



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2012-0123513
(43) 공개일자 2012년11월08일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/497 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2012-7022877
- (22) 출원일자(국제) 2011년02월03일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2012년08월31일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2011/023524
- (87) 국제공개번호 WO 2011/097333
국제공개일자 2011년08월11일
- (30) 우선권주장
61/301,150 2010년02월03일 미국(US)
61/362,982 2010년07월09일 미국(US)

- (71) 출원인
시그날 파마소티칼 엘엘씨
미국 캘리포니아주 92121 샌디에고, 타운 센터 코트 4550
- (72) 발명자
산카르 사비타
미국 캘리포니아주 92131 샌디에고 레저시 로드 12710
초프라 라제쉬
미국 뉴저지주 07901 서미트 에거스 커트 54
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
제일특허법인

전체 청구항 수 : 총 29 항

(54) 발명의 명칭 TOR 키나제 억제자에 대한 민감성 예측 바이오마커로서 LKB1 돌연변이의 동정

(57) 요약

본원은 LKB1 및/또는 AMPK 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이를 특징으로 하는 암 또는 종양 증후군을 갖는 환자에게 유효량의 TOR 키나제 억제자를 투여하는 단계를 포함하는, 환자에서 암 또는 종양 증후군을 치료 및/또는 방지하는 방법을 제공한다.

