

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2015-510891**(P2015-510891A)**(43) 公表日 **平成27年4月13日(2015.4.13)**

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 4
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 C 0 8 6
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
A 6 1 K 31/4985 (2006.01)	A 6 1 K 31/4985	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 105 頁)

(21) 出願番号	特願2015-500596 (P2015-500596)	(71) 出願人	514235008 シグナル ファーマシューティカルズ, エルエルシー
(86) (22) 出願日	平成25年3月14日 (2013.3.14)		
(85) 翻訳文提出日	平成26年10月29日 (2014.10.29)		
(86) 国際出願番号	PCT/US2013/031206		アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州, サンディエゴ, スイート 1 0 0 , キャンパス ポイント ドライブ 1 0 3 0 0
(87) 国際公開番号	W02013/138557		
(87) 国際公開日	平成25年9月19日 (2013.9.19)		
(31) 優先権主張番号	61/611, 361	(74) 代理人	110000338 特許業務法人HARAKENZO WORLD PATENT & TRADEMARK
(32) 優先日	平成24年3月15日 (2012.3.15)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	61/715, 323	(72) 発明者	シュ, スイチャン
(32) 優先日	平成24年10月18日 (2012.10.18)		アメリカ合衆国, 9 2 1 2 7 カリフォルニア州, サンディエゴ, ディア トレイル プレイス 9 6 5 0
(33) 優先権主張国	米国 (US)		最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 TORキナーゼ阻害剤を用いた癌の治療

(57) 【要約】

本明細書に示されているのは、患者における頭頸部の扁平上皮細胞癌を治療または予防する方法である。当該方法は、頭頸部の扁平上皮細胞癌を有している患者に、TORキナーゼ阻害剤の有効量を投与することを包含している。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

頭頸部の扁平上皮細胞癌を治療する方法であって、TORキナーゼ阻害剤の有効量を、頭頸部の扁平上皮細胞癌を有している患者に投与することを包含している、方法。

【請求項 2】

頭頸部の扁平上皮細胞癌はPI3K/mTOR経路が活性化されているものである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

頭頸部の扁平上皮細胞癌は、PTENの消失、PIK3Ca変異もしくはEGFRの過剰発現、またはこれらの組み合わせに起因してPI3K/mTOR経路が活性化されているものである、請求項 2 に記載の方法。

10

【請求項 4】

約0.5mg/日～約128mg/日のTORキナーゼ阻害剤を患者に投与する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

0.5mg/日、1mg/日、2mg/日、4mg/日、8mg/日、16mg/日、20mg/日、30mg/日、45mg/日、60mg/日、90mg/日、120mg/日、または128mg/日のTORキナーゼ阻害剤を患者に投与する、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

0.25mg、1.0mg、5.0mg、7.5mgまたは10mgのTORキナーゼ阻害剤を含んでいる単位用量の製剤を患者に投与する、請求項 1 に記載の方法。

20

【請求項 7】

患者の固形腫瘍における反応評価基準（RECIST 1.1）を改善する方法であって、TORキナーゼ阻害剤の有効量を、頭頸部の扁平上皮細胞癌を有している患者に投与することを包含している、方法。

【請求項 8】

頭頸部の扁平上皮細胞癌はPI3K/mTOR経路が活性化されているものである、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

頭頸部の扁平上皮細胞癌は、PTENの消失、PIK3Ca変異もしくはEGFRの過剰発現、またはこれらの組み合わせに起因してPI3K/mTOR経路が活性化されているものである、請求項 8 に記載の方法。

30

【請求項 10】

頭頸部の扁平上皮細胞癌を有している患者の生物学的サンプルにおける、S6RP、4E-BP1および/またはAKTのリン酸化を阻害する方法であって、当該方法は、患者にTORキナーゼ阻害剤の有効量を投与することと、TORキナーゼ阻害剤を投与する前および後で得られた患者の生物学的サンプルにおけるリン酸化されたS6RP、4E-BP1および/またはAKTの量を比較することを包含しており、TORキナーゼ阻害剤の投与前に得られた生物学的サンプルにおけるリン酸化されたS6RP、4E-BP1および/またはAKTの量と比べて、TORキナーゼ阻害剤の投与後に得られた生物学的サンプルにおけるリン酸化されたS6RP、4E-BP1および/またはAKTの量のほうが少なければ、阻害を示している、方法。

40

【請求項 11】

頭頸部の扁平上皮細胞癌はPI3K/mTOR経路が活性化されているものである、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

頭頸部の扁平上皮細胞癌は、PTENの消失、PIK3Ca変異もしくはEGFRの過剰発現、またはこれらの組み合わせに起因してPI3K/mTOR経路が活性化されているものである、請求項 11 に記載の方法。

50

【請求項 13】

頭頸部の扁平上皮細胞癌を有している患者の皮膚試料における、DNA 依存性タンパク質キナーゼ (DNA - PK) 活性を阻害する方法であって、当該方法は、患者に TOR キナーゼ阻害剤の有効量を投与することと、TOR キナーゼ阻害剤を投与する前および後で得られた患者の生物学的サンプルにおけるリン酸化された DNA - PK の量を比較することを包含しており、TOR キナーゼ阻害剤の投与前に得られた生物学的サンプルにおけるリン酸化された DNA - PK の量と比べて、TOR キナーゼ阻害剤の投与後に得られた生物学的サンプルにおけるリン酸化された DNA - PK の量のほうが少なければ、阻害を示している、方法。

【請求項 14】

頭頸部の扁平上皮細胞癌は PI3K / mTOR 経路が活性化されているものである、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

頭頸部の扁平上皮細胞癌は、PTEN の消失、PI3K Ca 変異もしくは EGFR の過剰発現、またはこれらの組み合わせに起因して PI3K / mTOR 経路が活性化されているものである、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

頭頸部の扁平上皮細胞癌を有している患者における、SGRP、4E - BP1 または AKT のリン酸化の阻害を測定する方法であって、当該方法は、患者に TOR キナーゼ阻害剤の有効量を投与することと、患者におけるリン酸化された SGRP、4E - BP1 または AKT の量を測定することと、リン酸化された SGRP、4E - BP1 または AKT の量を、TOR キナーゼ阻害剤の有効量を投与する前の患者のリン酸化された SGRP、4E - BP1 または AKT の量と比較することとを包含している、方法。

【請求項 17】

頭頸部の扁平上皮細胞癌は PI3K / mTOR 経路が活性化されているものである、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

頭頸部の扁平上皮細胞癌は、PTEN の消失、PI3K Ca 変異もしくは EGFR の過剰発現、またはこれらの組み合わせに起因して PI3K / mTOR 経路が活性化されているものである、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

頭頸部の扁平上皮細胞癌を有している患者の皮膚試料における DNA - PK S2056 のリン酸化の阻害を測定する方法であって、当該方法は、TOR キナーゼ阻害剤の有効量を上記患者に投与することと、上記皮膚試料に存在するリン酸化された DNA - PK S2056 の量を測定することと、皮膚試料におけるリン酸化された DNA - PK S2056 の量を、TOR キナーゼ阻害剤の有効量を上記患者に投与する前の上記患者からの皮膚試料におけるリン酸化された DNA - PK S2056 の量と比較することとを包含している、方法。

【請求項 20】

頭頸部の扁平上皮細胞癌は PI3K / mTOR 経路が活性化されているものである、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 21】

頭頸部の扁平上皮細胞癌は、PTEN の消失、PI3K Ca 変異もしくは EGFR の過剰発現、またはこれらの組み合わせに起因して PI3K / mTOR 経路が活性化されているものである、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 22】

TOR キナーゼ阻害剤および TOR キナーゼ阻害剤の投与に対する患者の反応を監視する手段を備えているキットであって、上記患者は、頭頸部の扁平上皮細胞癌を有している、キット。

【発明の詳細な説明】

10

20

30

40

50

【発明の詳細な説明】

【0001】

本願は、米国仮出願第61/611,361号(出願日:2012年3月15日)および米国仮出願第61/715,323号(出願日:2012年10月18日)の利益を主張する。これらのそれぞれは、参照によってそれらの全体が本明細書に援用される。

【0002】

〔1. 技術分野〕

本明細書に示されているのは、患者における頭頸部の扁平上皮細胞癌を治療または予防する方法である。当該方法は、頭頸部の扁平上皮細胞癌を有している患者にTORキナーゼ阻害剤の有効量を投与することを包含している。

10

【0003】

〔2. 背景技術〕

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年以上にわたって知られている。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, Nature, 1:309-315 (2002)参照)。種々のプロテインキナーゼ阻害剤は、広範な疾患(例えば、癌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)の治療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)参照)。

20

【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て重要な役割を果たす酵素の、多様性のある大きなファミリーである。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關与している。細胞性シグナル伝達の多機能性は、多くの疾患と関連付けられている。最も特徴づけられている疾患としては、癌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関連性は、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. Pharmaceutical Research, 17(11):1345-1353 (2000)参照)。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))。

30

【0005】

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、これらに限定されないが、炎症性疾患、異常な血管形成およびそれと関連する疾患、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。

40

【0006】

プロテインキナーゼは、癌の治療にとっての興味深い標的になっている(Fabbro et al., Pharmacology & Therapeutics 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)構成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をとまなう腫瘍における、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の場合のような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

50

得ると提唱されている (Fabbro et al., Pharmacology & Therapeutics 93:79-98 (2002))。

【0007】

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。

【0008】

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、RAFT 1またはRAPT 1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、癌の治療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、腎細胞癌における使用について2007年に認可され、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。エベロリムスは、血管内皮細胞成長因子受容体阻害剤に対して悪化している腎細胞癌患者用に2009年に認可され、外科的切除を希望しない治療を要する患者における結節硬化症と関連する表皮下巨細胞星状腫 (SEG A) について2010年に認可され、切除不可能な疾患、局所的に悪化した疾患または転移性の疾患を有している患者における膵臓原発性の進行性神経内分泌腫瘍 (PNET) について2011年に認可された。mTORC1複合体およびmTORC2複合体の両方を阻害するTORキナーゼ阻害剤に対する必要性が、依然として存在する。

10

20

【0009】

本明細書の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。

30

【0010】

〔3. 発明の概要〕

本明細書に示されているのは、頭頸部の扁平上皮細胞癌を治療または予防する方法である。当該方法は、頭頸部の扁平上皮細胞癌を有している患者にTORキナーゼ阻害剤の有効量を投与することを包含している。

【0011】

一部の実施形態において、本明細書に示されているのは、患者の「固形腫瘍における反応評価基準」 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) (RECIST 1.1) を改善する方法である。これらの方法は、頭頸部の扁平上皮細胞癌を有している患者にTORキナーゼ阻害剤の有効量を投与することを包含している。

40

【0012】

いくつかの実施形態において、上記TORキナーゼ阻害剤は、本明細書に記載されている通りの化合物である。

【0013】

本実施形態は、非限定的な実施形態を例示することを目的とする詳細な説明および実施例を参照することによってより十分に理解され得る。

【0014】

〔4. 詳細な説明〕

〔4.1 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

50

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基としては、-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、 $-CH=CH(CH_3)$ 、 $-CH=C(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)=CH_2$ 、 $-C(CH_3)=CH(CH_3)$ 、 $-C(CH_2CH_3)=CH_2$ 、 $-C(CH_3)CH=$ 、 $-C(CH_3)C(CH_3)=$ 、 $-C(CH_2CH_3)C(CH_3)=$ 、 $-CH_2C(CH_3)=$ 、 $-CH_2C(CH_3)C(CH_3)=$ および $-CH_2C(CH_3)C(CH_2CH_3)=$ 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。一部の実施形態において、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例示的な化合物および実施形態に見られるような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、プロモまたはフルオロ)；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；B(OH)₂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。

10

20

30

40

50

【0015】

「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(C₂-C₈)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、非共役であり得るか、または他の不飽和基と共役され得る。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。

【0016】

「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、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。

【0017】

「アリール」基は、単環(例えば、フェニル)または縮合多環(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、ビ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。

【0018】

「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。一部の実施形態において、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、ピリダジニル基、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、アデニニル基、グアニニル基、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。

【0019】

「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]ジオキサニル）を包含している種が挙げられる）を包含している。また、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、ジオキサニル基、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、ペリリジニル基、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-2H-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、ジオキシニル基、ジチアニル基、ピラニル基、ピリジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラジニル基、トリアジニル基、ジヒドロピリジニル基、ジヒドロジチイニル基、ジヒドロジチオニ

10

20

30

40

50

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、アザインドリル基（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、ベンゾジチイニル基、ベンズオキサチイニル基、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〕ジオキサリル基、ピラゾロピリジル基、イミダゾピリジル基（アザベンズイミダゾリル基；例えば、1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジル基、または1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-2（3H）-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、キサランチニル基、アデニニル基、グアニニル基、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）。

10

20

【0020】

「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上に規定されている。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。

30

【0021】

「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上に規定されている。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。

【0022】

「ヘテロシクリルアルキル」基は、式：-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上に規定されている。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。

40

【0023】

「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素である。

【0024】

50

「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。

【0025】

「アルコキシ」基は - O - (アルキル) である。ここで、アルキルは上に規定されている。

【0026】

「アルコキシアルキル」基は - (アルキル) - O - (アルキル) である。ここで、アルキルは上に規定されている。

【0027】

「アミノ」基は式： - NH₂ のラジカルである。

10

【0028】

「アルキルアミノ」基は、式： - NH - アルキルまたは - 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上に規定されている。

【0029】

「カルボキシ」基は、式： - C (O) OH のラジカルである。

【0030】

「アミノカルボニル」基は、式： - C (O) N (R[#])₂、- C (O) NH (R[#]) または - C (O) NH₂ のラジカルである。ここで、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、アリール基、アラールキル基、ヘテロシクリル基またはヘテロシクリル基である。

20

【0031】

「アシルアミノ」基は、式： - NHC (O) (R[#]) または - N (アルキル) C (O) (R[#]) のラジカルである。ここで、アルキルおよび R[#] のそれぞれは独立して、上に規定されている。

【0032】

「アルキルスルホニルアミノ」基は、式： - NH SO₂ (R[#]) または - N (アルキル) SO₂ (R[#]) のラジカルである。ここで、アルキルおよび R[#] のそれぞれは、上に規定されている。

【0033】

「尿素」基は、式： - N (アルキル) C (O) N (R[#])₂、- N (アルキル) C (O) NH (R[#])、- N (アルキル) C (O) NH₂、- NHC (O) N (R[#])₂、- NHC (O) NH (R[#])、または - NH (CO) NHR[#] のラジカルである。ここで、アルキルおよび R[#] のそれぞれは独立して、上に規定されている。

30

【0034】

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、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；アラールコキシアミン；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、O (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、ピロリジル、ピペリジル、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

40

50

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、ピリダジニル、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。

【 0 0 3 5 】

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、フロロン酸、ガラクトロン酸、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、プロピオン酸、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, 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1990)、またはRemington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th eds., Mack Publishing, Easton PA (1995)を参照すればよい。

