  
 4 - ( 3 - ( 3 - メトキシベンジル ) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロオキサゾロ [ 5 ,  
 4 - b ] ピラジン - 5 - イル ) - N - メチルベンズアミド ;  
 1 - シクロペンチル - 6 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ]  
 ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;  
 1 - シクロヘキシル - 6 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ]  
 ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;  
 4 - ( 3 - ( シクロヘキシルメチル ) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ  
 [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 5 - イル ) ベンズアミド ;  
 メチル 4 - ( 3 - ( シクロヘキシルメチル ) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イ  
 ミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 5 - イル ) ベンゾエート ;  
 1 - ( シクロヘキシルメチル ) - 6 - ( ピリジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5  
 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;  
 4 - ( 3 - ( シクロヘキシルメチル ) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ  
 [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 5 - イル ) - N - メチルベンズアミド ;  
 1 - ( シクロヘキシルメチル ) - 6 - ( 4 - ( ヒドロキシメチル ) フェニル ) - 1 H - イ  
 ミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;  
 1 - ( シクロヘキシルメチル ) - 6 - ( ピリジン - 3 - イル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5  
 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;  
 3 - ( シクロヘキシルメチル ) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [ 4 ,  
 5 - b ] ピラジン - 5 - イル ) ベンゾニトリル ;  
 1 - ( シクロヘキシルメチル ) - 6 - ( 1 H - インドール - 5 - イル ) - 1 H - イミダゾ

10

20

30

40

50

- [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- 4 - ( 3 - ( シクロヘキシルメチル ) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ
- [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 5 - イル ) - N - イソプロピルベンズアミド ;
- 1 - ( 2 ヒドロキシエチル ) - 6 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 ,
- 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- 1 - ( シクロヘキシルメチル ) - 6 - ( 1 H - インドール - 6 - イル ) - 1 H - イミダゾ
- [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- 3 - ( 3 - ( シクロヘキシルメチル ) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ
- [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 5 - イル ) ベンズアミド ;
- 6 - ( 4 - ( アミノメチル ) フェニル ) - 1 - ( シクロヘキシルメチル ) - 1 H - イミダ
- ゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- 6 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) - 1 - ( ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) メチル )
- 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- 4 - ( 3 - ( シクロヘキシルメチル ) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ
- [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 5 - イル ) ベンゾニトリル ;
- 1 - ( ( 1 s , 4 s ) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 6 - ( 4 - ヒドロキシフェニ
- ル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- 1 - ( シクロヘキシルメチル ) - 6 - ( ピリジン - 2 - イル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5
- b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- 4 - ( 3 - ( シクロヘキシルメチル ) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ
- [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 5 - イル ) - N - エチルベンズアミド ;
- 1 - ( シクロヘキシルメチル ) - 6 - ( 4 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) フェ
- ニル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- 1 - ( シクロヘキシルメチル ) - 6 - ( 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルフェニル ) - 1 H -
- イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- 4 - ( 3 - ( シクロヘキシルメチル ) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ
- [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 5 - イル ) 安息香酸 ;
- 6 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) - 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 ,
- 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- 6 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) - 1 - ( 3 - メトキシプロピル ) - 1 H - イミダゾ [ 4
- , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- 6 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) - 4 - ( 3 - メトキシベンジル ) - 3 , 4 - ジヒドロピ
- ラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 6 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) - 1 - ( 2 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル
- ) エチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- 6 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) - 1 - フェネチル - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラ
- ジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- 1 - ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 6 - ( 4 - ヒドロキシフェニ
- ル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- 6 - ( 4 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) フェニル ) - 1 - ( シクロヘ
- キシルメチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- 1 - ( シクロヘキシルメチル ) - 6 - フェニル - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン
- 2 ( 3 H ) - オン ;
- 1 - ( シクロヘキシルメチル ) - 6 - ( 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 1 H - イミダゾ
- [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- 1 - ( シクロヘキシルメチル ) - 6 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾ
- [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- 1 - ( シクロヘキシルメチル ) - 6 - ( 1 - オキソイソインドリン - 5 - イル ) - 1 H -
- イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- 6 - ( 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) フェニル ) - 1 - ( シクロヘキシルメチル

- ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;  
 1 - ( シクロヘキシルメチル ) - 6 - ( 2 - オキソインドリン - 5 - イル ) - 1 H - イミ  
 ダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;  
 1 - ( シクロヘキシルメチル ) - 6 - ( 1 H - インダゾール - 5 - イル ) - 1 H - イミダ  
 ザゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;  
 1 - ( シクロヘキシルメチル ) - 6 - ( 6 - メトキシピリジン - 3 - イル ) - 1 H - イミ  
 ダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;  
 6 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) - 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) - 1  
 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;  
 6 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) - 1 - ( ピペリジン - 4 - イルメチル ) - 1 H - イミダ  
 ザゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;  
 1 - ( ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - アミノシクロヘキシル ) メチル ) - 6 - ( 4 - ヒドロキシ  
 フェニル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;  
 1 - ( シクロヘキシルメチル ) - 6 - ( 6 - ヒドロキシピリジン - 3 - イル ) - 1 H - イ  
 ミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;  
 1 - ( シクロヘキシルメチル ) - 6 - ( 2 - メトキシピリジン - 4 - イル ) - 1 H - イミ  
 ダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;  
 4 - ( 3 - ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 2 - オキソ - 2 , 3 -  
 ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 5 - イル ) ベンズアミド ;  
 2 - ( 4 - ( 3 - ( シクロヘキシルメチル ) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イ  
 ミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 5 - イル ) フェニル ) 酢酸 ;  
 2 - ( 4 - ( 3 - ( シクロヘキシルメチル ) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イ  
 ミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 5 - イル ) フェニル ) アセトアミド ;  
 1 - ( シクロヘキシルメチル ) - 6 - ( 2 - オキソインドリン - 6 - イル ) - 1 H - イミ  
 ダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;  
 4 - ( 3 - ( シクロヘキシルメチル ) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ  
 [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 5 - イル ) - 3 - メチル安息香酸 ;  
 N - メチル - 4 - ( 2 - オキソ - 3 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) メチ  
 ル ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 5 - イル ) ベンズア  
 ミド ;  
 4 - ( 2 - オキソ - 3 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) メチル ) - 2 , 3  
 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 5 - イル ) ベンズアミド ;  
 7 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) - 1 - ( 3 - メトキシベンジル ) - 3 , 4 - ジヒドロピ  
 ラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;  
 6 - ( 4 - ( 2 ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) フェニル ) - 1 - ( ( テトラヒドロ - 2  
 H - ピラン - 4 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H )  
 - オン ;  
 6 - ( 1 H - インドール - 5 - イル ) - 1 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル  
 ) メチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;  
 6 - ( 4 - ( 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) フェニル ) - 1 - ( ( テトラ  
 ヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン -  
 2 ( 3 H ) - オン ;  
 6 - ( 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 5 - イル ) - 1 - ( シクロヘキシルメチル ) -  
 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;  
 4 - ( 2 - オキソ - 3 - ( 2 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) エチル ) - 2  
 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 5 - イル ) ベンズアミド ;  
 6 - ( 3 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル ) フェニル ) - 1 - ( シクロヘ  
 キシルメチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;  
 6 - ( 4 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) フェニル ) - 1 - ( シクロヘキシルメチル  
 ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;

- 6 - ( 4 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) フェニル ) - 1 - ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- 6 - ( 4 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) フェニル ) - 1 - ( シクロヘキシルメチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- 1 - ( シクロヘキシルメチル ) - 6 - ( 2 - ヒドロキシピリジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- 6 - ( 4 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) フェニル ) - 1 - ( 2 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) エチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- 6 - ( 4 - ( 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) フェニル ) - 1 - ( シクロヘキシルメチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- 6 - ( 4 - ( 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル ) フェニル ) - 1 - ( シクロヘキシルメチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- 6 - ( 4 - ( 2 ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) フェニル ) - 1 - ( 2 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) エチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- 1 - ( シクロヘキシルメチル ) - 6 - ( 4 - ( 5 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) フェニル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- 6 - ( 4 - ( 1 H - ピラゾ 1 , 3 - イル ) フェニル ) - 1 - ( シクロヘキシルメチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- 6 - ( 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) フェニル ) - 1 - ( シクロヘキシルメチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- 6 - ( 4 - ( 5 - ( アミノメチル ) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) フェニル ) - 1 - ( シクロヘキシルメチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オンの塩酸塩 ;
- 1 - ( シクロヘキシルメチル ) - 6 - ( 4 - ( 5 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) フェニル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- 6 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) - 1 - ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - メトキシシクロヘキシル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- 6 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) - 1 - ( ( テトラヒドロフラン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- 6 - ( 3 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) フェニル ) - 1 - ( シクロヘキシルメチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- 1 - ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ( ヒドロキシメチル ) シクロヘキシル ) - 6 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- 6 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) - 1 - ( ( 1 s , 4 s ) - 4 - メトキシシクロヘキシル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- 6 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) - 1 - ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ( メトキシメチル ) シクロヘキシル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- 6 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 1 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- 1 - ( ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) メチル ) - 6 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- 6 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) - 1 - ( ( テトラヒドロフラン - 3 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- 1 - ( ( ( 1 s , 4 s ) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) メチル ) - 6 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;

10

20

30

40

50

6 - ( 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 5 - イル ) - 1 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オンの塩酸塩 ;

6 - ( 4 - ( 5 - ( モルホリノメチル ) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) フェニル ) - 1 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;

6 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) - 1 - ( 3 - ( 2 - オキソピロロリジン - 1 - イル ) プロピル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;

6 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) - 1 - ( 2 - モルホリノエチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オンの塩酸塩 ;

10

1 - ( シクロヘキシルメチル ) - 6 - ( 4 - ( オキサゾール - 5 - イル ) フェニル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;

6 - ( 2 - メチル - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 5 - イル ) - 1 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オンの塩酸塩 ;

6 - ( 4 - ( 5 - ( メトキシメチル ) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) フェニル ) - 1 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;

1 - ( ( 1 s , 4 s ) - 4 - ( ヒドロキシメチル ) シクロヘキシル ) - 6 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;

20

6 - ( 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 1 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;

6 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 1 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;

6 - ( 2 - アミノ - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 5 - イル ) - 1 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オンの 2 塩酸塩 ;

6 - ( 4 - ( 5 - ( 2 ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) フェニル ) - 1 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;

30

6 - ( 4 - ( 5 - イソプロピル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) フェニル ) - 1 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;

4 - ( 2 - メトキシ - 1 - ( 2 - モルホリノエチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 6 - イル ) ベンズアミドの塩酸塩 ;

4 - ( 1 - ( ( 1 s , 4 s ) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 2 - メトキシ - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 6 - イル ) ベンズアミド ;

6 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) - 1 - ( ( 1 s , 4 s ) - 4 - ( メトキシメチル ) シクロヘキシル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;

6 - ( 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 6 - イル ) - 1 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;

40

1 - ( 2 - ( 2 , 2 - ジメチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) エチル ) - 6 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;

6 - ( 4 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) フェニル ) - 1 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;

6 - ( 4 - ( 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) フェニル ) - 1 - ( 2 - モルホリノエチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;

50

6 - ( 4 - ( 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - イル ) フェニル ) - 1 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;

6 - ( 4 - ( 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) フェニル ) - 1 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オンの塩酸塩 ;

6 - ( 4 - ( 5 - ( ヒドロキシメチル ) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) フェニル ) - 1 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;

6 - ( 4 - ( 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) フェニル ) - 1 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オンの塩酸塩 ;

6 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) - 1 - ( ( 5 - オキソピロロリジン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;

6 - ( 4 - ( 4 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) フェニル ) - 1 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;

6 - ( 4 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル ) フェニル ) - 1 - ( ( ( 1 s , 4 s ) - 4 - メトキシシクロヘキシル ) メチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;

6 - ( 4 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル ) フェニル ) - 1 - ( ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - メトキシシクロヘキシル ) メチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;

6 - ( 6 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 1 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;

6 - ( 4 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) フェニル ) - 1 - ( 2 - ( 2 - オキソピロロリジン - 1 - イル ) エチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;

6 - ( 4 - ( 5 - ( ( ジメチルアミノ ) メチル ) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) フェニル ) - 1 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;

6 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) - 1 - ( ピロロリジン - 2 - イルメチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オンの塩酸塩 ;

6 - ( 2 - アミノベンズイミダゾール - 5 - イル ) - 1 - ( シクロヘキシルメチル ) - 4 - イミダゾリノ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 - オンの 2 塩酸塩 ;

6 - ( 2 - ( ジメチルアミノ ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 5 - イル ) - 1 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;

6 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) - 1 - ( ピペリジン - 3 - イルメチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;

6 - ( 4 - ( 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) フェニル ) - 1 - ( 2 - ( ピペリジン - 1 - イル ) エチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オンの塩酸塩 ;

1 - ( シクロヘキシルメチル ) - 6 - ( 2 - ( メチルアミノ ) ピリミジン - 5 - イル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;

6 - ( 3 - メチル - 4 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) フェニル ) - 1 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;

1 - ( シクロヘキシルメチル ) - 6 - ( 2 - ( 2 - メトキシエチルアミノ ) ピリミジン -

10

20

30

40

50

- 5 - イル) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- 6 - ( 4 - ( 5 - ( ( メチルアミノ ) メチル ) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) フェニル ) - 1 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- 6 - ( 4 - ( 5 - オキソピロリジン - 2 - イル ) フェニル ) - 1 - ( 2 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) エチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- 6 - ( 4 - ( 5 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) フェニル ) - 1 - ( 2 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) エチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- 6 - ( 4 - ( 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) フェニル ) - 1 - ( 2 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) エチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- 6 - ( 4 - ( 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) フェニル ) - 1 - ( 2 - メチル - 2 - モルホリノプロピル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- 6 - ( 4 - ( 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) フェニル ) - 1 - ( 1 - モルホリノプロパン - 2 - イル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- 6 - ( 4 - ( ピロリジン - 2 - イル ) フェニル ) - 1 - ( 2 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) エチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- 6 - ( 4 - ( 5 - ( アミノメチル ) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) フェニル ) - 1 - ( 2 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) エチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- 6 - ( 5 - ( ヒドロキシメチル ) チオフェン - 2 - イル ) - 1 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- ( 1 r , 4 r ) - 4 - ( 6 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 1 - イル ) シクロ - ヘキサンカルボキサミド ;
- ( 1 s , 4 s ) - 4 - ( 6 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 1 - イル ) シクロヘキサンカルボキサミド ;
- 6 - ( 4 - ( 5 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) フェニル ) - 1 - ( 2 - モルホリノエチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- 6 - ( 4 - ( 5 - オキソピロリジン - 3 - イル ) フェニル ) - 1 - ( 2 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) エチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- 6 - ( 4 - ( ピロリジン - 3 - イル ) フェニル ) - 1 - ( 2 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) エチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- 6 - ( 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 5 - イル ) - 1 - ( 2 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) エチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- 6 - ( 3 - ( ヒドロキシメチル ) チオフェン - 2 - イル ) - 1 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- 6 - ( 5 - ( 2 ヒドロキシエチル ) チオフェン - 2 - イル ) - 1 - ( ( テトラヒドロ - 2

- H - ピラン - 4 - イル)メチル) - 1 H - イミダゾ[ 4 , 5 - b ]ピラジン - 2 ( 3 H )  
- オン ;
- 1 - ( シクロヘキシルメチル ) - 6 - ( ピリミジン - 5 - イル ) - 1 H - イミダゾ[ 4 ,  
5 - b ]ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- 6 - ( 6 - フルオロピリジン - 3 - イル ) - 1 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 -  
イル)メチル) - 1 H - イミダゾ[ 4 , 5 - b ]ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- 6 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 1 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イ  
ル)メチル) - 1 H - イミダゾ[ 4 , 5 - b ]ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- 6 - ( 4 - ( 5 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル)フェニル) - 1 - ( ( テトラ  
ヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)メチル) - 1 H - イミダゾ[ 4 , 5 - b ]ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- 6 - ( 4 - ( 5 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル)フェニル) - 1  
- ( 2 - ( 2 - オキソピロリジン - 1 - イル)エチル) - 1 H - イミダゾ[ 4 , 5 - b  
]ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- 6 - ( 6 - ( メチルアミノ)ピリジン - 3 - イル) - 1 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラ  
ン - 4 - イル)メチル) - 1 H - イミダゾ[ 4 , 5 - b ]ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- 6 - ( 2 - アミノピリミジン - 5 - イル) - 1 - ( シクロヘキシルメチル) - 1 H - イミ  
ダゾ[ 4 , 5 - b ]ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- 6 - ( 4 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル)フェニル) - 1 - ( ( ( 1 r , 4 r )  
- 4 - メトキシシクロヘキシル)メチル) - 1 H - イミダゾ[ 4 , 5 - b ]ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- 6 - ( 4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - ( ( 1 - メチルピペリジン - 3 - イル)メチル)  
- 1 H - イミダゾ[ 4 , 5 - b ]ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- 6 - ( 2 - メチル - 4 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル)フェニル) - 1  
- ( 2 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)エチル) - 1 H - イミダゾ[ 4 , 5  
- b ]ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- 1 - ( シクロヘキシルメチル) - 6 - ( 6 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル)ピリ  
ジン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾ[ 4 , 5 - b ]ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- 6 - ( 4 - ( ヒドロキシメチル)チオフェン - 2 - イル) - 1 - ( ( テトラヒドロ - 2 H  
- ピラン - 4 - イル)メチル) - 1 H - イミダゾ[ 4 , 5 - b ]ピラジン - 2 ( 3 H ) -  
オン ;
- 6 - ( 1 H - ベンゾ[ d ]イミダゾール - 6 - イル) - 1 - ( ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - メ  
トキシシクロヘキシル)メチル) - 1 H - イミダゾ[ 4 , 5 - b ]ピラジン - 2 ( 3 H )  
- オン ;
- 6 - ( 4 - ( 4 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル)フェニル) - 1 - ( 2  
- モルホリノエチル) - 1 H - イミダゾ[ 4 , 5 - b ]ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- 6 - ( 6 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル)ピリジン - 3 - イル) - 1 - ( ( テト  
ラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)メチル) - 1 H - イミダゾ[ 4 , 5 - b ]ピラジン  
- 2 ( 3 H ) - オン ;
- 6 - ( 6 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル)ピリジン - 3 - イル) - 1 - ( 2 - ( テ  
トラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)エチル) - 1 H - イミダゾ[ 4 , 5 - b ]ピラ  
ジン - 2 ( 3 H ) - オン ;
- 6 - ( 4 - ( 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル)フェニル) - 1 - ( 2 - モル  
ホリノ - 2 - オキソエチル) - 1 H - イミダゾ[ 4 , 5 - b ]ピラジン - 2 ( 3 H ) - オ  
ン ;
- 6 - ( 4 - ( 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル)フェニル) - 3 - ( シクロヘ  
キシルメチル) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ[ 2 , 3 - b ]ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン  
; 6 - ( 4 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル)フェニル) - 1 - ( 2 - ( テ  
トラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)エチル) - 1 H - イミダゾ[ 4 , 5 - b ]ピリ  
ジン - 2 ( 3 H ) - オン ;



(R) - 6 - (4 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル)フェニル) - 1 - (1 - フェニルエチル) - 1H - イミダゾ[4, 5 - b]ピラジン - 2 (3H) - オン;  
 (S) - 6 - (4 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル)フェニル) - 1 - (1 - フェニルエチル) - 1H - イミダゾ[4, 5 - b]ピラジン - 2 (3H) - オン;  
 (1r, 4r) - 4 - (6 - (4 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル)フェニル) - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - イミダゾ[4, 5 - b]ピラジン - 1 - イル)シクロヘキサンカルボキサミド;  
 6 - (3 - メチル - 4 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル)フェニル) - 1 - ((テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)メチル) - 1H - イミダゾ[4, 5 - b]ピラジン - 2 (3H) - オン;  
 6 - (4 - (1H - イミダゾール - 2 - イル)フェニル) - 1 - (2 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)エチル) - 1H - イミダゾ[4, 5 - b]ピラジン - 2 (3H) - オン;  
 6 - (4 - (5 - (アミノメチル) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル)フェニル) - 1 - (2 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)エチル) - 1H - イミダゾ[4, 5 - b]ピラジン - 2 (3H) - オン;  
 6 - (1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル) - 1 - (2 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)エチル) - 1H - イミダゾ[4, 5 - b]ピラジン - 2 (3H) - オン;  
 6 - (2 - アミノピリミジン - 5 - イル) - 1 - (シクロヘキシルメチル) - 1H - イミダゾ[4, 5 - b]ピラジン - 2 (3H) - オン;  
 6 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - ((1 - メチルピペリジン - 2 - イル)メチル) - 1H - イミダゾ[4, 5 - b]ピラジン - 2 (3H) - オンの塩酸塩;  
 6 - (3 - メチル - 4 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル)フェニル) - 1 - ((テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)メチル) - 1H - イミダゾ[4, 5 - b]ピラジン - 2 (3H) - オン;  
 1 - (シクロヘキシルメチル) - 6 - (6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル)ピリジン - 3 - イル) - 1H - イミダゾ[4, 5 - b]ピラジン - 2 (3H) - オン;  
 6 - (6 - (2ヒドロキシプロパン - 2 - イル)ピリジン - 3 - イル) - 1 - ((テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)メチル) - 1H - イミダゾ[4, 5 - b]ピラジン - 2 (3H) - オン;  
 6 - (6 - (2ヒドロキシプロパン - 2 - イル)ピリジン - 3 - イル) - 1 - (2 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)エチル) - 1H - イミダゾ[4, 5 - b]ピラジン - 2 (3H) - オン;  
 6 - (4 - (4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル)フェニル) - 1 - (2 - モルホリノ - 2 - オキソエチル) - 1H - イミダゾ[4, 5 - b]ピラジン - 2 (3H) - オン;  
 (R) - 6 - (4 - (4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル)フェニル) - 3 - (シクロヘキシルメチル) - 3, 4 - ジヒドロピラジノ[2, 3 - b]ピラジン - 2 (1H) - オン;  
 (R) - 6 - (4 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル)フェニル) - 1 - (1 - フェニルエチル) - 1H - イミダゾ[4, 5 - b]ピラジン - 2 (3H) - オン;  
 (S) - 6 - (4 - (4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル)フェニル) - 1 - (1 - フェニルエチル) - 1H - イミダゾ[4, 5 - b]ピラジン - 2 (3H) - オン;  
 (1r, 4r) - 4 - (6 - (4 - (2ヒドロキシプロパン - 2 - イル)フェニル) - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - イミダゾ[4, 5 - b]ピラジン - 1 - イル)シクロヘキサンカルボキサミド; および  
 6 - (4 - (5 - メチル - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル)フェニル) - 1 - (2 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)エチル) - 1H - イミダゾ[4, 5 - b]ピラジン - 2 (3H) - オン、ならびにその薬学的に受容可能な塩、包接体、溶媒

10

20

30

40

50

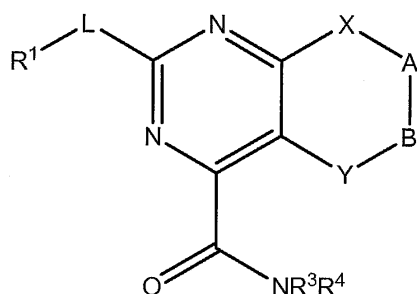
和物、立体異性体、互変異性体、およびプロドラッグが挙げられる。

【0243】

一実施形態において、TORキナーゼ阻害剤は、以下の式(II)：

【0244】

【化10】



(II)

【0245】

を有している化合物ならびにその薬学的に受容可能な塩、包接体、溶媒和物、立体異性体、互変異性体、およびプロドラッグを包含している。ここで、

R¹は、置換されているか、もしくは非置換のC<sub>1</sub> - 8アルキル、置換されているか、もしくは非置換のアリール、置換されているか、もしくは非置換のヘテロアリール、置換されているか、もしくは非置換のシクロアルキル、または置換されているか、もしくは非置換のヘテロシクリルアルキルであり；

- X - A - B - Y - はともに、- N(R²)CH<sub>2</sub>C(O)NH -、- N(R²)C(O)CH<sub>2</sub>NH -、- N(R²)C(O)NH -、- N(R²)C = N -、または- C(R²) = CHNH - を形成しており；

Lは、直接結合、NHまたはOであり；

R²は、置換されているか、もしくは非置換のC<sub>1</sub> - 8アルキル、置換されているか、もしくは非置換のアリール、置換されているか、もしくは非置換のヘテロアリール、置換されているか、もしくは非置換のシクロアルキル、または置換されているか、もしくは非置換のヘテロシクリルアルキルであり；

R³およびR⁴は独立して、HまたはC<sub>1</sub> - 8アルキルである。

【0246】

一実施形態において、式(II)のTORキナーゼ阻害剤は、- X - A - B - Y - がともに、- N(R²)CH<sub>2</sub>C(O)NH - を形成している阻害剤である。

【0247】

他の実施形態において、式(II)のTORキナーゼ阻害剤は、- X - A - B - Y - がともに、- N(R²)C(O)CH<sub>2</sub>NH - を形成している阻害剤である。

【0248】

他の実施形態において、式(II)のTORキナーゼ阻害剤は、- X - A - B - Y - がともに、- N(R²)C = N - を形成している阻害剤である。

【0249】

他の実施形態において、式(II)のTORキナーゼ阻害剤は、- X - A - B - Y - がともに、- N(R²)C = N - を形成している阻害剤である。

【0250】

他の実施形態において、式(II)のTORキナーゼ阻害剤は、- X - A - B - Y - がともに、- C(R²) = CHNH - を形成している阻害剤である。

【0251】

他の実施形態において、式(II)のTORキナーゼ阻害剤は、Lが直接結合である場合の阻害剤である。

【0252】

10

20

30

40

50

他の実施形態において、式(II)のTORキナーゼ阻害剤は、 $R^1$ が、置換されているアリール(例えば、置換されているフェニル)である場合の阻害剤である。

【0253】

他の実施形態において、式(II)のTORキナーゼ阻害剤は、 $R^1$ が、置換されているか、または非置換のヘテロアリール(例えば、置換されているか、もしくは非置換のピリジン、置換されているか、もしくは非置換のインドール、または置換されているか、もしくは非置換のキノリン)である場合の阻害剤である。

【0254】

他の実施形態において、式(II)のTORキナーゼ阻害剤は、 $R^1$ が、置換されているか、または非置換のシクロアルキル(例えば、置換されているか、または非置換のシクロペンチル)である場合の阻害剤である。

10

【0255】

他の実施形態において、式(II)のTORキナーゼ阻害剤は、 $-X-A-B-Y-$ がともに、 $-N(R^2)C(O)NH-$ を形成しており、 $R^1$ が、置換されているアリール(例えばフェニル)である場合の阻害剤である。

【0256】

他の実施形態において、式(II)のTORキナーゼ阻害剤は、 $-X-A-B-Y-$ がともに、 $-N(R^2)C(O)NH-$ を形成しており、 $R^1$ が、置換されているか、または非置換のヘテロアリール(例えば、置換されているか、もしくは非置換のピリジン、置換されているか、もしくは非置換のインドール、または置換されているか、もしくは非置換のキノリン)である場合の阻害剤である。

20

【0257】

他の実施形態において、式(II)のTORキナーゼ阻害剤は、 $-X-A-B-Y-$ がともに、 $-N(R^2)C(O)NH-$ を形成しており、 $R^1$ が、置換されているか、または非置換のシクロアルキル(例えば、置換されているか、または非置換のシクロペンチル)である場合の阻害剤である。

【0258】

他の実施形態において、式(II)のTORキナーゼ阻害剤は、 $R^2$ が、置換されている $C_{1-8}$ アルキル(例えば、 $-CH_2C_6H_5$ )である場合の阻害剤である。

【0259】

他の実施形態において、式(II)のTORキナーゼ阻害剤は、 $R^2$ が、非置換の $C_{1-8}$ アルキル(例えば、非置換のメチル)である場合の阻害剤である。

30

【0260】

他の実施形態において、式(II)のTORキナーゼ阻害剤は、 $R^2$ が、置換されているか、または非置換のアリール(例えば、置換されているか、または非置換のフェニル)である場合の阻害剤である。

【0261】

他の実施形態において、式(II)のTORキナーゼ阻害剤は、 $R^2$ が、置換されているアリール(例えば、ハロ、ハロアルキル、またはアルコキシによって置換されているフェニル)である場合の阻害剤である。

40

【0262】

他の実施形態において、式(II)のTORキナーゼ阻害剤は、 $R^2$ が、置換されているか、または非置換のシクロアルキル(例えば、置換されているか、もしくは非置換のシクロヘキシル、または置換されているか、もしくは非置換のシクロヘプチル)である場合の阻害剤である。

【0263】

他の実施形態において、式(II)のTORキナーゼ阻害剤は、 $R^2$ が、置換されているヘテロシクリルアルキル(例えば、置換されているピペリジン)である場合の阻害剤である。

【0264】

50

他の実施形態において、式 ( I I ) の T O R キナーゼ阻害剤は、 $R^3$  および  $R^4$  が H である場合の阻害剤である。

【 0 2 6 5 】

他の実施形態において、式 ( I I ) の T O R キナーゼ阻害剤は、 $-X-A-B-Y-$  がともに、 $-N(R^2)C(O)NH-$  を形成しており、 $R^2$  が、非置換のアリール (例えば、非置換のフェニル) である場合の阻害剤である。