대표도 - 도1a

번호	유전자	LKB1	돌연변이	AA	민감도
1	AKT1	WT	WT	WT	0.772
2	AKT1	WT	R132G	WT	0.589
3	AKT1	WT	R132H	WT	0.589
4	AKT1	WT	R132K	WT	0.589
5	AKT1	WT	R132L	WT	0.589
6	AKT1	WT	R132M	WT	0.589
7	AKT1	WT	R132N	WT	0.589
8	AKT1	WT	R132Q	WT	0.589
9	AKT1	WT	R132E	WT	0.589
10	AKT1	WT	R132V	WT	0.589
11	AKT1	WT	R132I	WT	0.589
12	AKT1	WT	R132D	WT	0.589
13	AKT1	WT	R132C	WT	0.589
14	AKT1	WT	R132Y	WT	0.589
15	AKT1	WT	R132F	WT	0.589
16	AKT1	WT	R132W	WT	0.589
17	AKT1	WT	R132S	WT	0.589
18	AKT1	WT	R132T	WT	0.589
19	AKT1	WT	R132G	WT	0.589
20	AKT1	WT	R132H	WT	0.589
21	AKT1	WT	R132K	WT	0.589
22	AKT1	WT	R132L	WT	0.589
23	AKT1	WT	R132M	WT	0.589
24	AKT1	WT	R132N	WT	0.589
25	AKT1	WT	R132Q	WT	0.589
26	AKT1	WT	R132E	WT	0.589
27	AKT1	WT	R132V	WT	0.589
28	AKT1	WT	R132I	WT	0.589
29	AKT1	WT	R132D	WT	0.589
30	AKT1	WT	R132C	WT	0.589
31	AKT1	WT	R132Y	WT	0.589
32	AKT1	WT	R132F	WT	0.589
33	AKT1	WT	R132W	WT	0.589
34	AKT1	WT	R132S	WT	0.589
35	AKT1	WT	R132T	WT	0.589
36	AKT1	WT	R132G	WT	0.589
37	AKT1	WT	R132H	WT	0.589
38	AKT1	WT	R132K	WT	0.589
39	AKT1	WT	R132L	WT	0.589
40	AKT1	WT	R132M	WT	0.589
41	AKT1	WT	R132N	WT	0.589
42	AKT1	WT	R132Q	WT	0.589
43	AKT1	WT	R132E	WT	0.589
44	AKT1	WT	R132V	WT	0.589
45	AKT1	WT	R132I	WT	0.589
46	AKT1	WT	R132D	WT	0.589
47	AKT1	WT	R132C	WT	0.589
48	AKT1	WT	R132Y	WT	0.589
49	AKT1	WT	R132F	WT	0.589
50	AKT1	WT	R132W	WT	0.589
51	AKT1	WT	R132S	WT	0.589
52	AKT1	WT	R132T	WT	0.589
53	AKT1	WT	R132G	WT	0.589
54	AKT1	WT	R132H	WT	0.589
55	AKT1	WT	R132K	WT	0.589
56	AKT1	WT	R132L	WT	0.589
57	AKT1	WT	R132M	WT	0.589
58	AKT1	WT	R132N	WT	0.589
59	AKT1	WT	R132Q	WT	0.589
60	AKT1	WT	R132E	WT	0.589
61	AKT1	WT	R132V	WT	0.589
62	AKT1	WT	R132I	WT	0.589
63	AKT1	WT	R132D	WT	0.589
64	AKT1	WT	R132C	WT	0.589
65	AKT1	WT	R132Y	WT	0.589
66	AKT1	WT	R132F	WT	0.589
67	AKT1	WT	R132W	WT	0.589
68	AKT1	WT	R132S	WT	0.589
69	AKT1	WT	R132T	WT	0.589
70	AKT1	WT	R132G	WT	0.589
71	AKT1	WT	R132H	WT	0.589
72	AKT1	WT	R132K	WT	0.589
73	AKT1	WT	R132L	WT	0.589
74	AKT1	WT	R132M	WT	0.589
75	AKT1	WT	R132N	WT	0.589
76	AKT1	WT	R132Q	WT	0.589
77	AKT1	WT	R132E	WT	0.589
78	AKT1	WT	R132V	WT	0.589
79	AKT1	WT	R132I	WT	0.589
80	AKT1	WT	R132D	WT	0.589
81	AKT1	WT	R132C	WT	0.589
82	AKT1	WT	R132Y	WT	0.589
83	AKT1	WT	R132F	WT	0.589
84	AKT1	WT	R132W	WT	0.589
85	AKT1	WT	R132S	WT	0.589
86	AKT1	WT	R132T	WT	0.589
87	AKT1	WT	R132G	WT	0.589
88	AKT1	WT	R132H	WT	0.589
89	AKT1	WT	R132K	WT	0.589
90	AKT1	WT	R132L	WT	0.589
91	AKT1	WT	R132M	WT	0.589
92	AKT1	WT	R132N	WT	0.589
93	AKT1	WT	R132Q	WT	0.589
94	AKT1	WT	R132E	WT	0.589
95	AKT1	WT	R132V	WT	0.589
96	AKT1	WT	R132I	WT	0.589
97	AKT1	WT	R132D	WT	0.589
98	AKT1	WT	R132C	WT	0.589
99	AKT1	WT	R132Y	WT	0.589
100	AKT1	WT	R132F	WT	0.589
101	AKT1	WT	R132W	WT	0.589
102	AKT1	WT	R132S	WT	0.589
103	AKT1	WT	R132T	WT	0.589
104	AKT1	WT	R132G	WT	0.589
105	AKT1	WT	R132H	WT	0.589
106	AKT1	WT	R132K	WT	0.589
107	AKT1	WT	R132L	WT	0.589
108	AKT1	WT	R132M	WT	0.589
109	AKT1	WT	R132N	WT	0.589
110	AKT1	WT	R132Q	WT	0.589
111	AKT1	WT	R132E	WT	0.589
112	AKT1	WT	R132V	WT	0.589
113	AKT1	WT	R132I	WT	0.589
114	AKT1	WT	R132D	WT	0.589
115	AKT1	WT	R132C	WT	0.589
116	AKT1	WT	R132Y	WT	0.589
117	AKT1	WT	R132F	WT	0.589
118	AKT1	WT	R132W	WT	0.589
119	AKT1	WT	R132S	WT	0.589
120	AKT1	WT	R132T	WT	0.589
121	AKT1	WT	R132G	WT	0.589
122	AKT1	WT	R132H	WT	0.589
123	AKT1	WT	R132K	WT	0.589
124	AKT1	WT	R132L	WT	0.589
125	AKT1	WT	R132M	WT	0.589
126	AKT1	WT	R132N	WT	0.589
127	AKT1	WT	R132Q	WT	0.589
128	AKT1	WT	R132E	WT	0.589
129	AKT1	WT	R132V	WT	0.589
130	AKT1	WT	R132I	WT	0.589
131	AKT1	WT	R132D	WT	0.589
132	AKT1	WT	R132C	WT	0.589
133	AKT1	WT	R132Y	WT	0.589
134	AKT1	WT	R132F	WT	0.589
135	AKT1	WT	R132W	WT	0.589
136	AKT1	WT	R132S	WT	0.589
137	AKT1	WT	R132T	WT	0.589
138	AKT1	WT	R132G	WT	0.589
139	AKT1	WT	R132H	WT	0.589
140	AKT1	WT	R132K	WT	0.589
141	AKT1	WT	R132L	WT	0.589
142	AKT1	WT	R132M	WT	0.589
143	AKT1	WT	R132N	WT	0.589
144	AKT1	WT	R132Q	WT	0.589
145	AKT1	WT	R132E	WT	0.589
146	AKT1	WT	R132V	WT	0.589
147	AKT1	WT	R132I	WT	0.589
148	AKT1	WT	R132D	WT	0.589
149	AKT1	WT	R132C	WT	0.589
150	AKT1	WT	R132Y	WT	0.589
151	AKT1	WT	R132F	WT	0.589
152	AKT1	WT	R132W	WT	0.589
153	AKT1	WT	R132S	WT	0.589
154	AKT1	WT	R132T	WT	0.589
155	AKT1	WT	R132G	WT	0.589
156	AKT1	WT	R132H	WT	0.589
157	AKT1	WT	R132K	WT	0.589
158	AKT1	WT	R132L	WT	0.589
159	AKT1	WT	R132M	WT	0.589
160	AKT1	WT	R132N	WT	0.589
161	AKT1	WT	R132Q	WT	0.589
162	AKT1	WT	R132E	WT	0.589
163	AKT1	WT	R132V	WT	0.589
164	AKT1	WT	R132I	WT	0.589
165	AKT1	WT	R132D	WT	0.589
166	AKT1	WT	R132C	WT	0.589
167	AKT1	WT	R132Y	WT	0.589
168	AKT1	WT	R132F	WT	0.589
169	AKT1	WT	R132W	WT	0.589
170	AKT1	WT	R132S	WT	0.589
171	AKT1	WT	R132T	WT	0.589
172	AKT1	WT	R132G	WT	0.589
173	AKT1	WT	R132H	WT	0.589
174	AKT1	WT	R132K	WT	0.589
175	AKT1	WT	R132L	WT	0.589
176	AKT1	WT	R132M	WT	0.589
177	AKT1	WT	R132N	WT	0.589
178	AKT1	WT	R132Q	WT	0.589
179	AKT1	WT	R132E	WT	0.589
180	AKT1	WT	R132V	WT	0.589
181	AKT1	WT	R132I	WT	0.589
182	AKT1	WT	R132D	WT	0.589
183	AKT1	WT	R132C	WT	0.589
184	AKT1	WT	R132Y	WT	0.589
185	AKT1	WT	R132F	WT	0.589
186	AKT1	WT	R132W	WT	0.589
187	AKT1	WT	R132S	WT	0.589
188	AKT1	WT	R132T	WT	0.589
189					