10

20

【 0 0 3 6 】

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。

30

【 0 0 3 7 】

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。

【 0 0 3 8 】

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、TORキナーゼ阻害剤またはその塩を意味する。

40

【 0 0 3 9 】

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、そうでなければ、生物学的な条件（インビボまたはインビトロ）において反応して、活性な化合物（特にTORキナーゼ阻害剤）をもたらす得る、TOR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

50

んでいるTOR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。一部の実施形態において、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、カルボン酸の低級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 6th ed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley)、およびDesign and Application of Prodrugs (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers GmH)に記載の方法）を用いて、典型的に調製され得る。

【0040】

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TOR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。TOR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TOR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TOR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。

【0041】

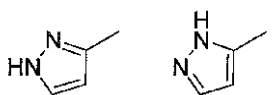
また、TORキナーゼ阻害剤は、E異性体、Z異性体またはこれらの混合物、ならびにシス異性体、トランス異性体またはこれらの混合物を包含していることが意図されている。一部の実施形態において、TORキナーゼ阻害剤は、シス異性体またはトランス異性体のいずれかとして単離されている。他の実施形態において、TORキナーゼ阻害剤は、シス異性体およびトランス異性体の混合物である。

【0042】

「互変異性体」は、化合物の異性体の互いに平衡な形態を指す。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：

【0043】

【化1】



10

20

30

40

50

【 0 0 4 4 】

を示し得る。

【 0 0 4 5 】

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、TOR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 4 6 】

また、TOR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（ ^3H ）、ヨウ素125（ ^{125}I ）、硫黄35（ ^{35}S ）、炭素14（ ^{14}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（ ^2H ）、炭素13（ ^{13}C ）、もしくは窒素15（ ^{15}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、癌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TOR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、TOR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TORキナーゼ阻害剤である。

10

20

【 0 0 4 7 】

本明細書に使用されるとき、「治療」は、頭頸部の扁平上皮細胞癌およびその症状の部分的もしくは全体的な緩和、またはこれら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 4 8 】

本明細書に使用されるとき、「予防」は、頭頸部の扁平上皮細胞癌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。

30

【 0 0 4 9 】

TORキナーゼ阻害剤との関連において「有効量」という用語は、（1）頭頸部の扁平上皮細胞癌と関連する症状を、全体的もしくは部分的に軽減可能な量、（2）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（3）頭頸部の扁平上皮細胞癌を、治療可能もしくは予防可能な量を意味する。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、単回用量において被験者の体重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、治療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。

40

【 0 0 5 0 】

本明細書に使用されるとき、「患者」および「被験者」という用語は、動物（ウシ、サル、ウマ、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。一実施形態において、「患者」または「被験者」は、頭頸部の扁平上皮細胞癌を有しているヒトである。一実施形態において、患者は、組織学的もしくは細胞学的に確認された悪化した頭頸部の扁平上皮細胞癌を有しているヒト（標準的な抗癌療法によって悪化している（または標準的な抗癌療法に耐えられない）被験者、または標準的な抗癌療法が存在しない被験者が挙

50

げられる)である。

【0051】

頭頸部の扁平上皮細胞癌との関連において、治療は、なかでも、疾患の進行の阻害、腫瘍成長の阻害、原発性および/または続発性の(複数の)腫瘍の縮小、腫瘍に関連する症状の軽減、生活の質の向上、原発性腫瘍および/または娘腫瘍の遅延された出現、原発性腫瘍および/または娘腫瘍の緩やかな成長、原発性腫瘍および/または娘腫瘍の低下した発生率、疾患の二次的影響の緩やかな重症度または低下した重症度、停止した腫瘍成長および/または腫瘍の退行によって評価され得る。一部の実施形態において、頭頸部の扁平上皮細胞癌の治療は、TORキナーゼ阻害剤を用いた治療の前、間および/または後の、循環血および/または腫瘍細胞および/または皮膚生検もしくは腫瘍生検/腫瘍吸引物におけるSGRP、4E-BP2および/またはAKTのリン酸化の阻害によって評価され得る。他の実施形態において、頭頸部の扁平上皮細胞癌の治療は、TORキナーゼ阻害剤治療の前、間および/または後の、皮膚試料および/または腫瘍生検/腫瘍吸引物におけるDNA依存性プロテインキナーゼ(DNA-PK)活性の阻害(例えば、DNA損傷経路についての生体マーカーpDNA-PK S2056の量の評価)によって評価され得る。一実施形態において、皮膚試料は紫外光によって照射される。極端な場合に、完全な阻害は、本明細書において予防または化学予防と呼ばれる。これに関連して、“予防”という用語は、臨床的に明らかな頭頸部の扁平上皮細胞癌の発生を完全に予防すること、または固形腫瘍の前臨床段階の発生を予防することを包含している。また、この定義によって包含されると意図されているのは、悪性細胞へのトランスフォーメーションの予防、または悪性細胞への前悪性細胞の進行を、停止させることもしくは逆行させることである。これは、頭頸部の扁平上皮細胞癌を生じるリスクを有している人の予防的処置を包含している。

10

20

【0052】

〔4.2 TORキナーゼ阻害剤〕

本明細書に示されている化合物は、「TORキナーゼ阻害剤」と一般的に呼ばれている。特定の実施形態において、TORキナーゼ阻害剤は、ラパマイシンまたはラパマイシン類似物(ラパログ)を包含していない。

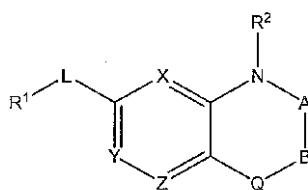
【0053】

一実施形態において、TORキナーゼ阻害剤は、以下の式(I)：

30

【0054】

【化2】



(I)

40

【0055】

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CR³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CR³である)；

-A-B-Q-はともに、-CHR⁴C(O)NH-、-C(O)CHR⁴NH-、-C(O)NH-、-CH₂C(O)O-、-C(O)CH₂O-、-C(O)O-またはC(O)NR³を形成しており；

Lは、直接結合、NHまたはOであり；

50

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り；

R^3 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、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、 $-NHR^4$ 、または $-N(R^4)_2$ であり；

R^4 はそれぞれの存在において独立して、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。

【0056】

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、 $-CH_2C(O)NH-$ を形成している阻害剤である。

【0057】

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、 $-C(O)CH_2NH-$ を形成している阻害剤である。

【0058】

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。

【0059】

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。

【0060】

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。

【0061】

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。

【0062】

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。

【0063】

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。

【0064】

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。

【0065】

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。

【0066】

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。

10

20

30

40

50

【 0 0 6 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、 Y および Z が C H であり、 X が N である場合の阻害剤である。

【 0 0 6 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、 X および Y が C H であり、 Z が N である場合の阻害剤である。

【 0 0 6 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 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 0 7 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 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

【 0 0 7 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、 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。

【 0 0 7 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、 R ¹ が H である場合の阻害剤である。

20

【 0 0 7 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、 R ² が置換されている C₁ - 8 アルキルである場合の阻害剤である。

【 0 0 7 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、 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。

30

【 0 0 7 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 0 7 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、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 0 7 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 H である場合の阻害剤である。

40

【 0 0 7 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、 L が直接結合である場合の阻害剤である。

【 0 0 7 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、 - A - B - Q - がともに、 - C (O) N H - を形成しており、 X および Z が N であり、 Y が C H 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

50

置換の C_{1-8} アルキルである場合の阻害剤である。

【0080】

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。

【0081】

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。

10

【0082】

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。

【0083】

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。

20

【0084】

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。

30

【0085】

他の実施形態において、式 (I) の TOR キナーゼ阻害剤は独立して、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。

40

【0086】

他の実施形態において、式 (I) の TOR キナーゼ阻害剤はそれぞれ独立して、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、 $-CN$ 、 $-OCF_3$ 、 $-COR_g$ 、 $-COOR_g$ 、 $-CONR_g R_h$ 、 $-NR_g COR_h$ 、 $-SO_2 R_g$ 、 $-SO_3 R_g$ または $-SO_2 NR_g R_h$ 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、水素、 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

50

ールまたはヘテロアリーール C_{1-6} アルキルからなる群から選択される) か; A がそれぞれ独立して、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それぞれ独立して、 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、アリーールオキシ、アリーール C_{1-12} アルコキシ、-CN、-CF₃、-OCF₃、-COR_i、-COOR_i、-CONR_iR_j、-NR_iCOR_j、-NR_iSO₂R_j、-SO₂R_i、-SO₃R_i または -SO₂NR_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、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、アリーール、アリーール C_{1-6} アルキル、ヘテロアリーール、またはヘテロアリーール 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それぞれ独立して、 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、アリーールオキシ、アリーール C_{1-12} アルコキシ、-CN、-CF₃、-OCF₃、-COR_k、-COOR_k、-CONR_kR_l、-NR_kCOR_l、-NR_kSO₂R_l、-SO₂R_k、-SO₃R_k または -SO₂NR_kR_l 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_l のそれぞれは独立して、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、アリーール、アリーール C_{1-6} アルキル、ヘテロアリーールまたはヘテロアリーール C_{1-6} アルキルからなる群から選択される)、R² が、置換されているか、もしくは非置換のアリーール、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。

10

20

30

【0087】

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、R¹ 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ールであり、R² 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。

【0088】

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、R¹ 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ールであり、R² がアセトアミドである化合物を包含していない。

【0089】

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、R¹ 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、R² が H である化合物を包含していない。

40

【0090】

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、R¹ が非置換のピリジンであり、R² 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。

【0091】

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、R¹ が、H、 C_{1-}

50

₈ アルキル、C₂ - 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。

【0092】

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) NR³ - であり、R² が、H、置換されているか、もしくは置換の C₁ - 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。

【0093】

他の実施形態において、式 (I) の TOR キナーゼ阻害剤は、R¹ 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。

【0094】

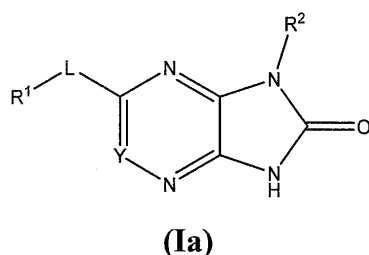
他の実施形態において、式 (I) の TOR キナーゼ阻害剤は、以下の化合物：1, 7 - ジヒドロ - 2 - フェニル - 8 H - プリン - 8 - オン、1, 2 - ジヒドロ - 3 - フェニル - 6 H - イミダゾ [4, 5 - e] - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - オン、1, 3 - ジヒドロ - 6 - (4 - ピリジニル) - 2 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 2 - オン、6 - (1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - 1, 3 - ジヒドロ - 1 - [(1S) - 1 - フェニルエチル] - 2 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。

【0095】

一実施形態において、TOR キナーゼ阻害剤は、以下の式 (Ia)：

【0096】

【化3】



【0097】

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、

10

20

30

40

50

L は、直接結合、NH または O であり；

Y は、N または CR^3 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り；

R^3 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、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、 $-NHR^4$ または $-N(R^4)_2$ であり；

R^4 はそれぞれの存在において独立して、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。

【0098】

一実施形態において、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。

【0099】

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（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。

【0100】

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。

【0101】

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 H 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 a) 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。

【0103】

他の実施形態において、式 (I a) 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。

【0104】

他の実施形態において、式 (I a) 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。

【0105】

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

10

20

30

40

50

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。

【0106】

他の実施形態において、式（I a）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。

【0107】

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である場合の阻害剤である。

【0108】

他の実施形態において、式（I a）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。

10

【0109】

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、非置換の C_{1-8} アルキルである場合の阻害剤である。

【0110】

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。

20

【0111】

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。

【0112】

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。

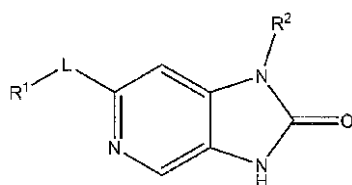
30

【0113】

一実施形態において、TORキナーゼ阻害剤は、以下の式（I b）：

【0114】

【化4】



(Ib)

40

【0115】

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

50

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。

【0116】

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。

【0117】

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、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。

【0118】

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、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。

【0119】

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 H である場合の阻害剤である。

【0120】

他の実施形態において、式 (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} アルキルである場合の阻害剤である。

【0121】

他の実施形態において、式 (I b) 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。

【0122】

他の実施形態において、式 (I b) 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。

【0123】

他の実施形態において、式 (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。

【0124】

他の実施形態において、式 (I b) 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。

【0125】

他の実施形態において、式 (I b) 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。

【0126】

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、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。

【0127】

10

20

30

40

50

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、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。

【0128】

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、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。

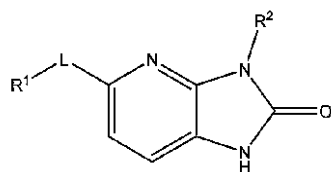
【0129】

10

一実施形態において、TOR キナーゼ阻害剤は、以下の式 (I c) :

【0130】

【化5】



(Ic)

20

【0131】

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。

【0132】

一実施形態において、式 (I c) 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。

【0133】

他の実施形態において、式 (I c) 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。

40

【0134】

他の実施形態において、式 (I c) 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。

【0135】

他の実施形態において、式 (I c) 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。

50

【 0 1 3 6 】

他の実施形態において、式 (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} アルキルである場合の阻害剤である。

【 0 1 3 7 】

他の実施形態において、式 (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、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 3 8 】

他の実施形態において、式 (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、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 3 9 】

他の実施形態において、式 (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 1 4 0 】

他の実施形態において、式 (I c) 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 4 1 】

他の実施形態において、式 (I c) 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 1 4 2 】

他の実施形態において、式 (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。

【 0 1 4 3 】

他の実施形態において、式 (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 4 4 】

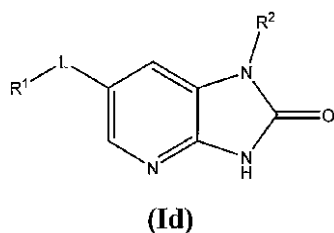
他の実施形態において、式 (I c) の T O R キナーゼ阻害剤は、 R^1 が、置換されているか、または非置換のアリールであり、 R^2 が、置換されているか、もしくは非置換のシクロアルキル、または置換されているか、もしくは非置換のヘテロシクリルアルキルである場合の阻害剤である。

【 0 1 4 5 】

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 d) :

【 0 1 4 6 】

【 化 6 】



【 0 1 4 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、

L は、直接結合、NH、またはOであり；

R¹ は、H、置換されているか、もしくは非置換のC₁ - 8 アルキル、置換されているか、もしくは非置換のC₂ - 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；

R² は、H、置換されているか、もしくは非置換のC₁ - 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。

10

【0148】

一実施形態において、式(I d)のTORキナーゼ阻害剤は、R¹ 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。

【0149】

他の実施形態において、式(I d)のTORキナーゼ阻害剤は、R¹ 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。

20

【0150】

他の実施形態において、式(I d)のTORキナーゼ阻害剤は、R¹ 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。

【0151】

他の実施形態において、式(I d)のTORキナーゼ阻害剤は、R¹ がHである場合の阻害剤である。

【0152】

他の実施形態において、式(I d)のTORキナーゼ阻害剤は、R² が、置換されているC₁ - 8 アルキルである場合の阻害剤である。

30

【0153】

他の実施形態において、式(I d)のTORキナーゼ阻害剤は、R² 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。