【 0 2 6 6 】

他の実施形態において、式 ( I I ) の T O R キナーゼ阻害剤は、 $-X-A-B-Y-$  がともに、 $-N(R^2)C(O)NH-$  を形成しており、 $R^1$  が、置換されているか、または非置換のヘテロアリール (例えば、置換されているか、または非置換のピリジン) であり、 $R^2$  が、置換されているか、または非置換のアリール (例えば、置換されているか、または非置換のフェニル) である場合の阻害剤である。

10

【 0 2 6 7 】

他の実施形態において、式 ( I I ) の T O R キナーゼ阻害剤は、 $-X-A-B-Y-$  がともに、 $-N(R^2)C(O)NH-$  を形成しており、 $R^1$  が、置換されているか、または非置換のヘテロアリール (例えば、置換されているか、または非置換のピリジン) であり、 $R^2$  が、置換されているか、または非置換のアリール (例えば、置換されているか、または非置換のフェニル) であり、 $R^3$  および  $R^4$  が H である場合の阻害剤である。

【 0 2 6 8 】

他の実施形態において、式 ( I I ) の T O R キナーゼ阻害剤は、 $-X-A-B-Y-$  がともに、 $-N(R^2)C(O)NH-$  を形成しており、L が直接結合であり、 $R^1$  が、置換されているか、または非置換のヘテロアリール (例えば、置換されているか、または非置換のピリジン) であり、 $R^2$  が、置換されているか、または非置換のアリール (例えば、置換されているか、または非置換のフェニル) であり、 $R^3$  および  $R^4$  が H である場合の阻害剤である。

20

【 0 2 6 9 】

他の実施形態において、式 ( I I ) の T O R キナーゼ阻害剤は、 $-X-A-B-Y-$  がともに、 $-N(R^2)C(O)NH-$  を形成しており、 $R^1$  が、置換されているか、または非置換のアリール (例えば、置換されているか、または非置換のフェニル) であり、 $R^2$  が、置換されているか、または非置換のアリール (例えば、置換されているか、または非置換のフェニル) である場合の阻害剤である。

30

【 0 2 7 0 】

他の実施形態において、式 ( I I ) の T O R キナーゼ阻害剤は、 $-X-A-B-Y-$  がともに、 $-N(R^2)C(O)NH-$  を形成しており、 $R^1$  が、置換されているか、または非置換のアリール (例えば、置換されているか、または非置換のフェニル) であり、 $R^2$  が、置換されているか、または非置換のアリール (例えば、置換されているか、または非置換のフェニル) であり、 $R^3$  および  $R^4$  が H である場合の阻害剤である。

【 0 2 7 1 】

他の実施形態において、式 ( I I ) の T O R キナーゼ阻害剤は、 $-X-A-B-Y-$  がともに、 $-N(R^2)C(O)NH-$  を形成しており、L が直接結合であり、 $R^1$  が、置換されているか、または非置換のアリール (例えば、置換されているか、または非置換のフェニル) であり、 $R^2$  が、置換されているか、または非置換のアリール (例えば、置換されているか、または非置換のフェニル) であり、 $R^3$  および  $R^4$  が H である場合の阻害剤である。

40

【 0 2 7 2 】

他の実施形態において、式 ( I I ) の T O R キナーゼ阻害剤は、 $-X-A-B-Y-$  がともに、 $-N(R^2)C(O)NH-$  を形成しており、 $R^1$  が、置換されているか、または非置換のヘテロアリールであり、L は直接結合であり、 $R^2$  が、置換されているか、もしくは非置換の  $C_{1-8}$  アルキル、または置換されているか、もしくは非置換のシクロアルキルである場合の阻害剤である。

50

## 【 0 2 7 3 】

他の実施形態において、式 ( I I ) の T O R キナーゼ阻害剤は、 $-X-A-B-Y-$  がともに、 $-N(R^2)C(O)NH-$  を形成しており、 $R^1$  が、置換されているか、または非置換のアリールであり、 $L$  が直接結合であり、 $R^2$  が、置換されているか、もしくは非置換の  $C_{1-8}$  アルキル、または置換されているか、もしくは非置換のシクロアルキルである場合の阻害剤である。

## 【 0 2 7 4 】

他の実施形態において、式 ( I I ) の T O R キナーゼ阻害剤は、8, 9 - ジヒドロ 8 - オキソ - 9 - フェニル - 2 - ( 3 - ピリジニル ) - 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド、8, 9 - ジヒドロ 8 - オキソ - 9 - フェニル - 2 - ( 3 - ピリジニル ) - 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド、8, 9 - ジヒドロ 8 - オキソ - 9 - フェニル - 2 - ( 3 - ピリジニル ) - 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド、2 - ( 4 - シアノフェニル ) - 8 - オキソ - 9 - フェニル - 8, 9 - ジヒドロ 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド、2 - ( 4 - ニトロフェニル ) - 8 - オキソ - 9 - フェニル - 8, 9 - ジヒドロ 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド、9 - ベンジル - 2 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 8 - オキソ - 8, 9 - ジヒドロ 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド、2 - メチル - 8 - オキソ - 9 - フェニル - 8, 9 - ジヒドロ 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド、9 - ベンジル - 9 H - プリン - 2, 6 - ジカルボキサミド、9 - [ 2, 3 - ビス [ ( ベンゾイルオキシ ) メチル ] シクロブチル ] - 2 - メチル - 9 H - プリン - 6 - カルボキサミド、9 - ベンジル - 2 - メチル - 9 H - プリン - 6 - カルボキサミド、9 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 2 - メチル - 9 H - プリン - 6 - カルボキサミド、9 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) - 9 H - プリン - 6 - カルボキサミド、9 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 2 - ( プロパ - 1 - エニル ) - 9 H - プリン - 6 - カルボキサミド、9 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 2 - フェニル - 9 H - プリン - 6 - カルボキサミド、9 - ( 3 - ヒドロキシプロピル ) - 2 - メチル - 9 H - プリン - 6 - カルボキサミド、9 - ( 3 - ヒドロキシプロピル ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) - 9 H - プリン - 6 - カルボキサミド、2 - メチル - 9 - フェニルメチル - 9 H - プリン - 6 - カルボキサミド、または 2 - メチル - 9 - D - リボフラノシル - 9 H - プリン - 6 - カルボキサミドを包含していない。

## 【 0 2 7 5 】

他の実施形態において、式 ( I I ) の T O R キナーゼ阻害剤は、 $R^2$  が、置換されているフラノシドである化合物を包含していない。

## 【 0 2 7 6 】

他の実施形態において、式 ( I I ) の T O R キナーゼ阻害剤は、 $R^2$  が、置換されているか、もしくは非置換のフラノシドである化合物を包含していない。

## 【 0 2 7 7 】

他の実施形態において、式 ( I I ) の T O R キナーゼ阻害剤は、( 2' R ) - 2' - デオキシ - 2' - フルオロ - 2' - C - メチルヌクレオシドを包含していない。

## 【 0 2 7 8 】

一実施形態において、T O R キナーゼ阻害剤は、以下の式 ( I I a ) :

## 【 0 2 7 9 】

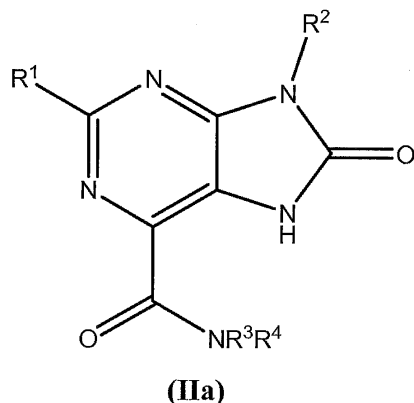
10

20

30

40

## 【化 1 1】



10

## 【0280】

を有している化合物ならびにその薬学的に受容可能な塩、包接体、溶媒和物、立体異性体、互変異性体、およびプロドラッグを包含している。ここで、

$R^1$  は、置換されているか、もしくは非置換の  $C_{1-8}$  アルキル、置換されているか、もしくは非置換のアリール、置換されているか、もしくは非置換のヘテロアリール、置換されているか、もしくは非置換のシクロアルキル、または置換されているか、もしくは非置換のヘテロシクリルアルキルであり；

$R^2$  は、置換されているか、もしくは非置換の  $C_{1-8}$  アルキル、置換されているか、もしくは非置換のアリール、置換されているか、もしくは非置換のヘテロアリール、置換されているか、もしくは非置換のシクロアルキル、または置換されているか、もしくは非置換のヘテロシクリルアルキルであり；

20

$R^3$  および  $R^4$  は独立して、H、または  $C_{1-8}$  アルキルである。

## 【0281】

一実施形態において、式 (IIa) の TOR キナーゼ阻害剤は、 $R^1$  が、置換されているアリール、置換されているか、または非置換のヘテロアリール（例えば、置換されているフェニル）である場合の阻害剤である。

## 【0282】

他の実施形態において、式 (IIa) の TOR キナーゼ阻害剤は、 $R^1$  が、置換されているか、または非置換のヘテロアリール（例えば、置換されているか、もしくは非置換のピリジン、置換されているか、もしくは非置換のインドール、または置換されているか、もしくは非置換のキノリン）である場合の阻害剤である。

30

## 【0283】

他の実施形態において、式 (IIa) の TOR キナーゼ阻害剤は、 $R^1$  が、置換されているか、または非置換のシクロアルキル（例えば、置換されているか、または非置換のシクロペンチル）である場合の阻害剤である。

## 【0284】

他の実施形態において、式 (IIa) の TOR キナーゼ阻害剤は、 $R^2$  が、置換されている  $C_{1-8}$  アルキル（例えば、 $-CH_2C_6H_5$ ）である場合の阻害剤である。

40

## 【0285】

他の実施形態において、式 (IIa) の TOR キナーゼ阻害剤は、 $R^2$  が、非置換の  $C_{1-8}$  アルキル（例えば非置換のメチル）である場合の阻害剤である。

## 【0286】

他の実施形態において、式 (IIa) の TOR キナーゼ阻害剤は、 $R^2$  が、置換されているか、または非置換のアリール（例えば、置換されているか、または非置換のフェニル）である場合の阻害剤である。

## 【0287】

他の実施形態において、式 (IIa) の TOR キナーゼ阻害剤は、 $R^2$  が、置換されているアリール（例えば、ハロ、ハロアルキル、またはアルコキシによって置換されている

50

フェニル)である場合の阻害剤である。

【0288】

他の実施形態において、式(IIa)のTORキナーゼ阻害剤は、 $R^2$ が、置換されているか、または非置換のシクロアルキル(例えば、置換されているか、もしくは非置換のシクロヘキシル、または置換されているか、もしくは非置換のシクロヘプチル)である場合の阻害剤である。

【0289】

他の実施形態において、式(IIa)のTORキナーゼ阻害剤は、 $R^2$ が、置換されているヘテロシクリルアルキル(例えば、置換されているピペリジン)である場合の阻害剤である。

10

【0290】

他の実施形態において、式(IIa)のTORキナーゼ阻害剤は、 $R^3$ および $R^4$ がHである場合の阻害剤である。

【0291】

他の実施形態において、式(IIa)のTORキナーゼ阻害剤は、8,9-ジヒドロ8-オキソ-9-フェニル-2-(3-ピリジニル)-7H-プリン-6-カルボキサミド、8,9-ジヒドロ8-オキソ-9-フェニル-2-(3-ピリジニル)-7H-プリン-6-カルボキサミド、8,9-ジヒドロ8-オキソ-9-フェニル-2-(3-ピリジニル)-7H-プリン-6-カルボキサミド、2-(4-シアノフェニル)-8-オキソ-9-フェニル-8,9-ジヒドロ7H-プリン-6-カルボキサミド、2-(4-ニトロフェニル)-8-オキソ-9-フェニル-8,9-ジヒドロ7H-プリン-6-カルボキサミド、9-ベンジル-2-(4-メトキシフェニル)-8-オキソ-8,9-ジヒドロ7H-プリン-6-カルボキサミド、9-フェニルメチル-9H-プリン-2,6-ジカルボキサミド、または2-メチル-8-オキソ-9-フェニル-8,9-ジヒドロ7H-プリン-6-カルボキサミドを包含していない。

20

【0292】

他の実施形態において、式(IIa)のTORキナーゼ阻害剤は、 $R^2$ が、置換されているフラノシドである化合物を包含していない。

【0293】

他の実施形態において、式(IIa)のTORキナーゼ阻害剤は、 $R^2$ が、置換されているか、または非置換のフラノシドである化合物を包含していない。

30

【0294】

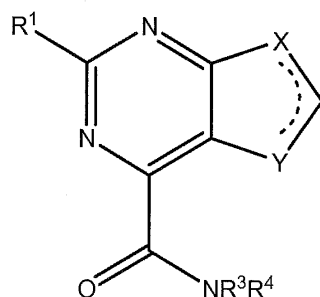
他の実施形態において、式(IIa)のTORキナーゼ阻害剤は、(2'-R)-2'-デオキシ-2'-フルオロ-2'-C-メチルヌクレオシドを包含していない。

【0295】

一実施形態において、TORキナーゼ阻害剤は、以下の式(IIb)：

【0296】

【化12】



(IIb)

40

50

## 【 0 2 9 7 】

を有している化合物ならびにその薬学的に受容可能な塩、包接体、溶媒和物、立体異性体、互変異性体、およびプロドラッグを包含している。ここで、

## 【 0 2 9 8 】

## 【 化 1 3 】



## 【 0 2 9 9 】

は、 $-C(R^2) = CH - NH -$ 、または $-N(R^2) - CH = N -$ であり；

$R^1$  は、置換されているか、もしくは非置換の $C_{1-8}$  アルキル、置換されているか、もしくは非置換のアリール、置換されているか、もしくは非置換のヘテロアリール、置換されているか、もしくは非置換のシクロアルキル、または置換されているか、もしくは非置換のヘテロシクリルアルキルであり；

$R^2$  は、置換されているか、もしくは非置換の $C_{1-8}$  アルキル、置換されているか、もしくは非置換のアリール、置換されているか、もしくは非置換のヘテロアリール、置換されているか、もしくは非置換のシクロアルキル、または置換されているか、もしくは非置換のヘテロシクリルアルキルであり；

$R^3$  および  $R^4$  は独立して、Hまたは $C_{1-8}$  アルキルである。

## 【 0 3 0 0 】

一実施形態において、式 ( I I b ) の TOR キナーゼ阻害剤は、場合の阻害剤である。

## 【 0 3 0 1 】

他の実施形態において、式 ( I I b ) の TOR キナーゼ阻害剤は、 $R^1$  が、置換されているか、もしくは非置換のヘテロアリール（例えば、置換されているか、もしくは非置換のピリジン、置換されているか、もしくは非置換のインドール、または置換されているか、もしくは非置換のキノリン）である場合の阻害剤である。

## 【 0 3 0 2 】

他の実施形態において、式 ( I I b ) の TOR キナーゼ阻害剤は、 $R^1$  が、置換されているか、または非置換のシクロアルキル（例えば、置換されているか、または非置換のシクロペンチル）である場合の阻害剤である。

## 【 0 3 0 3 】

他の実施形態において、式 ( I I b ) の TOR キナーゼ阻害剤は、 $R^2$  が、置換されている $C_{1-8}$  アルキル（例えば $-CH_2C_6H_5$ ）である場合の阻害剤である。

## 【 0 3 0 4 】

他の実施形態において、式 ( I I b ) の TOR キナーゼ阻害剤は、 $R^2$  が、非置換の $C_{1-8}$  アルキル（例えば非置換のメチル）である場合の阻害剤である。

## 【 0 3 0 5 】

他の実施形態において、式 ( I I b ) の TOR キナーゼ阻害剤は、 $R^2$  が、置換されているか、または非置換のアリール（例えば、置換されているか、または非置換のフェニル）である場合の阻害剤である。

## 【 0 3 0 6 】

他の実施形態において、式 ( I I b ) の TOR キナーゼ阻害剤は、 $R^2$  が、置換されているアリール（例えば、ハロ、ハロアルキル、またはアルコキシによって置換されているフェニル）である場合の阻害剤である。

## 【 0 3 0 7 】

他の実施形態において、式 ( I I b ) の TOR キナーゼ阻害剤は、 $R^2$  が、置換されているか、または非置換のシクロアルキル（例えば、置換されているか、もしくは非置換のシクロヘキシル、または置換されているか、もしくは非置換のシクロヘプチル）である場合の阻害剤である。

## 【 0 3 0 8 】

他の実施形態において、式 ( I I b ) の TOR キナーゼ阻害剤は、 $R^2$  が、置換されて



いるヘテロシクリルアルキル（例えば、置換されているピペリジン）である場合の阻害剤である。

【0309】

他の実施形態において、式（IIb）のTORキナーゼ阻害剤は、 $R^3$  および  $R^4$  がHである場合の阻害剤である。

【0310】

他の実施形態において、式（IIb）のTORキナーゼ阻害剤は、

【0311】

【化14】



10

【0312】

が  $-C(R^2) = CH - NH -$  であり、 $R^2$  が、置換されているアリール（例えば置換されているフェニル）である場合の阻害剤である。

【0313】

他の実施形態において、式（IIb）のTORキナーゼ阻害剤は、

【0314】

【化15】



20

【0315】

が  $-N(R^2) - CH = N -$  であり、 $R^2$  が、置換されているアリール（例えば置換されているフェニル）である場合の阻害剤である。

【0316】

他の実施形態において、式（IIb）のTORキナーゼ阻害剤は、 $R^1$  が、置換されているアリール（例えばフェニル）であり、 $R^2$  が、置換されているアリール（例えば置換されているフェニル）である場合の阻害剤である。

【0317】

他の実施形態において、式（IIb）のTORキナーゼ阻害剤は、9 - ベンジル - 9H - プリン - 2, 6 - ジカルボキサミド、9 - [2, 3 - ビス[(ベンゾイルオキシ)メチル]シクロブチル] - 2 - メチル - 9H - プリン - 6 - カルボキサミド、9 - ベンジル - 2 - メチル - 9H - プリン - 6 - カルボキサミド、9 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - メチル - 9H - プリン - 6 - カルボキサミド、9 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - (トリフルオロメチル) - 9H - プリン - 6 - カルボキサミド、9 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - (プロプ - 1 - エニル) - 9H - プリン - 6 - カルボキサミド、9 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - フェニル - 9H - プリン - 6 - カルボキサミド、9 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 2 - メチル - 9H - プリン - 6 - カルボキサミド、9 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 2 - (トリフルオロメチル) - 9H - プリン - 6 - カルボキサミド、9 - フェニルメチル - 9H - プリン - 2, 6 - ジカルボキサミド、2 - メチル - 9 - フェニルメチル - 9H - プリン - 6 - カルボキサミド、または2 - メチル - 9 - D - リボフラノシル - 9H - プリン - 6 - カルボキサミドを包含していない。

30

40

【0318】

他の実施形態において、式（IIb）のTORキナーゼ阻害剤は、

【0319】

【化16】



【0320】

が  $-N(R^2) - CH = N -$  であるときに、 $R^2$  が、置換されているシクロブチルである場合の化合物を包含していない。

50

【 0 3 2 1 】

他の実施形態において、式 ( I I b ) の T O R キナーゼ阻害剤は、

【 0 3 2 2 】

【 化 1 7 】



【 0 3 2 3 】

が - N ( R <sup>2</sup> ) - C H = N - であるときに、R <sup>2</sup> が、置換されているフラノシドである場合の化合物を包含していない。

【 0 3 2 4 】

10

他の実施形態において、式 ( I I b ) の T O R キナーゼ阻害剤は、

【 0 3 2 5 】

【 化 1 8 】



【 0 3 2 6 】

が - C ( R <sup>2</sup> ) = C H - N H - であるときに、R <sup>2</sup> が、置換されているピリミジン場合の化合物を包含していない。

【 0 3 2 7 】

他の実施形態において、式 ( I I b ) の T O R キナーゼ阻害剤は、

20

【 0 3 2 8 】

【 化 1 9 】



【 0 3 2 9 】

が - N ( R <sup>2</sup> ) - C H = N - であるときに、R <sup>2</sup> が、置換されているオキセタンである場合の化合物を包含していない。

【 0 3 3 0 】

他の実施形態において、式 ( I I b ) の T O R キナーゼ阻害剤は、

【 0 3 3 1 】

30

【 化 2 0 】



【 0 3 3 2 】

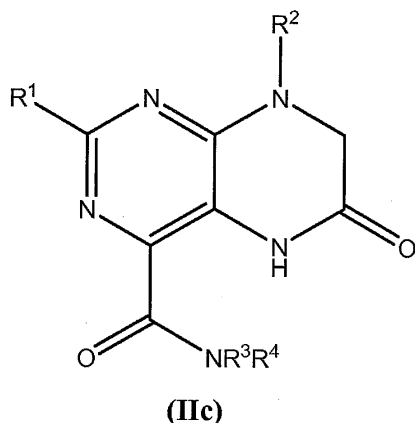
が - N ( R <sup>2</sup> ) - C H = N - であるときに、R <sup>2</sup> が、置換されているシクロペンチルまたはヘテロシクロペンチルである場合の化合物を包含していない。

【 0 3 3 3 】

一実施形態において、T O R キナーゼ阻害剤は、以下の式 ( I I c ) :

【 0 3 3 4 】

## 【化 2 1】



10

## 【0335】

を有している化合物ならびにその薬学的に受容可能な塩、包接体、溶媒和物、立体異性体、互変異性体、およびプロドラッグを包含している。ここで、

$R^1$  が、置換されているか、もしくは非置換の  $C_{1-8}$  アルキル、置換されているか、もしくは非置換のアリール、置換されているか、もしくは非置換のヘテロアリール、置換されているか、もしくは非置換のシクロアルキル、または置換されているか、もしくは非置換のヘテロシクリルアルキルであり；

20

$R^2$  が、置換されているか、もしくは非置換の  $C_{1-8}$  アルキル、置換されているか、もしくは非置換のアリール、置換されているか、もしくは非置換のヘテロアリール、置換されているか、もしくは非置換のシクロアルキル、または置換されているか、もしくは非置換のヘテロシクリルアルキルであり；

$R^3$  および  $R^4$  が独立して、Hまたは  $C_{1-8}$  アルキルである。

## 【0336】

一実施形態において、式 (IIc) の TOR キナーゼ阻害剤は、 $R^1$  が、置換されているアリール（例えば置換されているフェニル）である場合の阻害剤である。

## 【0337】

他の実施形態において、式 (IIc) の TOR キナーゼ阻害剤は、 $R^1$  が、置換されているか、または非置換のヘテロアリール（例えば、置換されているか、もしくは非置換のピリジン、置換されているか、もしくは非置換のインドール、または置換されているか、もしくは非置換のキノリン）である場合の阻害剤である。

30

## 【0338】

他の実施形態において、式 (IIc) の TOR キナーゼ阻害剤は、 $R^1$  が、置換されているか、または非置換のシクロアルキル（例えば、置換されているか、または非置換のシクロペンチル）である場合の阻害剤である。

## 【0339】

他の実施形態において、式 (IIc) の TOR キナーゼ阻害剤は、 $R^2$  が、置換されている  $C_{1-8}$  アルキル（例えば  $-CH_2C_6H_5$ ）である場合の阻害剤である。

40

## 【0340】

他の実施形態において、式 (IIc) の TOR キナーゼ阻害剤は、 $R^2$  が、非置換の  $C_{1-8}$  アルキル（例えば非置換のメチル）である場合の阻害剤である。

## 【0341】

他の実施形態において、式 (IIc) の TOR キナーゼ阻害剤は、 $R^2$  が、置換されているか、または非置換のアリール（例えば、置換されているか、または非置換のフェニル）である場合の阻害剤である。

## 【0342】

他の実施形態において、式 (IIc) の TOR キナーゼ阻害剤は、 $R^2$  が、置換されているアリール（例えば、ハロ、ハロアルキル、またはアルコキシによって置換されている

50

フェニル)である場合の阻害剤である。

【0343】

他の実施形態において、式(IIc)のTORキナーゼ阻害剤は、 $R^2$ が、置換されているか、または非置換のシクロアルキル(例えば、)置換されているか、もしくは非置換のシクロヘキシル、または置換されているか、もしくは非置換のシクロヘプチルである場合の阻害剤である。

【0344】

他の実施形態において、式(IIc)のTORキナーゼ阻害剤は、 $R^2$ が、置換されているヘテロシクリルアルキル(例えば置換されているピペリジン)である場合の阻害剤である。

10

【0345】

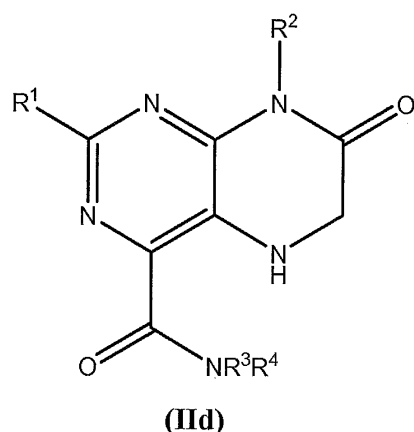
他の実施形態において、式(IIc)のTORキナーゼ阻害剤は、 $R^3$ および $R^4$ がHである場合の阻害剤である。

【0346】

一実施形態において、TORキナーゼ阻害剤は、以下の式(II d)：

【0347】

【化22】



20

【0348】

を有している化合物ならびにその薬学的に受容可能な塩、包接体、溶媒和物、立体異性体、互変異性体、およびプロドラッグを包含している。ここで、

30

$R^1$ は、置換されているか、もしくは非置換の $C_{1-8}$ アルキル、置換されているか、もしくは非置換のアリール、置換されているか、もしくは非置換のヘテロアリール、置換されているか、もしくは非置換のシクロアルキル、または置換されているか、もしくは非置換のヘテロシクリルアルキルであり；

$R^2$ は、置換されているか、もしくは非置換の $C_{1-8}$ アルキル、置換されているか、もしくは非置換のアリール、置換されているか、もしくは非置換のヘテロアリール、置換されているか、もしくは非置換のシクロアルキル、または置換されているか、もしくは非置換のヘテロシクリルアルキルであり；

40

$R^3$ および $R^4$ は独立して、Hまたは $C_{1-8}$ アルキルである。

【0349】

一実施形態において、式(IIc)のTORキナーゼ阻害剤は、 $R^1$ が、置換されているアリール(例えば置換されているフェニル)である場合の阻害剤である。

【0350】

他の実施形態において、式(IIc)のTORキナーゼ阻害剤は、 $R^1$ が、置換されているか、または非置換のヘテロアリール(例えば、置換されているか、もしくは非置換のピリジン、置換されているか、もしくは非置換のインドール、または置換されているか、もしくは非置換のキノリン)である場合の阻害剤である。

【0351】

50

他の実施形態において、式 ( I I c ) の T O R キナーゼ阻害剤は、 $R^1$  が、置換されているか、または非置換のシクロアルキル (例えば、置換されているか、もしくは非置換のシクロペンチル) である場合の阻害剤である。

【 0 3 5 2 】

他の実施形態において、式 ( I I c ) の T O R キナーゼ阻害剤は、 $R^2$  が、置換されている  $C_{1-8}$  アルキル (例えば -  $CH_2C_6H_5$ ) である場合の阻害剤である。

【 0 3 5 3 】

他の実施形態において、式 ( I I c ) の T O R キナーゼ阻害剤は、 $R^2$  が、非置換の  $C_{1-8}$  アルキル (例えば非置換のメチル) である場合の阻害剤である。

【 0 3 5 4 】

他の実施形態において、式 ( I I c ) の T O R キナーゼ阻害剤は、 $R^2$  が、置換されているか、または非置換のアリール (例えば、置換されているか、または非置換のフェニル) である場合の阻害剤である。

【 0 3 5 5 】

他の実施形態において、式 ( I I c ) の T O R キナーゼ阻害剤は、 $R^2$  が、置換されているアリール (例えば、ハロ、ハロアルキル、またはアルコキシによって置換されているフェニル) である場合の阻害剤である。

【 0 3 5 6 】

他の実施形態において、式 ( I I c ) の T O R キナーゼ阻害剤は、 $R^2$  が、置換されているか、または非置換のシクロアルキル (例えば、置換されているか、もしくは非置換のシクロヘキシル、または置換されているか、もしくは非置換のシクロヘプチル) である場合の阻害剤である。

【 0 3 5 7 】

他の実施形態において、式 ( I I c ) の T O R キナーゼ阻害剤は、 $R^2$  が、置換されているヘテロシクリルアルキル (例えば置換されているピペリジン) である場合の阻害剤である。

【 0 3 5 8 】

他の実施形態において、式 ( I I c ) の T O R キナーゼ阻害剤は、 $R^3$  および  $R^4$  は H である場合の阻害剤である。

【 0 3 5 9 】

代表的な式 ( I I ) の T O R キナーゼ阻害剤としては、

9 - ベンジル - 8 - オキソ - 2 - (ピリジン - 3 - イル) - 8 , 9 - ジヒドロ 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド ;

N - メチル - 8 - オキソ - 9 - フェニル - 2 - (ピリジン - 3 - イル) - 8 , 9 - ジヒドロ 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド ;

8 - オキソ - 9 - フェニル - 2 - (ピリジン - 2 - イル) - 8 , 9 - ジヒドロ 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド ;