(72) 발명자

수 웨이밍

미국 캘리포니아주 92122 샌디에고 카미니토 후에
르타 7934

닝 유흥

미국 캘리포니아주 92130 샌디에고 크레스트스톤
플레이스 3880

수 슈이찬

미국 캘리포니아주 92129 샌디에고 도르무스 로드
12426

특허청구의 범위

청구항 1

야생형에 비해 LKB1 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이를 특징으로 하는 비소세포성 폐 암종, 자궁경부암 또는 페우츠-제그허스(Peutz-Jeghers) 증후군을 갖는 환자에게 유효량의 TOR 키나제 억제자를 투여하는 단계를 포함하는, 비소세포성 폐 암종, 자궁경부암 또는 페우츠-제그허스 증후군의 치료 방법.

청구항 2

야생형에 비해 LKB1 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이의 존재에 대해 환자의 암종 또는 암을 스크리닝하는 단계 및 LKB1 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이를 특징으로 하는 비소세포성 폐 암종 또는 자궁경부암을 갖는 환자에게 유효량의 TOR 키나제 억제자를 투여하는 단계를 포함하는, 비소세포성 폐 암종 또는 자궁경부암의 치료 방법.

청구항 3

야생형에 비해 LKB1 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이의 존재에 대해 환자의 암종 또는 암을 스크리닝하는 단계를 포함하는, 비소세포성 폐 암종 또는 자궁경부암을 갖는 환자가 TOR 키나제 억제자 치료에 반응성일 가능성을 예측하는 방법으로서, LKB1 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이의 존재가 TOR 키나제 억제자 치료가 비소세포성 폐 암종 또는 자궁경부암을 치료할 가능성이 증가함을 예측하게 하는 방법.

청구항 4

야생형에 비해 LKB1 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이의 존재에 대해 환자의 암종 또는 암을 스크리닝하는 단계를 포함하는, TOR 키나제 억제자로 비소세포성 폐 암종 또는 자궁경부암을 갖는 환자를 치료하는 치료 효과를 예측하는 방법으로서, LKB1 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이의 존재가 TOR 키나제 억제자 치료의 치료 효과를 예측하게 하는 방법.

청구항 5

야생형에 비해 LKB1 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이의 존재에 대해 환자를 스크리닝하는 단계 및 LKB1 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이를 특징으로 하는 페우츠-제그허스 증후군을 갖는 환자에게 유효량의 TOR 키나제 억제자를 투여하는 단계를 포함하는, 페우츠-제그허스 증후군의 치료 방법.

청구항 6

야생형에 비해 LKB1 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이의 존재에 대해 환자를 스크리닝하는 단계를 포함하는, 페우츠-제그허스 증후군을 갖는 환자가 TOR 키나제 억제자 치료에 반응성일 가능성을 예측하는 방법으로서, LKB1 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이의 존재가 TOR 키나제 억제자 치료가 페우츠-제그허스 증후군을 치료할 가능성이 증가함을 예측하게 하는 방법.

청구항 7

야생형에 비해 LKB1 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이의 존재에 대해 환자를 스크리닝하는 단계를 포함하는, TOR 키나제 억제자로 페우츠-제그허스 증후군을 갖는 환자를 치료하는 치료 효과를 예측하는 방법으로서, LKB1 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이의 존재가 TOR 키나제 억제자 치료의 치료 효과를 예측하게 하는 방법.

청구항 8

비소세포성 폐 암종, 자궁경부암 또는 페우츠-제그허스 증후군을 갖는 환자에게 유효량의 TOR 키나제 억제자 및 AMP 수준, 글루코스 흡수, 대사 또는 스트레스 반응을 조절하는 유효량의 하나 이상의 제제를 투여하는 단계를 포함하는, 비소세포성 폐 암종, 자궁경부암 또는 페우츠-제그허스 증후군의 치료 방법.