【0154】

他の実施形態において、式(I d)のTORキナーゼ阻害剤は、R² 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

【0155】

他の実施形態において、式(I d)のTORキナーゼ阻害剤は、R² 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。

【0156】

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、R² がHである化合物である。

【0157】

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

50

合の阻害剤である。

【0158】

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、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。

【0159】

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、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。

10

【0160】

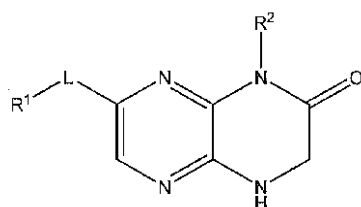
他の実施形態において、式(I d)のTORキナーゼ阻害剤は、 R^1 が、置換されているか、または非置換のアリールであり、 R^2 が、置換されているか、もしくは非置換のシクロアルキル、または置換されているか、もしくは非置換のヘテロシクリルアルキルである場合の阻害剤である。

【0161】

一実施形態において、TORキナーゼ阻害剤は、以下の式(I e)：

【0162】

【化7】



(Ic)

20

【0163】

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

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。

40

【0164】

一実施形態において、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。

【0165】

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、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。

【0166】

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、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

50

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。

【0167】

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Hである場合の阻害剤である。

【0168】

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 C_{1-8} アルキルである場合の阻害剤である。

【0169】

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。

【0170】

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。

【0171】

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、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。

【0172】

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。

【0173】

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。

【0174】

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、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。

【0175】

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、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。

【0176】

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、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。

【0177】

一実施形態において、TORキナーゼ阻害剤は、以下の式(I f)：

【0178】

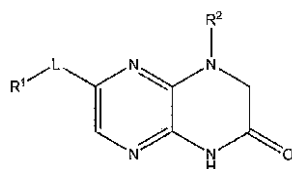
10

20

30

40

【化 8】



(If)

【 0 1 7 9 】

10

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；

R¹ は、H、置換されているか、もしくは非置換の C₁ - 8 アルキル、置換されているか、もしくは非置換の C₂ - 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；

R² は、H、置換されているか、もしくは非置換の C₁ - 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

【 0 1 8 0 】

一実施形態において、式 (If) の TOR キナーゼ阻害剤は、R¹ 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 8 1 】

他の実施形態において、式 (If) の TOR キナーゼ阻害剤は、R¹ 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。

【 0 1 8 2 】

30

他の実施形態において、式 (If) の TOR キナーゼ阻害剤は、R¹ 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。

【 0 1 8 3 】

他の実施形態において、式 (If) の TOR キナーゼ阻害剤は、R¹ が H である場合の阻害剤である。

【 0 1 8 4 】

他の実施形態において、式 (If) の TOR キナーゼ阻害剤は、R² が、置換されている C₁ - 8 アルキルである場合の阻害剤である。

40

【 0 1 8 5 】

他の実施形態において、式 (If) の TOR キナーゼ阻害剤は、R² 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 8 6 】

他の実施形態において、式 (If) の TOR キナーゼ阻害剤は、R² 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

50

テロシクリルアルキルである場合の阻害剤である。

【 0 1 8 7 】

他の実施形態において、式 (I f) 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 8 8 】

他の実施形態において、式 (I f) 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 8 9 】

他の実施形態において、式 (I f) 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。

10

【 0 1 9 0 】

他の実施形態において、式 (I f) 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。

【 0 1 9 1 】

他の実施形態において、式 (I f) 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。

20

【 0 1 9 2 】

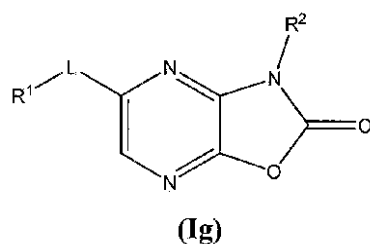
他の実施形態において、式 (I f) の T O R キナーゼ阻害剤は、 R^1 が、置換されているか、または非置換のアリールであり、 R^2 が、置換されているか、もしくは非置換のシクロアルキル、または置換されているか、もしくは非置換のヘテロシクリルアルキルである場合の阻害剤である。

【 0 1 9 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 g) :

【 0 1 9 4 】

【 化 9 】



30

【 0 1 9 5 】

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、

40

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。

50

【0196】

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。

【0197】

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、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。

【0198】

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、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。

10

【0199】

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Hである場合の阻害剤である。

【0200】

他の実施形態において、式(I g)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。

【0201】

20

他の実施形態において、式(I g)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。

【0202】

他の実施形態において、式(I g)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。

【0203】

30

他の実施形態において、式(I g)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。

【0204】

他の実施形態において、式(I g)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。

【0205】

他の実施形態において、式(I g)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。

【0206】

40

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、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。

【0207】

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、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。

【0208】

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

50

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。

【0209】

式(I)の代表的なTORキナーゼ阻害剤としては、表Aの化合物が挙げられる。

【0210】

(表A)

(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 ;	10
(R) - 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 ;	
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 ;	
(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 ;	20
(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 ;	30
(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 ;	40
(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 [50

- 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 ;
 (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
 ザ [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 ;
 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 ;
 (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 ;
 (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 ;
 (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
 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 - 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 ;

10

20

30

40

50

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 - イミダゾ [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 ;

10

20

30

40

50

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
 [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 ;

10

20

30

40

50

- 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 ; 10
- 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 - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ; 20
- 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 ; 30
- 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 ; 40
- 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 - 50

- 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;
- 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 ;
 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
 ザ [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 ;
 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 ;
 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 ;
 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 ;
- 1 - (2 - (2 , 2 - ジメチルトetra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 ;
- 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

10

20

30

40

50

- 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 ; 10
- 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 - 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 ; 20
- 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 ; 30
- 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 ; 40
- 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 50

- (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 ; 10
- 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 ; 20
- 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 ; 30
- 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 ; 40
- 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 50

- 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] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 (R) - 6 - (4 - (1 H - 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) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;
 (S) - 6 - (4 - (1 H - 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) - 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 - (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 - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 1 - イル) シクロヘキサカルボキサミド ;
 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 ;
 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 - (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 - (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 - (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 - 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) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オンの塩酸塩 ;
 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 - (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 - (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 ;

10

20

30

40

50

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 ;

(R) - 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 ;

(R) - 6 - (4 - (1 H - 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) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - B] ピラジン - 2 (3 H) - オン ;

(S) - 6 - (4 - (4 H - 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) - 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 - (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 - 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 ; および

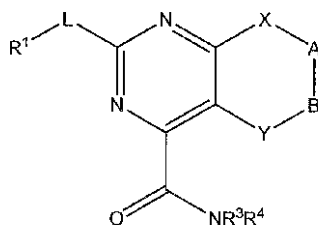
6 - (4 - (5 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) フェニル) - 1 - (2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) エチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピラジン - 2 (3 H) - オン、ならびにその薬学的に受容可能な塩、包接体、溶媒和物、立体異性体、互変異性体、およびプロドラッグ。

【 0 2 1 1 】

一実施形態において、TORキナーゼ阻害剤は、以下の式 (I I) :

【 0 2 1 2 】

【 化 1 0 】



(II)

【 0 2 1 3 】

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 C₁ - 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) CH₂ C (O) NH - 、- N (R²) C (O) CH₂ 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 C₁ - 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 C₁ - ₈ アルキルである。

【 0 2 1 4 】

一実施形態において、式 (I I) の TOR キナーゼ阻害剤は、- X - A - B - Y - がともに、- N (R²) CH₂ C (O) NH - を形成している阻害剤である。

【 0 2 1 5 】

他の実施形態において、式 (I I) の TOR キナーゼ阻害剤は、 $-X-A-B-Y-$ がともに、 $-N(R^2)C(O)CH_2NH-$ を形成している阻害剤である。

【0216】

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

【0217】

他の実施形態において、式 (I I) の TOR キナーゼ阻害剤は、 $-X-A-B-Y-$ がともに、 $-N(R^2)C=N-$ を形成している阻害剤である。

【0218】

他の実施形態において、式 (I I) の TOR キナーゼ阻害剤は、 $-X-A-B-Y-$ がともに、 $-C(R^2)=CHNH-$ を形成している阻害剤である。

10

【0219】

他の実施形態において、式 (I I) 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。

【0220】

他の実施形態において、式 (I 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。

【0221】

他の実施形態において、式 (I 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

【0222】

他の実施形態において、式 (I 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。

【0223】

他の実施形態において、式 (I I) 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。

30

【0224】

他の実施形態において、式 (I I) 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。

【0225】

他の実施形態において、式 (I I) 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。

40

【0226】

他の実施形態において、式 (I 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 (例えば、 $-CH_2C_6H_5$) である場合の阻害剤である。

【0227】

他の実施形態において、式 (I I) 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。

【0228】

他の実施形態において、式 (I I) 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)

50

である場合の阻害剤である。

【0229】

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。

【0230】

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。

10

【0231】

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。

【0232】

他の実施形態において、式(II)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。

【0233】

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^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。

20

【0234】

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、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。

【0235】

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、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。

30

【0236】

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、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。

40

【0237】

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。

【0238】

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

50

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、R³ および R⁴ が H である場合の阻害剤である。

【0239】

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)NH- を形成しており、L が直接結合であり、R¹ 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、R² 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、R³ および R⁴ が H である場合の阻害剤である。

【0240】

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)NH- を形成しており、R¹ 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、R² が、置換されているか、もしくは非置換の C₁ - 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。

【0241】

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)NH- を形成しており、R¹ 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、R² が、置換されているか、もしくは非置換の C₁ - 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。

【0242】

他の実施形態において、式 (II) 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、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、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 - (プロパ - 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、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。

【0243】

他の実施形態において、式 (II) の TOR キナーゼ阻害剤は、R² 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。

【0244】

他の実施形態において、式 (II) の TOR キナーゼ阻害剤は、R² 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。

【0245】

10

20

30

40

50

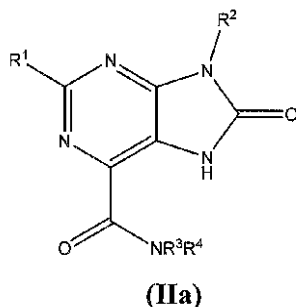
他の実施形態において、式 (II) の TOR キナーゼ阻害剤は、(2'-R)-2'-デオキシ-2'-フルオロ-2'-C-メチルヌクレオシドを包含していない。

【0246】

一実施形態において、TOR キナーゼ阻害剤は、以下の式 (IIa) :

【0247】

【化11】



10

【0248】

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 C₁ - 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

R² は、置換されているか、もしくは非置換の C₁ - 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 C₁ - 8 アルキルである。

【0249】

一実施形態において、式 (IIa) の TOR キナーゼ阻害剤は、R¹ 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。

30

【0250】

他の実施形態において、式 (IIa) の TOR キナーゼ阻害剤は、R¹ 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。

【0251】

他の実施形態において、式 (IIa) の TOR キナーゼ阻害剤は、R¹ 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。

40

【0252】

他の実施形態において、式 (IIa) の TOR キナーゼ阻害剤は、R² が、置換されている C₁ - 8 アルキル（例えば、-CH₂C₆H₅）である場合の阻害剤である。

【0253】

他の実施形態において、式 (IIa) の TOR キナーゼ阻害剤は、R² が、非置換の C₁ - 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。

【0254】

他の実施形態において、式 (IIa) の TOR キナーゼ阻害剤は、R² 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。

50

【 0 2 5 5 】

他の実施形態において、式 (I I a) 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 2 5 6 】

他の実施形態において、式 (I I a) 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 2 5 7 】

他の実施形態において、式 (I I a) 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。

10

【 0 2 5 8 】

他の実施形態において、式 (I I a) 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 5 9 】

他の実施形態において、式 (I I a) 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、9 - フェニルメチル - 9 H - 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 - 7 H - プリン - 6 - カルボキサミドを包含していない。

20

【 0 2 6 0 】

他の実施形態において、式 (I I a) 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。

30

【 0 2 6 1 】

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

【 0 2 6 2 】

他の実施形態において、式 (I I a) 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。

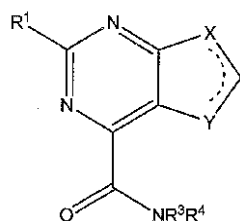
【 0 2 6 3 】

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 b) :

【 0 2 6 4 】

40

【 化 1 2 】



(IIb)

50

【 0 2 6 5 】

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 6 6 】

【 化 1 3 】



【 0 2 6 7 】

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

10

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。

20

【 0 2 6 8 】

一実施形態において、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 2 6 9 】

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 2 7 0 】

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。

30

【 0 2 7 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^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 2 7 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^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 2 7 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。

40

【 0 2 7 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、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 2 7 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。

50

【 0 2 7 6 】

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、 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 2 7 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、 R^3 および R^4 が H である場合の阻害剤である。

【 0 2 7 8 】

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 2 7 9 】

10

【 化 1 4 】



【 0 2 8 0 】

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。

【 0 2 8 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 2 8 2 】

20

【 化 1 5 】



【 0 2 8 3 】

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。

【 0 2 8 4 】

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、 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。

30

【 0 2 8 5 】

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、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、9 - フェニルメチル - 9 H - 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 - 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。

40

【 0 2 8 6 】

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 2 8 7 】

【化 1 6】



【0 2 8 8】

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。

【0 2 8 9】

他の実施形態において、式 (I I b) の TOR キナーゼ阻害剤は、

【0 2 9 0】

【化 1 7】

10



【0 2 9 1】

が $-N(R^2)-CH=N-$ であるときに、 R^2 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 2 9 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、

【0 2 9 3】

【化 1 8】

20



【0 2 9 4】

が $-C(R^2)=CH-NH-$ であるときに、 R^2 が、置換されているピリミジンである場合の化合物を包含していない。

【0 2 9 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、

【0 2 9 6】

【化 1 9】

30



【0 2 9 7】

が $-N(R^2)-CH=N-$ であるときに、 R^2 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 2 9 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、

【0 2 9 9】

【化 2 0】

40



【0 3 0 0】

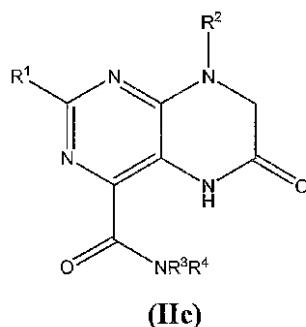
が $-N(R^2)-CH=N-$ であるときに、 R^2 が、置換されているシクロペンチルまたはヘテロシクロペンチルである場合の化合物を包含していない。

【0 3 0 1】

一実施形態において、TOR キナーゼ阻害剤は、以下の式 (I I c) :