2 - (2 - クロロピリジン - 3 - イル) - 8 - オキソ - 9 - フェニル - 8 , 9 - ジヒドロ 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド ;

2 - (2 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 8 - オキソ - 9 - フェニル - 8 , 9 - ジヒドロ 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド ;

N , N - ジメチル - 8 - オキソ - 9 - フェニル - 2 - (ピリジン - 3 - イル) - 8 , 9 - ジヒドロ 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド ;

9 - メチル - 8 - オキソ - 2 - (ピリジン - 3 - イル) - 8 , 9 - ジヒドロ 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド ;

2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 9 - (2 - メトキシフェニル) - 8 - オキソ - 8 , 9 - ジヒドロ 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド ;

2 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 8 - オキソ - 9 - O - トリル - 8 , 9 - ジヒドロ 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド ;

2 - (1 H - インドール - 4 - イル) - 9 - (2 - メトキシフェニル) - 8 - オキソ - 8

10

20

30

40

50

- , 9 - ジヒドロ７H - プリン - 6 - カルボキサミド ;
- 2 - ( 1 H - インドール - 6 - イル ) - 9 - ( 2 - メトキシフェニル ) - 8 - オキソ - 8 , 9 - ジヒドロ７H - プリン - 6 - カルボキサミド ;
- 2 - ( 3 - ヒドロキシフェニル ) - 9 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 8 - オキソ - 8 , 9 - ジヒドロ７H - プリン - 6 - カルボキサミド ;
- 2 - ( 2 - ヒドロキシピリジン - 4 - イル ) - 9 - ( 2 - メトキシフェニル ) - 8 - オキソ - 8 , 9 - ジヒドロ７H - プリン - 6 - カルボキサミド ;
- 9 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 - ( 3 - ヒドロキシフェニル ) - 8 - オキソ - 8 , 9 - ジヒドロ７H - プリン - 6 - カルボキサミド ;
- 9 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 2 - ( 3 - ヒドロキシフェニル ) - 8 - オキソ - 8 , 9 - ジヒドロ７H - プリン - 6 - カルボキサミド ;
- 9 - ( 2 , 6 - ジフルオロフェニル ) - 2 - ( 3 - ヒドロキシフェニル ) - 8 - オキソ - 8 , 9 - ジヒドロ７H - プリン - 6 - カルボキサミド ;
- 9 - シクロヘプチル - 8 - オキソ - 2 - ( ピリジン - 3 - イル ) - 8 , 9 - ジヒドロ７H - プリン - 6 - カルボキサミド ;
- 9 - ( 2 - メトキシフェニル ) - 8 - オキソ - 2 - ( キノリン - 5 - イル ) - 8 , 9 - ジヒドロ７H - プリン - 6 - カルボキサミド ;
- 2 - シクロペンチル - 9 - ( 2 - メトキシフェニル ) - 8 - オキソ - 8 , 9 - ジヒドロ７H - プリン - 6 - カルボキサミド ;
- 9 - ( 2 - メトキシフェニル ) - 8 - オキソ - 2 - ( 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 8 , 9 - ジヒドロ７H - プリン - 6 - カルボキサミド ;
- 9 - ( 2 - メトキシフェニル ) - 2 - ( 6 - メトキシピリジン - 3 - イル ) - 8 - オキソ - 8 , 9 - ジヒドロ７H - プリン - 6 - カルボキサミド ;
- 2 - ( 3 - ヒドロキシフェニル ) - 8 - オキソ - 9 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 8 , 9 - ジヒドロ７H - プリン - 6 - カルボキサミド ;
- 9 - ベンジル - 2 - ( 3 - ヒドロキシフェニル ) - 8 - オキソ - 8 , 9 - ジヒドロ７H - プリン - 6 - カルボキサミド ;
- 2 - ( 3 - ヒドロキシフェニル ) - 8 - オキソ - 9 - ( 2 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ) - 8 , 9 - ジヒドロ７H - プリン - 6 - カルボキサミド ;
- 9 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 2 - ( 3 - ヒドロキシフェニル ) - 8 - オキソ - 8 , 9 - ジヒドロ７H - プリン - 6 - カルボキサミド ;
- 9 - ( 2 - メトキシフェニル ) - 2 - ( 3 - ニトロフェニル ) - 8 - オキソ - 8 , 9 - ジヒドロ７H - プリン - 6 - カルボキサミド ;
- 2 - ( 3 - シアノフェニル ) - 8 - オキソ - 9 - フェニル - 8 , 9 - ジヒドロ７H - プリン - 6 - カルボキサミド ;
- 9 - ( 3 - フルオロフェニル ) - 2 - ( 3 - ヒドロキシフェニル ) - 8 - オキソ - 8 , 9 - ジヒドロ７H - プリン - 6 - カルボキサミド ;
- 9 - ( 2 - メトキシフェニル ) - 8 - オキソ - 2 - ( 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 8 , 9 - ジヒドロ７H - プリン - 6 - カルボキサミド ;
- 2 - ( 5 - フルオロピリジン - 3 - イル ) - 9 - ( 2 - メトキシフェニル ) - 8 - オキソ - 8 , 9 - ジヒドロ７H - プリン - 6 - カルボキサミド ;
- 2 - ( 1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル ) - 9 - ( 2 - メトキシフェニル ) - 8 - オキソ - 8 , 9 - ジヒドロ７H - プリン - 6 - カルボキサミド ;
- ベンジル 4 - ( 6 - カルバモイル - 8 - オキソ - 2 - ( ピリジン - 3 - イル ) - 7 H - プリン - 9 ( 8 H ) - イル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ;
- 9 - シクロヘキシル - 2 - ( 3 - ヒドロキシフェニル ) - 8 - オキソ - 8 , 9 - ジヒドロ７H - プリン - 6 - カルボキサミド ;
- 9 - ( 2 - メトキシフェニル ) - 8 - オキソ - 2 - ( 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ) - 8 , 9 - ジヒドロ７H - プリン - 6 - カルボキサミド ;
- 9 - フェニル - 2 - ( ピリジン - 3 - イル ) - 9 H - プリン - 6 - カルボキサミド ;

- 6 - オキソ - 8 - フェニル - 2 - (ピリジン - 3 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロプテリジン - 4 - カルボキサミド ;
- 6 - オキソ - 8 - フェニル - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロプテリジン - 4 - カルボキサミド ;
- 2 - (3 - アミノフェニル) - 9 - (2 - メトキシフェニル) - 8 - オキソ - 8 , 9 - ジヒドロ 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド ;
- 2 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 9 - (2 - メトキシフェニル) - 9 H - プリン - 6 - カルボキサミド ;
- 9 - シクロペンチル - 2 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 8 - オキソ - 8 , 9 - ジヒドロ 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド ;
- 9 - tert - ブチル - 2 - (3 - ヒドロキシ - フェニル) - 8 - オキソ - 8 , 9 - ジヒド - 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド ;
- [ 2 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 9 - (2 - メトキシフェニル) - 8 - オキソ (7 - ヒドロプリン - 6 - イル) ] - N - メチルカルボキシ - アミド ;
- 2 - フェニル - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- [ 2 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 9 - (2 - メトキシフェニル) - 8 - オキソ (7 - ヒドロプリン - 6 - イル) ] - N , N - ジメチルカルボキサミド ;
- 2 - (3 - ヒドロキシフェニルアミノ) - 9 - (2 - メトキシフェニル) - 8 - オキソ - 8 , 9 - ジヒドロ 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド ;
- 2 - (4 - ヒドロキシフェニルアミノ) - 9 - (2 - メトキシフェニル) - 8 - オキソ - 8 , 9 - ジヒドロ 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド ;
- 9 - (トランス - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 2 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 8 - オキソ - 8 , 9 - ジヒドロ 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド ;
- 9 - (トランス - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 8 - オキソ - 2 - (ピリジン - 3 - イル) - 8 , 9 - ジヒドロ 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド ;
- 9 - (トランス - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 2 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 8 - オキソ - 8 , 9 - ジヒドロ 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド ;
- 9 - (トランス - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 8 - オキソ - 2 - (ピリジン - 3 - イル) - 8 , 9 - ジヒドロ 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド ;
- 2 - (3 - ヒドロキシフェニルアミノ) - 9 - (2 - メトキシフェニル) - 9 H - プリン - 6 - カルボキサミド ;
- 9 - イソプロピル - 2 - (3 - ヒドロキシ - フェニル) - 8 - オキソ - 8 , 9 - ジヒド - 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド ;
- メチル 4 - (6 - カルバモイル - 9 - (2 - メトキシフェニル) - 8 - オキソ - 8 , 9 - ジヒドロ 7 H - プリン - 2 - イル) ベンゾエート ;
- 2 - (2 - クロロ - 3 - ヒドロキシフェニル) - 9 - (2 - メトキシフェニル) - 8 - オキソ - 7 - ヒドロプリン - 6 - カルボキサミド ;
- 2 - (3 - シアノフェニル) - 9 - (2 - メトキシフェニル) - 8 - オキソ - 8 , 9 - ジヒドロ 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド ;
- 2 - (2 ヒドロキシフェニルアミノ) - 9 - (2 - メトキシフェニル) - 8 - オキソ - 8 , 9 - ジヒドロ 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド ;
- 2 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 9 - (4 - メトキシ - 2 - メチルフェニル) - 8 - オキソ - 8 , 9 - ジヒドロ 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド ;
- 2 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 8 - オキソ - 9 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 8 , 9 - ジヒドロ 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド ;
- 2 - (4 - シアノ - フェニル) - 9 - (2 - メトキシ - フェニル) - 8 - オキソ - 8 , 9 - ジヒドロ 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド ;
- 4 - [ 6 - カルバモイル - 9 - (2 - メトキシ - フェニル) - 8 - オキソ - 8 , 9 - ジヒドロ 7 H - プリン - 2 - イル ] - 安息香酸 ;
- メチル 3 - (6 - カルバモイル - 9 - (2 - メトキシフェニル) - 8 - オキソ - 8 , 9 -

- ジヒドロ７Ｈ－プリン－２－イル）ベンゾエート；  
 ３－（６－カルバモイル－９－（２－メトキシフェニル）－８－オキソ－８，９－ジヒドロ  
 ７Ｈ－プリン－２－イル）安息香酸；  
 ２－（３－ヒドロキシフェニル）－９－（２－イソプロピルフェニル）－８－オキソ－８  
 ，９－ジヒドロ７Ｈ－プリン－６－カルボキサミド；  
 ２－（１Ｈ－インダゾール－６－イル）－９－（２－メトキシフェニル）－８－オキソ－  
 ７－ヒドロプリン－６－カルボキサミド；  
 ２－（４－カルバモイルフェニル）－９－（２－メトキシフェニル）－８－オキソ－８，  
 ９－ジヒドロ７Ｈ－プリン－６－カルボキサミド；  
 ９－（２－エチルフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－８－オキソ－８，９－ 10  
 ジヒドロ７Ｈ－プリン－６－カルボキサミド；  
 ９－（２，５－ジクロロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－８－オキソ－７  
 －ヒドロプリン－６－カルボキサミド；  
 ２－（３－カルバモイルフェニル）－９－（２－メトキシフェニル）－８－オキソ－８，  
 ９－ジヒドロ７Ｈ－プリン－６－カルボキサミド；  
 ９－（２，６－ジクロロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－８－オキソ－７  
 －ヒドロプリン－６－カルボキサミド；  
 ２－（２ヒドロキシフェニル）－９－（２－メトキシフェニル）プリン－６－カルボキサ  
 ミド；  
 ２－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－９－（２－メトキシフェニル）－８－オキソ－ 20  
 ７－ヒドロプリン－６－カルボキサミド；  
 ９－（２，３－ジクロロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－８－オキソ－７  
 －ヒドロプリン－６－カルボキサミド；  
 ２－〔４－（ヒドロキシメチル）フェニル〕－９－（２－メトキシフェニル）－８－オキ  
 ソ－７－ヒドロプリン－６－カルボキシ－アミド；  
 ２－〔３－（ヒドロキシメチル）フェニル〕－９－（２－メトキシフェニル）－８－オキ  
 ソ－７－ヒドロプリン－６－カルボキシ－アミド；  
 ９－（２－メトキシフェニル）－８－オキソ－２－（ピリジン－４－イル）－８，９－ジ  
 ヒドロ７Ｈ－プリン－６－カルボキサミド；  
 ２－（４－フルオロ－３－ヒドロキシフェニル）－９－（２－メトキシフェニル）－８－ 30  
 オキソ－７－ヒドロプリン－６－カルボキシ－アミド；  
 ２－（２－フルオロ－３－ヒドロキシフェニル）－９－（２－メトキシフェニル）－８－  
 オキソ－７－ヒドロプリン－６－カルボキシ－アミド；  
 ２－〔４－（１－ヒドロキシ－イソプロピル）フェニル〕－９－（２－メトキシフェニル）  
 －８－オキソ－７－ヒドロプリン－６－カルボキサミド；  
 ２－〔３－（１－ヒドロキシ－イソプロピル）フェニル〕－９－（２－メトキシフェニル）  
 －８－オキソ－７－ヒドロプリン－６－カルボキサミド；  
 ９－（２－メトキシフェニル）－２－（２－ニトロフェニル）－８－オキソ－７－ヒドロ  
 プリン－６－カルボキサミド；  
 ９－（２－メトキシフェニル）－２－（４－ニトロフェニル）－８－オキソ－７－ヒドロ 40  
 プリン－６－カルボキサミド；  
 ９－（２－メトキシフェニル）－２－（２－ニトロフェニル）－８－オキソ－７－ヒドロ  
 プリン－６－カルボキサミド；  
 ９－（２，４－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－８－オキソ－  
 ７－ヒドロプリン－６－カルボキサミド；  
 ９－（２－メトキシフェニル）－２－〔３－〔（メチルスルホニル）アミノ〕フェニル〕  
 －８－オキソ－７－ヒドロプリン－６－カルボキサミド；  
 ９－（４－クロロ－２－フルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－８－オ  
 キソ－７－ヒドロプリン－６－カルボキサミド；  
 ９－（２－クロロフェニル）－８－オキソ－２－（３－ピリジル）－７－ヒドロプリン－ 50



- 6 - カルボキサミド ;
- 8 - オキソ - 2 - ( 3 - ピリジル ) - 9 - [ 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] - 7  
- ヒドロプリン - 6 - カルボキサミド ;
- 9 - ( 3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - ( 3 - ヒドロキシフェニル ) - 8 - オ  
キソ - 7 - ヒドロプリン - 6 - カルボキサミド ;
- 9 - ( 2 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチルフェニル ) - 2 - ( 3 - ヒドロキシフェニ  
ル ) - 8 - オキソ - 7 - ヒドロプリン - 6 - カルボキサミド ;
- 9 - ( 2 , 3 , 4 - トリフルオロフェニル ) - 2 - ( 3 - ヒドロキシフェニル ) - 8 - オ  
キソ - 7 - ヒドロプリン - 6 - カルボキサミド ;
- 2 - ( 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - イル ) - 9 - ( 2 - メトキシフェニル ) - 10  
8 - オキソ - 8 , 9 - ジヒドロ 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド ;
- 2 - [ 3 - ( アセチルアミノ ) フェニル ] - 9 - ( 2 - メトキシフェニル ) - 8 - オキソ  
- 7 - ヒドロプリン - 6 - カルボキサミド ;
- 2 - ( 3 - ヒドロキシフェニル ) - 8 - ( 2 - メトキシフェニル ) - 6 - オキソ - 5 , 6  
, 7 , 8 - テトラヒドロプテリジン - 4 - カルボキシ - アミド ;
- 9 - ( 2 - メトキシフェニル ) - 8 - オキソ - 2 - ピラゾール - 4 - イル - 7 - ヒドロプ  
リン - 6 - カルボキサミド ;
- 9 - ( 2 - メトキシフェニル ) - 8 - オキソ - 2 - ピラゾ 1 , 3 - イル - 7 - ヒドロプリ  
ン - 6 - カルボキサミド ;
- 9 - ( 4 - アミノシクロヘキシル ) - 2 - ( 3 - ヒドロキシフェニル ) - 8 - オキソ - 7 20  
- ヒドロプリン - 6 - カルボキサミド ;
- 2 - [ 3 - ( ジフルオロメチル ) フェニル ] - 9 - ( 2 - メトキシフェニル ) - 8 - オキ  
ソ - 7 - ヒドロプリン - 6 - カルボキシ - アミド ;
- 2 - [ 5 - ( ジフルオロメチル ) - 2 - フルオロフェニル ] - 9 - ( 2 - メトキシフェニ  
ル ) - 8 - オキソ - 7 - ヒドロプリン - 6 - カルボキサミド ;
- 2 - ( 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 4 - イル ) - 9 - ( 2 - メトキシフェニル ) -  
8 - オキソ - 8 , 9 - ジヒドロ 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド ;
- 2 - ( 6 - ヒドロキシピリジン - 3 - イル ) - 8 - オキソ - 9 - ( 2 - ( トリフルオロメ  
チル ) フェニル ) - 8 , 9 - ジヒドロ 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド ;
- 2 - ( 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - イル ) - 9 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 30  
8 - オキソ - 8 , 9 - ジヒドロ 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド ;
- 2 - ベンズイミダゾール - 6 - イル - 8 - オキソ - 9 - [ 2 - ( トリフルオロメチル ) フ  
ェニル ] - 7 - ヒドロプリン - 6 - カルボキサミド ;
- 2 - ( 5 - クロロピリジン - 3 - イル ) - 8 - オキソ - 9 - ( 2 - ( トリフルオロメチル  
 ) フェニル ) - 8 , 9 - ジヒドロ 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド ;
- トランス - 4 - ( 6 - カルバモイル - 9 - ( 2 - メトキシフェニル ) - 8 - オキソ - 8 ,  
9 - ジヒドロ 7 H - プリン - 2 - イルアミノ ) シクロヘキシルのカルバミン酸塩 ;
- ( R ) - 9 - ( 2 - メトキシフェニル ) - 8 - オキソ - 2 - ( ピロロリジン - 3 - イルア  
ミノ ) - 8 , 9 - ジヒドロ 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド ;
- ( S ) - 9 - ( 2 - メトキシフェニル ) - 8 - オキソ - 2 - ( ピロロリジン - 3 - イルア 40  
ミノ ) - 8 , 9 - ジヒドロ 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド ;
- ( シス ) - 4 - ( 6 - カルバモイル - 9 - ( 2 - メトキシフェニル ) - 8 - オキソ - 8 ,  
9 - ジヒドロ 7 H - プリン - 2 - イルアミノ ) シクロヘキシルのカルバミン酸塩 ;
- 2 - ( トランス - 4 - ヒドロキシシクロヘキシルアミノ ) - 9 - ( 2 - メトキシフェニル  
 ) - 8 - オキソ - 8 , 9 - ジヒドロ 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド ;
- 2 - ( 4 - クロロピリジン - 3 - イル ) - 8 - オキソ - 9 - ( 2 - ( トリフルオロメチル  
 ) フェニル ) - 8 , 9 - ジヒドロ 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド ;
- 2 - ( シス - 4 - ヒドロキシシクロヘキシルアミノ ) - 9 - ( 2 - メトキシフェニル ) -  
8 - オキソ - 8 , 9 - ジヒドロ 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド ;
- 2 - ( 4 - ( ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) メチル ) フェニルアミノ ) - 9 - ( 2 - 50

メトキシフェニル) - 8 - オキソ - 8 , 9 - ジヒドロ 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド ;

2 - ( 4 - ヒドロキシピリジン - 3 - イル ) - 8 - オキソ - 9 - ( 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 8 , 9 - ジヒドロ 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド ;

( R ) - 9 - ( 2 - メトキシフェニル ) - 8 - オキソ - 2 - ( ピロリジン - 2 - イルメチルアミノ ) - 8 , 9 - ジヒドロ 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド ;

( S ) - 9 - ( 2 - メトキシフェニル ) - 8 - オキソ - 2 - ( ピロリジン - 2 - イルメチルアミノ ) - 8 , 9 - ジヒドロ 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド ;

2 - ( 4 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) フェニル ) - 9 - ( 2 - メトキシフェニル ) - 8 - オキソ - 7 - ヒドロプリン - 6 - カルボキサミド ;

2 - ( 2 ヒドロキシエチルアミノ ) - 9 - ( 2 - メトキシフェニル ) - 8 - オキソ - 8 , 9 - ジヒドロ 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド ;

9 - ( 2 - メトキシフェニル ) - 8 - オキソ - 2 - ( 2 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - イル ) - 8 , 9 - ジヒドロ 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド ;

2 - ( 3 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) フェニル ) - 9 - ( 2 - メトキシフェニル ) - 8 - オキソ - 7 - ヒドロプリン - 6 - カルボキサミド ;

9 - ( ビフェニル - 2 - イル ) - 2 - ( 3 - ヒドロキシフェニル ) - 8 - オキソ - 8 , 9 - ジヒドロ 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド ;

2 - ( 4 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) フェニル ) - 9 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 8 - オキソ - 7 - ヒドロプリン - 6 - カルボキサミド ;

2 - ( 4 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) フェニル ) - 9 - ( 2 - イソプロピルフェニル ) - 8 - オキソ - 8 , 9 - ジヒドロ 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド ;

9 - ( 2 - メトキシフェニル ) - 2 - ( 2 - メチル - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - イル ) - 8 - オキソ - 8 , 9 - ジヒドロ 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド ;

2 - ( 3 - ( ヒドロキシメチル ) フェニルアミノ ) - 9 - ( 2 - メトキシフェニル ) - 8 - オキソ - 8 , 9 - ジヒドロ 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド ;

2 - ( 2 - ( ヒドロキシメチル ) フェニルアミノ ) - 9 - ( 2 - メトキシフェニル ) - 8 - オキソ - 8 , 9 - ジヒドロ 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド ;

9 - ( 2 - tert - ブチルフェニル ) - 2 - ( 3 - ヒドロキシフェニル ) - 8 - オキソ - 8 , 9 - ジヒドロ 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド ;

2 - ( 3 - ヒドロキシフェニル ) - 8 - オキソ - 9 - ( 2 - フェノキシフェニル ) - 8 , 9 - ジヒドロ 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド ;

2 - ( 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - イル ) - 9 - ( 2 - イソプロピルフェニル ) - 8 - オキソ - 8 , 9 - ジヒドロ 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド ;

2 - ( 1 H - インダゾール - 4 - イル ) - 9 - ( 2 - メトキシフェニル ) - 8 - オキソ - 8 , 9 - ジヒドロ 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド ;

2 - ( 2 ヒドロキシピリジン - 3 - イル ) - 8 - オキソ - 9 - ( 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 8 , 9 - ジヒドロ 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド ;

2 - ( 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 6 - イル ) - 9 - ( 2 - メトキシフェニル ) - 8 - オキソ - 8 , 9 - ジヒドロ 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド ;

2 - ( 4 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) フェニル ) - 9 - ( 2 - イソプロピルフェニル ) - 8 - オキソ - 8 , 9 - ジヒドロ 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド ;

9 - ( 2 - シクロヘキシルフェニル ) - 2 - ( 3 - ヒドロキシフェニル ) - 8 - オキソ - 8 , 9 - ジヒドロ 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド ;

2 - ( 4 - ( 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) フェニル ) - 9 - ( 2 - イソプロピルフェニル ) - 8 - オキソ - 8 , 9 - ジヒドロ 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド ;

2 - ( 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 1 - イル ) - 9 - ( 2 - メトキシフェニル ) - 8 - オキソ - 8 , 9 - ジヒドロ 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド ;

2 - ( 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 6 - イル ) - 9 - ( 2 - イソプロピルフェニル ) - 8 - オキソ - 8 , 9 - ジヒドロ 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド ;

10

20

30

40

50

- エニル) - 8 - オキソ - 8 , 9 - ジヒドロ 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド ;  
 9 - ( 2 - イソプロピルフェニル ) - 8 - オキソ - 2 - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピ  
 リジン - 5 - イル ) - 8 , 9 - ジヒドロ 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド ;  
 2 - ( 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 6 - イル ) - 8 - オキソ - 9 - ( 2 - (   
 トリフルオロメチル ) フェニル ) - 8 , 9 - ジヒドロ 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド  
 ;  
 9 - ( 2 - メトキシフェニル ) - 2 - ( 2 - ( メチルチオ ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダ  
 ゴール - 5 - イル ) - 8 - オキソ - 8 , 9 - ジヒドロ 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド  
 ;  
 2 - ( 1 H - インドール - 5 - イル ) - 9 - ( 2 - イソプロピルフェニル ) - 8 - オキソ 10  
 - 8 , 9 - ジヒドロ 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド ;  
 9 - ( シクロヘキシルメチル ) - 2 - ( 3 - ヒドロキシフェニル ) - 8 - オキソ - 8 , 9  
 - ジヒドロ 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド ;  
 9 - ( 2 , 3 - ジヒドロ 1 H - インデン - 1 - イル ) - 2 - ( 3 - ヒドロキシフェニル )  
 - 8 - オキソ - 8 , 9 - ジヒドロ 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド ;  
 2 - ( 3 - ヒドロキシフェニル ) - 9 - イソブチル - 8 - オキソ - 8 , 9 - ジヒドロ 7 H  
 - プリン - 6 - カルボキサミド ;  
 9 - ( トランス - 4 - メトキシシクロヘキシル ) - 2 - ( 3 - ヒドロキシフェニル ) - 8  
 - オキソ - 8 , 9 - ジヒドロ 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド ;  
 9 - ( シス - 4 - メトキシシクロヘキシル ) - 2 - ( 3 - ヒドロキシフェニル ) - 8 - オ 20  
 キソ - 8 , 9 - ジヒドロ 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド ;  
 2 - ( 3 - ヒドロキシフェニル ) - 8 - オキソ - 9 - ( 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナ  
 フタレン - 1 - イル ) - 8 , 9 - ジヒドロ 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド ;  
 2 - ( 4 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) フェニル ) - 9 - シクロヘキ  
 シル - 8 - オキソ - 8 , 9 - ジヒドロ 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド ;  
 2 - ( 3 - ヒドロキシフェニル ) - 9 - ( 1 H - インドール - 4 - イル ) - 8 - オキソ -  
 8 , 9 - ジヒドロ 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド ;  
 9 - ( 2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル ) - 2 - ( 3 - ヒドロキシフェニル ) - 8 -  
 オキソ - 8 , 9 - ジヒドロ 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド ;  
 9 - ( 2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル ) - 2 - ( 3 - ヒドロキシフェニル ) - 8 - 30  
 オキソ - 8 , 9 - ジヒドロ 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド ;  
 9 - シクロヘキシル - 2 - ( 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 6 - イル ) - 8 -  
 オキソ - 8 , 9 - ジヒドロ 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド ;  
 2 - ( 3 - ヒドロキシフェニル ) - 8 - オキソ - 9 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4  
 - イル ) - 8 , 9 - ジヒドロ 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド ;  
 2 - ( 3 - ヒドロキシフェニル ) - 8 - オキソ - 9 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン -  
 4 - イル ) メチル ) - 8 , 9 - ジヒドロ 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド ;  
 9 - ( 2 - シクロペンチルフェニル ) - 2 - ( 3 - ヒドロキシフェニル ) - 8 - オキソ -  
 8 , 9 - ジヒドロ 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド ;  
 2 - ( 3 - ヒドロキシフェニル ) - 8 - オキソ - 9 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 8 , 9 40  
 - ジヒドロ 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド ;  
 9 - ( 2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - ( 3 - ヒドロキシフェニル ) - 8 -  
 オキソ - 8 , 9 - ジヒドロ 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド ;  
 2 - ( 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - イル ) - 9 - シクロヘキシル - 8 - オキソ  
 - 8 , 9 - ジヒドロ 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド ;  
 2 - ベンズイミダゾール - 6 - イル - 9 - ( トランス - 4 - メトキシシクロヘキシル ) -  
 8 - オキソ - 7 - ヒドロプリン - 6 - カルボキサミド ;  
 2 - ( 4 - ( アミノメチル ) フェニル ) - 9 - ( 2 - メトキシフェニル ) - 8 - オキソ -  
 8 , 9 - ジヒドロ 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド ;  
 2 - ( 3 - ヒドロキシフェニル ) - 9 - ( シス - 4 - ( メトキシメチル ) シクロヘキシル 50