청구항 9

TOR 키나제 억제자, 및 AMP 수준, 글루코스 흡수, 대사 또는 스트레스 반응을 조절하는 하나 이상의 제제 및 약학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 희석제를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 10

TOR 키나제 억제자 또는 그의 약학적 조성물, 환자의 암에서 또는 종양 증후군을 갖는 환자에서 야생형에 비해 LBK1 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이, 또는 AMPK 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이, 또는 둘 다를 검출하기 위한 시약으로 충전된 하나 이상의 용기, 및 환자의 암에서 또는 종양 증후군을 갖는 환자에서 LBK1 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이, 또는 AMPK 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이, 또는 둘 다를 검출하기 위한 설명서를 포함하는 키트.

청구항 11

야생형에 비해 AMPK 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이를 특징으로 하는 비소세포성 폐 암종, 자궁경부암 또는 폐우츠-제그허스 증후군을 갖는 환자에게 유효량의 TOR 키나제 억제자를 투여하는 단계를 포함하는, 비소세포성 폐 암종, 자궁경부암 또는 폐우츠-제그허스 증후군의 치료 방법.

청구항 12

야생형에 비해 AMPK 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이의 존재에 대해 환자의 암종 또는 암을 스크리닝하는 단계 및 AMPK 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이를 특징으로 하는 비소세포성 폐 암종 또는 자궁경부암을 갖는 환자에게 유효량의 TOR 키나제 억제자를 투여하는 단계를 포함하는, 비소세포성 폐 암종 또는 자궁경부암의 치료 방법.

청구항 13

야생형에 비해 AMPK 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이의 존재에 대해 환자의 암종 또는 암을 스크리닝하는 단계를 포함하는, 비소세포성 폐 암종 또는 자궁경부암을 갖는 환자가 TOR 키나제 억제자 치료에 반응성일 가능성을 예측하는 방법으로서, AMPK 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이의 존재가 TOR 키나제 억제자 치료가 비소세포성 폐 암종 또는 자궁경부암을 치료할 가능성이 증가함을 예측하게 하는 방법.

청구항 14

야생형에 비해 AMPK 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이의 존재에 대해 환자의 암종 또는 암을 스크리닝하는 단계를 포함하는, TOR 키나제 억제자로 비소세포성 폐 암종 또는 자궁경부암을 갖는 환자를 치료하는 치료 효과를 예측하는 방법으로서, AMPK 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이의 존재가 TOR 키나제 억제자 치료의 치료 효과를 예측하게 하는 방법.

청구항 15

야생형에 비해 AMPK 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이의 존재에 대해 환자를 스크리닝하는 단계 및 AMPK 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이를 특징으로 하는 폐우츠-제그허스 증후군을 갖는 환자에게 유효량의 TOR 키나제 억제자를 투여하는 단계를 포함하는, 폐우츠-제그허스 증후군의 치료 방법.

청구항 16

야생형에 비해 AMPK 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이의 존재에 대해 환자를 스크리닝하는 단계를 포함하는, 폐우츠-제그허스 증후군을 갖는 환자가 TOR 키나제 억제자 치료에 반응성일 가능성을 예측하는 방법으로서, AMPK 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이의 존재가 TOR 키나제 억제자 치료가 폐우츠-제그허스 증후군을 치료할 가능성이 증가함을 예측하게 하는 방법.

청구항 17

야생형에 비해 AMPK 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이의 존재에 대해 환자를 스크리닝하는 단계를 포함하는, TOR 키나제 억제자로 폐우츠-제그허스 증후군을 갖는 환자를 치료하는 치료 효과를 예측하는 방법으로서, AMPK 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이의 존재가 TOR 키나제 억제자 치료의 치료 효과를 예측하게 하는 방법.

청구항 18

야생형에 비해 감소된 수준의 pAMPK 단백질, AMPK 활성화 또는 둘 다를 특징으로 하는 비소세포성 폐 암종, 자궁경부암 또는 폐우즈-제그허스 증후군을 갖는 환자에게 유효량의 TOR 키나제 억제자를 투여하는 단계를 포함하는, 비소세포성 폐 암종, 자궁경부암 또는 폐우즈-제그허스 증후군의 치료 방법.

청구항 19

야생형에 비해 감소된 수준의 pAMPK 단백질, AMPK 활성화 또는 둘 다를 특징으로 하는 비소세포성 폐 암종 또는 자궁경부암을 갖는 환자에게 유효량의 TOR 키나제 억제자를 투여하는 단계를 포함하는, 비소세포성 폐 암종 또는 자궁경부암의 치료 방법.

청구항 20

야생형에 비해 감소된 수준의 pAMPK 단백질, AMPK 활성화 또는 둘 다를 특징으로 하는 비소세포성 폐 암종 또는 자궁경부암을 갖는 환자가 TOR 키나제 억제자 치료에 반응성일 가능성을 예측하는 방법으로서, 감소된 수준의 pAMPK 단백질, AMPK 활성화 또는 둘 다를 특징으로 하는 비소세포성 폐 암종 또는 자궁경부암을 갖는 환자가 TOR 키나제 억제자 치료가 비소세포성 폐 암종 또는 자궁경부암을 치료할 가능성이 증가함을 예측하게 하는 방법.