【0 3 0 2】

【化 2 1】



10

【0303】

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；

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；

20

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。

【0304】

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。

【0305】

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

【0306】

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。

【0307】

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。

【0308】

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。

40

【0309】

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。

【0310】

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フェニル）である場合の阻害剤である。

【0311】

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

50

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。

【0312】

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。

【0313】

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。

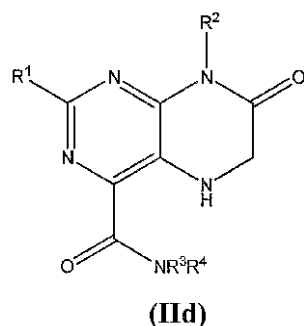
10

【0314】

一実施形態において、TORキナーゼ阻害剤は、以下の式（II d）：

【0315】

【化22】



20

【0316】

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；

30

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。

【0317】

一実施形態において、式（II 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。

【0318】

他の実施形態において、式（II d）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。

40

【0319】

他の実施形態において、式（II d）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。

【0320】

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

50

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。

【0321】

他の実施形態において、式 (IId) 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。

【0322】

他の実施形態において、式 (IId) 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。

【0323】

他の実施形態において、式 (IId) 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。

10

【0324】

他の実施形態において、式 (IId) 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。

【0325】

他の実施形態において、式 (IId) 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。

20

【0326】

他の実施形態において、式 (IId) の TOR 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。

【0327】

式 (II) の代表的な TOR キナーゼ阻害剤としては、表 B の化合物が挙げられる。

【0328】

(表 B)

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 ;

30

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 ;

40

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 , 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 - 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 ;

50

- 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 - 7 H - 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 - 7 H - 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 - 7 H - 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 - 7 H - 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 - 7 H - 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 - 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 - (キノリン - 5 - イル) - 8 , 9 - ジヒドロ - 7 H - 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 - 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 - (3 - (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 - (6 - メトキシピリジン - 3 - 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 - (4 - (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 - 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 - 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 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 8 , 9 - ジヒドロ - 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド ;
- 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 - 7 H - 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 - 7 H - 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 - 7 H - 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 - 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) フェニル) - 8 , 9 - ジヒドロ - 7 H - 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 - 7 H - 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 - 7 H - 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 - 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 - (3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 8 , 9 - ジヒドロ - 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド ;
- 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

- ロブテリジン - 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 - 10
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 ; 20
- 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 - ジヒドロ
- 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド ; 30
- 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 ; 40
- 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 - 7 H - 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 - 7 H - プリン - 2 - イル) 安息香酸 ; 50

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 - 7 H - プリン - 6 - カルボキサミド ;
 2 - (1 H - 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 - 7 H - 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 -
 ジヒドロ - 7 H - 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 - 7 H - 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 - (1 H - インダゾール - 5 - 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 ;
 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 - 7 H - 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 -
 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
 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 -
 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 ;

10

20

30

40

50

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) - 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 - ピラゾール - 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 - 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) - 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 - 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

10

20

30

40

50

- 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 - t e r t - 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
 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] イミダゾール - 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 - 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 - 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 - 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) - 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 - イソブチルフェニル) - 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。

10

20

30

40

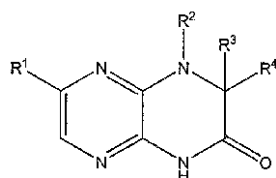
50

【 0 3 2 9 】

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 3 0 】

【 化 2 3 】



(III)

【 0 3 3 1 】

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；

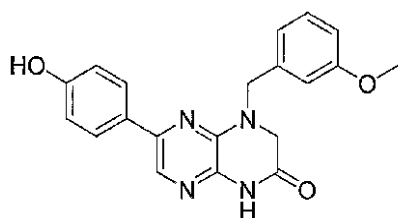
R^2 は、H、置換されているか、もしくは非置換の C_{1-8} アルキル、置換されているか、もしくは非置換のシクロアルキル、置換されているか、もしくは非置換のヘテロシクリル、置換されているか、もしくは非置換のヘテロシクリルアルキル、置換されているか、もしくは非置換のアラルキル、または置換されているか、もしくは非置換のシクロアルキルアルキルであり；

R³ および R⁴ 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 C₁ - 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 R³ および R⁴ 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 R² と、R³ および R⁴ 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、一部の実施形態において、TOR キナーゼ阻害剤は、以下に示される化合物：

【0332】

【化24】

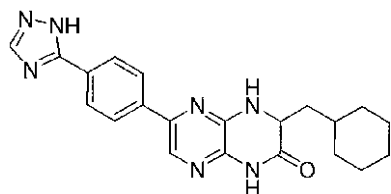


【0333】

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；

【0334】

【化25】

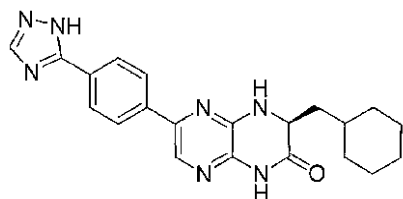


【0335】

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

【0336】

【化26】



【0337】

(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。

【0338】

式(III)の化合物のいくつかの実施形態において、R¹ は、置換されているか、も

10

20

30

40

50

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 はそれぞれ独立して、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 $-NR_2$ 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 $-NR_2$ 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。

10

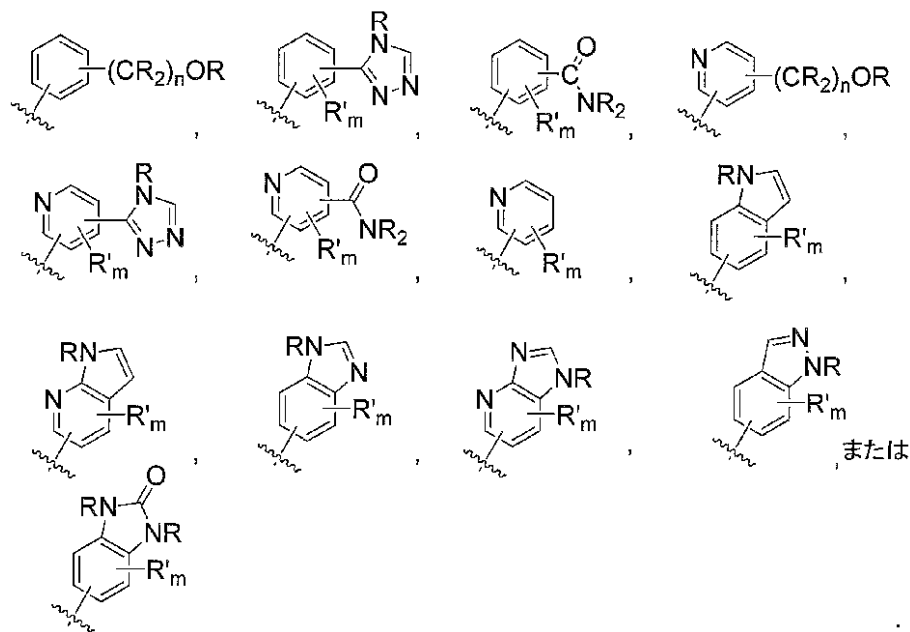
20

【 0 3 3 9 】

式 (I I I) の化合物のいくつかの実施形態において、 R^1 は、

【 0 3 4 0 】

【化 2 7】



30

40

【 0 3 4 1 】

である。ここで、R はそれぞれの存在において独立して、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（例えばメチル）であり；R' はそれぞれの存在において独立して、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 -NR₂ であり；m は 0 ~ 3 であり；n は 0 ~ 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、R¹ の連結結合（交差する波

50

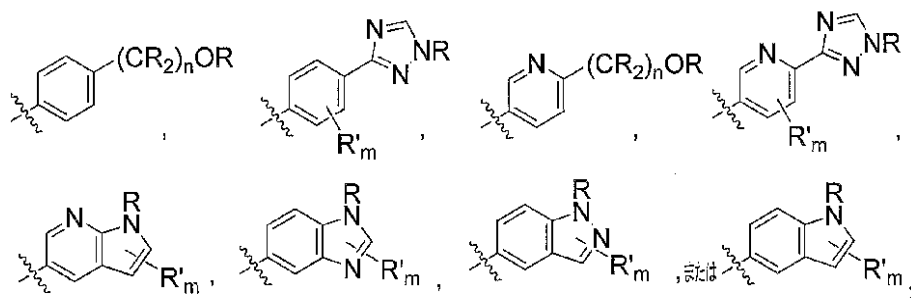
線によって示されている)は、縮合環系における環のいずれかにある任意の原子と結合し得ることが当業者によって理解される。

【0342】

式(III)の化合物のいくつかの実施形態において、 R^1 は、

【0343】

【化28】



10

【0344】

である。ここで、 R はそれぞれの存在において独立して、 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； R' はそれぞれの存在において独立して、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。

20

【0345】

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。

30

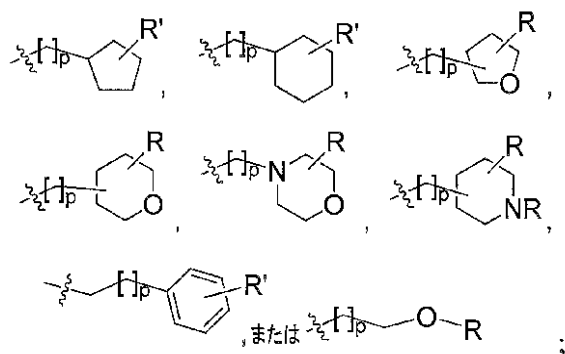
【0346】

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)、

【0347】

40

【化 2 9】



10

【 0 3 4 8】

である。ここで、Rはそれぞれの存在において独立して、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' はそれぞれの存在において独立して、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。

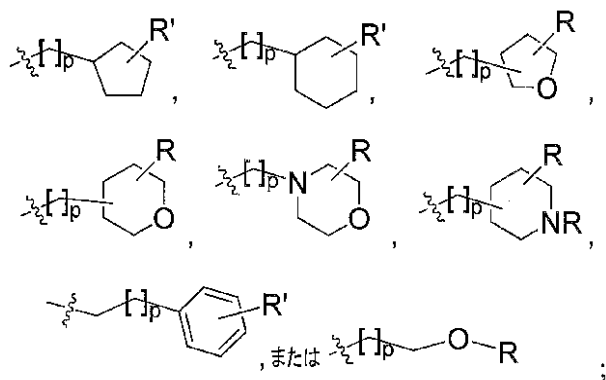
【 0 3 4 9】

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 5 0】

【化 3 0】



30

【 0 3 5 1】

である。ここで、Rはそれぞれの存在において独立して、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； R' はそれぞれの存在において独立して、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。

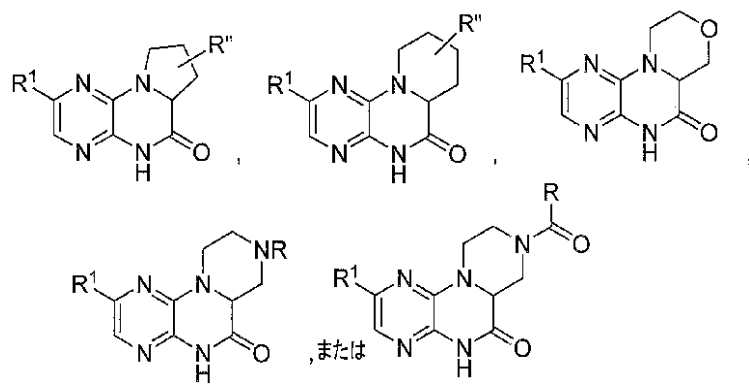
【 0 3 5 2】

式(III)の化合物のいくつかの他の実施形態において、 R^2 と R^3 および R^4 の一方とが、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、

40

【 0 3 5 3】

【化 3 1】



10

【0354】

である。ここで、 R はそれぞれの存在において独立して、 H 、または置換されているか、もしくは非置換の C_{1-4} アルキルであり； R'' は、 H 、 OR 、または置換されているか、もしくは非置換の C_{1-4} アルキルであり； R^1 は本明細書における規定の通りである。

【0355】

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

20

【0356】

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^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、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(3 H)-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 は独立して、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、 R^1 は独立して、シアノ、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 $-NR_2$ 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。他の場合に、 R^1 は独立して、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 $-NR_2$ 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_{1-4} アルキルである。

30

40

【0357】

一部の実施形態において、式 (III) の化合物は、本明細書に示されている R^1 基および本明細書に示されている R^2 基を有している。

【0358】

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

50

【 0 3 5 9 】

式 (I I I) の代表的な T O R キナーゼ阻害剤としては、表 C の化合物が挙げられる。

【 0 3 6 0 】

(表 C)

6 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] 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 - (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) - 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 - (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 - 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 - (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) 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 - (1 H - 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 (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) 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 - (1 H - 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 (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 - ((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 ;

6 - (6 - (1 H - 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 (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 - ((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 ;

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 - 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 - (1 H - 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 (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 - (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 - ((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 ;

6 - (6 - (1 H - 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 (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 -

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 ;

10

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 ;

20

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 ;

30

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 ;

40

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 ;

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 ;

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 ;

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 ;

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 ;

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 ;

10

20

30

40

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]

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 ,

10

20

30

40

50

- 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 ; 10
- 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 ; 20
- 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 ; 30
- 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 ; 40
- 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 50

ン - 2 (1 H) - オン ;

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 (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 (1 H) - 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 (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 - ネオペンチル - 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 - イソブチル - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オン ;

3 - 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) - 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 (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 - (テトラヒドロ - 2 H - 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 (1 H) - オン ;

8 - (4 - (4 H - 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 - (4 H - 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 - (4 H - 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 ;

8 - (4 - (4 H - 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 (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 - 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 ;

(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 (1 H) - 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 - (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 - 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 ;

10

20

30

40

50

- 9 - (4 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) フェニル) - 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 ;
- 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 - (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 ;

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 , 11 , 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 - (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) - 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 ;

8 - (4 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) - 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 - (4 - (4 H - 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 (1 H) - オン ;

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 - 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 - (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 - (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 - (4 - (4 H - 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 (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) - 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 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 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 ;

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 - 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 ; および

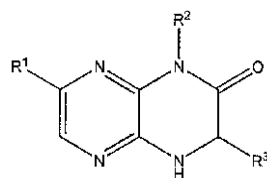
6 - (4 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) フェニル) - 4 - (2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) エチル) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オン、ならびにその薬学的に受容可能な塩、包接体、溶媒和物、立体異性体、互変異性体、およびプロドラッグ。

【 0 3 6 1 】

一実施形態において、TORキナーゼ阻害剤は、以下の式 (I V) :

【 0 3 6 2 】

【 化 3 2 】



(IV)

【 0 3 6 3 】

10

20

30

40

50

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、

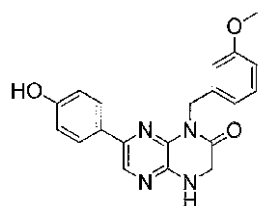
R^1 は、置換されているか、もしくは非置換の C_{1-8} アルキル、置換されているか、もしくは非置換のアリール、置換されているか、もしくは非置換のシクロアルキル、置換されているか、もしくは非置換のヘテロシクリル、または置換されているか、もしくは非置換のヘテロシクリルアルキルであり；

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、一部の実施形態において、TORキナーゼ阻害剤は、以下に示される 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；

【0364】

【化33】



【0365】

を包含していない。

【0366】

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 は独立して、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 は独立して、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 -NR₂ 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 はそれぞれ独立して、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 -NR₂ 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_{1-4} アルキルである。

【0367】

【 0 3 6 8 】

【化 3 4】



20

【 0 3 6 9 】

である。ここで、R はそれぞれの存在において独立してH、または置換されているか、もしくは非置換のC₁ - ₄ アルキル（例えばメチル）であり；R' はそれぞれの存在において独立して置換されているか、もしくは非置換のC₁ - ₄ 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 -NR₂ 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。