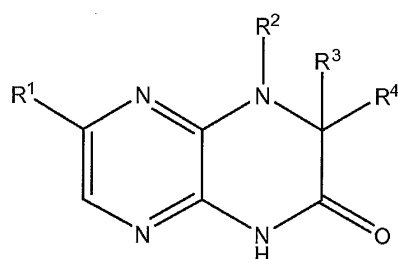
) - 8 - オキソ - 8 , 9 - ジヒドロ 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド ;  
 9 - ( トランス - 4 - アミノシクロヘキシル ) - 2 - ( 3 - ヒドロキシフェニル ) - 8 -  
 オキソ - 8 , 9 - ジヒドロ 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド ;  
 2 - ( 3 - ヒドロキシフェニル ) - 9 - ( 2 - イソプロチルフェニル ) - 8 - オキソ - 8 ,  
 9 - ジヒドロ 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド ;  
 ( R ) - 2 - ( 3 - ヒドロキシフェニル ) - 8 - オキソ - 9 - ( テトラヒドロフラン - 3  
 - イル ) - 8 , 9 - ジヒドロ 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド ;  
 ( S ) - 2 - ( 3 - ヒドロキシフェニル ) - 8 - オキソ - 9 - ( テトラヒドロフラン - 3  
 - イル ) - 8 , 9 - ジヒドロ 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド ;  
 2 - ( 3 - ( アミノメチル ) フェニル ) - 9 - ( 2 - メトキシフェニル ) - 8 - オキソ -  
 8 , 9 - ジヒドロ 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド ;  
 2 - ( 4 - ( 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル ) フェニル ) - 9 - ( 2 - イソ  
 プロピルフェニル ) - 8 - オキソ - 8 , 9 - ジヒドロ 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド  
 ;  
 2 - ( 4 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) フェニル ) - 9 - ( シス - 4  
 - メトキシシクロヘキシル ) - 8 - オキソ - 8 , 9 - ジヒドロ 7 H - プリン - 6 - カルボ  
 キサミド ;  
 2 - ( 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - イル ) - 9 - ( シス - 4 - メトキシシクロ  
 ヘキシル ) - 8 - オキソ - 8 , 9 - ジヒドロ 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド ;  
 2 - ( 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 6 - イル ) - 9 - ( シス - 4 - メトキシ  
 シクロヘキシル ) - 8 - オキソ - 8 , 9 - ジヒドロ 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド ;  
 2 - ( 3 - ヒドロキシフェニル ) - 9 - ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ( メトキシメチル ) シク  
 ロヘキシル ) - 8 - オキソ - 8 , 9 - ジヒドロ 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド ; およ  
 び  
 9 - ( 2 - イソプロピルフェニル ) - 2 - ( 4 - ( 5 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリ  
 アゾール - 3 - イル ) フェニル ) - 8 - オキソ - 8 , 9 - ジヒドロ 7 H - プリン - 6 - カ  
 ルボキサミド、ならびにその薬学的に受容可能な塩、包接体、溶媒和物、立体異性体、互  
 変異性体、およびプロドラッグが挙げられる。

【 0 3 6 0 】

一実施形態において、TORキナーゼ阻害剤は、以下の式 ( I I I ) :

【 0 3 6 1 】

【 化 2 3 】



(III)

【 0 3 6 2 】

を有している化合物ならびにその薬学的に受容可能な塩、包接体、溶媒和物、立体異性体、互変異性体、およびプロドラッグを包含している。ここで、

R<sup>1</sup> は、置換されているか、もしくは非置換の C<sub>1</sub> - 8 アルキル、置換されているか、もしくは非置換のアリール、置換されているか、もしくは非置換のシクロアルキル、置換されているか、もしくは非置換のヘテロシクリル、または置換されているか、もしくは非置換のヘテロシクリルアルキルであり；

R<sup>2</sup> は、H、置換されているか、もしくは非置換の C<sub>1</sub> - 8 アルキル、置換されているか、もしくは非置換のシクロアルキル、置換されているか、もしくは非置換のヘテロシク

10

20

30

40

50

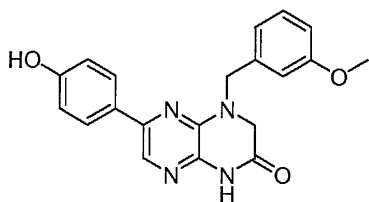
リル、置換されているか、もしくは非置換のヘテロシクリルアルキル、置換されているか、もしくは非置換のアラルキル、または置換されているか、もしくは非置換のシクロアルキルアルキルであり；

$R^3$  および  $R^4$  は互いに独立して、H、置換されているか、もしくは非置換の  $C_{1-8}$  アルキル、置換されているか、もしくは非置換のアリール、置換されているか、もしくは非置換のシクロアルキル、置換されているか、もしくは非置換のヘテロシクリル、置換されているか、もしくは非置換のヘテロシクリルアルキル、置換されているか、もしくは非置換のアラルキル、置換されているか、もしくは非置換のシクロアルキルアルキルであるか、または  $R^3$  および  $R^4$  はそれらと結合している原子とともに、置換されているか、もしくは非置換のシクロアルキル、または置換されているか、もしくは非置換のヘテロシクリルを形成しているか；

または  $R^2$  と、 $R^3$  および  $R^4$  の一方とは、それらと結合している原子とともに、置換されているか、または非置換のヘテロシクリルを形成している。ここで、ある実施形態において、TORキナーゼ阻害剤は、以下に示される化合物：

【0363】

【化24】

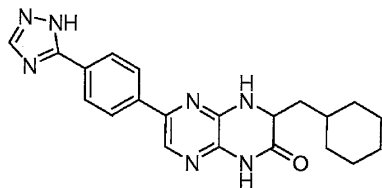


【0364】

6-(4-ヒドロキシフェニル)-4-(3-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；

【0365】

【化25】

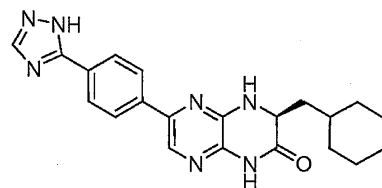


【0366】

6-(4-(1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)フェニル)-3-(シクロヘキシルメチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；または

【0367】

【化26】



【0368】

(R)-6-(4-(1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)フェニル)-3-(シクロヘキシルメチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンを包含していない。

【0369】

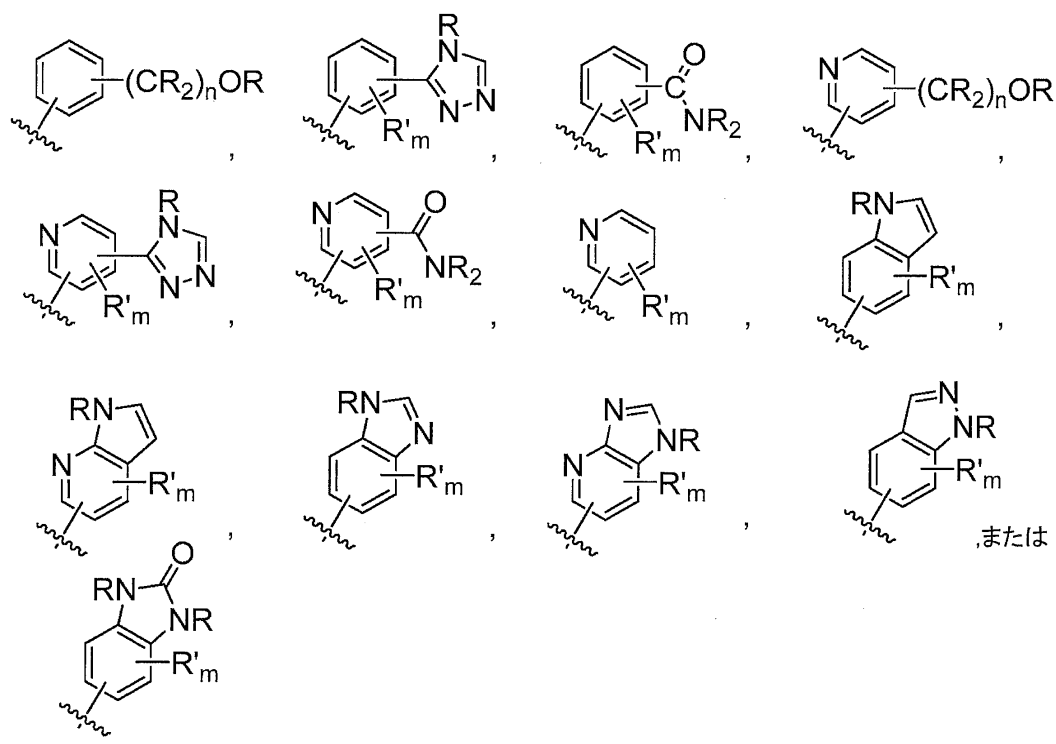
式(III)の化合物のいくつかの実施形態において、 $R^1$ は、置換されているか、もしくは非置換のアリール、または置換されているか、もしくは非置換のヘテロアリールである。一実施形態において、 $R^1$ は、それぞれ必要に応じて置換されている、フェニル、ピリジル、ピリミジル、ベンズイミダゾリル、インドリル、インダゾリル、1H-ピロロ[2,3-b]ピリジル、1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジル、1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2(3H)-オン、3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジル、またはピラゾリルである。いくつかの実施形態において、 $R^1$ は、置換されているか、または非置換の $C_{1-8}$ アルキル(例えばメチル)、置換されているか、または非置換のヘテロシクリル(例えば、置換されているか、または非置換のトリアゾリルまたはピラゾリル)、ハロゲン(例えばフルオリン)、アミノカルボニル、シアノ、ヒドロキシアルキル(例えばヒドロキシプロピル)およびヒドロキシからなる群から選択される1つ以上の置換基を用いて置換されているフェニルである。他の実施形態において、 $R^1$ は、置換されているか、または非置換の $C_{1-8}$ アルキル、置換されているか、または非置換のヘテロシクリル(例えば、置換されているか、または非置換のトリアゾリル)、ハロゲン、アミノカルボニル、シアノ、ヒドロキシアルキル、-ORおよび-NR<sub>2</sub>からなる群から選択される1つ以上の置換基を用いて置換されているピリジルであり、ここで、Rのそれぞれは独立して、Hまたは置換されているか、もしくは非置換の $C_{1-4}$ アルキルである。さらなる他の実施形態において、 $R^1$ は、置換されているか、または非置換の $C_{1-8}$ アルキルおよび-NR<sub>2</sub>からなる群から選択される1つ以上の置換基を用いてそれぞれ必要に応じて置換されている1H-ピロロ[2,3-b]ピリジルまたはベンズイミダゾリルであり、ここで、Rのそれぞれは独立して、Hまたは置換されているか、もしくは非置換の $C_{1-4}$ アルキルである。

## 【0370】

式(III)の化合物のいくつかの実施形態において、 $R^1$ は、

## 【0371】

## 【化27】



## 【0372】

である。ここで、それぞれ表されているRは独立して、Hまたは置換されているか、もしくは非置換の $C_{1-4}$ アルキル(例えばメチル)であり；それぞれ表されているR'は独立して、置換されているか、もしくは非置換の $C_{1-4}$ アルキル、ハロゲン(例えば、フ

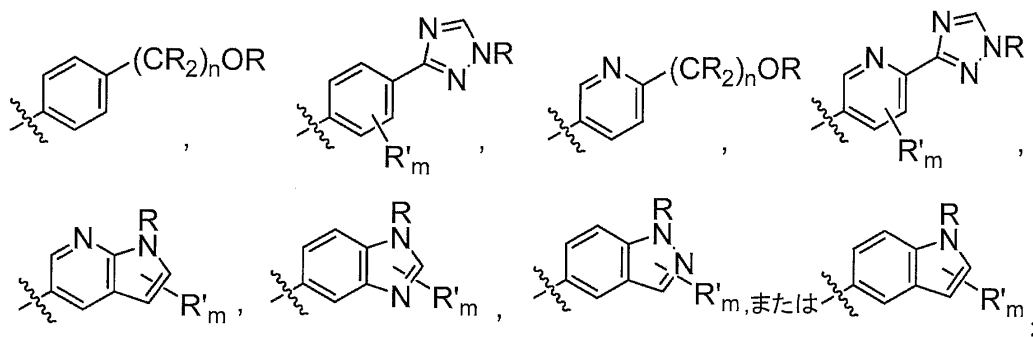
ルオリン)、シアノ、 $-OR$ 、または $-NR_2$ であり； $m$ は $0 \sim 3$ であり； $n$ は $0 \sim 3$ である。置換基 $R'$ のうちのいずれかは、縮合環系における環のいずれかの好適な任意の原子と結合し得ることが当業者によって理解される。また、 $R^1$ の連結結合（交差する波線によって示されている）は、縮合環系における環のいずれかにある任意の原子と結合し得ることが当業者によって理解される。

【0373】

式（III）の化合物のいくつかの実施形態において、 $R^1$ は、

【0374】

【化28】



10

【0375】

である。ここで、それぞれ表されている $R$ は独立して、 $H$ 、または置換されているか、または非置換の $C_{1-4}$ アルキルであり；それぞれ表されている $R'$ は独立して、置換されているか、もしくは非置換の $C_{1-4}$ アルキル、ハロゲン、シアノ、 $-OR$ または $-NR_2$ であり； $m$ は $0 \sim 3$ であり； $n$ は $0 \sim 3$ である。

【0376】

式（III）の化合物のいくつかの実施形態において、 $R^2$ は、 $H$ 、置換されているか、もしくは非置換の $C_{1-8}$ アルキル、置換されているか、もしくは非置換のシクロアルキル、置換されているか、もしくは非置換のヘテロシクリル、置換されているか、もしくは非置換の $C_{1-4}$ アルキル-ヘテロシクリル、置換されているか、もしくは非置換の $C_{1-4}$ アルキル-アリール、または置換されているか、もしくは非置換の $C_{1-4}$ アルキル-シクロアルキルである。例えば、 $R^2$ は、それぞれ必要に応じて置換されている、 $H$ 、メチル、エチル、 $n$ -プロピル、イソプロピル、 $n$ -ブチル、 $sec$ -ブチル、イソブチル、 $tert$ -ブチル、 $n$ -ペンチル、イソペンチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、 $(C_{1-4}$ アルキル)-フェニル、 $(C_{1-4}$ アルキル)-シクロプロピル、 $(C_{1-4}$ アルキル)-シクロブチル、 $(C_{1-4}$ アルキル)-シクロペンチル、 $(C_{1-4}$ アルキル)-シクロヘキシル、 $(C_{1-4}$ アルキル)-ピロリジニル、 $(C_{1-4}$ アルキル)-ピペリジル、 $(C_{1-4}$ アルキル)-ピペラジニル、 $(C_{1-4}$ アルキル)-モルホリニル、 $(C_{1-4}$ アルキル)-テトラヒドロフラニル、または $(C_{1-4}$ アルキル)-テトラヒドロピラニルである。

【0377】

他の実施形態において、 $R^2$ は、 $H$ 、 $C_{1-4}$ アルキル、 $(C_{1-4}$ アルキル)( $OR$ )、

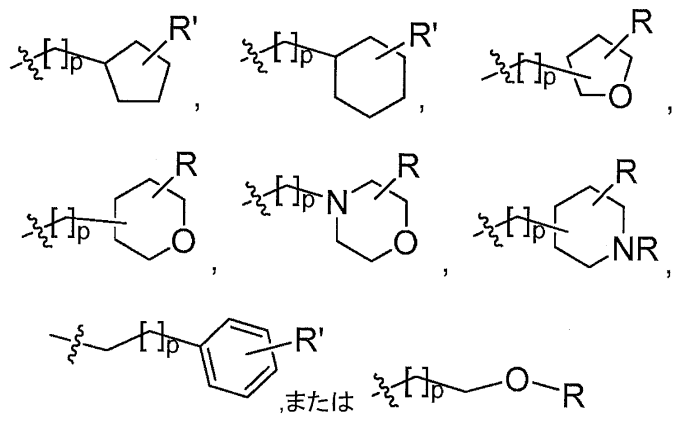
【0378】

20

30

40

## 【化 2 9】



10

## 【 0 3 7 9 】

である。ここで、それぞれ表されている R は独立して、H、または置換されているか、もしくは非置換の  $C_{1-4}$  アルキル（例えばメチル）であり、；それぞれ表されている R' は独立して、H、-OR、シアノ、または置換されているか、もしくは非置換の  $C_{1-4}$  アルキル（例えばメチル）であり；p は 0 ~ 3 である。

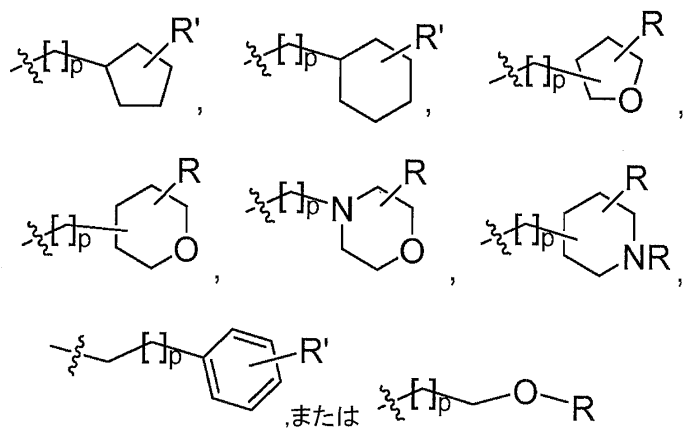
## 【 0 3 8 0 】

いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、H、 $C_{1-4}$  アルキル、( $C_{1-4}$  アルキル)(OR)、

20

## 【 0 3 8 1 】

## 【化 3 0】



30

## 【 0 3 8 2 】

である。ここで、それぞれ表されている R は独立して、H、または置換されているか、もしくは非置換の  $C_{1-2}$  アルキルであり；それぞれ表されている R' は独立して、H、-OR、シアノ、または置換されているか、もしくは非置換の  $C_{1-2}$  アルキルであり；p は 0 ~ 1 である。

40

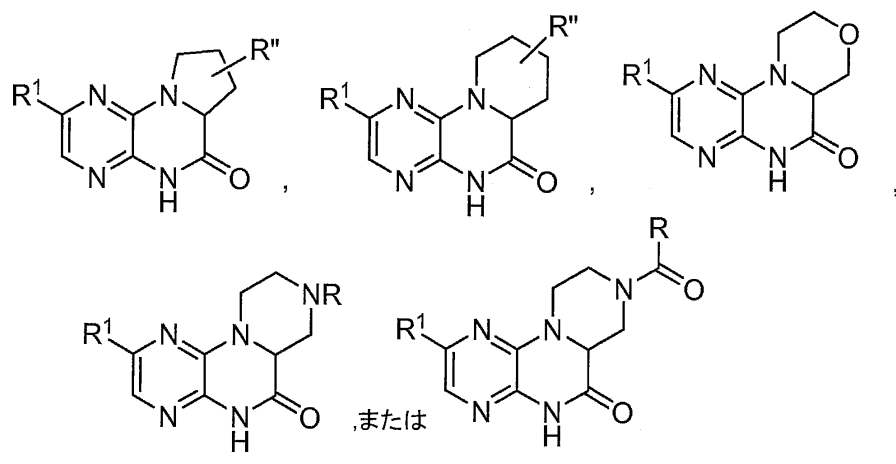
## 【 0 3 8 3 】

式 (III) の化合物のいくつかの実施形態において、 $R^2$  と  $R^3$  および  $R^4$  とが、それらと結合している原子とともに、置換されているか、または非置換のヘテロシクリルを形成している。例えば、いくつかの実施形態において、式 (III) の化合物は、

## 【 0 3 8 4 】



## 【化 3 1】



10

## 【0385】

である。ここで、それぞれ表されているRは独立して、H、または置換されているか、もしくは非置換のC<sub>1</sub> - 4 アルキルであり；R<sup>2</sup>は、H、OR、または置換されているか、もしくは非置換のC<sub>1</sub> - 4 アルキルであり；R<sup>1</sup>は本明細書における規定の通りである。

## 【0386】

式(III)の化合物のいくつかの実施形態において、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>の両方はHである。他の場合に、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>の一方はHであり、他方はH以外である。他の場合に、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>の一方はC<sub>1</sub> - 4 アルキル（例えばメチル）であり、他方はHである。他の場合に、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>の両方はC<sub>1</sub> - 4 アルキル（例えばメチル）である。

20

## 【0387】

上述されているそのようないくつかの実施形態において、R<sup>1</sup>は、置換されているか、もしくは非置換のアリール、または置換されているか、もしくは非置換のヘテロアリールである。例えば、R<sup>1</sup>は、それぞれ必要に応じて置換されている、フェニル、ピリジル、ピリミジル、ベンズイミダゾリル、インドリル、インダゾリル、1H-ピロロ[2,3-b]ピリジル、1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジル、1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2(3H)-オン、3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジル、またはピラゾリルである。いくつかの実施形態において、R<sup>1</sup>は、置換されているか、もしくは非置換のC<sub>1</sub> - 8 アルキル、置換されているか、もしくは非置換のヘテロシクリル、ハロゲン、アミノカルボニル、シアノ、ヒドロキシアルキルおよびヒドロキシからなる群から選択される1つ以上の置換基を用いて置換されているフェニルである。他の場合に、シアノ、置換されているか、もしくは非置換のC<sub>1</sub> - 8 アルキル、置換されているか、もしくは非置換のヘテロシクリル、ヒドロキシアルキル、ハロゲン、アミノカルボニル、-OR、および-NR<sub>2</sub>からなる群から選択される1つ以上の置換基を用いて置換されているR<sup>1</sup>は、ピリジルである。ここで、Rのそれぞれは独立して、H、または置換されているか、もしくは非置換のC<sub>1</sub> - 4 アルキルである。他の場合に、R<sup>1</sup>は、置換されているか、もしくは非置換のC<sub>1</sub> - 8 アルキルおよび-NR<sub>2</sub>からなる群から選択される1つ以上の置換基を用いて必要に応じて置換されている、1H-ピロロ[2,3-b]ピリジルまたはベンズイミダゾリルである。ここで、Rは独立して、H、または置換されているか、もしくは非置換のC<sub>1</sub> - 4 アルキルである。

30

40

## 【0388】

ある実施形態において、式(III)の化合物は、本明細書に示されているR<sup>1</sup>基および本明細書に示されているR<sup>2</sup>基を有している。

## 【0389】

式(III)の化合物のいくつかの実施形態において、10 μMの濃度における上記化合物は、mTOR、DNA-PKもしくはPI3K、またはこれらの組合せを少なくとも50%まで阻害する。

50

式(III)の化合物は、好適な任意のアッセイ系における上述のキナーゼの阻害剤と示され得る。

【0390】

代表的な式(III)のTORキナーゼ阻害剤としては、

6-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；

6-(4-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；

6-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-(トランス-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；

6-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-(シス-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；

6-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-4-(トランス-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；

6-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；

6-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-4-(シス-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；

6-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-4-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；

6-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-4-(シス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；

6-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-4-(シス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；

6-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-(トランス-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；

6-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-4-(トランス-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；

6-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-4-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；

6-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-(シス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；

6-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-4-(シス-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；

6-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-4-

10

20

30

40

50

( 2 - メトキシエチル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

6 - ( 6 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 4 - イソプロピル - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

6 - ( 5 - フルオロ - 2 - メチル - 4 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) フェニル ) - 4 - ( シス - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

6 - ( 5 - フルオロ - 2 - メチル - 4 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) フェニル ) - 4 - ( シス - 4 - メトキシシクロヘキシル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

6 - ( 5 - フルオロ - 2 - メチル - 4 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) フェニル ) - 4 - ( 2 - メトキシエチル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

6 - ( 6 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 4 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

6 - ( 6 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 4 - エチル - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

6 - ( 5 - フルオロ - 2 - メチル - 4 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) フェニル ) - 4 - ( トランス - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

6 - ( 5 - フルオロ - 2 - メチル - 4 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) フェニル ) - 4 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

6 - ( 5 - フルオロ - 2 - メチル - 4 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) フェニル ) - 4 - イソプロピル - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

4 - エチル - 6 - ( 5 - フルオロ - 2 - メチル - 4 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) フェニル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

6 - ( 3 - フルオロ - 2 - メチル - 4 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) フェニル ) - 4 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

6 - ( 3 - フルオロ - 2 - メチル - 4 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) フェニル ) - 4 - ( シス - 4 - メトキシシクロヘキシル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

6 - ( 3 - フルオロ - 2 - メチル - 4 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) フェニル ) - 4 - ( トランス - 4 - メトキシシクロヘキシル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

4 - ( 2 - メトキシエチル ) - 6 - ( 4 - メチル - 6 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

6 - ( 3 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル ) フェニル ) - 4 - ( 2 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) エチル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

5 - ( 8 - ( 2 - メトキシエチル ) - 6 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 - イル ) - 4 - メチルピコリナミド ;

3 - ( 6 - オキソ - 8 - ( 2 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) エチル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 - イル ) ベンズアミド ;

10

20

30

40

50

3 - ( 6 - オキソ - 8 - ( 2 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) エチル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 - イル ) ベンゾニトリル ;

5 - ( 8 - ( トランス - 4 - メトキシシクロヘキシル ) - 6 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 - イル ) - 4 - メチルピコリナミド ;  
6 - ( 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 6 - イル ) - 4 - ( 2 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) エチル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

6 - ( 1 H - インダゾール - 6 - イル ) - 4 - ( 2 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) エチル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

10

4 - ( ( 1 R , 3 S ) - 3 - メトキシシクロペンチル ) - 6 - ( 2 - メチル - 6 - ( 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

4 - ( ( 1 S , 3 R ) - 3 - メトキシシクロペンチル ) - 6 - ( 2 - メチル - 6 - ( 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

4 - ( ( 1 R , 3 R ) - 3 - メトキシシクロペンチル ) - 6 - ( 2 - メチル - 6 - ( 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

20

4 - ( ( 1 S , 3 S ) - 3 - メトキシシクロペンチル ) - 6 - ( 2 - メチル - 6 - ( 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

4 - エチル - 6 - ( 2 - メチル - 6 - ( 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

6 - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル ) - 4 - ( 2 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) エチル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

6 - ( 1 H - インドール - 6 - イル ) - 4 - ( 2 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) エチル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

30

6 - ( 1 H - インドール - 5 - イル ) - 4 - ( 2 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) エチル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

4 - ( ( ( 1 R , 3 S ) - 3 - メトキシシクロペンチル ) メチル ) - 6 - ( 2 - メチル - 6 - ( 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

4 - ( ( ( 1 S , 3 R ) - 3 - メトキシシクロペンチル ) メチル ) - 6 - ( 2 - メチル - 6 - ( 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

40

6 - ( 3 - フルオロ - 2 - メチル - 4 - ( 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) フェニル ) - 4 - ( 2 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) エチル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

6 - ( 3 - フルオロ - 2 - メチル - 4 - ( 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) フェニル ) - 4 - ( 2 - メトキシエチル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

3 , 3 - ジメチル - 6 - ( 4 - メチル - 6 - ( 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 4 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) メチル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

50

6 - ( 6 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 4 - ( ( 1 R , 3 S ) - 3 - メトキシシクロペンチル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

6 - ( 6 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 4 - ( ( 1 S , 3 R ) - 3 - メトキシシクロペンチル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

6 - ( 6 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 4 - ( ( ( 1 S , 3 S ) - 3 - メトキシシクロペンチル ) メチル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

6 - ( 6 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 4 - ( ( ( 1 R , 3 R ) - 3 - メトキシシクロペンチル ) メチル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

6 - ( 6 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 4 - ( ( 1 S , 3 S ) - 3 - メトキシシクロペンチル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

6 - ( 6 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 4 - ( ( 1 R , 3 R ) - 3 - メトキシシクロペンチル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

6 - ( 6 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 4 - ( ( ( 1 R , 3 S ) - 3 - メトキシシクロペンチル ) メチル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

6 - ( 6 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 4 - ( ( ( 1 S , 3 R ) - 3 - メトキシシクロペンチル ) メチル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

6 - ( 3 - フルオロ - 4 - ( 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) フェニル ) - 4 - ( 2 - メトキシエチル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

6 - ( 3 - フルオロ - 4 - ( 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) フェニル ) - 4 - ( 2 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) エチル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

7 ' - ( 2 - メチル - 4 - ( 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) フェニル ) - 1 ' - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) メチル ) - 1 ' H - スピロ [ シクロペンタン - 1 , 2 ' - ピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン ] - 3 ' ( 4 ' H ) - オン ;

7 ' - ( 2 - メチル - 4 - ( 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) フェニル ) - 1 ' - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) メチル ) - 1 ' H - スピロ [ シクロブタン - 1 , 2 ' - ピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン ] - 3 ' ( 4 ' H ) - オン ;

4 - ( シクロプロピルメチル ) - 6 - ( 6 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

7 ' - ( 2 - メチル - 4 - ( 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) フェニル ) - 1 ' H - スピロ [ シクロペンタン - 1 , 2 ' - ピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン ] - 3 ' ( 4 ' H ) - オン ;

7 ' - ( 2 - メチル - 4 - ( 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) フェニル ) - 1 ' H - スピロ [ シクロブタン - 1 , 2 ' - ピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン ] - 3 ' ( 4 ' H ) - オン ;

7 ' - ( 2 - メチル - 4 - ( 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) フェニル ) - 1 ' H - スピロ [ シクロプロパン - 1 , 2 ' - ピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン ] - 3 ' ( 4 ' H ) - オン ;

( R ) - 6 - ( 4 - ( 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) フェニル ) - 4 - ( ( テトラヒドロフラン - 2 - イル ) メチル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ]