청구항 21

야생형에 비해 감소된 수준의 pAMPK 단백질, AMPK 활성화 또는 둘 다를 특징으로 하는 비소세포성 폐암 또는 자궁경부암을 갖는 환자를 치료하는 치료 효과를 예측하는 방법으로서, 감소된 수준의 pAMPK 단백질, AMPK 활성화 또는 둘 다를 특징으로 하는 비소세포성 폐암 또는 자궁경부암을 갖는 환자를 치료하는 치료 효과의 치료 효과를 예측하게 하는 방법.

청구항 22

야생형에 비해 감소된 수준의 pAMPK 단백질, AMPK 활성화 또는 둘 다를 특징으로 하는 비소세포성 폐암 또는 자궁경부암을 갖는 환자를 스크리닝하는 단계 및 감소된 수준의 pAMPK 단백질, AMPK 활성화 또는 둘 다를 특징으로 하는 폐우즈-제그허스 증후군을 갖는 환자에게 유효량의 TOR 키나제 억제자를 투여하는 단계를 포함하는, 폐우즈-제그허스 증후군의 치료 방법.

청구항 23

야생형에 비해 감소된 수준의 pAMPK 단백질, AMPK 활성화 또는 둘 다를 특징으로 하는 비소세포성 폐암 또는 자궁경부암을 갖는 환자를 스크리닝하는 단계를 포함하는, 폐우즈-제그허스 증후군을 갖는 환자가 TOR 키나제 억제자 치료에 반응성일 가능성을 예측하는 방법으로서, 감소된 수준의 pAMPK 단백질, AMPK 활성화 또는 둘 다를 특징으로 하는 비소세포성 폐암 또는 자궁경부암을 갖는 환자가 TOR 키나제 억제자 치료가 폐우즈-제그허스 증후군을 치료할 가능성이 증가함을 예측하게 하는 방법.

청구항 24

야생형에 비해 감소된 수준의 pAMPK 단백질, AMPK 활성화 또는 둘 다를 특징으로 하는 비소세포성 폐암 또는 자궁경부암을 갖는 환자를 스크리닝하는 단계를 포함하는, TOR 키나제 억제자로 폐우즈-제그허스 증후군을 갖는 환자를 치료하는 치료 효과를 예측하는 방법으로서, 감소된 수준의 pAMPK 단백질, AMPK 활성화 또는 둘 다를 특징으로 하는 비소세포성 폐암 또는 자궁경부암을 갖는 환자가 TOR 키나제 억제자 치료의 치료 효과를 예측하게 하는 방법.

청구항 25

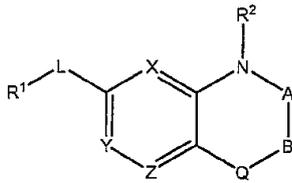
TOR 키나제 억제자 또는 그의 약학적 조성물, 환자의 암에서 또는 중앙 증후군을 갖는 환자에서 야생형에 비해 감소된 수준의 pAMPK 단백질, AMPK 활성화 또는 둘 다를 검출하기 위한 시약으로 충전된 하나 이상의 용기, 및 환자의 암에서 또는 중앙 증후군을 갖는 환자에서 감소된 수준의 pAMPK 단백질 및/또는 AMPK 활성을 검출하기 위한 설명서를 포함하는 키트.

청구항 26

청구항 1 내지 청구항 25 중 어느 한 항에 있어서,
TOR 키나제 억제자가 하기 화학식 I 을 갖는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 포집 화합물, 용매화

물, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물인 방법, 약학적 조성물 또는 키트:

화학식 I



상기 식에서,

X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 N 또는 CR³이고, 여기서 X, Y 및 Z 중 적어도 하나가 N이고, X, Y 및 Z 중 적어도 하나가 CR³이고;

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

L은 직접 결합, NH 또는 O이고;

R¹은 H, 치환되거나 비치환된 C₁₋₈알킬, 치환되거나 비치환된 C₂₋₈알케닐, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 시클로알킬, 또는 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴알킬이고;

R²은 H, 치환되거나 비치환된 C₁₋₈알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 시클로알킬, 또는 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴알킬이고;

R³은 H, 치환되거나 비치환된 C₁₋₈알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 시클로알킬, 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴알킬, -NHR⁴ 또는 -N(R⁴)₂이고;

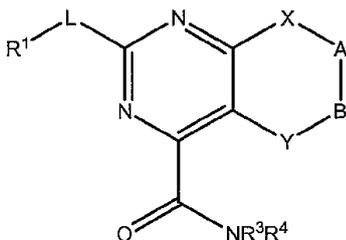
R⁴는 각각 독립적으로 치환되거나 비치환된 C₁₋₈알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 시클로알킬, 또는 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴알킬이다.