【 0 3 7 0 】

式 (I V) の化合物のいくつかの実施形態において、 R^1 は、

【 0 3 7 1 】

30

【化 3 5】



【 0 3 7 2 】

である。ここで、R はそれぞれの存在において独立して、H、または置換されているか、もしくは非置換の C_{1-4} アルキルであり；R' はそれぞれの存在において独立して、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 -NR₂ であり；m は 0 ~ 3 であり；n は 0 ~ 3 である。

【 0 3 7 3 】

式(IV)の化合物のいくつかの実施形態において、R²は、H、置換されているか、もしくは非置換のC₁₋₈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C₁₋₄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C₁₋₆アルキル-ヘテロシクリルである。

50

- 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。

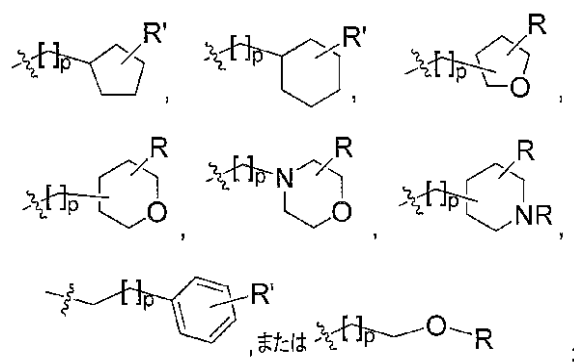
10

【0374】

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)、

【0375】

【化36】



20

【0376】

である。ここで、R はそれぞれの存在において独立して、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； R' はそれぞれの存在において独立して、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。

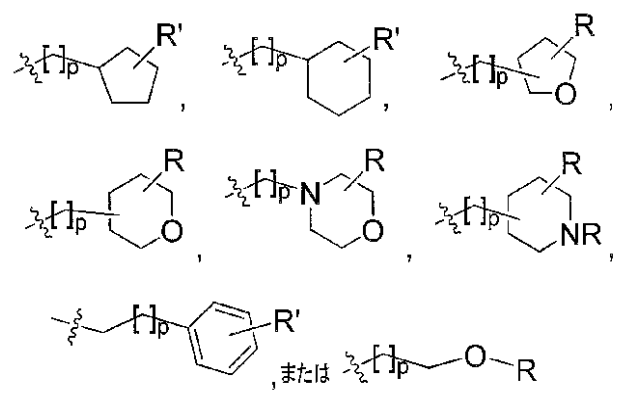
30

【0377】

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)、

【0378】

【化37】



40

【0379】

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

50

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 $0 \sim 1$ である。

【0380】

式 (IV) の化合物の他の実施形態において、 R^3 は H である。

【0381】

本明細書に記載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]ピリジン、ピリジル、 $1H$ -イミダゾ[4,5- b]ピリジン-2(3 H)-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 は独立して、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^1 は独立して、 C_{1-8} 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 $-NR_2$ 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。他の場合に、 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 $-NR_2$ からなる群から独立して選択される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_{1-4} アルキルである。

10

20

【0382】

一部の実施形態において、式 (IV) の化合物は、本明細書に示されている R^1 基および本明細書に示されている R^2 基を有している。

【0383】

式 (IV) の化合物のいくつかの実施形態において、 $10 \mu M$ の濃度における上記化合物は、 $mTOR$ 、 $DNA-PK$ 、 $PI3K$ またはこれらの組み合わせを少なくとも約 50% まで阻害する。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。

30

【0384】

式 (IV) の代表的な TOR キナーゼ阻害剤としては、表 D の化合物が挙げられる。

【0385】

(表 D)

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)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；

40

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

50

- 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 ; 10
- 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 ; 20
- 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 ; 30
- 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 ; 40
- 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] 50

- 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) 10
 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) 20
 - 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 - 30
 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 ;
- 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) 40
 - オン ;
- 7 - (4 - (1 H - ピラゾール - 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 - (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) 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;
 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;

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

10

20

30

40

50

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 ;

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 ;

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 ;

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 - 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 ;

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 -

10

20

30

40

50

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 ;

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 ;

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 ;

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 - メトキシエチル) - 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 ;

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 (

10

20

30

40

50

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 ;

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

10

20

30

40

50

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；

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；

(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；

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) 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 - ヒドロキシエチル) - 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。

【 0 3 8 6 】

〔 4 . 3 T O R キナーゼ阻害剤の製造方法 〕

T O R キナーゼ阻害剤は、標準的な周知の合成方法論（例えば、March, J. Advanced O

10

20

30

40

50

rganic Chemistry; Reactions Mechanisms, and Structure, 4th ed., 1992) を介して入手され得る。式 (I I I) の化合物を調製するために有用な出発物質およびそれらの中間体は、市販されているか、または公知の合成方法および試薬を用いて市販の材料から調製され得る。

【 0 3 8 7 】

式 (I) の化合物を調製する特定の方法は、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 7 , 9 8 1 , 8 9 3 号明細書 (2 0 1 1 年 7 月 1 9 日 発行) に開示されている。式 (I I) の化合物を調製する特定の方法は、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 7 , 9 6 8 , 5 5 6 号明細書 (2 0 1 1 年 6 月 2 8 日 発行) に開示されている。式 (I I I) および (I V) の化合物を調製する特定の方法は、参照によっ

10

【 0 3 8 8 】

〔 4 . 4 使用 方法 〕

本明細書に示されているのは、H N S C C としても知られる頭頸部の扁平上皮細胞癌を治療または予防する方法である。当該方法は、頭頸部の扁平上皮細胞癌を有している患者に T O R キナーゼ阻害剤の有効量を投与することを包含している。一実施形態において、T O R キナーゼ阻害剤は、局地的進行性、再発性、または転移性の、治療外科切除の義務の無い頭頸部の扁平上皮細胞癌を有する患者に投与される。他の実施形態において、T O R キナーゼ阻害剤は、少なくとも 1 つの事前の白金に基づく化学療法のラインを受けた患者に投与される。ある実施形態において、T O R キナーゼ阻害剤は、D N A - P K の過剰発現を示す腫瘍を有する患者に投与される。

20

【 0 3 8 9 】

一実施形態において、本明細書に示されているのは、転移した、頭頸部の扁平上皮細胞癌を治療または予防する方法である。当該方法は、転移した、頭頸部の扁平上皮細胞癌を有している患者に T O R キナーゼ阻害剤の有効量を投与することを包含している。特定の実施形態において、転移した、頭頸部の扁平上皮細胞癌は、腋窩節、口蓋、首のリンパ節、肺、上区、鼻、または鼻腔、首、頭蓋底、頸部、胸壁、胸膜液、広背筋、扁桃腺、または表 3 に示した位置に転移した。

30

【 0 3 9 0 】

一実施形態において、本明細書に示されているのは、頭頸部の扁平上皮細胞癌を治療する方法であり、当該方法は、頭頸部の扁平上皮細胞癌を有している患者に T O R キナーゼ阻害剤の有効量を投与することを包含しており、治療の結果、なかでも、疾患の進行の阻害、腫瘍成長の阻害、原発性腫瘍の縮小、腫瘍に関連する症状の軽減、腫瘍分泌因子 (腫瘍分泌ホルモン (例えば、カルチノイド症候群をもたらすホルモン) が挙げられる) の阻害、原発性腫瘍または娘腫瘍の遅延された出現原発性腫瘍または娘腫瘍の緩やかな成長、原発性腫瘍または娘腫瘍の低下した発生率、疾患の二次的影響の緩やかな重症度または低下した重症度、停止した腫瘍成長および腫瘍の退行、無増悪期間 (T T P) の延長、無増悪生存期間 (P F S) の延長、全生存期間 (O S) の延長のうちの 1 つ以上となる。

40

【 0 3 9 1 】

一実施形態において、本明細書に示されているのは、頭頸部の扁平上皮細胞癌の転移を予防する方法であり、当該方法は、頭頸部の扁平上皮細胞癌を有している患者に T O R キナーゼ阻害剤の有効量を投与することを包含している。

【 0 3 9 2 】

一実施形態において、本明細書に示されているのは、患者の「固形腫瘍における反応評価基準」(RECIST 1.1) (Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J., et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). European J. Cancer; 2009; (45) 228-247 を参照) を改善する方法であり、当該方法は、頭頸部の扁平上皮細胞癌を有している患者に T O R キナーゼ阻害剤の有効量を投与す

50

ることを包含している。

【0393】

一実施形態において、本明細書に示されているのは、頭頸部の扁平上皮細胞癌を有している患者における、S6RP、4E-BP1および/またはAKTのリン酸化を阻害する方法であり、当該方法は、患者にTORキナーゼ阻害剤の有効量を投与することを包含している。このようなある実施形態においては、リン酸化の阻害は、循環血および/または腫瘍細胞、皮膚生検および/または腫瘍生検または腫瘍吸引物のような、患者の生物学的サンプルにて評価される。このような実施形態においては、リン酸化の阻害の量は、TORキナーゼ阻害剤の投与の前および後の、リン酸化されたS6RP、4E-BP1および/またはAKTの量の比較によって評価される。一実施形態において、本明細書に示されているのは、頭頸部の扁平上皮細胞癌を有している患者における、S6RP、4E-BP1および/またはAKTのリン酸化の阻害を測定する方法であり、当該方法は、患者にTORキナーゼ阻害剤の有効量を投与することと、患者におけるリン酸化されたS6RP、4E-BP1および/またはAKTの量を測定することと、リン酸化されたS6RP、4E-BP1および/またはAKTの量を、TORキナーゼ阻害剤の有効量を投与する前の患者のリン酸化されたS6RP、4E-BP1および/またはAKTの量と比較することとを包含している。

10

【0394】

一実施形態において、本明細書に示されているのは、頭頸部の扁平上皮細胞癌を有している患者の生物学的サンプルにおける、S6RP、4E-BP1および/またはAKTのリン酸化を阻害する方法であり、当該方法は、患者にTORキナーゼ阻害剤の有効量を投与することと、TORキナーゼ阻害剤を投与する前および後で得られた患者の生物学的サンプルにおけるリン酸化されたS6RP、4E-BP1および/またはAKTの量を比較することを包含しており、TORキナーゼ阻害剤の投与前に得られた生物学的サンプルにおけるリン酸化されたS6RP、4E-BP1および/またはAKTの量と比べて、TORキナーゼ阻害剤の投与後に得られた生物学的サンプルにおけるリン酸化されたS6RP、4E-BP1および/またはAKTの量のほうが少なければ、阻害を示している。

20

【0395】

一実施形態において、本明細書に示されているのは、頭頸部の扁平上皮細胞癌を有している患者におけるDNA依存性タンパク質キナーゼ(DNA-PK)活性を阻害する方法である。当該方法は、TORキナーゼ阻害剤の有効量を上記患者に投与することを包含している。いくつかの実施形態において、DNA-PK阻害は、患者の皮膚、一例において紫外光を照射した、当該患者の皮膚試料において評価される。他の実施形態において、DNA-PK阻害は、頭頸部の扁平上皮細胞癌を有している患者の腫瘍生検または吸引液において評価される。一実施形態において、阻害は、TORキナーゼ阻害剤の投与前後におけるリン酸化されたDNA-PK S2056(pDNA-PK S2056としても知られている)の量を測定することによって評価される。一部の実施形態において、本明細書に示されているのは、頭頸部の扁平上皮細胞癌を有している患者の皮膚試料におけるDNA-PK S2056のリン酸化の阻害を測定する方法である。当該方法は、TORキナーゼ阻害剤の有効量を上記患者に投与すること、上記皮膚試料に存在するリン酸化されたDNA-PK S2056の量を測定すること、および皮膚試料におけるリン酸化されたDNA-PK S2056の量を、TORキナーゼ阻害剤の有効量を上記患者に投与する前の上記患者からの皮膚試料におけるリン酸化されたDNA-PK S2056の量と比較することを包含している。一実施形態において、皮膚試料は紫外光を照射されている。

30

40

【0396】

一部の実施形態において、本明細書に示されているのは、頭頸部の扁平上皮細胞癌を有している患者の皮膚試料におけるDNA依存性タンパク質キナーゼ(DNA-PK)活性を阻害する方法である。当該方法は、TORキナーゼ阻害剤の有効量を上記患者に投与すること、および得られた患者の生物学的サンプルにおけるリン酸化されたDNA-PKの

50

量を、TORキナーゼ阻害剤の投与の前後において比較することを包含しており、TORキナーゼ阻害剤の投与前に得られた生物学的サンプルにおけるリン酸化されたDNA-PKの量より少ない、TORキナーゼ阻害剤の投与後に得られた生物学的サンプルにおけるリン酸化されたDNA-PKは、阻害を示している。

【0397】

いくつかの実施形態において、TORキナーゼ阻害剤は、本明細書に記載されているような化合物である。一実施形態において、TORキナーゼ阻害剤は、化合物1（分子式 $C_{16}H_{16}N_8O$ を有している本明細書に説明されているTORキナーゼ阻害剤）である。一実施形態において、化合物1は、1-エチル-7-（2-メチル-6-（1H-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）-オンである。

10

【0398】

TORキナーゼ阻害剤は、放射線療法または外科手術と組み合わせられ得る。一部の実施形態において、TORキナーゼ阻害剤は、放射線療法を受けている患者、放射線療法を以前に受けている患者、または放射線療法を受ける予定の患者に投与される。一部の実施形態において、TORキナーゼ阻害剤は、腫瘍切除外科手術を受けている患者に投与される。

【0399】

本明細書にさらに示されているのは、頭頸部の扁平上皮細胞癌を治療するために以前に治療を受けており、標準的な療法に対して非反応性である患者、ならびに以前に治療されていない患者を治療する方法である。本明細書にさらに示されているのは、組織における状態を治療するための試みにおいて外科手術を受けている患者、および当該外科手術を受けていない患者を治療する方法である。頭頸部の扁平上皮細胞癌を有している患者は、異質の臨床症状および種々の臨床結果を有している可能性があるため、患者に与えられる治療は、彼/彼女の予後判定に応じて変わり得る。熟練の臨床医は、頭頸部の扁平上皮細胞癌を有している個々の患者を治療するために有効に利用され得る特定の佐薬、外科手術の種類、および非医薬の標準的な療法の種類を、過度の実験を必要とせず容易に決定し得る。

20

【0400】

ある実施形態において、頭頸部の扁平上皮細胞癌は、PI3K/mTOR経路が活性化されているものである。一部の実施形態において、頭頸部の扁平上皮細胞癌は、PTENの消失、PIK3Ca変異もしくはEGFRの過剰発現、またはこれらの組み合わせに起因してPI3K/mTOR経路が活性化されているものである。

30

【0401】

〔4.5 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溶媒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、または局所投与に適している。

40

【0402】

TORキナーゼ阻害剤は、調製物の従来の形態（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

50

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1kgにつき約0.005mg~約10mg)であり得る。

10

【0403】

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1kgにつき約0.005mg~約10mg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1kgにつき約0.01mg~約5mg、患者の体重1kgにつき約0.05mg~約1mg/kg、患者の体重1kgにつき約0.1mg~約0.75mg/kg、患者の体重1kgにつき約0.25mg~約0.5mg/kgまたは患者の体重1kgにつき約0.007mg~約1.7mg/kgである。一実施形態において、1つの用量は1日ごとに与えられる。他の実施形態において、2つの用量は1日ごとに与えられる。所定の任意の場合において、投与される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。