10

20

30

40

50

- ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;  
 ( S ) - 6 - ( 4 - ( 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) フェニル ) - 4 - ( ( テトラヒドロフラン - 2 - イル ) メチル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ]  
 ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;  
 6 - ( 1 H - インダゾール - 5 - イル ) - 4 - ( 2 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) エチル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;  
 4 - ( 6 - オキソ - 8 - ( 2 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) エチル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 - イル ) ベンズアミド ;  
 4 - ( 2 - メトキシエチル ) - 3 , 3 - ジメチル - 6 - ( 2 - メチル - 4 - ( 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) フェニル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;  
 4 - エチル - 3 , 3 - ジメチル - 6 - ( 2 - メチル - 4 - ( 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) フェニル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;  
 6 - ( 2 - メチル - 4 - ( 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) フェニル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;  
 3 , 3 - ジメチル - 6 - ( 2 - メチル - 6 - ( 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 4 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) メチル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;  
 ( R ) - 6 - ( 6 - ( 1 - ヒドロキシエチル ) ピリジン - 3 - イル ) - 4 - ( 2 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) エチル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;  
 3 , 3 - ジメチル - 6 - ( 2 - メチル - 4 - ( 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) フェニル ) - 4 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) メチル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;  
 6 - ( 6 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) - 4 - メチルピリジン - 3 - イル ) - 4 - ( トランス - 4 - メトキシシクロヘキシル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;  
 6 - ( 6 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) - 4 - メチルピリジン - 3 - イル ) - 4 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) メチル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;  
 3 , 3 - ジメチル - 6 - ( 2 - メチル - 4 - ( 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) フェニル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;  
 ; 3 , 3 - ジメチル - 6 - ( 2 - メチル - 6 - ( 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 4 - ( 2 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) エチル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;  
 6 - ( 6 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) - 2 - メチルピリジン - 3 - イル ) - 4 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) メチル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;  
 6 - ( 6 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) - 2 - メチルピリジン - 3 - イル ) - 4 - ( トランス - 4 - メトキシシクロヘキシル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;  
 ( S ) - 6 - ( 6 - ( 1 - ヒドロキシエチル ) ピリジン - 3 - イル ) - 4 - ( 2 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) エチル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;  
 3 , 3 - ジメチル - 6 - ( 2 - メチル - 4 - ( 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) フェニル ) - 4 - ( 2 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) エチル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

6 - ( 6 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 3 , 3 - ジメチル - 4 - ( 2 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) エチル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

6 - ( 4 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) フェニル ) - 4 - ( トランス - 4 - メトキシシクロヘキシル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

6 - ( 4 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) フェニル ) - 4 - ( ( トランス - 4 - メトキシシクロヘキシル ) メチル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

4 - ( シス - 4 - メトキシシクロヘキシル ) - 6 - ( 2 - メチル - 6 - ( 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

4 - ( トランス - 4 - メトキシシクロヘキシル ) - 6 - ( 2 - メチル - 6 - ( 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

6 - ( 4 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) フェニル ) - 4 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) メチル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

4 - ( 2 - メトキシエチル ) - 6 - ( 2 - メチル - 6 - ( 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

9 - ( 6 - ( 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) - 3 - ピリジル ) - 6 , 1 1 , 4 a - トリヒドロモルホリノ [ 4 , 3 - e ] ピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 5 - オン ;

6 - ( 2 - メチル - 6 - ( 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 4 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) メチル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

5 - ( 8 - ( シス - 4 - メトキシシクロヘキシル ) - 6 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 - イル ) - 6 - メチルピコリノニトリル ;

6 - ( 6 - ( 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 4 - ( 2 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) エチル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

9 - ( 4 - ( 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) - 2 - メチルフェニル ) - 3 - ( 2 - メトキシアセチル ) - 6 , 1 1 , 4 a - トリヒドロピペラジノ [ 1 , 2 - e ] ピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 5 - オン ;

9 - ( 4 - ( 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) - 2 - メチルフェニル ) - 6 , 1 1 , 4 a - トリヒドロピペラジノ [ 1 , 2 - e ] ピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 5 - オン ;

9 - ( 4 - ( 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) - 2 - メチルフェニル ) - 3 - ( 2 - メトキシエチル ) - 6 , 1 1 , 4 a - トリヒドロピペラジノ [ 1 , 2 - e ] ピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 5 - オン ;

4 - ( シクロペンチルメチル ) - 6 - ( 2 - メチル - 6 - ( 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

9 - ( 6 - ( 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) - 2 - メチル - 3 - ピリジル ) - 6 , 1 1 , 4 a - トリヒドロモルホリノ [ 4 , 3 - e ] ピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 5 - オン ;

4 - ( トランス - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 6 - ( 6 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

10

20

30

40

50

- 4 - (シス - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 6 - (6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル)ピリジン - 3 - イル) - 3, 4 - ジヒドロピラジノ [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1H) - オン;
- 6 - (6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル)ピリジン - 3 - イル) - 4 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル)メチル) - 3, 4 - ジヒドロピラジノ [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1H) - オン;
- 4 - (シクロペンチルメチル) - 6 - (6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル)ピリジン - 3 - イル) - 3, 4 - ジヒドロピラジノ [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1H) - オン;
- 6 - (6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル)ピリジン - 3 - イル) - 4 - ネオペンチル - 3, 4 - ジヒドロピラジノ [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1H) - オン; 10
- 6 - (6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル)ピリジン - 3 - イル) - 4 - イソブチル - 3, 4 - ジヒドロピラジノ [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1H) - オン;
- 3 - メチル - 6 - (2 - メチル - 4 - (4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル)フェニル) - 4 - (2 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)エチル) - 3, 4 - ジヒドロピラジノ [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1H) - オン;
- 6 - (6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル)ピリジン - 3 - イル) - 4 - (ピペリジン - 4 - イル) - 3, 4 - ジヒドロピラジノ [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1H) - オン;
- 6 - (6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル)ピリジン - 3 - イル) - 4 - (2 - (20  
テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イル)エチル) - 3, 4 - ジヒドロピラジノ [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1H) - オン;
- 8 - (4 - (4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) (3 a S, 2 R) - 2 - メトキシ - 5, 10, 3 a - トリヒドロピラジノ [2, 3 - b] ピロリジノ [1, 2 - e] ピラジン - 4 - オン;
- 8 - (4 - (4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) (2 R, 3 a R) - 2 - メトキシ - 5, 10, 3 a - トリヒドロピラジノ [2, 3 - b] ピロリジノ [1, 2 - e] ピラジン - 4 - オン;
- 8 - (4 - (4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) (2 S, 3 a R) - 2 - メトキシ - 5, 10, 3 a - トリヒドロピラジノ [2, 3 - b] ピロリジノ [1, 2 - e] ピラジン - 4 - オン; 30
- 8 - (4 - (4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) (2 S, 3 a S) - 2 - メトキシ - 5, 10, 3 a - トリヒドロピラジノ [2, 3 - b] ピロリジノ [1, 2 - e] ピラジン - 4 - オン;
- 6 - (6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル)ピリジン - 3 - イル) - 4 - (3 - メトキシプロピル) - 3, 4 - ジヒドロピラジノ [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1H) - オン;
- (S) - 6 - (6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル)ピリジン - 3 - イル) - 4 - ((テトラヒドロフラン - 2 - イル)メチル) - 3, 4 - ジヒドロピラジノ [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1H) - オン; 40
- (R) - 6 - (6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル)ピリジン - 3 - イル) - 4 - ((テトラヒドロフラン - 2 - イル)メチル) - 3, 4 - ジヒドロピラジノ [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1H) - オン;
- 6 - (2 - メチル - 6 - (4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル)ピリジン - 3 - イル) - 4 - (2 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)エチル) - 3, 4 - ジヒドロピラジノ [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1H) - オン;
- 9 - (4 - (4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) - 3 - メチル - 6, 11, 4 a - トリヒドロピペラジノ [1, 2 - e] ピラジノ [2, 3 - b] ピラジン - 5 - オン;
- 9 - (4 - (4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル)フェニル) - 6, 11, 4 a 50



- トリヒドロモルホリノ [ 4 , 3 - e ] ピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 5 - オン ;  
 9 - ( 4 - ( 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) - 2 - メチルフェニル ) - 6 , 1 1 , 4 a - トリヒドロピペリジノ [ 1 , 2 - e ] ピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 5 - オン ;  
 6 - ( 6 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 4 - ( トランス - 4 - メトキシシクロヘキシル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;  
 6 - ( 6 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 4 - ( シス - 4 - メトキシシクロヘキシル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;  
 6 - ( 6 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 4 - ( 2 - モルホリノエチル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;  
 6 - ( 6 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 4 - フェネチル - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;  
 6 - ( 6 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 4 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;  
 4 - ( シクロヘキシルメチル ) - 6 - ( 6 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;  
 6 - ( 6 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 4 - ( ( トランス - 4 - メトキシシクロヘキシル ) メチル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;  
 6 - ( 6 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 4 - ( ( シス - 4 - メトキシシクロヘキシル ) メチル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;  
 ( R ) - 6 - ( 6 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 4 - ( テトラヒドロフラン - 3 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;  
 ( S ) - 6 - ( 6 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 4 - ( テトラヒドロフラン - 3 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;  
 6 - ( 6 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 4 - フェニル - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;  
 ( S ) - 6 - ( 6 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 3 - メチル - 4 - ( 2 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) エチル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;  
 9 - [ 6 - ( 1 - ヒドロキシ - イソプロピル ) - 3 - ピリジル ] - 6 , 1 1 , 4 a - トリヒドロモルホリノ [ 4 , 3 - e ] ピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 5 - オン ;  
 6 - ( 6 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 4 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) メチル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;  
 6 - ( 6 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 4 - ( 2 - メトキシエチル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;  
 6 - ( 2 - アミノ - 7 - メチル - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 5 - イル ) - 4 - ( 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンジル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;  
 6 - ( 6 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 4 - ( 3 - (

10

20

30

40

50

トリフルオロメチル)ベンジル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;

9-(4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-6,11,4a-トリヒドロモルホリノ[4,3-e]ピラジノ[2,3-b]ピラジン-5-オン;

6-(4-メチル-2-(メチルアミノ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;

8-(4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-5,10,3a-トリヒドロピラジノ[2,3-b]ピロリジノ[1,2-e]ピラジン-4-オン;

6-(4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-エチル-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;

6-(4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;

6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;

6-(4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-(2-メトキシエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;

6-(4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;

6-(2-メチル-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;

6-(4-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;

6-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;および

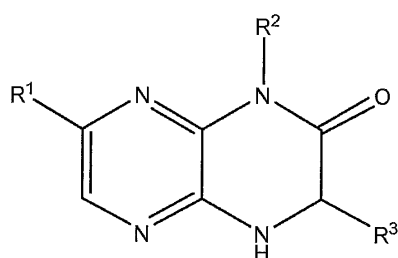
6-(4-(1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)フェニル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン、ならびにその薬学的に受容可能な塩、包接体、溶媒和物、立体異性体、互変異性体、およびプロドラッグが挙げられる。

【0391】

一実施形態において、TORキナーゼ阻害剤は、以下の式(IV)：

【0392】

【化32】



(IV)

10

20

30

40

50

## 【0393】

を有している化合物ならびにその薬学的に受容可能な塩、包接体、溶媒和物、立体異性体、互変異性体、およびプロドラッグを包含している。ここで、

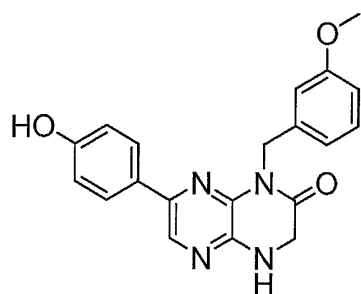
$R^1$  は、置換されているか、もしくは非置換の  $C_{1-8}$  アルキル、置換されているか、もしくは非置換のアリール、置換されているか、もしくは非置換のシクロアルキル、置換されているか、もしくは非置換のヘテロシクリル、または置換されているか、もしくは非置換のヘテロシクリルアルキルであり；

$R^2$  は、H、置換されているか、もしくは非置換の  $C_{1-8}$  アルキル、置換されているか、もしくは非置換のシクロアルキル、置換されているか、もしくは非置換のヘテロシクリル、置換されているか、もしくは非置換のヘテロシクリルアルキル、置換されているか、もしくは非置換のアラルキル、または置換されているか、もしくは非置換のシクロアルキルアルキルであり；

$R^3$  は、H、または置換されているか、もしくは非置換の  $C_{1-8}$  アルキルである。ここで、ある実施形態において、TORキナーゼ阻害剤は、以下に示されている 7 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - (3 - メトキシベンジル) - 3, 4 - ジヒドロピラジノ[2, 3 - b]ピラジン - 2 (1H) - オン：

## 【0394】

## 【化33】



## 【0395】

を包含していない。

## 【0396】

式 (IV) の化合物のいくつかの実施形態において、 $R^1$  は、置換されているか、もしくは非置換のアリール、または置換されているか、もしくは非置換のヘテロアリールである。例えば、 $R^1$  は、それぞれ必要に応じて置換されているフェニル、ピリジル、ピリミジル、ベンズイミダゾリル、1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジル、インダゾリル、インドリル、1H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジル、1H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン - 2 (3H) - オニル、3H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジル、またはピラゾリルである。いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、置換されているか、もしくは非置換の  $C_{1-8}$  アルキル (例えばメチル)、置換されているか、もしくは非置換のヘテロシクリル (例えば、置換されているか、または非置換のトリアゾリルまたはピラゾリル)、アミノカルボニル、ハロゲン (例えば、フルオリン)、シアノ、ヒドロキシアルキルおよびヒドロキシからなる群から選択される 1 つ以上の置換基を用いて置換されているフェニルである。他の実施形態において、 $R^1$  は、置換されているか、もしくは非置換の  $C_{1-8}$  アルキル (例えばメチル)、置換されているか、もしくは非置換のヘテロシクリル (例えば、置換されているか、または非置換のトリアゾリル)、ハロゲン、アミノカルボニル、シアノ、ヒドロキシアルキル (例えば、ヒドロキシプロピル)、-OR および -NR<sub>2</sub> からなる群から選択される 1 つ以上の置換基を用いて置換されているピリジルである。ここで、R のそれぞれは独立して、H、または置換されているか、もしくは非置換の  $C_{1-4}$  アルキルである。いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、置換されているか、もしくは非置換の  $C_{1-8}$  アルキルおよび -NR<sub>2</sub> からなる群から選択される 1 つ以上の置換基を用いて必要に応じて置換されている 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジルまたはベンズイミダゾリル

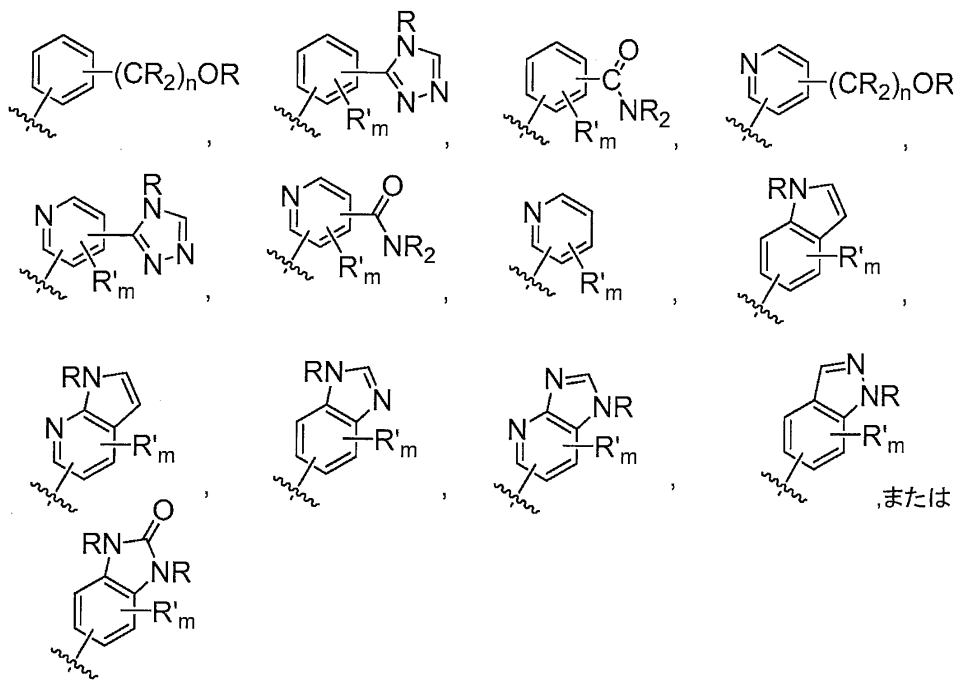
ルである。ここで、Rは独立して、H、または置換されているか、もしくは非置換のC<sub>1-4</sub>アルキルである。

【0397】

いくつかの実施形態において、R<sup>1</sup>は、

【0398】

【化34】



10

20

【0399】

である。ここで、それぞれ表されているRが独立して、H、または置換されているか、もしくは非置換のC<sub>1-4</sub>アルキル（例えばメチル）であり；それぞれ表されているR'が独立して、置換されているか、もしくは非置換のC<sub>1-4</sub>アルキル（例えばメチル）、ハロゲン（例えば、フルオロ）、シアノ、-ORまたは-NR<sub>2</sub>であり；mが0～3であり；nが0～3である。置換基R'のいずれかは、縮合環系における環のいずれかの好適な任意の原子と結合され得ることが当業者によって理解される。

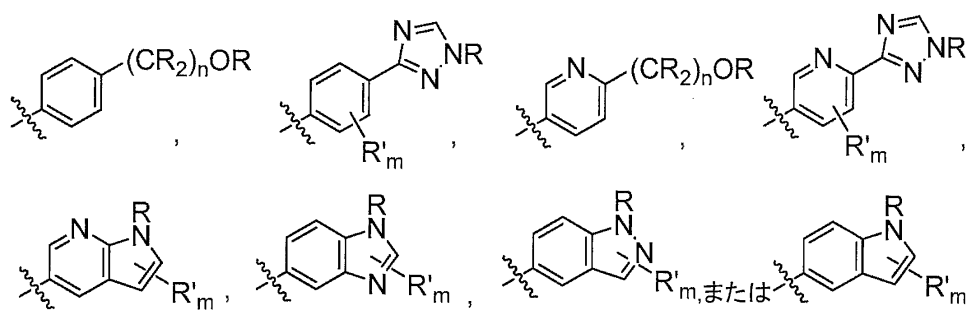
30

【0400】

式(IV)の化合物のいくつかの実施形態において、R<sup>1</sup>は、

【0401】

【化35】



40

【0402】

である。ここで、それぞれ表されているRは独立して、H、または置換されているか、もしくは非置換のC<sub>1-4</sub>アルキルであり；それぞれ表されているR'は独立して、置換されているか、もしくは非置換のC<sub>1-4</sub>アルキル、ハロゲン、シアノ、-ORまたは-NR<sub>2</sub>であり；mは0～3であり；nは0～3である。

50

## 【0403】

式(IV)の化合物のいくつかの実施形態において、 $R^2$ は、H、置換されているか、もしくは非置換の $C_{1-8}$ アルキル、置換されているか、もしくは非置換のシクロアルキル、置換されているか、もしくは非置換のヘテロシクリル、置換されているか、もしくは非置換の $C_{1-4}$ アルキル-ヘテロシクリル、置換されているか、もしくは非置換の $C_{1-4}$ アルキル-アリール、または置換されているか、もしくは非置換の $C_{1-4}$ アルキル-シクロアルキルである。例えば、 $R^2$ は、それぞれ必要に応じて置換されている、H、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、( $C_{1-4}$ アルキル)-フェニル、( $C_{1-4}$ アルキル)-シクロプロピル、( $C_{1-4}$ アルキル)-シクロブチル、( $C_{1-4}$ アルキル)-シクロペンチル、( $C_{1-4}$ アルキル)-シクロヘキシル、( $C_{1-4}$ アルキル)-ピロリジニル、( $C_{1-4}$ アルキル)-ピペリジニル、( $C_{1-4}$ アルキル)-ピペラジニル、( $C_{1-4}$ アルキル)-モルホリニル、( $C_{1-4}$ アルキル)-テトラヒドロフラニル、または( $C_{1-4}$ アルキル)-テトラヒドロピラニルである。

10

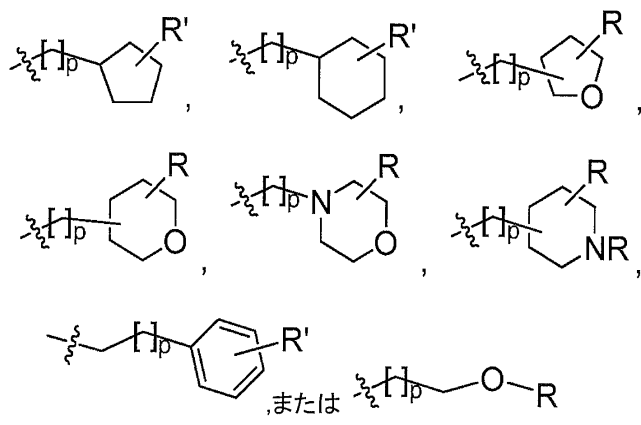
## 【0404】

他の実施形態において、 $R^2$ は、H、 $C_{1-4}$ アルキル、( $C_{1-4}$ アルキル)(OR)、

## 【0405】

## 【化36】

20



30

## 【0406】

である。ここで、それぞれ表されているRは独立して、H、または置換されているか、もしくは非置換の $C_{1-4}$ アルキル(例えばメチル)であり；それぞれ表されているR'は独立して、H、-OR、シアノまたは置換されているか、もしくは非置換の $C_{1-4}$ アルキル(例えばメチル)であり；pは0-3である。

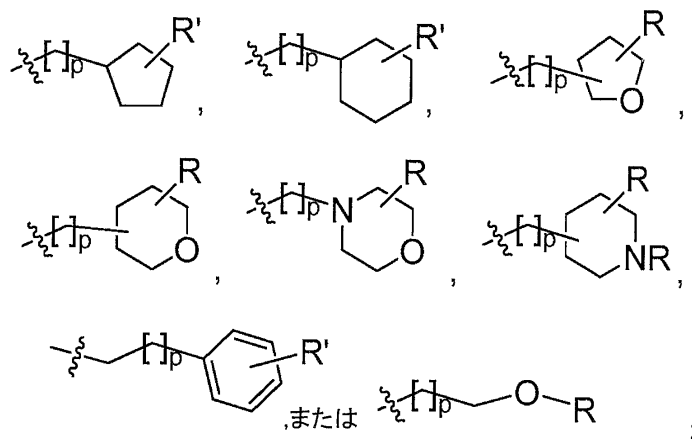
## 【0407】

式(IV)の化合物の他の実施形態において、 $R^2$ は、H、 $C_{1-4}$ アルキル、( $C_{1-4}$ アルキル)(OR)、

40

## 【0408】

## 【化 37】



10

## 【0409】

である。ここで、それぞれ表されている R は独立して、H、または置換されているか、もしくは非置換の C<sub>1</sub> - 2 アルキルであり；それぞれ表されている R' は独立して、H、-OR、シアノ、または置換されているか、もしくは非置換の C<sub>1</sub> - 2 アルキルであり；p は 0 - 1 である。

## 【0410】

式 (IV) の化合物の他の実施形態において、R<sup>3</sup> は H である。

20

## 【0411】

本明細書に記載のいくつかの実施形態において、R<sup>1</sup> は、置換されているか、もしくは非置換のアリール、または置換されているか、もしくは非置換のヘテロアリールである。例えば、R<sup>1</sup> は、それぞれ必要に応じて置換されているフェニル、ピリジル、ピリミジル、ベンズイミダゾリル、1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジル、インダゾリル、インドリル、1H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン、ピリジル、1H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 2 (3H) - オニル、3H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジル、またはピラゾリルである。いくつかの実施形態において、R<sup>1</sup> は、置換されているか、もしくは非置換の C<sub>1</sub> - 8 アルキル、置換されているか、もしくは非置換のヘテロシクリル、アミノカルボニル、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシアルキルおよびヒドロキシからなる群から選択される 1 つ以上の置換基を用いて置換されているフェニルである。他の場合に、R<sup>1</sup> は、C<sub>1</sub> - 8 アルキル、置換されているか、もしくは非置換のヘテロシクリル、ハロゲン、アミノカルボニル、シアノ、ヒドロキシアルキル、-OR および -NR<sub>2</sub> からなる群から選択される 1 つ以上の置換基を用いて置換されているピリジルである。ここで、R のそれぞれは独立して、H、または置換されているか、もしくは非置換の C<sub>1</sub> - 4 アルキルである。他の場合に、R<sup>1</sup> は、置換されているか、もしくは非置換の C<sub>1</sub> - 8 アルキルおよび -NR<sub>2</sub> からなる群から選択される 1 つ以上の置換基を用いて必要に応じて置換されている 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジルまたはベンズイミダゾリルである。ここで、R は独立して、H、または置換されているか、もしくは非置換の C<sub>1</sub> - 4 アルキルである。

30

## 【0412】

ある実施形態において、式 (IV) の化合物は、本明細書に示されている R<sup>1</sup> 基および本明細書に示されている R<sup>2</sup> 基を有している。

40

## 【0413】

式 (IV) の化合物のいくつかの実施形態において、10 μM の濃度における上記化合物は、mTOR、DNA - PK、PI3K またはこれらの組合せ約 50 % までを阻害する。式 (IV) の化合物は、好適な任意のアッセイ系における上述のキナーゼの阻害剤と示され得る。

## 【0414】

代表的な式 (IV) の TOR キナーゼ阻害剤としては、  
7 - (5 - フルオロ - 2 - メチル - 4 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル)

50

- フェニル) - 1 - ( (トランス - 4 - メトキシシクロヘキシル) メチル) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 7 - ( 6 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - ( シス - 4 - メトキシシクロヘキシル) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 7 - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル) - 1 - ( 2 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) エチル) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 7 - ( 5 - フルオロ - 2 - メチル - 4 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) フェニル) - 1 - ( ( シス - 4 - メトキシシクロヘキシル) メチル) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 1 - エチル - 7 - ( 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 5 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 7 - ( 6 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - ( ( シス - 4 - メトキシシクロヘキシル) メチル) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 7 - ( 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 4 - イル) - 1 - ( 2 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) エチル) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 7 - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - イル) - 1 - ( 2 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) エチル) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 7 - ( 6 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - ( ( トランス - 4 - メトキシシクロヘキシル) メチル) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 7 - ( 6 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - ( ( トランス - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) メチル) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 7 - ( 6 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - ( シス - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 7 - ( 5 - フルオロ - 2 - メチル - 4 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) フェニル) - 1 - ( シス - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 7 - ( 6 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 7 - ( 6 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - ( 2 - メトキシエチル) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 7 - ( 6 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - エチル - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 7 - ( 5 - フルオロ - 2 - メチル - 4 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) フェニル) - 1 - ( ( シス - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) メチル) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 7 - ( 5 - フルオロ - 2 - メチル - 4 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) フェニル) - 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 7 - ( 1 H - インドール - 4 - イル) - 1 - ( 2 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) エチル) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

- ;
- 7 - (5 - フルオロ - 2 - メチル - 4 - (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) フェニル) - 1 - ((トランス - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) メチル) - 3, 4 - ジヒドロピラジノ [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オン;
- 7 - (6 - (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - ((シス - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) メチル) - 3, 4 - ジヒドロピラジノ [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オン;
- 7 - (6 - (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (トランス - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 3, 4 - ジヒドロピラジノ [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オン;
- 7 - (6 - (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (トランス - 4 - メトキシシクロヘキシル) - 3, 4 - ジヒドロピラジノ [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オン;
- 7 - (6 - (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - イソプロピル - 3, 4 - ジヒドロピラジノ [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オン;
- 7 - (5 - フルオロ - 2 - メチル - 4 - (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) フェニル) - 1 - (トランス - 4 - メトキシシクロヘキシル) - 3, 4 - ジヒドロピラジノ [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オン;
- 7 - (5 - フルオロ - 2 - メチル - 4 - (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) フェニル) - 1 - (トランス - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 3, 4 - ジヒドロピラジノ [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オン;
- 7 - (5 - フルオロ - 2 - メチル - 4 - (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) フェニル) - 1 - (2 - メトキシエチル) - 3, 4 - ジヒドロピラジノ [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オン;
- 7 - (5 - フルオロ - 2 - メチル - 4 - (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) フェニル) - 1 - イソプロピル - 3, 4 - ジヒドロピラジノ [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オン;
- 1 - エチル - 7 - (5 - フルオロ - 2 - メチル - 4 - (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) フェニル) - 3, 4 - ジヒドロピラジノ [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オン;
- 7 - (2 - ヒドロキシピリジン - 4 - イル) - 1 - (2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) エチル) - 3, 4 - ジヒドロピラジノ [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オン;
- 1 - イソプロピル - 7 - (4 - メチル - 6 - (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 3, 4 - ジヒドロピラジノ [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オン;
- 5 - (8 - イソプロピル - 7 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピラジノ [2, 3 - b] ピラジン - 2 - イル) - 4 - メチルピコリナミド;
- 7 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) - 1 - (2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) エチル) - 3, 4 - ジヒドロピラジノ [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オン;
- 7 - (2 - アミノピリミジン - 5 - イル) - 1 - (2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) エチル) - 3, 4 - ジヒドロピラジノ [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オン;
- 7 - (2 - アミノピリジン - 4 - イル) - 1 - (2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) エチル) - 3, 4 - ジヒドロピラジノ [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オン;
- 7 - (6 - (メチルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) エチル) - 3, 4 - ジヒドロピラジノ [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オン;

10

20

30

40

50



7 - ( 6 - ヒドロキシピリジン - 3 - イル ) - 1 - ( 2 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) エチル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

7 - ( 4 - ( 1 H - ピラゾ 1 , 3 - イル ) フェニル ) - 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

7 - ( ピリジン - 3 - イル ) - 1 - ( 2 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) エチル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

7 - ( 1 H - インダゾール - 4 - イル ) - 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