청구항 27

청구항 1 내지 청구항 25 중 어느 한 항에 있어서,

TOR 키나제 억제자가 하기 화학식 II를 갖는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 포집 화합물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물인 방법, 약학적 조성물 또는 키트:

화학식 II



상기 식에서,

R¹은 치환되거나 비치환된 C₁₋₈알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 시클로알킬, 또는 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴알킬이고;

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

L은 직접 결합, NH 또는 O이고;

R^2 는 치환되거나 비치환된 C_{1-8} 알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 시클로알킬, 또는 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴알킬이고;

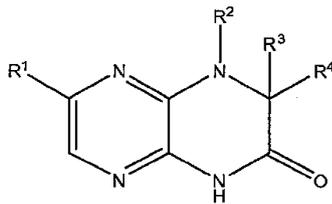
R^3 및 R^4 는 독립적으로 H 또는 C_{1-8} 알킬이다.

청구항 28

청구항 1 내지 청구항 25 중 어느 한 항에 있어서,

TOR 키나제 억제자가 하기 화학식 III을 갖는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 포집 화합물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물인 방법, 약학적 조성물 또는 키트:

화학식 III



상기 식에서,

R^1 은 치환되거나 비치환된 C_{1-8} 알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 시클로알킬, 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴, 또는 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴알킬이고;

R^2 는 H, 치환되거나 비치환된 C_{1-8} 알킬, 치환되거나 비치환된 시클로알킬, 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴, 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 또는 치환되거나 비치환된 시클로알킬알킬이고;

R^3 및 R^4 는 각각 독립적으로 H, 치환되거나 비치환된 C_{1-8} 알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 시클로알킬, 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴, 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 시클로알킬알킬이거나, R^3 및 R^4 는 그들이 부착된 원자들과 함께 치환되거나 비치환된 시클로알킬, 또는 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴을 형성하거나;

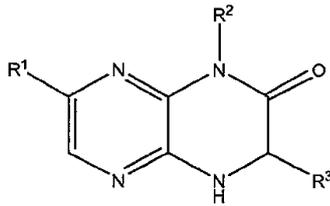
R^2 , 및 R^3 과 R^4 중 하나는 그들이 부착된 원자들과 함께 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴을 형성한다.

청구항 29

청구항 1 내지 청구항 25 중 어느 한 항에 있어서,

TOR 키나제 억제자가 하기 화학식 IV를 갖는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 포집 화합물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물인 방법, 약학적 조성물 또는 키트:

화학식 IV



상기 식에서,

R¹은 치환되거나 비치환된 C₁₋₈알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 시클로알킬, 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴, 또는 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴알킬이고;

R²는 H, 치환되거나 비치환된 C₁₋₈알킬, 치환되거나 비치환된 시클로알킬, 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴, 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴알킬, 치환되거나 비치환된 아랄킬, 또는 치환되거나 비치환된 시클로알킬알킬이고;

R³은 H, 또는 치환되거나 비치환된 C₁₋₈알킬이다.

명세서

기술분야

[0001] 본원은 2010년 2월 3일에 출원된 미국 가출원 제61/301,150호 및 2010년 7월 9일에 출원된 미국 가출원 제 61/362,982호를 우선권 주장하며 각각의 전체 내용은 본원에 참조로 포함된다.

[0002] 본원은 LKB1 및/또는 AMPK 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이를 특징으로 하는 암 또는 중앙 증후군을 갖는 환자에게 유효량의 TOR 키나제 억제자를 투여하는 단계를 포함하는, 환자에서 암 또는 중앙 증후군을 치료하고/거나 방지하는 방법을 제공한다.

배경기술

[0003] 20년 이상 비정상적 단백질 인산화와 질병의 원인 또는 결과 사이의 관련성이 알려져 왔다. 따라서, 단백질 키나제는 약물 표적의 매우 중요한 군이 되었다(문헌[Cohen, Nat. Rev. Drug Disc., 1: 309-315 (2002), Grimmiger et al. Nat. Rev. Drug Disc. 9(12):956-970 (2010) 참조). 다양한 단백질 키나제 억제자는 매우 다양한 질병, 예를 들어 암 및 만성 염증성 질병(당뇨 및 뇌졸중 포함)의 치료에서 임상적으로 사용되어 왔다(문헌[Cohen, Eur. J. Biochem., 268:5001-5010 (2001), Protein Kinase Inhibitors for the Treatment of Disease: The Promise and the Problems, Handbook of Experimental Pharmacology, Springer Berlin Heidelberg, 167 (2005)] 참조).

[0004] 단백질 키나제는 단백질 인산화를 촉진하는 효소의 크고 다양한 패밀리에 속하고 세포 신호전달에서 중요한 역할을 한다. 단백질 키나제는 그의 표적 단백질에 따라 양성 또는 음성 조절 효과를 발휘할 수 있다. 단백질 키나제는 세포 작용, 예를 들어 대사, 세포 주기 진행, 세포 부착, 혈관 작용, 아포토시스 및 혈관신생(이에 제한되지 않음)을 조절하는 특정 신호전달 경로와 관련된다. 세포 신호전달의 기능 부전은 많은 질병과 관련되어 왔고 특히 암 및 당뇨를 포함하는 것을 특징으로 한다. 시토키인에 의한 신호 변환(signal transduction)의 조절 및 원암 유전자 및 중앙 억제 유전자와 신호 분자의 관련성은 잘 기록되어 있다. 유사하게 당뇨병 및 관련 이상상태와 조절되지 않는 단백질 키나제 수준 사이의 연관성이 입증되었다(예, 문헌[Sridhar et al. Pharm. Res. 17(11):1345-1353 (2000)] 참조). 바이러스 감염 및 그와 관련된 이상상태는 또한 단백질 키나제의 조절과 관련이 있어 왔다(문헌[Park et al. Cell 101(7): 777-787 (2000)] 참조).