20

【0404】

他の実施形態において、本明細書に示されているのは、頭頸部の扁平上皮細胞癌の治療または予防のための方法である。当該方法は、約0.375mg/日~約750mg/日、約0.75mg/日~約375mg/日、約3.75mg/日~約75mg/日、約7.5mg/日~約55mg/日、約18mg/日~約37mg/日、約0.5mg/日~約60mg/日または約0.5mg/日~約128mg/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。他の実施形態において、本明細書に示されている方法は、頭頸部の扁平上皮細胞癌の治療または予防のための方法であり、当該方法は、約0.5mg/日~約1200mg/日、約10mg/日~約1200mg/日、約100mg/日~約1200mg/日、約400mg/日~約1200mg/日、約600mg/日~約1200mg/日、約400mg/日~約800mg/日、または約600mg/日~約800mg/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。特定の実施形態において、本明細書に示されている方法は、0.5mg/日、1mg/日、2mg/日、4mg/日、8mg/日、16mg/日、20mg/日、25mg/日、30mg/日、45mg/日、60mg/日、90mg/日、120mg/日、または128mg/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。

30

40

【0405】

他の実施形態において、本明細書に示されているのは、約0.1mg~約2000mg、約1mg~200mg、約35mg~約1400mg、約125mg~約1000mg、約250mg~約1000mg、または約500mg~約1000mgのTORキナーゼ阻害剤を含んでいる単位用量の製剤である。

【0406】

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0.1mg、0.25mg、0.5mg、1mg、5mg、7.5mg、10mg、15mg、20mg、30mg

50

、45mg、50mg、60mg、75mg、100mg、125mg、150mg、200mg、250mg、300mg、400mg、600mg、または800mgのTORキナーゼ阻害剤を含んでいる単位用量の製剤である。

【0407】

他の実施形態において、本明細書に示されているのは、0.1mg、0.25mg、0.5mg、1mg、2.5mg、5mg、10mg、15mg、20mg、30mg、35mg、50mg、70mg、100mg、125mg、140mg、175mg、200mg、250mg、280mg、350mg、500mg、560mg、700mg、750mg、1000mg、または1400mgのTORキナーゼ阻害剤を含んでいる単位用量の製剤である。特定の実施形態において、本明細書に示されているのは、5mg、7.5mg、10mg、15mg、20mg、30mg、45mgまたは60mg TORキナーゼ阻害剤を含んでいる単位用量の製剤である。

10

【0408】

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。

【0409】

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。

20

【0410】

また、TORキナーゼ阻害剤は、皮内に、筋肉内に、腹腔内に、経皮的に、静脈内に、皮下に、鼻腔内に、硬膜外に、舌下に、脳内に、腔内に、経皮的に、直腸に、粘膜に、あるいは吸入によって、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。

【0411】

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、賦形剤または溶媒なしでTORキナーゼ阻害剤を収納しているカプセルである。

30

【0412】

他の実施形態において、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溶媒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溶媒は、賦形剤、希釈剤、またはそれらの混合物を含み得る。一実施形態において、組成物は薬学的組成物である。

【0413】

組成物は、錠剤、咀嚼錠、カプセル剤、液剤、非経口服液、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日用量または1日用量の適切な部分を含むように調合され得る。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。

40

【0414】

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。それらの混合物は、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

50

。典型的な賦形剤としては、例えば、種々の種類のデンプン、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が挙げられる）は、有用である。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。

【0415】

滑剤は、錠剤および押抜き具が金型に固着することを防ぐために、錠剤の調合物に必要であり得る。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、および硬化植物油）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、または錠剤の溶出特性を変更する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。

【0416】

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改質され得る、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。

【0417】

TORキナーゼ阻害剤の作用は、適切な調合によって、遅延され得るか、または延長され得る。例えば、TORキナーゼ阻害剤の徐溶性ペレットは、調製され、かつ錠剤もしくはカプセルに組み込まれ得るか、または埋め込み可能な徐放性のデバイスとして調製され得る。その手法としては、異なる種々の溶解速度のペレットを作製し、かつ当該ペレットの混合物を用いてカプセルを充填することが挙げられる。錠剤またはカプセル剤は、予想される時間にわたって溶解に抵抗するフィルムを用いて被覆され得る。非経口の調製物でさえ、TORキナーゼ阻害剤を血清において緩やかに分散させることを可能にする油状の溶媒または乳化された溶媒に、TORキナーゼ阻害剤を溶解させること、もしくは懸濁することによって、長時間作用型にされ得る。

【0418】

〔4.6 キット〕

一部の実施形態において、本明細書に示されているのは、TORキナーゼ阻害剤を備えているキットである。

【0419】

他の実施形態において、本明細書に示されているのは、TORキナーゼ阻害剤およびTORキナーゼ阻害剤の投与に対する患者の反応を監視する手段を備えているキットである。一部の実施形態において、上記患者は、頭頸部の扁平上皮細胞癌を有している。特定の実施形態において、測定される患者の応答は、疾患の進行の阻害、腫瘍成長の阻害、原発腫瘍および/または娘腫瘍の縮小、腫瘍に関連する症状の軽減、生活の質の向上、原発腫瘍および/または娘腫瘍の遅延した出現、原発腫瘍および/または娘腫瘍の緩徐な進行、原発腫瘍および/または娘腫瘍の低い発生率、疾患の二次的作用の重症度の鈍化または低下、停止された腫瘍成長および/または腫瘍の退行である。

【 0 4 2 0 】

他の実施形態において、本明細書に示されているのは、TORキナーゼ阻害剤、ならびに患者におけるSGRP、4E-BP1および/またはAKTのリン酸化の阻害の程度を測定する手段を備えているキットである。一部の実施形態において、キットは、患者の循環血液もしくは循環腫瘍細胞、および/または皮膚生検もしくは腫瘍生検/吸入物におけるSGRP、4E-BP1および/またはAKTのリン酸化の阻害の程度を測定する手段を備えている。一部の実施形態において、本明細書に示されているのは、TORキナーゼ阻害剤、ならびにTORキナーゼ阻害剤の投与の前、間および/または後におけるリン酸化SGRP、4E-BP1および/またはAKTの量を比較することによって評価されるような、リン酸化の阻害の程度を測定する手段を備えているキットである。一部の実施形態において、患者は、頭頸部の扁平上皮細胞癌を有している。

10

【 0 4 2 1 】

他の実施形態において、本明細書に示されているのは、TORキナーゼ阻害剤、ならびに患者におけるDNA依存性プロテインキナーゼ(DNA-PK)の阻害の程度を測定する手段を備えているキットである。一部の実施形態において、キットは、患者の皮膚試料および/または腫瘍生検/吸入物におけるDNA依存性プロテインキナーゼ(DNA-PK)の阻害の程度を測定する手段を備えている。一実施形態において、キットは、患者の皮膚試料および/または腫瘍生検/吸入物におけるpDNA-PK S2056の量を測定する手段を備えている。一実施形態において、皮膚試料は紫外光を照射されて一部の実施形態において、本明細書に示されているのは、TORキナーゼ阻害剤、ならびにTORキナーゼ阻害剤の投与の前、間および/または後におけるDNA依存性プロテインキナーゼ(DNA-PK)の阻害の程度を測定する手段を備えているキットである。一部の実施形態において、本明細書に示されているのは、TORキナーゼ阻害剤、ならびにTORキナーゼ阻害剤の投与の前、間および/または後におけるリン酸化されたDNA-PK S2056の量を測定する手段を備えているキットである。一部の実施形態において、患者は、頭頸部の扁平上皮細胞癌を有している。

20

【 0 4 2 2 】

一部の実施形態において、本明細書に示されているキットは、頭頸部の扁平上皮細胞癌の治療または予防に有効な量のTORキナーゼ阻害剤を備えている。一部の実施形態において、本明細書に示されているキットは、分子式 $C_{16}H_{16}N_8O$ を有しているTORキナーゼ阻害剤を備えている。一部の実施形態において、本明細書に示されているキットは化合物1を備えている。

30

【 0 4 2 3 】

一部の実施形態において、本明細書に示されているキットは、使用のため(例えば、TORキナーゼ阻害剤を投与するため、および/またはTORキナーゼ阻害剤の投与に対する患者の反応を監視するため)の取扱説明書をさらに備えている。

【 0 4 2 4 】

〔 5 . 実施例 〕

〔 5 . 1 生物学的な実施例 〕

〔 5 . 1 . 1 生化学的アッセイ 〕

40

(mTOR HTR - FRETアッセイ)

以下に、試験化合物のTORキナーゼ阻害活性を決定するのに使用できるアッセイの例を示す。TORキナーゼ阻害剤をDMSOに溶解し、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。以下のように試薬を調製した。

【 0 4 2 5 】

「単純TOR緩衝液」(高グリセロールTOR画分を希釈するために使用された): 10mMのトリス、pH7.4、100mMのNaCl、0.1%のTween-20、1mMのDTT。インビトロジェンのmTOR(カタログ番号PV4753)を、0.200μg/mLのアッセイ濃度になるように、この緩衝液に希釈した。

【 0 4 2 6 】

50

A T P / 基質溶液：0.075 mMのA T P、12.5 mMのM n C l₂、50 mMのH e p e s、p H 7.4、50 mMの - G O P、250 n MのミクロスチンL R、0.25 mMのE D T A、5 mMのD T T、および3.5 μg / m LのG S T - p 7 0 S 6。
【0427】

検出試薬溶液：50 mMのH E P E S、p H 7.4、0.01%のトリトンX - 100、0.01%のB S A、0.1 mMのE D T A、12.7 μg / m LのC y 5 - G S T アマシャム（カタログ番号P A 9 2 0 0 2 V）、9 n g / m Lの - ホスホP 7 0 S 6（T h r 3 8 9）（Cell Signaling Mouse Monoclonal # 9 2 0 6 L）、627 n g / m Lの - マウスLance Eu（Perkin Elmer カタログ# A D 0 0 7 7）。

【0428】

単純m T O R 緩衝液が20 μLまで、D M S O中の試験化合物0.5 μLに加えられる。反応を開始させるために、A T P / 基質溶液を5 μL、単純T O R 緩衝液20 μL（コントロール）に加え、上記で調製した化合物溶液に添加した。このアッセイは、60 mMのE D T A 溶液を5 μL 添加して60分後に停止した。それから、検出試薬溶液を10 μL 添加し、LANCE Eu TR-FRET（320 nmにおける励起および495 / 520 nmにおける発光）を検出するPerkin-Elmer Envision Microplate Readerセットで読み取る前に、混合物を少なくとも2時間放置した。

【0429】

T O R キナーゼ阻害剤は、m T O R H T R - F R E T アッセイで試験したところ、その中に活性を有することが見出され、このアッセイにおいて10 μM未満のI C₅₀を有する特定の化合物、0.005 n M ~ 250 n MのI C₅₀を有するいくつかの化合物、250 n M ~ 500 n MのI C₅₀を有する別の化合物、500 n M ~ 1 μMのI C₅₀を有する別の化合物、さらに1 μM ~ 10 μMのI C₅₀を有する別の化合物を伴っていた。

【0430】

（DNA - P K アッセイ）

D N A - P K アッセイを、プロメガDNA - P K アッセイキット（カタログ# V 7 8 7 0）にて提供される手段を用いて実施した。DNA - P K 酵素を、プロメガ（プロメガのカタログ番号V 5 8 1 1）から購入した。

【0431】

本明細書に記載されている選択されたT O R キナーゼ阻害剤は、このアッセイにおいて10 μM未満のI C₅₀を有し、または有することが期待され、本明細書に記載されているいくつかのT O R キナーゼ阻害剤は1 μM未満のI C₅₀、他は0.10 μM未満のI C₅₀を有する。

【0432】

〔5.1.2 細胞に基づくアッセイ〕

（頭頸部（HN）の癌細胞株についての増殖阻害アッセイ）

化合物1（本明細書に示されている分子式C₁₆H₁₆N₈Oを有するT O R キナーゼ阻害剤）をジメチルスルホキシド（D M S O）に溶解し、10 mMのストック溶液を調製した。シリアル滴定を、1.5 μMから10 mMの範囲の作業濃度にするために実施した。1.5 n Mから10 μMの最終濃度にするために、一定分量を、空の384ウェルのプレートにアコースティックディスペンサー（E D C A T S - 100）を介してスポットした。化合物1を、プレート内で重複した10点連続希釈法（3倍希釈）にスポットした。D M S O濃度を一定に保ち、D M S Oの最終アッセイ濃度は0.1%であった。プレートを、異なる細胞株および試験期間に対して使用するために複製した。化合物プレートの複製後、全てのプレートを密封し（Agilent ThermoLoc）、最大1ヶ月間、- 20 °Cにおいて保管した。コントロール細胞株（A 5 4 9）における化合物1の反復試験は、化合物1が少なくとも1ヶ月間の現実験で使用した保存条件下にて安定であることを示唆する、プレート複製配列または- 20 °Cにおける保管時間に関係ない一貫したG I₅₀値およびI C₅₀値という結果をもたらした。試験の準備の際に、プレートを冷凍庫から取り出し

10

20

30

40

50

、解凍し、試験細胞の添加直前に開封した。試験前に、十分な量の出発物質を提供するために、細胞を増殖させ培養フラスコ中で増大させた。それから、細胞を適切な濃度に希釈し、化合物をスポットした384ウェルのプレートに直接加えた。細胞を72時間、37 / 5 % CO₂ 中で増殖させた。化合物を加えた時点(時刻 t₀)における、初期細胞数を、生存細胞中に存在するATPにより生成された発光量を定量することによる生存率アッセイ(Cell Titer-Glo)を用いて評価した。72時間後、化合物を用いて処置した細胞の細胞生存率を、Cell Titer-Gloおよび発光測定により評価した。細胞株を、少なくとも3つの独立した試験において、化合物1による増殖阻害について評価した。コントロール細胞株(肺腫瘍細胞株A549)を、各アッセイに含めた。このコントロール細胞株に対する化合物1の応答を、アッセイ期間を通して生成されたデータを比較できるように、綿密に監視した。すべてのデータを、正規化し、DMSO処理細胞の割合として表した。結果を、GI₅₀値として表した。GI₅₀値を、時間ゼロの細胞数に対して補正する。また、各細胞株について化合物1のGI₅₀値を算出した。選択されたHCC細胞株に対する化合物1についての結果を表1に示す。

【0433】

【表1】

表1

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

SD = 標準偏差.