7 - ( 1 H - インダゾール - 6 - イル ) - 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

7 - ( ピリミジン - 5 - イル ) - 1 - ( 2 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) エチル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

7 - ( 6 - メトキシピリジン - 3 - イル ) - 1 - ( 2 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) エチル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 7 - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

1 - エチル - 7 - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

1 - エチル - 7 - ( 1 H - インダゾール - 4 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

7 - ( ピリジン - 4 - イル ) - 1 - ( 2 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) エチル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

7 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 1 - ( 2 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) エチル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

1 - メチル - 7 - ( 2 - メチル - 6 - ( 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

2 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) - 5 - ( 8 - ( トランス - 4 - メトキシシクロヘキシル ) - 7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 - イル ) ピリジン 1 - オキシド ;

4 - メチル - 5 - ( 7 - オキソ - 8 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) メチル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 - イル ) ピコリナミド ;

5 - ( 8 - ( ( シス - 4 - メトキシシクロヘキシル ) メチル ) - 7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 - イル ) - 4 - メチルピコリナミド ;

7 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 1 - ( 2 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) エチル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

1 - ( トランス - 4 - メトキシシクロヘキシル ) - 7 - ( 4 - メチル - 6 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

3 - ( ( 7 - ( 2 - メチル - 6 - ( 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 2 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 1 ( 2 H ) - イル ) メチル ) ベンゾニトリル ;

1 - ( ( トランス - 4 - メトキシシクロヘキシル ) メチル ) - 7 - ( 4 - メチル - 6 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロ

10

20

30

40

50

- ピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 3 - ( 7 - オキソ - 8 - ( 2 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) エチル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 - イル ) ベンズアミド ;
- 5 - ( 8 - ( ( トランス - 4 - メトキシシクロヘキシル ) メチル ) - 7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 - イル ) - 4 - メチルピコリナミド ;
- 3 - ( ( 7 - ( 6 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 2 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 1 ( 2 H ) - イル ) メチル ) ベンゾニトリル ; 10
- 7 - ( 6 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 1 - ( ( 1 R , 3 R ) - 3 - メトキシシクロペンチル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 7 - ( 6 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 1 - ( ( 1 S , 3 R ) - 3 - メトキシシクロペンチル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 7 - ( 6 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 1 - ( ( 1 S , 3 S ) - 3 - メトキシシクロペンチル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 7 - ( 6 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 1 - ( ( 1 R , 3 S ) - 3 - メトキシシクロペンチル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ; 20
- 7 - ( 1 H - インダゾール - 6 - イル ) - 1 - ( 2 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) エチル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 7 - ( 2 - メチル - 6 - ( 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 1 - ( 2 - モルホリノエチル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 1 - ( トランス - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 7 - ( 2 - メチル - 6 - ( 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ; 30
- 1 - ( シス - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 7 - ( 2 - メチル - 6 - ( 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 7 - ( 6 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 1 - ( 2 - モルホリノエチル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 1 - イソプロピル - 7 - ( 2 - メチル - 6 - ( 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ; 40
- 7 - ( 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 6 - イル ) - 1 - ( 2 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) エチル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 1 - ( ( シス - 4 - メトキシシクロヘキシル ) メチル ) - 7 - ( 2 - メチル - 6 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 1 - ( トランス - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 7 - ( 6 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 1 - ( シス - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 7 - ( 6 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 50

2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

4 - ( 7 - オキソ - 8 - ( 2 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) エチル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 - イル ) ベンズアミド ;

7 - ( 1 H - インダゾール - 5 - イル ) - 1 - ( 2 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) エチル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

7 - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル ) - 1 - ( 2 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) エチル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

10

7 - ( 2 - メチル - 6 - ( 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

1 - ( ( 1 S , 3 R ) - 3 - メトキシシクロペンチル ) - 7 - ( 2 - メチル - 6 - ( 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

1 - ( ( 1 R , 3 R ) - 3 - メトキシシクロペンチル ) - 7 - ( 2 - メチル - 6 - ( 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

20

1 - ( ( 1 R , 3 S ) - 3 - メトキシシクロペンチル ) - 7 - ( 2 - メチル - 6 - ( 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

1 - ( ( 1 S , 3 S ) - 3 - メトキシシクロペンチル ) - 7 - ( 2 - メチル - 6 - ( 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

7 - ( 1 H - インドール - 5 - イル ) - 1 - ( 2 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) エチル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

1 - エチル - 7 - ( 2 - メチル - 6 - ( 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

30

7 - ( 1 H - インドール - 6 - イル ) - 1 - ( 2 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) エチル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

7 - ( 4 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) フェニル ) - 1 - ( トランス - 4 - メトキシシクロヘキシル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

7 - ( 6 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

40

1 - ( ( トランス - 4 - メトキシシクロヘキシル ) メチル ) - 7 - ( 2 - メチル - 6 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

7 - ( 6 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 1 - ( ( シス - 4 - メトキシシクロヘキシル ) メチル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

1 - ( 2 - メトキシアミド ) - 7 - ( 4 - メチル - 2 - ( メチルアミノ ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

50

7 - ( 7 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 5 - イル ) - 1 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) メチル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;  
 7 - ( 2 - メチル - 4 - ( 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) フェニル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;  
 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 7 - ( 4 - メチル - 6 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;  
 1 - ベンジル - 7 - ( 2 - メチル - 4 - ( 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) フェニル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;  
 7 - ( 3 - フルオロ - 4 - ( 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) フェニル ) - 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;  
 7 - ( 3 - フルオロ - 4 - ( 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) フェニル ) - 1 - ( 2 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) エチル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;  
 7 - ( 3 - フルオロ - 2 - メチル - 4 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) フェニル ) - 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;  
 1 - ( トランス - 4 - メトキシシクロヘキシル ) - 7 - ( 2 - メチル - 6 - ( 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;  
 7 - ( 6 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 1 - ( トランス - 4 - メトキシシクロヘキシル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;  
 7 - ( 5 - フルオロ - 2 - メチル - 4 - ( 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) フェニル ) - 1 - ( 2 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) エチル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;  
 7 - ( 3 - フルオロ - 2 - メチル - 4 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) フェニル ) - 1 - ( 2 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) エチル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;  
 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 7 - ( 2 - メチル - 6 - ( 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;  
 7 - ( 6 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 1 - ( ( トランス - 4 - メトキシシクロヘキシル ) メチル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;  
 1 - ( シクロペンチルメチル ) - 7 - ( 6 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;  
 7 - ( 4 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) フェニル ) - 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;  
 ( S ) - 7 - ( 6 - ( 1 - ヒドロキシエチル ) ピリジン - 3 - イル ) - 1 - ( 2 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) エチル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;  
 ( R ) - 7 - ( 6 - ( 1 - ヒドロキシエチル ) ピリジン - 3 - イル ) - 1 - ( 2 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) エチル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;  
 7 - ( 2 - メチル - 6 - ( 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 1 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) メチル ) - 3 , 4 - ジヒドロ

10

20

30

40

50

- ピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 7 - ( 4 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) フェニル ) - 1 - ( 2 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) エチル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 7 - ( 6 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 1 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) ベンジル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 7 - ( 6 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 1 - ( 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンジル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ; 10
- 7 - ( 6 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 1 - ( 3 - メトキシプロピル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 7 - ( 4 - メチル - 6 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 1 - ( 2 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) エチル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 7 - ( 6 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 7 - ( 6 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 1 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) メチル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ; 20
- 7 - ( 4 - メチル - 2 - ( メチルアミノ ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - イル ) - 1 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) メチル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 7 - ( 2 - アミノ - 4 - メチル - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - イル ) - 1 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) メチル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 7 - ( 2 - メチル - 6 - ( 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 1 - ( 2 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) エチル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ; 30
- ( R ) - 7 - ( 6 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 3 - メチル - 1 - ( 2 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) エチル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- ( S ) - 7 - ( 6 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 3 - メチル - 1 - ( 2 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) エチル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 7 - ( 6 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 3 , 3 - ジメチル - 1 - ( 2 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) エチル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ; 40
- 7 - ( 2 - アミノ - 4 - メチル - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - イル ) - 1 - ( 2 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) エチル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 7 - ( 6 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 1 - ( 2 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) エチル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 7 - ( 2 - メチル - 4 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) フェニル ) - 1 - ( 2 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) エチル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ; 7 - ( 4 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル ) フェニル ) - 1 - ( 2 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) 50

エチル) - 3, 4 - ジヒドロピラジノ [ 2, 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ;  
 1 - ( 1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) - 7 - ( 2 - メチル - 6 - ( 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 3, 4 - ジヒドロピラジノ [ 2, 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ; および  
 1 - ( 2 - ヒドロキシアセチル ) - 7 - ( 2 - メチル - 6 - ( 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 3, 4 - ジヒドロピラジノ [ 2, 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン、ならびにその薬学的に受容可能な塩、包接体、溶媒和物、立体異性体、互変異性体、およびプロドラッグが挙げられる。

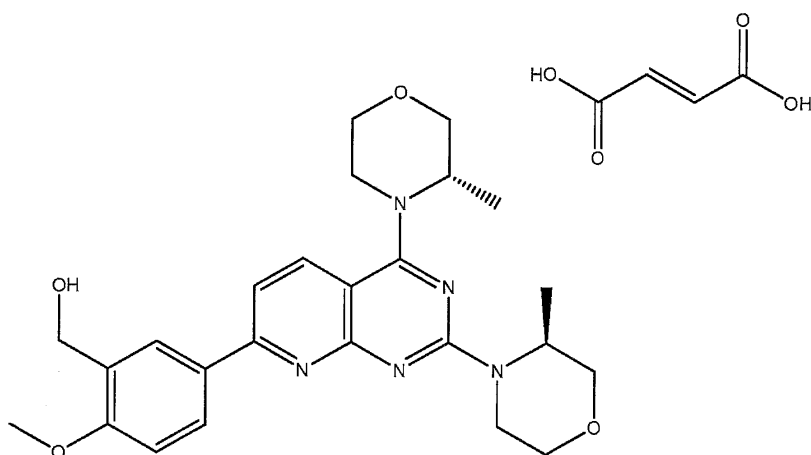
【 0 4 1 5 】

一実施形態において、上記 TOR キナーゼ阻害剤は、以下の式：

10

【 0 4 1 6 】

【 化 3 8 】



20

【 0 4 1 7 】

を有している化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、包接体、溶媒和物、立体異性体、互変異性体もしくはプロドラッグである。

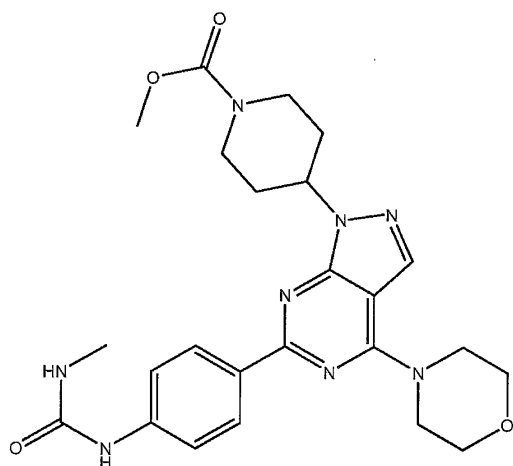
【 0 4 1 8 】

一実施形態において、上記 TOR キナーゼ阻害剤は、以下の式：

30

【 0 4 1 9 】

【 化 3 9 】



40

【 0 4 2 0 】

を有している化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、包接体、溶媒和物、立体異性体、互変異性体もしくはプロドラッグである。

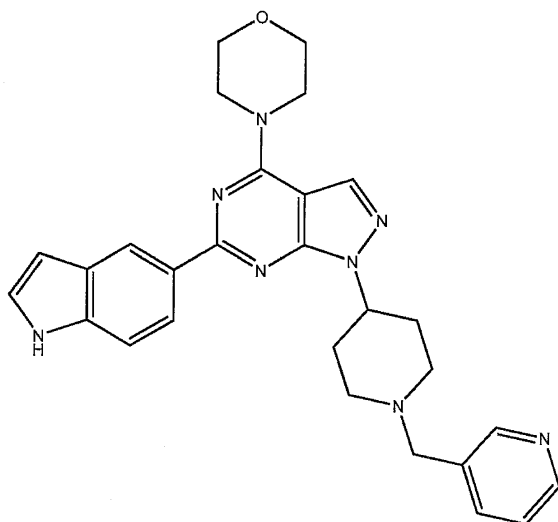
【 0 4 2 1 】

一実施形態において、上記 TOR キナーゼ阻害剤は、以下の式：

50

【 0 4 2 2 】

【 化 4 0 】



10

【 0 4 2 3 】

を有している化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、包接体、溶媒和物、立体異性体、互変異性体もしくはプロドラッグである。

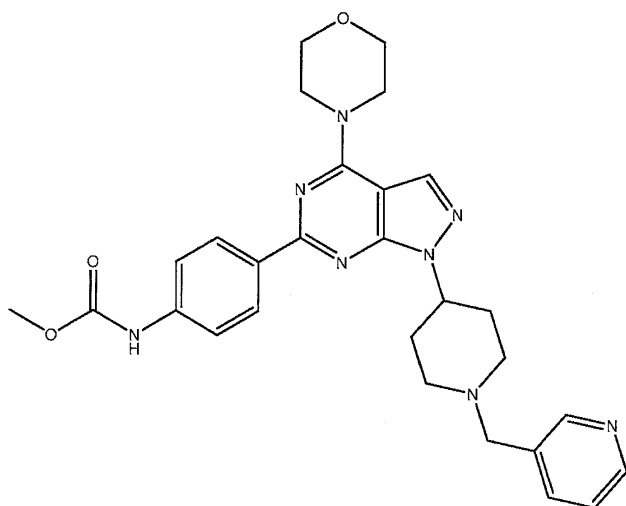
20

【 0 4 2 4 】

一実施形態において、上記TORキナーゼ阻害剤は、以下の式：

【 0 4 2 5 】

【 化 4 1 】



30

【 0 4 2 6 】

を有している化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、包接体、溶媒和物、立体異性体、互変異性体もしくはプロドラッグである。

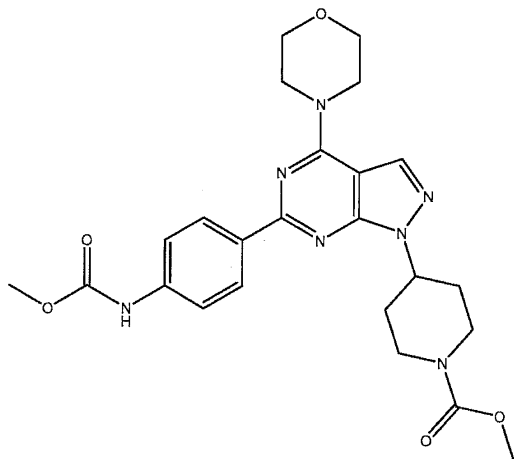
40

【 0 4 2 7 】

一実施形態において、上記TORキナーゼ阻害剤は、以下の式：

【 0 4 2 8 】

## 【化 4 2】



10

## 【 0 4 2 9 】

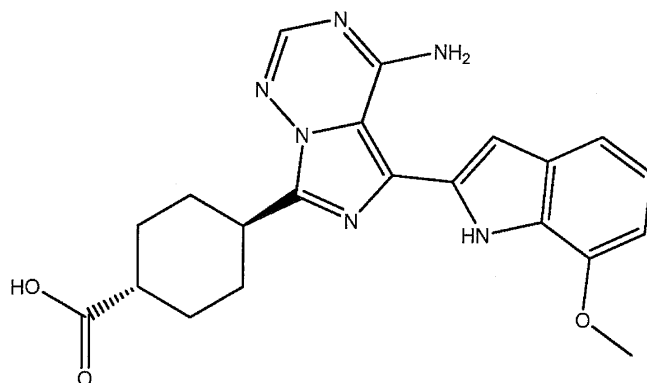
を有している化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、包接体、溶媒和物、立体異性体、互変異性体もしくはプロドラッグである。

## 【 0 4 3 0 】

一実施形態において、上記TORキナーゼ阻害剤は、以下の式：

## 【 0 4 3 1 】

## 【化 4 3】



30

## 【 0 4 3 2 】

を有している化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、包接体、溶媒和物、立体異性体、互変異性体もしくはプロドラッグである。

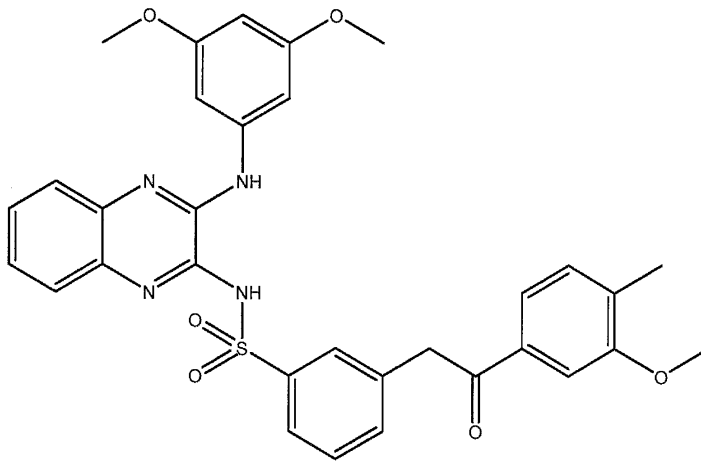
## 【 0 4 3 3 】

一実施形態において、上記TORキナーゼ阻害剤は、以下の式：

## 【 0 4 3 4 】



## 【化 4 4】



10

## 【 0 4 3 5】

を有している化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、包接体、溶媒和物、立体異性体、互変異性体もしくはプロドラッグである。

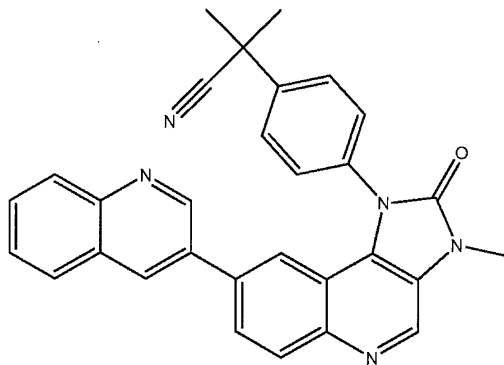
## 【 0 4 3 6】

一実施形態において、上記 TOR キナーゼ阻害剤は、以下の式：

20

## 【 0 4 3 7】

## 【化 4 5】



30

## 【 0 4 3 8】

を有している化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、包接体、溶媒和物、立体異性体、互変異性体もしくはプロドラッグである。

## 【 0 4 3 9】

いくつかの実施形態において、TOR キナーゼ阻害剤は、参照によってその全体が本明細書に援用される国際公開第 2008/023161 号（例えば、5 頁の 5 行目～11 頁の 15 行目を参照）、国際公開第 2009/007751 号（例えば、9 頁の 8 行目～26 頁の 8 行目を参照）、国際公開第 2009/007749 号（例えば、9 頁の 21 行目～29 頁の 23 行目を参照）、国際公開第 2009/007750 号（例えば、9 頁の 21 行目～32 頁の 22 行目を参照）、国際公開第 2009/007748 号（例えば、9 頁の 6 行目～42 頁の 28 行目を参照）、国際公開第 2008/032028 号（例えば、11 頁の 13 行目～21 頁の 13 行目を参照）、国際公開第 2008/032086 号（例えば、10 頁の 21 行目～15 頁の 22 行目を参照）、国際公開第 2008/032072 号（例えば、11 頁の 11 行目～16 頁の 13 行目を参照）、国際公開第 2008/032033 号（例えば、11 頁の 3 行目～16 頁の 5 行目を参照）、国際公開第 2008/032089 号（例えば、11 頁の 11 行目～16 頁の 13 行目を参照）、国際公開第 2008/032060 号（例えば、11 頁の 3 行目～16 頁の 6 行目を参照）、国

40

50

際公開第2008/032091号(例えば、11頁の11行目～16頁の13行目を参照)、国際公開第2008/032036号(例えば、11頁の13行目～21頁の13行目を参照)、国際公開第2008/032077号(例えば、10頁の21行目～15頁の22行目を参照)、国際公開第2008/032064号(例えば、11頁の3行目～16頁の5行目を参照)、国際公開第2008/032027号(例えば、10頁の21行目～15頁の22行目を参照)、国際公開第2007/135398号(例えば、11頁の28行目～16頁の6行目を参照)、国際公開第2007/129052号(例えば、10頁の8行目～13頁の5行目を参照)、国際公開第2007/129044号(例えば、10頁の22行目～13頁の20行目を参照)、国際公開第2007/080382号(例えば、9頁の20行目～32頁の32行目を参照)、国際公開第2007/066102号(例えば、9頁の22行目～14頁の17、国際公開第2007/066099号(例えば、9頁の22行目～14頁の14行目を参照)、国際公開第2007/066103号(例えば、9頁の22行目～14頁の16行目を参照)、国際公開第2007/060404号(例えば、5頁の4行目～7頁の25行目を参照)、国際公開第2006/090169号(例えば、4頁の1行目～25行目を参照)、国際公開第2006/090167号(例えば、3頁の33行目～6頁の23行目を参照)、国際公開第2008/115974号(例えば、4頁の段落0012～127頁の段落0257を参照)、国際公開第2009/052145号(例えば、5頁の段落0015～81頁の段落0082行目を参照)、国際公開第2010/006072号(例えば、28頁の1行目～34頁の1行目を参照)、国際公開第2007/044698号(例えば、3頁の段落0010～7頁の最後を参照)、国際公開第2007/044813号(例えば、3頁の段落0010～7頁の中央を参照)、国際公開第2007/044729号(例えば、3頁の段落0010～10頁の最後を参照)、国際公開第2007/129161号(例えば、2頁の10行目～9頁の19行目を参照)、国際公開第2006/046031号(例えば、2頁の15行目～4頁の12行目を参照)、国際公開第2003/072557号(例えば、1頁の4行目～2頁の27行目を参照)、国際公開第2004/048365号(例えば、1頁の4行目～4頁の17行目を参照)、国際公開第2004/078754号(例えば、1頁の4行目～2頁の21行目を参照)、国際公開第2004/096797号(例えば、1頁の4行目～2頁の34行目を参照)、国際公開第2005/021519号(例えば、1頁の4行目～4頁の17行目を参照)、または米国特許出願公開第2007/112005号(例えば、2頁の段落0012～22頁の段落0065を参照)に開示されている化合物である。

#### 【0440】

#### 3. TORキナーゼ阻害剤の製造方法

TORキナーゼ阻害剤は、標準的な公知の合成方法論(例えば、March, J. Advanced Organic Chemistry; Reactions Mechanisms, and Structure, 4th ed., 1992.を参照すればよい)を介して入手され得る。化学式(III)および中間生成物の化合物を調製するために有用な開始物質は、したがって、市販されているか、または公知の合成方法および公知の試薬を用いて市販の物質から調製され得る。

#### 【0441】

化学式(I)の化合物を調製するための特定の方法は、参照によってその全体が本明細書に援用される、米国特許第11/975,652号(出願日:2007年10月18日)に開示されている。化学式(II)の化合物を調製するための特定の方法は、参照によってその全体が本明細書に援用される、米国特許第11/975,657号(出願日:2007年10月18日)に開示されている。化学式(III)および(IV)の化合物を調製するための特定の方法は、参照によってその全体が本明細書に援用される、米国特許第12/605,791号(出願日:2009年10月26日)に開示されている。

#### 【0442】

#### 4. 使用方法

理論に縛られることなく、LKB1は、mTOR経路の栄養シグナル伝達腕(nutrient

10

20

30

40

50

sensing arm) において重要な役割を果たしていると考えられている。特に、LKB1は、ストレス条件（例えば低酸素および低グルコース）下におけるmTOR経路の負の制御因子であると考えられている。LKB1は、その下流にあるキナーゼであるAMP活性化プロテインキナーゼ（AMPK）を介してmTOR活性を抑制する。エネルギーストレスに応じて、LKB1は、AMPKの触媒性サブユニットのT172をリン酸化し、このリン酸化はAMPKの活性化にとって必須である。活性化されたAMPKは、TSC2およびラプター（raptor）をリン酸化し、mTOR活性を抑制する（Shackelford DB and Shaw JS, Nat. Rev Cancer 9:563 (2009)）。したがって、AMPKのリン酸化または活性化は、LKB1の状態にとってのマーカーとして使用され得る。基底状態において、LKB1および/またはAMPKの減少は、mTOR経路の活性化をもたらすと考えられている。がん細胞では、ストレス条件下において、LKB1/AMPK経路は、細胞に増殖を抑制させ、したがってストレス条件によって誘導されるアポトーシスを細胞に回避させることによって防御的な役割を実際に果たし得ると考えられている。しかし、LKB1変異のがん細胞（例えば、LKB1 mRNAの発現の低下、LKB1タンパク質の産生の低下、または非機能性のLKB1タンパク質を生じるLKB1遺伝子の変異を有している細胞）では、当該がん細胞は、mTORに対する負のシグナルの非存在下において、増殖を続け、代謝性の崩壊を起こすと考えられている。したがって、理論に縛られることなく、TORキナーゼ阻害剤は、細胞の代謝に対するそれらの作用によって、がん細胞およびLKB1変異のがん細胞においてストレス応答を引き起こし、当該がん細胞の成長を衰えさせる負のシグナルの非存在下において、細胞死を生じさせると考えられている。

10

20

#### 【0443】

本明細書に示されているのは、がん（例えば、非小細胞肺癌または子宮頸がん）を処置するか、もしくは予防するか、またはがん症候群（例えば、ポイツジェガーズ症候群）を処置する方法である。当該方法は、LKB1遺伝子もしくはLKB1タンパク質および/またはAMPK遺伝子もしくはAMPKタンパク質の、対照患者または野生型に対する減少または変化によって特徴付けられるがん（例えば、非小細胞肺癌または子宮頸がん）またはがん症候群（例えば、ポイツジェガーズ症候群）にかかっている患者に、有効量のTORキナーゼ阻害剤を投与することを包含している。

#### 【0444】

本明細書にさらに示されているのは、がん（例えば、非小細胞肺癌または子宮頸がん）を処置するか、もしくは予防するか、またはがん症候群（例えば、ポイツジェガーズ症候群）を処置する方法である。当該方法は、リン酸化AMPK（pAMPK）タンパク質またはAMPK活性の、対照患者または野生型に対する低下したレベルによって特徴付けられるがんまたはがん症候群にかかっている患者に、有効量のTORキナーゼ阻害剤を投与することを包含している。一実施形態において、pAMPKはpAMPK T172である。

30

#### 【0445】

本明細書にさらに示されているのは、がん（例えば、非小細胞肺癌または子宮頸がん）を処置するか、または予防する方法である。当該方法は、LKB1遺伝子もしくはLKB1タンパク質および/またはAMPK遺伝子もしくはAMPKタンパク質の、対照患者または野生型に対する減少または変化の存在について、患者のがんをスクリーニングこと、ならびにLKB1遺伝子もしくはLKB1タンパク質および/またはAMPK遺伝子もしくはAMPKタンパク質の減少または変化によって特徴付けられるがん（例えば、非小細胞肺癌または子宮頸がん）にかかっている患者に、有効量のTORキナーゼ阻害剤を投与することを包含している。

40

#### 【0446】

本明細書にさらに示されているのは、がん（例えば、非小細胞肺癌または子宮頸がん）を処置するか、または予防する方法である。当該方法は、pAMPKタンパク質またはAMPK活性の、対照患者または野生型に対する低下したレベルについて、患者のがんをスクリーニングすること、ならびにpAMPKタンパク質またはAMPK活性の低下した

50

レベルによって特徴付けられるがん（例えば、非小細胞肺癌または子宮頸がん）にかかっている患者に、有効量のTORキナーゼ阻害剤を投与することを包含している。一実施形態において、pAMPKはpAMPK T172である。

#### 【0447】

本明細書にさらに示されているのは、患者（“試験患者”）のがん（例えば、非小細胞肺癌または子宮頸がん）におけるLKB1遺伝子またはLKB1タンパク質の減少または変化を検出する方法である。当該方法は、試験患者のがんから生物学的サンプルを得ること；例えばcDNAの直接の配列決定、エクソDNAの配列決定、SNP解析、もしくはコピー数の減少を同定するための多重ライゲーションプローブ増幅（MLPA）、またはタンパク質の減少を決定するための免疫組織化学（IHC）、免疫蛍光（IF）もしくはウエスタンブロットによって、LKB1 mRNAの発現レベル、LKB1タンパク質の発現レベルの1つ以上を測定すること、LKB1遺伝子のメチル化状態を決定すること、またはその他に、遺伝子もしくはタンパク質の減少もしくは変化の存在を同定すること；ならびにLKB1遺伝子またはLKB1タンパク質の減少または変化によって特徴付けられていない（野生型の）、患者（“対照患者”）のがんから得られた対照の測定値と、上述の測定値を比較することを包含している。ここで、上記試験患者から得られた上記生物学的サンプルにおけるLKB1 mRNAの発現、LKB1タンパク質の発現、LKB1 mRNAの構造、LKB1遺伝子のメチル化状態および/またはhLKB1タンパク質の構造LKB1タンパク質の構造の、対照患者または野生型に対する変化は、試験患者におけるLKB1遺伝子またはLKB1タンパク質の減少または変化を示している。