[0005] 단백질 키나제는 그들이 표적으로 하는 아미노산(세린/트레오닌, 티로신, 리신 및 히스티딘)의 동일성에 기초하여 폭넓은 군으로 나뉠 수 있다. 예를 들어 티로신 키나제는 수용체 티로신 키나제(RTK), 예를 들어 성장인자, 및 비수용체 티로신 키나제, 예를 들어 src 키나제 패밀리를 포함한다. 또한 티로신 및 세린/트레오닌 둘 다를 표적으로 하는 이중 특이적 단백질 키나제, 예를 들어 사이클린 의존 키나제(CDK) 및 미토젠 활성화 단

백질 키나제(MAPK)가 있다.

- [0006] 단백질 키나제는 모든 세포 과정, 예컨대 대사, 세포 증식, 세포 분화 및 세포 생존을 조절하기 때문에, 다양한 질병 상태를 위한 치료 개입에 매력적인 표적이다. 예를 들어 단백질 키나제가 중심축이 되는 역할을 하는 세포 주기 조절 및 혈관 신생은 수많은 질병 이상상태, 예를 들어 암, 염증성 질병, 비정상적 혈관신생 및 그와 관련된 질병, 죽상동맥경화증, 근육 퇴화, 당뇨병, 비만 및 통증(이에 한정되지 않음)과 관련된 세포 과정이다.
- [0007] 단백질 키나제는 암 치료에 있어 매력적인 표적이 되어 왔다(문헌[Fabbro et al. Pharm. Ther. 93:79-98 (2002)]). 인간 악성종양의 발달에서 단백질 키나제의 관여는 (1) 게놈 재배열(예, 만성 골수성 백혈병에서 BCR-ABL), (2) 구조적으로 활성인 키나제 활성화로 이끄는 돌연변이, 예를 들어 급성 골수성 백혈병 및 소화관 종양, (3) 예를 들어 암유전자 RAS를 갖는 암에서와 같이 암유전자의 활성화나 종양 억제 작용의 손실에 의한 키나제 활성의 탈조절, (4) EGFR의 경우에서와 같이 과발현에 의한 키나제 활성의 탈조절 및 (5) 신생 표현형의 발달 및 유지의 원인이 될 수 있는 성장 인자의 이소성 발현에 의해 일어날 수 있다(문헌[Fabbro et al., Pharm. Ther. 93:79-98 (2002)]).
- [0008] 단백질 키나제 경로의 복잡성 및 다양한 단백질 키나제와 키나제 경로 사이의 관련성 및 상호작용의 규명은 다수의 키나제 또는 다수의 키나제 경로에 유익한 활성을 갖는 단백질 키나제 조절자, 제어자 또는 억제자로서 작용할 수 있는 약학적 제제 개발의 중요성을 강조한다. 따라서 새로운 키나제 조절자에 대한 필요성이 여전히 존재한다.
- [0009] FRAP, RAFT1 또는 RAFT1로도 불리는, mTOR(라파미신의 포유류 표적)로 명명된 단백질은 2549 아미노산 Ser/Thr 단백질 키나제이고 이는 세포 성장 및 증식을 조절하는 mTOR/PI3K/Akt 경로에서 가장 중요한 단백질 중 하나로 나타났다(문헌 [Georgakis and Younes Expert Rev. Anticancer Ther. 6(1): 131-140 (2006)]). mTOR은 2가지 착체인 mTORC1 및 mTORC2 내에 존재한다. mTORC1이 라파미신 유사체(예를 들어 템시롤리무스 또는 에버롤리무스)에 민감성인 반면, mTORC2는 대체로 라파미신 민감성이 아니다. 특히 라파미신은 TOR 키나제 억제자가 아니다. 몇몇 mTOR 억제자는 암 치료를 위한 임상적인 시도에서 고려되어 왔거나 고려되고 있다. 템시롤리무스는 2007년에 신장암에서 사용을 승인받았고 에버롤리무스는 2009년에 혈관 내피 성장 인자 수용체 억제자에 진행된 신장암 환자에게 사용을 승인받았다. 또한 시롤리무스는 1999년에 신장 이식 거부 반응의 예방을 위해 승인되었다. 이들 mTORC1 억제 화합물의 흥미롭지만 제한적인 임상적 성공은 암 치료 및 이식 거부 반응에서 mTOR 억제자의 유용성 및 mTORC1 및 mTORC2 억제 활성 둘 다를 갖는 화합물의 잠재력이 증가했음을 입증한다.
- [0010] 체세포 돌연변이는 폐암의 주요 경로에 영향을 미친다. 따라서, 폐암과 관련된 특정 돌연변이의 동정은 개선된 치료 프로토콜을 야기할 수 있다. 최근의 연구는 폐, 자궁경부, 유방, 장, 고환, 췌장 및 피부암에 존재하는 LKB1 유전자의 수많은 체세포 돌연변이를 밝혀냈다(문헌[Distribution of somatic mutations in STK11, Catalogue of Somatic Mutations in Cancer, Wellcome Trust Genome Campus, Hinxton, Cambridge]).
- [0011] 본원의 임의의 참조 문헌의 인용 또는 동일시는 참조 문헌이 본원의 종래기술임을 인정하는 것으로 해석되지는 않는다.