SEM = 平均の標準誤差

【0434】

(HN癌細胞株についてのアポトーシスアッセイ)

試験前に、細胞を増殖させ、十分な量の出発物質を提供するために、培養フラスコ中で増大させた。それから、細胞をそれらの所望の濃度に希釈し、化合物をスポットした384ウェルのプレートに直接加えた。細胞を37、5%CO₂ 中で24時間増殖させた。アポトーシス応答を、24時間の時点で処理された細胞とコントロール細胞とにおけるカスパーゼ3およびカスパーゼ7(Caspase 3/7-Glo)の活性を定量することによって評価した。全てのデータは、正規化され、DMSO処置細胞に対する相対値として表された。結果を、Cal_Xとして表した。Cal_Xは、処置期間中にDMSO処置細胞のレベルに対するカスパーゼ3/7のレベルを倍増するために最低限必要な化合物濃度である。

【0435】

選択されたHN癌細胞株の増殖阻害についての化合物1の結果を表2に示す。

【0436】

【表 2】

表 2

HNC 細胞株	n	CalX μ M
A253	1	>10
BHY	1	>10
CAL-27	1	>10
CAL-33	1	0.8764
Detroit562	1	>10
FADU	1	>10
HN	1	>10
RPMI-2650	1	>10
SCC-15	1	>10
SCC-25	1	>10
SCC-9	1	>10

10

【0437】

(患者の腫瘍細胞を用いた細胞増殖およびアポトーシスアッセイ)

薬剤処置の前に、低温保存された患者由来の腫瘍細胞を液体窒素貯蔵庫から復活させ、コーティングしたプレートに準備した。化合物、例えば化合物 1 の初期濃度 (30 μ M) の 3 倍希釈液を加えることによって、化合物の抗増殖の潜在能力を評価した。S 期の間にエチニルジオキシウリジン (EdU) を測定することによって、細胞の分裂活性を評価した。処置されないコントロールウェルは、DMSO (各化合物と EdU とを溶解させるために用いられる溶媒) を含んだ媒体を受けた。化合物 (例えば化合物 1) の 10 μ M の初期濃度の 10 倍希釈液を加えることによって、化合物による潜在的なアポトーシス活性化を分析した。カスパーゼ 3 およびカスパーゼ 7 の活性化による CellEvent の組み込みを測定することによって、細胞のアポトーシス活性を評価した。処置されないコントロールウェルは、DMSO (各化合物と CellEvent とを溶解させるために用いられる溶媒) を含んだ媒体を受けた。準備後、2 つの 96 ウェルプレート中の 3 D マトリクスに細胞株を播種した。細胞は、48 時間、静置して球構造を形成した。そして、播種の 48 時間後、細胞を化合物で処置した。

20

30

【0438】

(細胞増殖アッセイ)

1 日目だけ細胞を処置した。細胞増殖を測定するために、処置の最後の 48 時間は、EdU を加えた。処置の終わりに、プレートを固定し、透過処理し、EdU の取り込み (増殖マーカー) と DAPI (核マーカー) のために染色した。ImageXpress Micro (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) を用いて、プレートを 4 倍の倍率で画像化した。分析用の画像を作るために、ウェルあたり 5 箇所での 7 つの z スタックをキャプチャして逆重畳した。増殖アッセイのために、EdU のための各ウェルの中間蛍光強度 (MFI) を定量化するために Multi Wave Scoring Algorithm (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) を用いて画像を分析した。化合物反応曲線を作るために、処置されたウェルに対する EdU の MFI を、処置されないウェルに対する EdU の MFI に対して正規化した。表 3 に示すように、化合物 1 は、患者の腫瘍細胞の増殖阻害を示し、IC₅₀ は ~ 100 から 1800 nM であった。

40

【0439】

(アポトーシスアッセイ)

1 日目だけ細胞を処置した。細胞のアポトーシス活性を測定するために、化合物の処置の 48 時間後に CellEvent を加えた。CellEvent でのインキュベーションの 1 時間後に、Hoechst (核染色剤) で 15 分間染色した。ImageXpress Micro (Molecular Devices, Sunny

50

vale, CA)を用いて、プレートを4倍の倍率で画像化した。分析用の画像を作るために、ウェルあたり5箇所での7つのzスタックをキャプチャして逆重畳した。アポトーシスアッセイのために、CellEventを用いて、活性化されたカスパーゼ3およびカスパーゼ7のための各ウェルの中間蛍光強度(MFI)を定量化するためにMulti Wave Scoring Algorithm (Molecular Devices, Sunnyvale, CA)を用いて画像を分析した。処置されたウェルおよび処置されないコントロールのCellEventの中間蛍光強度(MFI)を平均化し、プロットした。0.1~10 μMの濃度で、化合物1で処置したいいくつかの患者由来サンプルでアポトーシスが観察された。

【0440】

【表3】

10

表3

年齢/性別	臨床診断	収集部位	増殖 IC ₅₀ (nM)
71 歳、男	扁平上皮細胞舌	右腋窩節	317.9
77 歳、男	扁平上皮細胞 H&N	右胸膜生検	441.1
不明	非特定	左口蓋	546.9
60 歳、男	扁平上皮細胞 H&N	左首リンパ節	498.9
67 歳、男	H&N 癌	肺	341.9
70 歳、男	H&N 癌	左上区	260.0
54 歳、男	扁平上皮癌 H&N	右鼻	240.5
54 歳、女	扁平上皮細胞 H&N	頸部リンパ節	145.7
45 歳、女	舌	左首大部分	376.8
54 歳、男	扁平上皮細胞 H&N	大部分の、頭蓋底切除	157.2
44 歳、女	扁平上皮細胞 H&N	左首、頸部	428.7
74 歳、女	扁平上皮細胞 H&N	右低位肺葉	322.2
56 歳、男	扁平上皮癌 H&N	右低位肺葉	139.3
51 歳、男	扁平上皮癌 H&N	首	1717.0
44 歳、男	扁平上皮細胞 H&N	左胸壁	156.6
63 歳、男	扁平上皮細胞 H&N	胸膜液	536.4
53 歳、男	喉頭癌	左側部首	103.4
36 歳、女	扁平上皮細胞 H&N	大部分の、左広背筋筋肉	115.4
43 歳、男	扁平上皮細胞 H&N	左扁桃腺	161.9

20

30

40

【0441】

【5.1.3 インビボアッセイ】

異種移植の実験を、種々の、頭頸部の扁平上皮細胞癌(HNSCC)腫瘍を有するマウスを用いて行う。SCIDマウスの右後肢の上の脇腹領域にHNSCC細胞(例えばFaDu, Cal-33, Cal-27)を皮下接種する。動物の接種後、腫瘍をランダム化前に約150~2

50

0.0 mm³まで成長させる。化合物1を、水における0.5%のCMCおよび0.25%のTween 80において（懸濁液として）製剤化する。動物に、溶媒（CMC-Tween）または化合物1を、1日に1回（QD）を26～40日間、経口投与する。化合物1の投与量は、1 mg/kgから5 mg/kgの範囲とすることができる。腫瘍を、ノギスを用いて1週間に2回測定し、腫瘍体積を $W^2 \times L / 2$ の式を用いて計算した（ここで、「W」は腫瘍の幅で、「L」は腫瘍の長さである）。

【0442】

〔5.1.4 臨床試験〕

頭頸部の扁平上皮細胞癌を有している被験者に経口投与された化合物1の安全性、耐容性、薬物動態および予備的な有効性を評価するための、第1A/第1B相、多施設、非盲検、用量設定の試験。

10

【0443】

化合物1を、頭頸部の扁平上皮細胞癌を有している被験者に経口投与する。有効性同様、ヒトにおける化合物1の安全性および耐容性を、この試験で評価する。試験は、2パート：投与量漸増（パートA）および投与量拡大（パートB）からなる。被験者は、順次、パートAに登録される。パートBの登録は、腫瘍タイプによって階層化される。

【0444】

化合物1は、活性な薬学成分のみを含んでいるゼラチンカプセルに存在する3つの強度（0.25 mg、1.0 mgおよび5.0 mg）において利用可能である。カプセルは、誘導シールおよび小児安全性のポリエチレンの栓を取り付けられている高密度ポリエチレン（HDPE）の瓶に包装されている。研究薬剤師が、各被験者に対して適切に再包装および調剤する。

20

【0445】

30～60人の間の被験者を、初期の毒性を確立するために設計された、パートAに登録する。

【0446】

パートBは、頭頸部の扁平上皮細胞癌を含む腫瘍の特化前の種類を有するおよそ100人の被験者からなり、さらなる化合物1の安全プロファイルの評価を行い、有効性の情報を提供する。腫瘍の奏効速度を、腫瘍の種類および投与量によって評価する。パートBの集団は、パートAの間に見られた有効性および継続している前臨床試験からのデータによって定義される。

30

【0447】

全体の試験の設計は、スクリーニング期間（28日目～1日目）、処置および評価期間（28日目QD（および/またはBID）、腫瘍の進行受容不能な毒性または化合物1の投与の中断への被験者/医師の決断までのサイクル）、および治療の終末および続行期間（最終投与の21日のうちの処置の手順の最後；最終的な安全性評価のための最終投与の後の28日間の経過観察）からなる。

【0448】

被験者は、サイクル1、1日目において化合物1 QDまたはBID投与（または他の好適な方法）を開始する。化合物1は、腫瘍の進行の証拠がある場合は中断され得るが、被験者は、試験者が、彼らが治療から利益を得ていると考える限り、化合物1を受容し続けることができる。化合物1の投与は、受容できない毒性があるか、被験者が試験を退くことを決意した場合に中断される。

40

【0449】

化合物1は、サイクル間に休止期間を有することなく、毎日1回または2回（または他の好適な方法）、経口投与される。それぞれのQD投与は、一晚（最短6時間）絶食した被験者に、少なくとも200 mLの水とともに、朝に与えられる。食物の摂取は、化合物1が家庭において摂取される日における投与後に、少なくとも90分まで遅らせられる。診療所訪問日において、化合物1は、任意の前投与試験を完了した後に診療所において投与される。食物は、すべての絶食試験が完了した後に摂取されるが、投与後90分後より

50

も早い場合はない（15日目の投与後3時間）。化合物1 Q Dを受けていて、厄介な関連するG I症状、疲労またはほかの症状がサイクル1の終わりを越えて持続しているような被験者については、最後の食物の摂取と化合物1の投与との間に少なくとも3時間の分離を維持できるのであれば投与はその日のより後に移動され、さらなる食物の摂取の前に90分間の遅延を得る。化合物1は、投与が単一の日において遅延された場合；そうでなければ、その日の投与が省略された場合に12時間以上遅れて摂取され得る。

【0450】

化合物1は、最初はQ D法として投与される。

【0451】

薬物は、より低い投与量からの安全性のデータの十分な試験にしたがって漸増方法において投与される。第1の投与量が、投与漸増の間において最後の被験者に投与された後、最少で28日間ある。各コホート（集団）(cohort)内への登録は、各被験者についてのサイクル1の1日の間に最少で24時間あるように、ずらされる。

【0452】

化合物1の各サイクルは28日間続き、サイクル間に休止期間はない。被験者は、疾患の進行の証拠がある場合は中断され得るが、試験者による判断として、彼らが治療から利益を得ている限り、化合物1を受容し続けることができる。化合物1の投与は、疾患の進行の証拠があるか、受容できない毒性があるか、被験者または試験者が試験を中断することを決意した場合に中断される。

【0453】

パートAにおいて、被験者のコホートは、最初に化合物1のQ D上昇投与を受容して、P Kを測定し、M T Dを同定する。パートAにおいて、0.5 mg Q Dは、化合物1の開始投与量である。変更した促進した初期の毒性を確立するために、滴定設計（Simon, R., Freidlin, B., Rubinstein, L., et al. Accelerated titration designs for Phase I clinical trials in oncology, J Nat Canc Institute 1997; 89, (15): 1138-1147）を用いた。促進期の間、1人の被験者の最初のコホートに、薬物関連性であると考えられる最初のサイクルのグレード2以上の毒性の最初の例まで100%の増分において化合物1を与え、このコホートを6被験者に拡大する。続いて、およそ50%の投与量の増分およびコホートあたり6被験者を伴った、標準的な漸増投与計画をN T DおよびM T Dを確立するために開始する。また、より小さい増分および追加の被験者は、投与コホートが、必要であれば、毒性、P K / P Dの結果または腫瘍の生検の所見に基づいて、評価され得る。

【0454】

最初の投与コホートからの暫時のP KおよびP Dの結果に基づいて、1日2回（B I D）法をパートAにおいて評価する。これはすでに耐容性であることが示されている総合の毎日の投与量における、または当該投与量未満において6被験者のコホートにおいて開始するが、およそ12時間離して2回の等しい投与量に分割する。その後、Q DおよびB I D投与コホートについての投与量の漸増が、独立して生じ得る。また、連続する毎日の投与に匹敵する投与強度、または当該投与より低い投与強度の、断続的な投与計画は、評価のために考慮され得る。

【0455】

投与コホートにおける6人の評価可能な被験者のうち2人が、サイクル1の間にD L Tを経験すると、投与量は非耐容性とみなされる。N T Dが明らかになると、投与の漸増は停止される。M T Dは、6人の評価可能な被験者のうち0または1人がサイクル1の間にD T Lをしている場合における、N T D以下において試験された最終投与量と定義される。中間投与量（すなわち、N T DおよびN T D直前の投与量の間における投与量）または任意の投与コホート内のさらなる被験者において、新生のP K - P Dの結果が、これらが適切であり得ることを示唆している場合、方法を替え得るように、M T Dをより正確に決定することが必要とされ得る。

【0456】

パート B において、被験者は、安全性、パート A からの P K および P D データに基づいて M T D および / またはより低い投与量において、Q D または B I D 法によって化合物 1 を開始し得る。パート B において、およそ 1 0 0 人の被験者を、毎回 2 サイクルの治療後に安全性および抗腫瘍活性について評価する。

【 0 4 5 7 】

少なくとも 1 投与を受けたすべての被験者は安全性を評価可能である。パート A において、投与量 - 限定毒性 (D L T) について評価可能な被験者は、投与を開始したサイクル 1 後の最初の 2 8 日において、(a) コホート特定の投与量において化合物 1 の計画した 2 8 投与のうちの少なくとも 2 1 投与を受け、S R C による安全性の評価のための十分なデータを有するもの、または (b) 薬物関連性の D L T を経験したもののいずれかとして定義される。評価不可能な被験者は、投与コホートにおいて入れ替えられる。パート B において、腫瘍反応についての有効性の評価可能な被験者は、化合物 1 の少なくとも 1 サイクルを受け、基準線および少なくとも 1 つの基準線後の有効性評価を有しているものとして定義される。

10

【 0 4 5 8 】

パート A および B において、投与量の低減はサイクル 1 を含む任意のサイクルにおいて許可される。パート A の間にサイクル 1 において生じる投与量の低減は、D L T を構成するが、被験者は低減された投与量における試験薬を継続させる。国立癌センター有害事象共通用語規準 (NCI CTCAE) 第 4 版、2 0 0 9 年 A E グレードに用いられる。

【 0 4 5 9 】

20

投与量の低減が示される場合、次の低下した投与量は、Q D に基づくか、B I D の計画が選択される。B I D 投与量について、1 0 m g B I D 、8 m g B I D 、4 m g B I D の開始投与量より低い低減が選択される。2 つの投与量の低減が許可される。さらなる P K 評価は、交互の投与を用いた被験者内 P K プロファイルの性質を決定するために、変更した投与量において行われ得る。