#### 【0448】

本明細書にさらに示されているのは、患者（“試験患者”）のがん（例えば、非小細胞肺癌または子宮頸がん）におけるAMPK遺伝子またはAMPKタンパク質の減少または変化を検出する方法である。当該方法は、試験患者のがんから生物学的サンプルを得ること；AMPKのmRNAの発現レベル、AMPKタンパク質の発現レベルの1つ以上を測定すること、AMPK遺伝子のメチル化状態を決定すること、またはその他に、遺伝子もしくはタンパク質の減少もしくは変化の存在を同定（例えば、cDNAの直接の配列決定、エクソDNAの配列決定、SNP解析、もしくはコピー数の減少を同定するための多重ライゲーションプローブ増幅（MLPA）、またはタンパク質の減少を決定するための免疫組織化学（IHC）、免疫蛍光（IF）もしくはウエスタンブロットによる）すること；ならびにAMPK遺伝子またはAMPKタンパク質の減少または変化によって特徴付けられていない（野生型の）、患者（“対照患者”）のがんから得られた対照の測定値と、上述の測定値を比較することを包含している。ここで、上記試験患者から得られた上記生物学的サンプルにおけるAMPKのmRNA発現、AMPKのタンパク質発現、AMPKのmRNA構造、AMPKの遺伝子のメチル化状態および/またはAMPKのタンパク質構造の、対照患者または野生型に対する変化は、試験患者におけるAMPK遺伝子またはAMPKタンパク質の減少または変化を示している。

#### 【0449】

本明細書にさらに示されているのは、患者（“試験患者”）のがん（例えば、非小細胞肺癌または子宮頸がん）におけるAMPK遺伝子またはAMPKタンパク質の減少または変化を検出する方法である。当該方法は、試験患者のがんから生物学的サンプルを得ること；AMPKのmRNAの発現レベル、AMPKタンパク質の発現レベルの1つ以上を測定すること、AMPK遺伝子のメチル化状態を決定すること、またはその他に、遺伝子もしくはタンパク質の減少もしくは変化の存在を同定（例えば、cDNAの直接の配列決定、エクソDNAの配列決定、SNP解析、もしくはコピー数の減少を同定するための多重ライゲーションプローブ増幅（MLPA）、またはタンパク質の減少を決定するための免疫組織化学（IHC）、免疫蛍光（IF）もしくはウエスタンブロットによる）すること；ならびにAMPK遺伝子またはAMPKタンパク質の減少または変化によって特徴付けられていない（野生型の）、患者（“対照患者”）のがんから得られた対照の測定値と、上述の測定値を比較することを包含している。ここで、上記試験患者から得られた上

記生物学的サンプルにおけるAMPKのmRNA発現、AMPKのタンパク質発現、AMPKのmRNA構造、AMPKの遺伝子のメチル化状態および/またはAMPKのタンパク質構造の、対照患者または野生型に対する変化は、試験患者におけるAMPK遺伝子またはAMPKタンパク質の減少または変化を示している。一実施形態において、pAMPKはpAMPK T172である。

#### 【0450】

本明細書にさらに示されているのは、がん（例えば、非小細胞肺癌または子宮頸がん）にかかっている患者（“試験患者”）がTORキナーゼ阻害剤療法に反応性を示す見込みを予測する方法である。当該方法は、試験患者のがんから生物学的サンプルを得ること；例えばcDNAの直接の配列決定、エクソンドNAの配列決定、SNP解析、もしくはコピー数の減少を同定するための多重ライゲーションプローブ増幅（MLPA）、またはタンパク質の減少を決定するための免疫組織化学（IHC）、免疫蛍光（IF）もしくはウエスタンブロットによって、LKB1 mRNAの発現レベル、LKB1タンパク質の発現レベルの1つ以上を測定すること、LKB1遺伝子のメチル化状態を決定すること、またはその他に、遺伝子もしくはタンパク質の減少もしくは変化の存在を同定すること；ならびにLKB1遺伝子またはLKB1タンパク質の減少または変化によって特徴付けられていない（野生型の）、患者（“対照患者”）のがんから得られた対照の測定値と、上述の測定値を比較することを包含している。ここで、上記試験患者から得られた上記生物学的サンプルにおけるLKB1 mRNAの発現、LKB1タンパク質の発現、LKB1 mRNAの構造、LKB1遺伝子のメチル化状態および/またはhLKB1タンパク質の構造、LKB1タンパク質の構造の、対照患者または野生型に対する変化は、試験患者におけるLKB1遺伝子またはLKB1タンパク質の減少または変化を示している。

#### 【0451】

本明細書にさらに示されているのは、TORキナーゼ阻害剤を用いたがん（例えば、非小細胞肺癌または子宮頸がん）にかかっている患者（“試験患者”）がTORキナーゼ阻害剤療法に反応性を示す見込みを予測する方法である。当該方法は、試験患者のがんから生物学的サンプルを得ること；AMPKのmRNAの発現レベル、AMPKタンパク質の発現レベルの1つ以上を測定すること、AMPK遺伝子のメチル化状態を決定すること、またはその他に、遺伝子もしくはタンパク質の減少もしくは変化の存在を同定（例えば、cDNAの直接の配列決定、エクソンドNAの配列決定、SNP解析、もしくはコピー数の減少を同定するための多重ライゲーションプローブ増幅（MLPA）、またはタンパク質の減少を決定するための免疫組織化学（IHC）、免疫蛍光（IF）もしくはウエスタンブロットによる）すること；ならびにAMPK遺伝子またはAMPKタンパク質の減少または変化によって特徴付けられていない（野生型の）、患者（“対照患者”）のがんから得られた対照の測定値と、上述の測定値を比較することを包含している。ここで、上記試験患者から得られた上記生物学的サンプルにおけるAMPKのmRNA発現、AMPKのタンパク質発現、AMPKのmRNA構造、AMPKの遺伝子のメチル化状態および/またはAMPKのタンパク質構造の、対照患者または野生型に対する変化は、TORキナーゼ阻害剤療法ががん（例えば、非小細胞肺癌または子宮頸がん）を処置する見込みの増大を予測させる。

#### 【0452】

本明細書にさらに示されているのは、TORキナーゼ阻害剤を用いたがん（例えば、非小細胞肺癌または子宮頸がん）にかかっている患者がTORキナーゼ阻害剤療法に反応性を示す見込みを予測する方法である。当該方法は、試験患者のがんから生物学的サンプルを得ること；例えばpAMPKタンパク質の量もしくは特定の部位（例えば、T172部位）におけるAMPKのリン酸化量、および/またはAMPK活性のレベル（例えば、AMPKキナーゼアッセイ（Sanders et al. Biochem.J. 403:139-148 (2007)を参照すればよい））を決定するための免疫組織化学（IHC）、免疫蛍光（IF）もしくはウエスタンブロットによって、pAMPKタンパク質の発現レベル、AMPKの活性レベルの1つ以上を測定すること、またはその他に、pAMPKタンパク質のレベルを測定すること

；ならびに p A M P K タンパク質および / または A M P K 活性の低下したレベルによって特徴付けられていない (野生型の)、患者 ( “ 対照患者 ” ) のがんから得られた対照の測定値と、上述の測定値を比較することを包含している。ここで、上記試験患者から得られた上記生物学的サンプルにおける p A M P K タンパク質および / または A M P K 活性の、対照患者または野生型より低いレベルは、T O R キナーゼ阻害剤療法ががん (例えば、非小細胞肺癌または子宮頸がん) を処置する見込みの増大を予測させる。ある実施形態において、p A M P K は p A M P K T 1 7 2 である。

【 0 4 5 3 】

本明細書にさらに示されているのは、T O R キナーゼ阻害剤を用いたがん (例えば、非小細胞肺癌または子宮頸がん) にかかっている患者の処置の治療有効性を予測する方法である。当該方法は、L K B 1 遺伝子もしくは L K B 1 タンパク質および / または A M P K 遺伝子もしくは A M P K タンパク質の、対照患者または野生型に対する減少または変化の存在について、患者のがんをスクリーニングすることを包含している。ここで、患者のがんにおける A M P K 遺伝子または A M P K タンパク質の減少または変化の存在は、T O R キナーゼ阻害剤を用いた処置の治療有効性を予測させる。

10

【 0 4 5 4 】

本明細書にさらに示されているのは、T O R キナーゼ阻害剤を用いたがん (例えば、非小細胞肺癌または子宮頸がん) にかかっている患者の処置の治療有効性を予測する方法である。当該方法は、p A M P K タンパク質または A M P K 活性の、対照患者または野生型に対する低下したレベルについて、患者のがんをスクリーニングすることを包含している。ここで、p A M P K タンパク質または A M P K 活性の低下したレベルは、T O R キナーゼ阻害剤を用いた処置の治療有効性を予測させる。一実施形態において、p A M P K は p A M P K T 1 7 2 である。

20

【 0 4 5 5 】

本明細書にさらに示されているのは、がん症候群 (例えば、ポイツジェガーズ症候群) を処置する方法である。当該方法は、L K B 1 遺伝子もしくは L K B 1 タンパク質および / または A M P K 遺伝子もしくは A M P K タンパク質の、対照患者または野生型に対する減少または変化の存在について患者をスクリーニングすること、ならびに L K B 1 遺伝子または L K B 1 タンパク質の減少または変化の存在によって特徴付けられるがん症候群にかかっている患者に、有効量の T O R キナーゼ阻害剤を投与することを包含している。

30

【 0 4 5 6 】

本明細書にさらに示されているのは、がん症候群 (例えば、ポイツジェガーズ症候群) を処置する方法である。当該方法は、p A M P K タンパク質または A M P K 活性の、対照患者または野生型に対する低下したレベルについて、患者のがんをスクリーニングすること、ならびに p A M P K タンパク質または A M P K 活性の低下したレベルによって特徴付けられるがん (例えば、非小細胞肺癌または子宮頸がん) にかかっている患者に、有効量の T O R キナーゼ阻害剤を投与することを包含している。一実施形態において、p A M P K は p A M P K T 1 7 2 である。

【 0 4 5 7 】

本明細書にさらに示されているのは、がん症候群 (例えば、ポイツジェガーズ症候群) にかかっている患者 ( “ 試験患者 ” ) における L K B 1 遺伝子または L K B 1 タンパク質の減少または変化を検出する方法である。当該方法は、試験患者から生物学的サンプルを得ること ; 例えば c D N A の直接の配列決定、エクソン D N A の配列決定、S N P 解析、もしくはコピー数の減少を同定するための多重ライゲーションプロブ増幅 ( M L P A ) 、またはタンパク質の減少を決定するための免疫組織化学 ( I H C ) 、免疫蛍光 ( I F ) もしくはウエスタンブロットによって、L K B 1 m R N A の発現レベル、L K B 1 タンパク質の発現レベルの 1 つ以上を測定すること、L K B 1 遺伝子のメチル化状態を決定すること、またはその他に、遺伝子もしくはタンパク質の減少もしくは変化の存在を同定すること ; ならびに L K B 1 遺伝子または L K B 1 タンパク質の減少または変化なしの (野生型の)、患者 ( “ 対照患者 ” ) から得られた対照の測定値と、上述の測定値を比較するこ

40

50

とを包含している。ここで、上記試験患者から得られた上記生物学的サンプルにおける L K B 1 m R N A の発現、L K B 1 タンパク質の発現、L K B 1 m R N A の構造、L K B 1 遺伝子のメチル化状態および / または L K B 1 タンパク質の構造の、対照患者または野生型に対する変化は、試験患者における L K B 1 遺伝子または L K B 1 タンパク質の減少または変化を示している。生物学的サンプルとしては、組織サンプル、血液、唾液、毛髪、疾患の組織サンプル、頬側塗抹標本、または腫瘍サンプル試料が挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【 0 4 5 8 】

本明細書にさらに示されているのは、患者（“試験患者”）のがん症候群（例えばポイツジェガーズ症候群）における A M P K 遺伝子または A M P K タンパク質の減少または変化を検出する方法である。当該方法は、試験患者から生物学的サンプルを得ること；A M P K の m R N A の発現レベル、A M P K タンパク質の発現レベルの 1 つ以上を測定すること、A M P K 遺伝子のメチル化状態を決定すること、またはその他に、遺伝子もしくはタンパク質の減少もしくは変化の存在を同定（例えば、c D N A の直接の配列決定、エクソン D N A の配列決定、S N P 解析、もしくはコピー数の減少を同定するための多重ライゲーションプローブ増幅（M L P A）、またはタンパク質の減少を決定するための免疫組織化学（I H C）、免疫蛍光（I F）もしくはウエスタンブロットによる）すること；ならびに A M P K 遺伝子または A M P K タンパク質の減少または変化によって特徴付けられていない（野生型の）、患者（“対照患者”）から得られた対照の測定値と、上述の測定値を比較することを包含している。ここで、上記試験患者から得られた上記生物学的サンプルにおける A M P K の m R N A 発現、A M P K のタンパク質発現、A M P K の m R N A 構造、A M P K の遺伝子のメチル化状態および / または A M P K のタンパク質構造の、対照患者または野生型に対する変化は、試験患者における A M P K 遺伝子または A M P K タンパク質の減少または変化を示している。生物学的サンプルとしては、組織サンプル、血液、唾液、毛髪、疾患の組織サンプル、頬側塗抹標本、または腫瘍サンプル試料が挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【 0 4 5 9 】

本明細書にさらに示されているのは、患者（“試験患者”）のがん症候群（例えば、ポイツジェガーズ症候群）における p A M P K タンパク質および / または A M P K 活性の低下したレベルを検出する方法である。当該方法は、試験患者から生物学的サンプルを得ること；例えば p A M P K タンパク質の量もしくは特定の部位（例えば、T 1 7 2 部位）における A M P K のリン酸化量、および / または A M P K 活性のレベル（例えば、A M P K キナーゼアッセイ（Sanders et al. Biochem.J. 403:139-148 (2007)を参照すればよい））を決定するための免疫組織化学（I H C）、免疫蛍光（I F）もしくはウエスタンブロットによって、p A M P K タンパク質の発現レベル、A M P K の活性レベルの 1 つ以上を測定すること、またはその他に、p A M P K タンパク質のレベルを測定すること；ならびに p A M P K タンパク質および / または A M P K 活性の低下したレベルによって特徴付けられていない（野生型の）、患者（“対照患者”）から得られた対照の測定値と、上述の測定値を比較することを包含している。ここで、上記試験患者から得られた上記生物学的サンプルにおける p A M P K タンパク質および / または A M P K 活性の、対照患者または野生型より低いレベルは、試験患者における p A M P K タンパク質および / または A M P K 活性の低下したレベルを示している。生物学的サンプルとしては、組織サンプル、血液、唾液、毛髪、疾患の組織サンプル、頬側塗抹標本、または腫瘍サンプル試料が挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【 0 4 6 0 】

本明細書にさらに示されているのは、がん症候群（例えば、ポイツジェガーズ症候群）にかかっている患者が T O R キナーゼ阻害剤療法に反応性を示す見込みを予測する方法である。当該方法は、L K B 1 遺伝子もしくは L K B 1 タンパク質および / または A M P K 遺伝子もしくは A M P K タンパク質の、対照患者または野生型に対する減少または変化の存在について、対照患者または野生型に対する減少または変化について、患者をスクリー

10

20

30

40

50

ニングすることを包含している。ここで、L K B 1 遺伝子もしくはL K B 1 タンパク質および/またはA M P K 遺伝子もしくはA M P K タンパク質の減少または変化の存在は、T O R キナーゼ阻害剤療法が上記がん症候群を処置する見込みの増大を予測させる。

【0461】

本明細書にさらに示されているのは、T O R キナーゼ阻害剤を用いたがん症候群（例えばポイツジェガーズ症候群）にかかっている患者の処置の治療有効性を予測する方法である。当該方法は、p A M P K タンパク質またはA M P K 活性の、対照患者または野生型に対する低下したレベルについて、患者のがんをスクリーニングすることを包含している。ここで、p A M P K タンパク質またはA M P K 活性の低下したレベルは、T O R キナーゼ阻害剤を用いた処置の治療有効性を予測させる。一実施形態において、p A M P K は p A M P K T 1 7 2 である。

10

【0462】

本明細書にさらに示されているのは、がん症候群（例えばポイツジェガーズ症候群）を有する患者の処置の、T O R キナーゼ阻害剤を用いた治療有効性を予測する方法である。当該方法は、L K B 1 遺伝子もしくはL K B 1 タンパク質および/またはA M P K 遺伝子もしくはA M P K タンパク質の、対照患者または野生型に対する減少または変化の存在について患者をスクリーニングすること包含している。ここで、L K B 1 遺伝子もしくはL K B 1 タンパク質および/またはA M P K 遺伝子またはA M P K タンパク質の減少または変化の存在は、T O R キナーゼ阻害剤を用いた治療有効性を予測させる。

【0463】

20

本明細書にさらに示されているのは、がん症候群（例えば、ポイツジェガーズ症候群）にかかっている患者がT O R キナーゼ阻害剤療法に反応性を示す見込みを予測する方法である。当該方法は、p A M P K タンパク質および/またはA M P K 活性の、対照患者または野生型に対する低下したレベルについて、患者のがんをスクリーニングすることを包含している。ここで、p A M P K タンパク質および/またはA M P K 活性の低下したレベルは、T O R キナーゼ阻害剤を用いた処置の治療有効性を予測させる。一実施形態において、p A M P K は p A M P K T 1 7 2 である。

【0464】

本明細書に示されているのは、がん（例えば、非小細胞肺癌または子宮頸がん）を処置するか、もしくは予防するか、またはがん症候群（例えば、ポイツジェガーズ症候群）を処置する方法である。当該方法は、L K B 1 遺伝子またはL K B 1 タンパク質の、対照患者または野生型に対する減少または変化によって特徴付けられるがんまたはがん症候群にかかっている患者に、有効量のT O R キナーゼ阻害剤およびA M P レベル、グルコースの取り込み、代謝もしくはストレス応答を調節する1つ以上の有効量の薬剤を投与することを包含している。

30

【0465】

本明細書にさらに示されているのは、1つ以上の容器を備えているキットである。当該1つ以上の容器には、(1) T O R キナーゼ阻害剤またはその薬学的組成物、(2) 患者のがんもしくはがん症候群にかかっている患者におけるL K B 1 遺伝子もしくはL K B 1 タンパク質の、野生型に対する減少もしくは変化、A M P K 遺伝子もしくはA M P K タンパク質の、野生型に対する減少もしくは変化、またはこれらの両方を検出する試薬、ならびに(3) 患者のがんもしくはがん症候群にかかっている患者におけるL K B 1 遺伝子もしくはL K B 1 タンパク質の減少もしくは変化、A M P K 遺伝子もしくはA M P K タンパク質の減少もしくは変化、またはこれらの両方を検出するための説明書が入っている。一実施形態において、上記キットは、T O R キナーゼ阻害剤またはその薬学的組成物を、それらを必要としている患者に投与するための説明書をさらに備えている。

40

【0466】

本明細書にさらに示されているのは、1つ以上の容器を備えているキットである。当該1つ以上の容器には、(1) T O R キナーゼ阻害剤またはその薬学的組成物、(2) 患者のがんもしくはがん症候群にかかっている患者における、野生型に対して低下している p

50



AMPKタンパク質、AMPK活性、またはこれらの両方を検出する試薬、ならびに(3)患者のがんもしくはがん症候群にかかっている患者における、野生型に対して低下しているpAMPKタンパク質、AMPK活性、またはこれらの両方を検出するための説明書が入っている。一実施形態において、上記キットは、TORキナーゼ阻害剤またはその薬学的組成物を、それらを必要としている患者に投与するための説明書をさらに備えている。

#### 【0467】

一実施形態において、LKB1遺伝子の変化または減少は、LKB1mRNAの発現の低下(例えば、野生型に対する)を生じる。他の実施形態において、LKB1遺伝子の変化または減少は、LKB1mRNAの構造変化(例えば、野生型に対する)を生じる。他の実施形態において、LKB1遺伝子の変化または減少は、LKB1タンパク質の生産の低下(例えば、野生型に対する)を生じる。他の実施形態において、LKB1遺伝子の変化または減少は、LKB1タンパク質の構造変化(例えば、野生型に対する)を生じる。考慮されている遺伝子の変化の種類としては、LKB1のDNA配列の変異が挙げられる。当該変異は、挿入変異または欠失変異(フレームシフト変異)に分類される、塩基の数が変更される変異、ならびにミスセンス変異に分類される、1つの塩基を他の塩基に変更させるDNAの変異である。ミスセンス変異は、転移(1つのプリンを他のプリンにか、または1つのピリミジンを他のピリミジンに)、塩基転換(プリンをピリミジンにか、またはピリミジンをプリンに)、およびアミノ酸をコードしているコドンがストップコドンに変更され、したがってトランケートされたタンパク質を生じるナンセンス変異に細分される。

#### 【0468】

一実施形態において、LKB1遺伝子の変化または減少は、AMPKのリン酸化の低下(例えば、野生型に対する)を生じる。他の実施形態において、LKB1遺伝子の変化または減少は、T172におけるAMPKのリン酸化(例えば、野生型に対する)を生じる。他の実施形態において、LKB1遺伝子の変化または減少は、pAMPKタンパク質レベルの低下(例えば、野生型に対する)を生じる。他の実施形態において、LKB1遺伝子の変化または減少は、AMPK活性の低下(例えば、野生型に対する)を生じる。

#### 【0469】

一実施形態において、AMPK遺伝子の変化または減少は、AMPKmRNAの発現の低下(例えば、野生型に対する)を生じる。他の実施形態において、AMPK遺伝子の変化または減少は、AMPKmRNAの構造変化(例えば、野生型に対する)を生じる。他の実施形態において、AMPK遺伝子の変化または減少は、AMPKタンパク質の生産の低下(例えば、野生型に対する)を生じる。他の実施形態において、AMPK遺伝子の変化または減少は、AMPKタンパク質の構造変化(例えば、野生型に対する)を生じる。考慮されている遺伝子の変化の種類としては、AMPKのDNA配列の変異が挙げられる。当該変異は、挿入変異または欠失変異(フレームシフト変異)に分類される、塩基の数が変更される変異、ならびにミスセンス変異に分類される、1つの塩基を他の塩基に変更させるDNAの変異である。ミスセンス変異は、転移(1つのプリンを他のプリンにか、または1つのピリミジンを他のピリミジンに)、塩基転換(プリンをピリミジンにか、またはピリミジンをプリンに)、およびアミノ酸をコードしているコドンがストップコドンに変更され、したがってトランケートされたタンパク質を生じるナンセンス変異に細分される。

#### 【0470】

ある実施形態において、がん(例えば非小細胞肺癌もしくは子宮頸がん)またはがん症候群(例えばポイツジェガーズ症候群)は、LKB1遺伝子もしくはLKB1タンパク質および/またはAMPK遺伝子もしくはAMPKタンパク質の、対照患者または野生型に対する減少または変化を、直接的または間接的に生じている。

#### 【0471】

一実施形態において、LKB1遺伝子および/またはAMPK遺伝子の変化は体細胞変

10

20

30

40

50

異である。

【0472】

一実施形態において、患者のがんまたは患者は、当該患者のがんまたは患者から生物学的サンプルを得ること、および当該サンプルのエクスピボ解析によって、LKB1遺伝子もしくはLKB1タンパク質および/またはAMPK遺伝子もしくはAMPKタンパク質の減少または変化について、スクリーニングされる。ある実施形態において、エクスピボ解析は、LKB1遺伝子のcDNAの直接の配列決定、エクソンDNAの配列決定、SNP解析、もしくは例えばコピー数の減少を同定するための、多重ライゲーションプローブ増幅(MLPA)、または例えばタンパク質の減少を決定するための、免疫組織化学(IHC)、免疫蛍光(IF)もしくはウエスタンブロットによって、実施される。ある実施形態において、エクスピボ解析は、AMPK遺伝子のcDNAの直接の配列決定、エクソンDNAの配列決定、SNP解析、もしくはコピー数の減少を同定するための多重ライゲーションプローブ増幅(MLPA)、またはタンパク質の減少を決定するための免疫組織化学(IHC)、免疫蛍光(IF)もしくはウエスタンブロットによって、実施される。ある実施形態において、患者のがんまたは患者は、当該患者のがんまたは患者から生物学的サンプルを得ること、および当該サンプルのエクスピボ解析によって、pAMPKタンパク質および/またはAMPK活性の低下したレベルについてスクリーニングされる。ある実施形態において、エクスピボ解析は、例えばpAMPKタンパク質の量もしくは特定の部位(例えば、T172部位)におけるAMPKのリン酸化量を決定するための、免疫組織化学(IHC)、免疫蛍光(IF)もしくはウエスタンブロット、またはAMPK活性のレベルを決定するためのAMPKキナーゼアッセイによって、実施される。

10

20

【0473】

TORキナーゼ阻害剤は、本明細書に記載の方法および組成物において、他の薬学的に活性状態の化合物(“第2の活性薬剤”)と組み合わせられ得る。ある組合せは、特定の種類の疾患または障害、ならびにそのような疾患または障害と関連する状態および症状の処置に役立つと考えられる。また、TORキナーゼ阻害剤は、ある第2の活性薬剤に関連する副作用を軽減するために機能し得、その逆も同様である。

【0474】

1つ以上の第2の活性成分または活性薬剤は、本明細書に記載の方法および組成物に用いられ得る。第2の活性薬剤は、巨大分子(例えばタンパク質)または小分子(例えば、合成の無機分子、合成の有機金属分子または合成の有機分子)。

30

【0475】

第2の活性薬剤としては、AMPレベル(例えばAMP活性化因子)、グルコースの取り込み、代謝またはストレス応答を調節する薬剤が挙げられるが、これらに限定されない挙げられるがこれらに限定されない。ある実施形態において、第2の活性薬剤は2-デオキシグルコースである。ある実施形態において、第2の活性薬剤はメトホルミンである。ある実施形態において、第2の活性薬剤はフェンホルミンである。ある実施形態において、第2の活性薬剤はペメトレキセド(例えばALIMTA(登録商標))である。

【0476】

TORキナーゼ阻害剤および1つ以上の第2の活性薬剤の、患者に対する投与は、同じ投与経路または異なる投与経路によって、同時にか、または続いて生じ得る。特定の活性薬剤のために採用される特定の投与経路の適合性は、当該活性薬剤自体(例えば、活性薬剤が血流に入る前に分解することなく経口的に投与され得るか否か)、および処置される疾患に依存する。TORキナーゼ阻害剤にとって好ましい投与経路は、経口である。第2の活性成分または活性薬剤の好ましい投与経路は、当業者にとって公知である(Physicians' Desk Reference, 1755-1760 (56th ed., 2002)を参照すればよい)。

40

【0477】

ある実施形態において、第2の活性薬剤は、約1~約1000mg、約5~約500mg、約10~約350mg、約50~約200mgの量において、静脈内または皮下に1回または2回にわたって毎日投与される。第2の活性薬剤の具体的な量は、用いられる特

50

定の薬剤、処置されるか、または管理される疾患の種類、疾患の重症度および段階、ならびに患者に対して同時に投与されるTORキナーゼ阻害剤の量および非羽陽に応じてさらなる任意の活性薬剤の量に依存する。

【0478】

本明細書にさらに示されているのは、従来の処置（外科処置、化学療法、放射線療法、ホルモン療法、生物学的な療法および免疫療法が挙げられるが、これらに限定されない）に関連する副作用または所望されない作用を処置するか、または予防する方法である。TORキナーゼ阻害剤および他の活性成分は、従来の処置に関連する悪影響の、発生前、発生中または発生後において患者に投与され得る。

【0479】

5. 薬学的組成物および投与経路

本明細書に示されているのは、有効量のTORキナーゼ阻害剤を含んでいる薬学的組成物、ならびに有効量のTORキナーゼ阻害剤および薬学的に受容可能な担体もしくはビヒクルを含む薬学的組成物である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されている薬学的組成物は、経口投与、非経口投与、粘膜投与、経皮的投与、または局所投与のために好ましい。

【0480】

TORキナーゼ阻害剤は、従来の形態の調製物（例えば、カプセル、マイクロカプセル、錠剤、顆粒、粉末、トローチ、丸薬、坐剤、注入剤、懸濁剤およびシロップ剤）において経口的または非経口的に患者に対して投与され得る。好適な調合物は、有機または無機 20  
の、従来の添加剤（例えば、賦形剤（例えば、スクロース、デンプン、マンニトール、ソルビトール、ラクトース、グルコース、セルロース、タルク、リン酸カルシウムまたは炭酸カルシウム）、結合剤（例えば、セルロース、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ポリプロピルピロピロリドン、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、アラビアゴム、ポリエチレングリコール、スクロース、またはデンプン）、崩壊剤（例えば、デンプン、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、低置換度のヒドロキシプロピルセルロース、重炭酸ナトリウム、リン酸カルシウム、またはクエン酸カルシウム）、滑剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、タルク、またはラウリル硫酸ナトリウム）、香料剤（例えば、クエン酸、メントール、グリシン、またはオレンジパウダー）、防腐剤（例えば、安息香酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、メチル 30  
パラベン、またはプロピルパラベン）、安定剤（例えば、クエン酸、クエン酸ナトリウム、または酢酸）、懸濁剤（例えば、メチルセルロース、ポリビニルプロピルピロクロン、またはステアリン酸アルミニウム）、分散剤（例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、希釈剤（例えば、水）、およびベースワックス（例えば、ココアバター、白色ワセリン、またはポリエチレングリコール）を用いて一般的に使用される方法によって調製され得る。薬学的組成物における有効量のTORキナーゼ阻害剤は、所望の作用を発揮するレベル（例えば、経口投与および非経口投与のための単位投与量における、患者の体重 1 kg につき約 0.005 mg ~ 約 10 mg）であり得る。