【 0 4 6 0 】

パート A において、被験者に最初に割り当てた投与量を超える被験者内投与量は、サイクル 1 において許可されない。サイクル 1 を超える化合物 1 の摂取を継続するものは、S R C による承認に従い、試験において他の被験者の少なくとも 1 つのコホートによって十分に耐容されることが示された選択的な投与量をもたらず増加した投与量を有し得る。かかる例において、より高投与量における更なる P K 評価が行われ得る。パート B において、M T D を超える投与量の漸増は、許可されない。

30

【 0 4 6 1 】

この 1 a / 1 b 相試験の主な目的は、成人の被験者に経口投与した場合の化合物 1 の安全性、耐容性、N T D および M T D を明らかにし、化合物 1 P K 特性を決定することである。第 2 の目的は、血液、皮膚、および / または腫瘍の生検 / 吸引における、m T O R C 1 活性にとっての S 6 R P および / または 4 E - B P 1 の、および、m T O R C 2 活性にとっての A K T および / または他の関連するバイオマーカーの、リン酸化の阻害の範囲を評価することと、腫瘍タイプによる、選択された投与量レベル / 方法での化合物 1 の抗腫瘍活性を探ることである。さらなる第 2 の目的は、U V 光を照射した皮膚試料における D N A - P K 活性の阻害および / または p D N A - P K S 2 0 5 6 を用いた腫瘍の生検 / 吸引、および化合物 1 を用いた処置の前と処置中との D N A 損傷経路にとっての他の関連するバイオマーカーを評価することである。

40

【 0 4 6 2 】

以下において、統計学的な解析は、必要とされるか、適用可能なように、試験期間、投与量、投与方法および腫瘍コホートによって行われる。

【 0 4 6 3 】

試験群の定義は以下の通りである：(a) 処置に対する意志 (I T T) 群 - 化合物 1 の少なくとも 1 つの投与量を摂取するすべての被験者；(b) 安全性固体群 - 試験についての I T T 集団と同じ化合物 1 の少なくとも 1 つの投与量を摂取するすべての被験者；(c

50

）有効性試験可能（E E）群 - 化合物 1 の少なくとも 1 サイクルを完了し、基準線および少なくとも 1 つの有効な基準線後の有効性の評価を有する、基準適格性を満たすすべての I T T 被験者。

【0464】

被験者の登録は、それぞれの腫瘍の種類および投与量 / 方法において 20 人以上の評価可能な被験者が登録された場合に縮小される。全体としてのパート B において、試料の大きさは、統計学的な計算に基づいているのではなく、この種の第 1 相の試験に対し従来用いられる臨床的な経験的なおよび実際の考慮に基づいている。

【0465】

パート B の一部における有効性の評価可能なすべての被験者は、有効性の解析に含まれる。有効性は、いったんすべての被験者が試験から退くか、6 サイクルを完了したそれぞれの腫瘍の種類によって解析される。反応率の 95 % の両側信頼区間は腫瘍の種類によって示される。パート A 区間の間の完全奏効または部分奏効を示したすべての被験者の個別の記述が示される。抗腫瘍活性の他の証拠の記述的解析は、臨床的、X 線撮影および生物学的な有効性の評価に基づいて示される。

【0466】

被験者は、偶数番号のサイクルのときに、有効性が評価される。主要な有効性の変数は、反応速度である。腫瘍の反応は、RECIST 1.1 に基づく。予備的な他の有効性の変化（CTC 評価が挙げられる）は、分類別の変化についての度数分布表化または連続的な変化についての記述統計を用いてまとめられる。

【0467】

このプロトコルの投与量漸増パートおよび投与量拡大パートの両方についての組み入れ基準は、（a）任意の試験に関する評価 / 手法が実施される前に、インフォームドコンセントに関する文献を理解し、自発的に署名している；（b）組織学的または細胞学的に確認された頭頸部の扁平上皮細胞癌を有している、18 歳以上の男女；（c）腫瘍の生検に対する同意；（d）0 または 1 の ECOG PS；（e）以下の実験値：（1） $1.5 \times 10^9 / L$ の絶対好中球数（ANC）、（2） $9 g / d l$ のヘモグロビン（Hgb）、（3） $100 \times 10^9 / L$ の血小板（plt）、（4）正常値限界の範囲内のカリウムまたは栄養補助食品を用いて補充可能なカリウム、（5） $2.5 \times$ 正常値の上限（ULN）または肝腫瘍が存在する場合に $5.0 \times ULN$ の AST / SGOT および ALT / SGPT、（6） $1.5 \times ULN$ の血清中ビリルビン、（7） $1.5 \times ULN$ の血清中クレアチニンまたは $50 mL / 分$ の 24 時間クリアランス、（8）試験処置を開始する 48 時間前以内の、妊娠可能な女性における血清または尿の妊娠検査の陰性を有している必要がある；ならびに（f）試験の訪問予定および他のプロトコルの要求を守ることができるということである。

【0468】

このプロトコルの拡大パート（パート B）についての、組み入れ基準は、（a）ホルマリン固定のパラフィン包埋した（FFPE）長期保存の腫瘍組織の回収についての被験者の同意；（b）組織学的に確認された頭頸部の扁平上皮細胞癌（局所的進行性、再発性、または転移性の、治療外科切除の義務の無い頭頸部の扁平上皮細胞癌であり；RECIST v1.1 について測定可能な疾患であり；少なくとも 1 つの事前の白金に基づく化学療法のラインを受けている必要がある；DNA - PK 過剰発現を有する腫瘍を持った最少 5 人の被験者を登録するように集団が拡張されていてもよく；ペアの（スクリーニングおよび処置）腫瘍の生検を行うことに同意している）。

【0469】

このプロトコルの投与量漸増パートおよび投与量拡大パートに対し、除外基準は、（a）症候性の中枢神経系転移；（b）既知の急性または慢性膵炎；（c）任意の末梢神経障害 NCI CTC AE グレード 2；（d）医学的な管理にかかわらず生じる持続的な下痢または吸収不良 NCI CTC AE グレード 2。嚥下能力の欠損；（e）欠損した心臓機能または臨床的に重要な心臓疾患；（f）活性処置における糖尿病；（g）許容でき

10

20

30

40

50

ない安全性のリスクまたはプロトコルへの承諾を危うくする原因となり得る、他の併発の重症なおよび／または制御されていない付随の、医学的な状態（例えば、活性化した、または制御されていない感染）；（h）全身の癌に向けた処置または試験的な様式の前に、

5半減期、または4週間、より短くするとしても、試験薬の開始前または当該治療の副作用から回復していない；（i）試験薬の開始前の2週間に重大な手術を行った、または当該治療の副作用から回復していない、被験者；（j）妊娠または授乳；（k）避妊の2つの形態を採用していない生殖能のある成人；（l）既知のHIV感染を有している被験者；（m）HCCを有している被験者の同時罹患でなければ、既知の慢性のB型またはC型肝炎（HBV/HCV）の感染；（n）任意の重要な医学的な状態、実験の異常性、または試験における参加から被験者を妨げる精神医学的な病気（カプセルの嚥下の不可能性が挙げられる）；（ ）彼らが試験に参加する予定である場合、許容できないリスクに被験者をさらすという、実験の異常性の存在を包含する任意の状態；（p）試験からのデータを解釈する能力を混乱させる任意の状態；または（q）患者が治療を受けている、併発している続発性の進行中の悪性腫瘍（頸部におけるインシチュの非黒色腫性の皮膚癌または癌腫を除く）である。

【0470】

このプロトコルの投与量拡大パート（パートB）について、除外基準は、TOR複合体（TORC1+TORC2の2重阻害剤）および／またはPI3K/AKT経路の両方を標的とする薬剤を用いた前処置である。しかし、単離したTORC1阻害剤（例えばラパログ）を用いた前処置は、この試験の両方のパートにおいて許容される。

【0471】

ある実施形態において、本明細書に示されている臨床プロトコルを実施している患者は、正の腫瘍反応（腫瘍の成長の阻害または腫瘍の大きさの縮小等）を示す。特定の実施形態において、本明細書に示されている臨床プロトコルを実施している患者は、化合物1の有効量の投与後に、完全奏効、部分奏効または安定疾患の「固形腫瘍における反応評価基準」（例えばRECIST 1.1）を達成する。特定の実施形態において、本明細書に示されている臨床プロトコルを実施している患者は、腫瘍の進行の無い生存率が増加した。ある実施形態において、本明細書に示されている臨床プロトコルを実施している患者は、なかでも、疾患の進行の阻害、腫瘍成長の阻害、原発性の腫瘍の縮小、腫瘍に関連する症状の軽減、腫瘍分泌因子（腫瘍分泌ホルモン（例えば、カルチノイド症候群をもたらすホルモン）が挙げられる）の阻害、原発性腫瘍または娘腫瘍の遅延された出現、原発性腫瘍または娘腫瘍の緩やかな成長、原発性腫瘍または娘腫瘍の低下した発生率、疾患の二次的影響の緩やかな重症度または低下した重症度、停止した腫瘍成長および腫瘍の退行、無増悪期間（TTP）の延長、無増悪生存期間（PFS）の延長、および／または、全生存期間（OS）の延長、を示す。

【0472】

その開示事項の全体が参照によって本明細書に援用される、多くの文献を引用している。本明細書に開示されている実施形態は、本開示によって包含されている、開示されている実施形態、および機能的に等価な任意の実施形態のわずかな局面の例示を目的としている実施例に開示の特定の実施形態によって、範囲を限定されるべきではない。実際に、本明細書に示されており、記載されている実施形態に加えて、本明細書に開示されている実施形態の種々の変形は、当業者にとって明らかであり、添付の特許請求の範囲の範囲内にあると意図されている。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2013/031205

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/4985 A61P35/00 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2010/022243 A1 (US HEALTH [US]; GUTKIND J SILVIO [US]; AMORNPIMOLTHAM PANOMWAT [US];) 25 February 2010 (2010-02-25)	1-9,22
Y	claims	1-22
X	WO 2010/062571 A1 (SIGNAL PHARM LLC [US]; ELSNER JAN [US]; HARRIS ROY L [US]; LEE BRANDEN) 3 June 2010 (2010-06-03)	1-9,22
Y	claims pages 57,59,60	1-22
X	WO 2008/051494 A1 (SIGNAL PHARM LLC [US]; MORTENSEN DEBORAH SUE [US]; MEDEROS MARIA MERCE) 2 May 2008 (2008-05-02)	1-9,22
Y	claims pages 38-40	1-22
----- -/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
14 May 2013		27/05/2013
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Steendijk, Martin

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2013/031206

X(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2008/051493 A2 (SIGNAL PHARM LLC [US]; MORTENSEN DEBORAH SUE [US]; MEDEROS MARIA MERCE) 2 May 2008 (2008-05-02)	1-9,22
Y	claims pages 50,52	1-22
X	OLEKSANDR EKSHYYAN ET AL: "Pharmacodynamic evaluation of temsirolimus in patients with newly diagnosed advanced-stage head and neck squamous cell carcinoma", HEAD & NECK, vol. 32, no. 12, 1 December 2010 (2010-12-01), pages 1619-1628, XP55061550, ISSN: 1043-3074, DOI: 10.1002/hed.21374	1-9,22
Y	abstract	1-22
X	AMORNPHIMOLTHAM PANOMWAT ET AL: "A retroinhibition approach reveals a tumor cell-autonomous response to rapamycin in head and neck cancer", CANCER RESEARCH, AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, US, vol. 68, no. 4, 15 February 2008 (2008-02-15), pages 1144-1153, XP002555975, ISSN: 0008-5472, DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-1756	1-9,22
Y	abstract	1-22
X	LORI BERK ET AL: "Analysis of the pharmacodynamic activity of the mTOR inhibitor ridaforolimus (AP23573, MK-8669) in a phase I clinical trial", CANCER CHEMOTHERAPY AND PHARMACOLOGY, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 69, no. 5, 10 January 2012 (2012-01-10), pages 1369-1377, XP035047366, ISSN: 1432-0843, DOI: 10.1007/S00280-011-1813-7	22
Y	abstract	1-22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2013/031206

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2010022243 A1	25-02-2010	CA 2734828 A1	25-02-2010
		EP 2320894 A1	18-05-2011
		US 2011200556 A1	18-08-2011
		WO 2010022243 A1	25-02-2010
WO 2010062571 A1	03-06-2010	AR 073995 A1	15-12-2010
		AU 2009320137 A1	03-06-2010
		CA 2740975 A1	03-06-2010
		CN 102245611 A	16-11-2011
		CO 6501147 A2	15-08-2012
		CR 20110223 A	12-08-2011
		EC SP11011084 A	29-07-2011
		EP 2358718 A1	24-08-2011
		JP 2012506875 A	22-03-2012
		KR 20110079761 A	07-07-2011
		PE 05752011 A1	11-08-2011
		TW 201026702 A	16-07-2010
		US 2010216781 A1	26-08-2010
		US 2012059164 A1	08-03-2012
		US 2012071658 A1	22-03-2012
		WO 2010062571 A1	03-06-2010
WO 2008051494 A1	02-05-2008	AT 549336 T	15-03-2012
		AU 2007309468 A1	02-05-2008
		CA 2666624 A1	02-05-2008
		CN 101679432 A	24-03-2010
		EP 2078018 A1	15-07-2009
		ES 2383370 T3	20-06-2012
		HK 1131146 A1	17-08-2012
		JP 2010506935 A	04-03-2010
		KR 20090069195 A	29-06-2009
		NZ 576279 A	22-12-2011
		RU 2009118617 A	27-11-2010
		US 2009042890 A1	12-02-2009
		US 2011224217 A1	15-09-2011
		WO 2008051494 A1	02-05-2008
		ZA 200902384 A	28-07-2010
WO 2008051493 A2	02-05-2008	AT 543819 T	15-02-2012
		AU 2007309467 A1	02-05-2008
		CA 2666618 A1	02-05-2008
		CN 101573360 A	04-11-2009
		EP 2078016 A2	15-07-2009
		EP 2090577 A2	19-08-2009
		EP 2457913 A2	30-05-2012
		ES 2381215 T3	24-05-2012
		JP 2010506934 A	04-03-2010
		KR 20090082407 A	30-07-2009
		NZ 576278 A	22-12-2011
		RU 2009118623 A	27-11-2010
		US 2009023724 A1	22-01-2009
		US 2011245245 A1	06-10-2011
		WO 2008051493 A2	02-05-2008
		ZA 200902382 A	25-08-2010

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC

(72)発明者 ヘゲ, クリステン, マエ

アメリカ合衆国, 9 4 0 1 0 カリフォルニア州, パーリンゲーム, ハワード アベニュー 6 1 6

(72)発明者 レイモン, ヘザー

アメリカ合衆国, 9 2 1 1 7 カリフォルニア州, サンディエゴ, ビスタ デ ラ オリラ 3 5 2 0

(72)発明者 ウォン, リリー ロレイン

アメリカ合衆国, 9 2 0 7 5 カリフォルニア州, ソラナ ビーチ, ビバ コート 8 7 1

Fターム(参考) 4C084 AA17 NA14 ZB261 ZC202

4C086 AA01 AA02 CB09 MA01 MA04 NA14 ZB26 ZC20