【0481】

患者に投与されるTORキナーゼ阻害剤の用量は、より幅広く変わり得、医療従事者の判断に対する余地があり得る。一般に、TORキナーゼ阻害剤は、患者の体重 1 kg につき約 0.005 mg ~ 約 10 mg の用量において、一日に 1 ~ 4 回にわたって投与され得る。しかし、上述の用量は、患者の年齢、体重および病状、ならびに投与の種類に応じて適切に変更され得る。一実施形態において、用量は、患者の体重 1 kg につき約 0.01 mg ~ 約 5 mg、患者の体重 1 kg につき約 0.05 mg ~ 約 1 mg / kg、患者の体重 1 kg につき約 0.1 mg ~ 約 0.75 mg / kg、または患者の体重 1 kg につき約 0.25 mg ~ 約 0.5 mg / kg である。一実施形態において、一回の用量は 1 日ごとに与えられる。任意の所定の場合において、TORキナーゼ阻害剤の量は、活性成分の溶解度、使用される剤形および投与の経路といった要因に依存する。

【0482】

10

20

30

40

50

他の実施形態において、本明細書に示されているのは、疾患または障害の処置または予防のための方法である。当該方法は、約 0.375 mg / 日 ~ 約 750 mg / 日、約 0.75 mg / 日 ~ 約 375 mg / 日、約 3.75 mg / 日 ~ 約 75 mg / 日、約 7.5 mg / 日 ~ 約 55 mg / 日、または約 18 mg / 日 ~ 約 37 mg / 日の TOR キナーゼ阻害剤の、それを必要としている患者に対する投与を包含している。

【0483】

他の実施形態において、本明細書に示されているのは、疾患または障害の処置または予防のための方法である。当該方法は、約 1 mg / 日 ~ 約 1200 mg / 日、約 10 mg / 日 ~ 約 1200 mg / 日、約 100 mg / 日 ~ 約 1200 mg / 日、約 400 mg / 日 ~ 約 1200 mg / 日、約 600 mg / 日 ~ 約 1200 mg / 日、約 400 mg / 日 ~ 約 800 mg / 日、または約 600 mg / 日 ~ 約 800 mg / 日の TOR キナーゼ阻害剤の、それを必要としている患者に対する投与を包含している。

10

【0484】

他の実施形態において、本明細書に示されているのは、約 1 mg ~ 約 2000 mg、約 1 mg ~ 約 200 mg、約 35 mg ~ 約 1400 mg、約 125 mg ~ 約 1000 mg、約 250 mg ~ 約 1000 mg、または約 500 mg ~ 約 1000 mg の TOR キナーゼ阻害剤を含んでいる単位用量の調合物である。

【0485】

特定の実施形態において、本明細書に示されているのは、約 100 mg または約 400 mg の TOR キナーゼ阻害剤を含んでいる単位用量の調合物である。

20

【0486】

他の実施形態において、本明細書に示されているのは、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、または 1400 mg の TOR キナーゼ阻害剤を含んでいる単位用量の調合物である。

【0487】

TOR キナーゼ阻害剤は、1 回、2 回、3 回、4 回、またはそれ以上にわたって毎日投与され得る。

【0488】

30

TOR キナーゼ阻害剤は、利便性という理由から経口投与され得る。一実施形態において、経口投与される場合、TOR キナーゼ阻害剤は、食事および水とともに投与される。他の実施形態において、TOR キナーゼ阻害剤は、水またはジュース（例えば、リンゴジュースまたはオレンジジュース）に分散され、懸濁液として経口投与される。他の実施形態において、経口投与される場合、TOR キナーゼ阻害剤は絶食状態において投与される。

【0489】

また、TOR キナーゼ阻害剤は、皮内にか、筋肉内にか、腹腔内にか、経皮的にか、静脈内にか、皮下にか、鼻腔内にか、硬膜外にか、舌下にか、脳内にか、腔内にか、経皮的にか、直腸にか、粘膜にか、吸入によってか、または耳、鼻、眼もしくは皮膚に局所的に投与され得る。投与の様式は、医療従事者の裁量に委ねられ、病状の部位について部分的に依存し得る。

40

【0490】

一実施形態において、本明細書に示されているのは、さらなる担体、賦形剤またはビヒクルなしで TOR キナーゼ阻害剤を収納しているカプセルである。

【0491】

一実施形態において、本明細書に示されているのは、有効量の TOR キナーゼ阻害剤および薬学的に受容可能な担体または媒体を含んでいる組成物であり、薬学的に受容可能な担体または媒体は、賦形剤、希釈剤、またはそれらの混合物を含み得る。さらなる実施形態において、本明細書に示されているのは、有効量の TOR キナーゼ阻害剤、薬学的に受

50

容可能な担体または媒体、ならびにAMPレベル、グルコースの取り込み、代謝またはストレス応答を調節する1つ以上の薬剤を含んでいる組成物である。一実施形態において、組成物は薬学的組成物である。

#### 【0492】

組成物は、錠剤、咀嚼錠、カプセル剤、液剤、非経口液、トローチ剤、坐剤および懸濁剤、ならびにそれらの類似物の形態であり得る。組成物は、単一の錠剤、単一のカプセル剤または適量の液体であり得る投与量単位における、1日量または1日量の適切な部分を含むために調合され得る。一実施形態において、液剤は、水溶性の塩（例えば塩酸塩）から調製される。一般に、すべての組成物は、製薬化学における公知の方法によって調製される。カプセル剤は、TORキナーゼ阻害剤を好適な担体または賦形剤と混合すること、および適量の混合物をカプセルに充填することによって調製される。通常の担体および賦形剤としては、不活性の物質（例えば異なる多種類のデンプン、粉末セルロース（特に結晶性セルロースおよび微結晶性セルロース）、糖（例えばフルクトース、マンニトールおよびスクロース）、穀類の細粉、および同様の食用粉末）が挙げられるが、これらに限定されない。

10

#### 【0493】

錠剤は、直接圧縮法、湿式造粒法または乾式造粒法によって調製され得る。それらの調合物は、通常、上記化合物ならびに賦形剤、結合剤、滑剤および崩壊剤を組み込んでいる。典型的な賦形剤としては、例えば、様々な種類のデンプン、ラクトース、マンニトール、カオリン、リン酸カルシウム、または硫酸カルシウム、無機塩（例えば、塩化ナトリウム）、および粉砂糖が挙げられる。また、粉末のセルロース誘導体が有用である。一実施形態において、薬学的組成物はラクトースを含んでいない。典型的な錠剤の結合剤は、デンプン、ゼラチン、および糖（例えばラクトース、フルクトース、グルコース、およびそれらの類似物）といった物質である。また、天然ゴムまたは合成ゴム（アカシア、アルギン酸塩、メチルセルロース、ポリビニルピロリジン、およびそれらの類似物）は使いやすい。また、ポリエチレングリコール、エチルセルロースおよび蜜蝋は、結合剤の役割を果たし得る。

20

#### 【0494】

滑剤は、錠剤および押抜きが金型に付着することを防ぐために、錠剤の調合物に必要である。滑剤は、滑りやすい固体（例えばタルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、ならびに水素化された植物油）から選択され得る。錠剤の崩壊剤は、錠剤を崩壊させ、化合物を遊離させるために、湿らされたときに膨張する物質である。崩壊剤としては、デンプン、粘土、セルロース、アルギン、およびゴムが挙げられる。より詳細には、例えば、トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、木材セルロース、粉末化した海綿、陽イオン-交換樹脂、アルギン酸、グアールガム、かんきつ類の果肉、カルボキシメチルセルロース、およびラウリル硫酸ナトリウムが使用され得る。錠剤は、フレーバおよびシーリング剤としての糖、または錠剤の分解能を変更するためのフィルムを形成する保護剤を用いて被覆され得る。また、組成物は、例えば調合物においてマンニトールといった物質を用いることによって、咀嚼錠剤として調合され得る。

30

40

#### 【0495】

TORキナーゼ阻害剤を坐剤として投与することが所望される場合、典型的な基剤が用いられる。ココアバターは、その融点をわずかに上昇させるために、蜜蝋の添加によって調節され得る、従来の坐剤の基剤である。特に、水混和性の坐剤の基剤（種々の分子量のポリエチレングリコールが挙げられる）は、広く使用されている。

#### 【0496】

TORキナーゼ阻害剤の作用は、適切な調合物によって、遅延され、延長され得る。例えば、TORキナーゼ阻害剤の緩やかに溶解するペレットが調製され得、錠剤もしくはカプセルと組合せられ得るか、または徐放性の埋め込み可能な手段として調製され得る。当該技術は、異なる種々の分解速度のペレットを作製すること、当該ペレットの混合物を用

50

いてカプセルを充填することを包含している。錠剤またはカプセル剤は、予想される時間にわたって分解を阻止するフィルムを用いて被覆され得る。非経口の調製物であっても、TOEキナーゼ阻害剤を血清に緩やかに分散させる油性のビヒクルまたは乳化されたビヒクルにTOEキナーゼ阻害剤を溶解させるか、または懸濁させることによって、長時間の作用性になり得る。

#### 【実施例】

##### 【0497】

##### 1. 生物学的な実施例

##### 〔1.1. 生化学的なアッセイ〕

##### (TOR HTR - FRETアッセイ)

以下は、試験化合物のTORキナーゼ阻害活性を測定するために用いられ得るアッセイの例である。TORKiをDMSOに溶解させ、10mMのストックとして調製し、実験のために適切に希釈した。試薬を以下のように調製した。

##### 【0498】

“単純TOR緩衝液”（高グリセロールのTOR分画を希釈するために用いられる）：10mMのTris (pH 7.4)、100mMのNaCl、0.1%のTween-20、1mMのDTT。Invitrogenの組換えTOR酵素（カタログ番号：PR8683A）を、この緩衝液において、0.200 μg/mLの分析濃度まで希釈した。

##### 【0499】

ATP/基質の溶液：0.075mMのATP、12.5mMのMnCl<sub>2</sub>、50mMのHepes (pH 7.4)、50mMの - G O P、250nMのMicrocystin LR、0.25mMのEDTA、5mMのDTT、および3.5 μg/mLのGST - p70S6。

##### 【0500】

検出試薬：50mMのHEPES (pH 7.4)、0.01%のTriton X - 100、0.01%のBSA、0.1mMのEDTA、12.7 μg/mLのAmershamのCy5 - GST (カタログ番号：PA92002V)、9ng/mLの - リン酸化p70S6 (Thr389) (Cell Signaling Mouse Monoclonalのカタログ番号：9206L)、627ng/mLのマウスの - Lance Eu (Perkin Elmerのカタログ番号：AD0077)。

##### 【0501】

20 μLの単純TOR緩衝液に、DMSOにおける試験化合物の0.5 μLを添加した。反応を開始させるために、5 μLのATP/基質の溶液を、20 μLの単純TOR緩衝液（対照）および調製された上述の化合物の溶液に添加した。アッセイを、5 μLの60mMのEDTA溶液を添加することによって、60分後に停止させ；それから10 μLの検出試薬溶液を添加し、LANCE Eu TR-FRET (320nMにおける励起、495 / 520nMにおける発光)を検出するために設定されている、Perkin-Elmer Envision Microplate Readerにおいて読み取る前に、混合物を少なくとも2時間にわたって静置させた。

##### 【0502】

TORKiを、TOR HTR - FRETアッセイにおいて試験し、TORKiは、10 μM未満のIC<sub>50</sub>を有しているある化合物、0.005nM ~ 250nMのIC<sub>50</sub>を有しているいくつかの化合物、250nM ~ 500nMのIC<sub>50</sub>を有している他の化合物、500nM ~ 1 μMのIC<sub>50</sub>を有している他の化合物、1 μM ~ 10 μMのIC<sub>50</sub>を有している他の化合物について、当該アッセイにおいて活性を有していると分かった。

##### 【0503】

##### (DNA - PKアッセイ)

DNA - PKアッセイを、PromegaのDNA-PK assay kit (カタログ番号：V7870)に用意されている手順を用いて実施した。DNA - PK酵素をPromegaから購入した (Promegaのカタログ番号：V5811)。

##### 【0504】

選択されたTORKiは、このアッセイにおいて、10  $\mu$ M未満のIC<sub>50</sub>を有しているか、または有していると予測され、いくつかのTORKiについて1  $\mu$ M未満のIC<sub>50</sub>を有しているか、または有していると予測され、他のTORKiについて0.10  $\mu$ M未満のIC<sub>50</sub>を有しているか、または有していると予測される。

#### 【0505】

##### 〔1.2.細胞に基づくアッセイ〕

##### （材料および方法）

##### 細胞株および細胞培養

ヒトの肺がん細胞株を、アメリカ合衆国培養細胞系統保存機関（ATCC）から購入し、10%のウシ胎児血清（FCS）を加えたRPMI 1640またはATCCによって推奨されている特殊な培養培地において維持した。非小細胞肺がん細胞（NSCLCがんの集団）としては、以下の細胞株：NCI-H460、NCI-H838、NCI-H1792、NCI-H520、NCI-H1993、NCI-H1944、NCI-H1975、NCI-H1395、A549、NCI-H2122、NCI-H1703、NCI-H1299、NCI-H647、NCI-H358、SK-LU-1、NCI-H1734、NCI-H1693、NCI-H226、NCI-H23、NCI-H2030、NCI-H1755、Calu-6、Calu-1、SW1573、NCI-H2009、NCI-H441、HOP92、NCI-H2110、NCI-H727、NCI-H1568、Calu-3、NCI-H2228、NCI-H2444、NCI-H1563、NCI-H1650、NCI-H1437、NCI-H650、NCI-H1838、NCI-H2291、NCI-H28およびNCI-H596が挙げられる。TORKキナーゼ阻害剤が試験され得るさらなる細胞株としては、HT-3、HeLaSF、HeLaS3、SKG-IIIIa、SiHa、MS751、BOKU、C-33-A、C-4-II、Ca-Ski、Dotc2-4510、ME-180、OMC-1SW756、およびTC-YIKが挙げられる。

#### 【0506】

##### （細胞生存能力アッセイ）

典型的なTORKキナーゼ阻害剤（“化合物1”）を以下の生物学的なアッセイに用いた。細胞の生存能力をPromegaのCell Titer-Glo Luminescent Cell Viabilityを用いて評価した。当該アッセイは、アデノシン三リン酸（ATP）の存在の定量に基づいて、培養において生存可能な細胞の数を測定する同種の方法であり、当該ATPは代謝に関して活な状態の細胞の指標である。同種のアッセイ手順は、血清が供給された培地において培養された細胞に対して直接的に、単一の試薬（CellTiter-Glo試薬）を添加することを包含している。96ウェルの平底プレート（Costarのカatalog番号：33595）に、それぞれの細胞株のためにあらかじめ最適化されている密度において細胞を播いた。細胞を37の5%CO<sub>2</sub>において一晩にわたって培養した。翌日に、化合物の希釈物を30mMのストックから調製した。化合物1を、まず100%のDMSOにおいて希釈し、続いて成長培地において1:50に希釈した。次に、化合物1を1:10の希釈率において適切なウェルに加えた（すなわち、10マイクロリットル（10  $\mu$ L）の希釈された化合物を、各ウェルにおける90  $\mu$ Lの培養培地に対して加えた）。化合物1の最終的な希釈率は、各ウェルにおいて0.2%のDMSOの終濃度が得られる1:500であった。すべての濃度を3つ1組において実施した。細胞を、37の5%CO<sub>2</sub>において3日にわたって化合物1とともに培養した。3日間の培養後に、100  $\mu$ LのCellTiter-Glo試薬を、振盪しながら2分にわたって各ウェルに添加し、さらに、シグナルを安定化させるために、10分（振盪なし）にわたって室温において培養した。蛍光を、VICTOR X2 multilabel plate readerにおいて測定した。成長阻害の%を、同一プレートにおける100%の細胞成長としてDMSO対照反応を用いて、算出した。3つ1組からの平均値を、IC<sub>50</sub>値を得るために、IDBSから提供されているソフトウェアXLfitを用いてプロットした。XLfitにおけるIC<sub>50</sub>を決定に用いた式は、IC<sub>50</sub>値を計算するために4 Parameter Logistic ModelまたはSigmoidal Dose-Response Modelを利用する、モデル番号205であった。

すべての  $IC_{50}$  値は、2回または3回のいずれかの独立した実験からの平均として記録されている。

#### 【0507】

( L K B 1 タンパク質の発現分析 )

プロテアーゼ阻害剤を含んでいる、放射性免疫沈降アッセイ緩衝液 ( 10 mmol / L の Tris ( pH 7.4 )、100 mmol / L の NaCl、1 mmol / L の EDTA、1 mmol / L の EGTA、1 mmol / L の NaF、20 mmol / L の  $Na_4P_2O_7$ 、2 mmol / L の  $Na_3CO_4$ 、0.1 % の SDS、0.5 % のデオキシコール酸ナトリウム、1 % の Triton X - 100、10 % のグリセロール ) において、全細胞の溶解物を調製した。50  $\mu$ g のタンパク質を含んでいる細胞溶解物を、4 ~ 12 % の Nu-  
PAGE ( 登録商標 ) ゲルにおいて分画し、ニトロセルロースメンブレンに転写させた。メンブレンを p、抗 L K B 1 抗体 ( カタログ番号 : 3050、Cell Signaling Technology ) とともに 4 において一晩インキュベートした。メンブレンを、抗ウサギ 2 次抗体をともなった室温における 1 時間のインキュベーションの前に、0.1 % の Tween の PBS を用いて 3 回にわたって洗浄した。メンブレンを、700 nM および 800 nM の波長における LI-COR Odyssey ( 登録商標 ) スキャナーによるスキャンの前に、0.1 % の Tween の PBS を用いて 3 回にわたって洗浄した。

10

#### 【0508】

( 統計学的な解析 )

異なる変異状態の  $IC_{50}$  値の相関を、2群の場合にウィルコクソン検定、または3群以上の場合にクラスカルワリス検定のいずれかを用いて評価した。P 値 < 0.05 を有意な相関とみなした。

20

#### 【0509】

( リン酸化 AMPK T 172 タンパク質の発現分析 )

プロテアーゼ阻害剤を含んでいる、放射性免疫沈降検定緩衝液 [ 10 mmol / L の Tris ( pH 7.4 )、100 mmol / L の NaCl、1 mmol / L の EDTA、1 mmol / L の EGTA、1 mmol / L の NaF、20 mmol / L の  $Na_4P_2O_7$ 、2 mmol / L の  $Na_3CO_4$ 、0.1 % の SDS、0.5 % のデオキシコール酸ナトリウム塩、1 % の Triton X - 100、10 % のグリセロール ] において、全細胞の溶解物を調製した。50  $\mu$ g のタンパク質を含んでいる細胞溶解物を、4 ~ 12 % の Nu-P  
AGE ( 登録商標 ) ゲルにおいて分画し、ニトロセルロースメンブレンに転写させた。メンブレンを、抗リン酸化 AMPK T 172 ( カタログ番号 : 4188、Cell Signaling Technology、ダンバーズ、MA )、抗 AMPK アルファ ( カタログ番号 : 2793、Cell Signaling Technology、ダンバーズ、MA )、および抗 - アクチン ( カタログ番号 : 1978、Sigma-Aldrich、セントルイス、MO ) とともに 4 において一晩にわたってインキュベートした。メンブレンを、抗ウサギ 2 次抗体をともなった室温における 1 時間のインキュベーションの前に、0.1 % の Tween の PBS を用いて 3 回にわたって洗浄したメンブレンを、700 nM および 800 nM の波長における LI-COR Odyssey ( 登録商標 ) スキャナーによるスキャンの前に、0.1 % の Tween の PBS を用いて 3 回にわたって洗浄した。p AMPK T 172、AMPK および アクチンのレベルを、LI-COR Odyssey ( 登録商  
標 ) ソフトウェアを用いて定量した。p AMPK T 172 対 アクチンの比率を、ウィル  
コクソンの統計学的な解析にかけた。

30

40

#### 【0510】

( 統計学的な解析 )

リン酸化 AMPK T 172 の発現レベルおよび L K B 1 タンパク質の発現レベル状態の間の相関を、ウィルコクソン検定を用いて評価した。L K B 1 タンパク質の発現レベル状態を、ウェスタンブロットの結果に基づいて “ Neg ” または “ Pos ” に決定した。p 値 < 0.05 を有意な相関とみなした。

#### 【0511】

( 1.3. 異種移植モデル )

50



原発性の患者の生検から得られた腫瘍試料を、ヒトの疾患とより密接に類似している動物モデルを作製するために、免疫不全の動物において増殖させる（例えば、John et al, Clin. Cancer Res. 17(1):134-141 (2011) ; de Plater et al, Br. J. Cancer 103(8): 1192-1200 (2010)）。肺がん患者の生検から得られた、インビボ増殖させた腫瘍を、遺伝子配列決定の技術によって、LKB1の変異状態について性質決定する。さらに、これらのサンプルにおけるタンパク質の発現を、ウェスタンブロット手法、IHCまたはIFによって分析する。これらの動物モデルから4つ（野生型LKB1を発現している2つ、および変異体LKB1を発現している2つ）を選択して、LKB1変異体の腫瘍モデルが、野生型に対してTORK阻害剤により感受性であることを確認する。本明細書に記載のような化合物（例えば化合物1）は、原発性のヒトのがんの生検（例えば、肺がんの生検）に由来するこれらの異種移植モデルにおいて試験される。本明細書に示されている化合物は、変異体LKB1を発現している異種移植モデルにおいて、増大している活性を示すか、または示すと期待される。

### 【0512】

本明細書に開示されている実施形態は、当該開示されている実施形態の、少数の局面的例証を目的としている実施例に開示されている特定の実施形態までの範囲に限定されず、機能的に同等な任意の実施形態は、本開示によって包含されている。実際に、本明細書に開示されている実施形態の種々の変更は、本明細書に示されており、説明されている実施形態に加えて、当業者にとって明らかになっており、添付の特許請求の範囲の範囲内に包含されていることが意図されている。

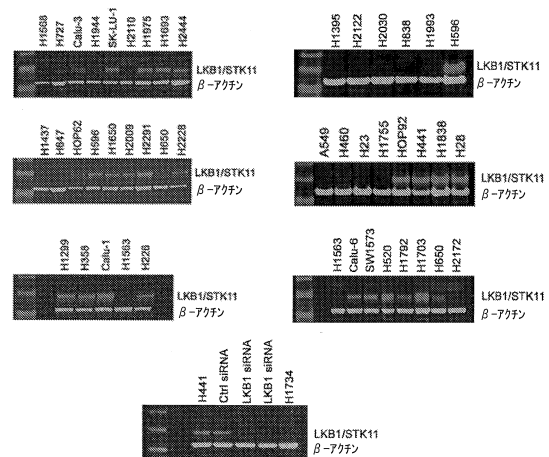
### 【0513】

多くの参考文献が引用されており、それらの開示事項は参照によってそれら全体が本明細書に援用される。

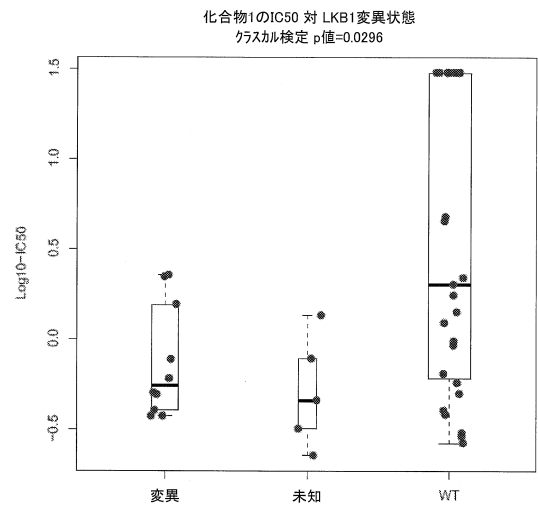
【図1A】

NSCLC細胞株	変異状態	LKB1変異	LKB1タンパク質の存在	n	化合物の平均IC <sub>50</sub> (μM)
A549	変異	p.Q37*	Neg	2	0.772
H1395	変異	p.E57fs*7	Neg	2	0.599
H1734	変異	p.M51fs*14	Neg	2	1.551
H1755	変異	p.P281fs*6	Neg	3	0.374
H1993	変異	p.E199*	Neg	2	0.504
H2030	変異	p.E317*	Neg	2	2.256
H2122	変異	p.P281fs*6	Neg	3	0.403
H23	変異	p.W332*	Neg	2	2.205
H460	変異	p.Q37*	Neg	2	0.373
H838	変異	p.T212fs*75	Neg	3	0.489
H1568	未知		Neg	3	0.226
H1944	未知		Neg	3	0.318
H2110	未知		Neg	3	0.456
H2444	未知		Pos	3	0.778
H647	未知		Neg	2	1.355
CALU-1	WT		Pos	2	4.744
CALU-3	WT		Pos	3	0.302
CALU-6	WT		Pos	2	4.52
H1299	WT		Pos	2	1.227
H1437	WT		Neg	3	0.975
H1563	WT		Neg	3	>30
H1650	WT		Pos	3	>30
H1693	WT		Pos	3	0.639
H1703	WT		Pos	2	0.917
H1792	WT		Pos	3	0.382
H1838	WT		Pos	3	>30
H1975	WT		Pos	3	0.568
H2009	WT		Pos	3	>30
H2228	WT		Pos	3	0.264
H226	WT		Pos	2	1.747
H2291	WT		Pos	3	>30
H28	WT		Pos	3	>30
H358	WT		Pos	2	1.418
H441	WT		Pos	3	>30
H520	WT		Pos	2	0.499
H596	WT		Pos	3	2.196
H650	WT		Pos	3	>30
H727	WT		Neg	3	0.288
HOP-62	WT		Pos	3	2.007
HOP-92	WT		Pos	3	>30
SK-LU-1	WT		Pos	3	0.402
SW-1573	WT		Pos	3	>30

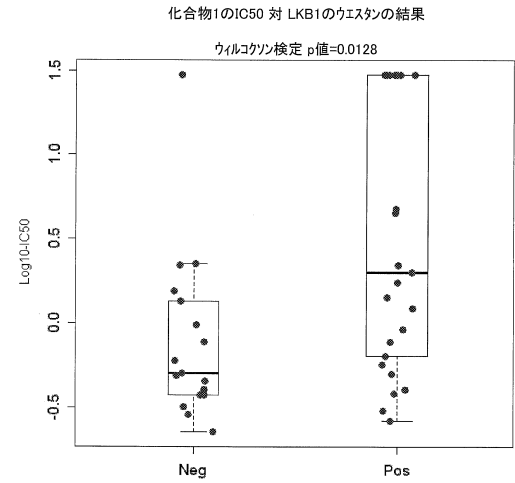
【図1B】



【図 2 A】



【図 2 B】

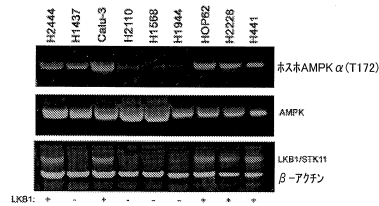


【図 2 C】

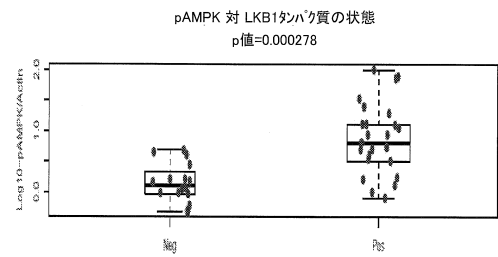
	化合物IIに感受性あり (細胞株の数)	化合物IIに感受性なし (細胞株の数)
LKB1 Pos	16	9
LKB1 Neg	16	1

フィッシャー検定:p値=0.03(<0.05)  
ウィルコクソン検定 p値=0.0128(<0.05)

【図 3 A】



【図 3 B】



---

フロントページの続き

- (72)発明者 チョブラ, ラジシュ  
アメリカ合衆国, ニュージャージー州 07901, サミット, エガーズ コート 54
- (72)発明者 シュー, ウェイミン  
アメリカ合衆国, カリフォルニア州 92122, サンディエゴ, カミニート ウェルタ 7934
- (72)発明者 ニン, ユーホン  
アメリカ合衆国, カリフォルニア州 92130, サンディエゴ, クレストストーン プレイス 3880
- (72)発明者 シュー, シュイチャン  
アメリカ合衆国, カリフォルニア州 92129, サンディエゴ, ドーマウス ロード 12426

## 合議体

審判長 關 政立

審判官 齋藤 恵

審判官 清野 千秋

- (56)参考文献 国際公開第2009/08992(WO, A1)  
国際公開第2008/51493(WO, A1)  
特表2010-501535(JP, A)  
Cancer Letters, 2009年, Vol. 277, pp. 149-154  
肺癌, 2008年, Vol. 48, No. 5, p. 602, pp. - 451  
日本呼吸器学会雑誌, 2008年, Vol. 46, 増刊号, p. 216, PP532  
PLOS ONE, 2009年, Vol. 4, No. 4, e5137

## (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

IPC A61K 38/00-38/58, 41/00-45/08, 48/00

JMEDPlus / JST7580 / JSTPlus(JDream3), PubMed