발명의 내용

- [0012] 본원은 대조 환자 또는 야생형과 비교하여 LKB1 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이를 특징으로 하는 암 또는 종양 증후군을 갖는 환자에게 유효량의 TOR 키나제 억제자를 투여하는 단계를 포함하는, 암, 예를 들어 비소세포성 폐 암종 또는 자궁경부암을 치료하거나 방지하는 방법 또는 종양 증후군, 예를 들어 페우츠-제거허스 (Peutz-Jeghers) 증후군을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0013] 또한, 본원은 대조 환자 또는 야생형과 비교하여 LKB1 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이의 존재에 대해 환자의 암을 스크리닝하는 단계 및 LKB1 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이를 특징으로 하는 암을 갖는 환자에게 유효량의 TOR 키나제 억제자를 투여하는 단계를 포함하는, 암, 예를 들어 비소세포성 폐 암종 또는 자궁경부암을 치료하거나 방지하는 방법을 제공한다.
- [0014] 또한, 본원은 시험 환자의 암으로부터 생물학적 시료를 획득하는 단계; LKB1 mRNA 발현 수준, LKB1 단백질 발현 수준 중 하나 이상을 측정하는 단계; LKB1 유전자의 메틸화 상태를 측정하거나 그렇지 않으면 (예, 복사본 수 손실을 확인하기 위해 직접적인 cDNA 또는 엑손 DNA 서열분석 또는 SNP 분석 또는 다중 결합 탐침 증폭(MLPA) 또는 단백질의 손실을 측정하기 위해 면역조직화학(IHC), 면역형광(IF) 또는 웨스턴 블롯에 의해) LKB1 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이의 존재를 확인하는 단계; 및 LKB1 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이를

특징으로 하지 않는 환자("대조 환자")의 암(야생형)으로부터의 대조 측정값과 상기 측정값을 비교하는 단계를 포함하는, 환자("시험 환자")의 암, 예를 들어 비소세포성 폐 암종 또는 자궁경부암에서 LKB1 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이를 검출하는 방법을 제공한다. 여기서, 대조 환자 또는 야생형에 비해 시험 환자로부터의 생물학적 시료에서 LKB1 mRNA 발현, LKB1 단백질 발현, LKB1 mRNA 구조, LKB1 유전자 메틸화 상태 및/또는 LKB1 단백질 구조의 변화는 시험 환자의 암에서 LKB1 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이의 존재를 나타낸다.

[0015] 또한, 본원은 대조 환자 또는 야생형에 비해 LKB1 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이의 존재에 대해 환자의 암을 스크리닝하는 단계를 포함하는, 암, 예를 들어 비소세포성 폐 암종 또는 자궁경부암을 갖는 환자가 TOR 키나제 억제자 치료에 반응성일 가능성을 예측하는 방법을 제공한다. 여기서 LKB1 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이의 존재는 TOR 키나제 억제자 치료가 상기 암을 치료할 가능성이 증가함을 예측하게 한다.

[0016] 또한, 본원은 대조 환자 또는 야생형에 비해 LKB1 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이의 존재에 대해 환자의 암을 스크리닝하는 단계를 포함하는, TOR 키나제 억제자로 암, 예를 들어 비소세포성 폐 암종 또는 자궁경부암을 갖는 환자 치료의 치료 효과를 예측하는 방법을 제공한다. 여기서 환자의 암에서 LKB1 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이의 존재는 TOR 키나제 억제자로 치료하는 치료 효과를 예측하게 한다.

[0017] 또한, 본원은 대조 환자 또는 야생형과 비교하여 LKB1 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이의 존재에 대해 환자를 스크리닝하는 단계 및 LKB1 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이를 갖는 환자에게 유효량의 TOR 키나제 억제자를 제공하는 단계를 포함하는, 종양 증후군, 예를 들어 페우츠-제그허스 증후군을 치료하는 방법을 제공한다.

[0018] 또한, 본원은 시험 환자로부터 생물학적 시료를 획득하는 단계; LKB1 mRNA 발현 수준, LKB1 단백질 발현 수준 중 하나 이상을 측정하는 단계; LKB1 유전자의 메틸화 상태를 측정하거나 그렇지 않으면 (예, 복사본 수 손실을 확인하기 위해 직접적인 cDNA 또는 엑손 DNA 서열분석 또는 SNP 분석 또는 다중 결찰 탐침 증폭(MLPA) 또는 단백질의 손실을 측정하기 위해 면역조직화학(IHC), 면역형광(IF) 또는 웨스턴 블롯에 의해) LKB1 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이의 존재를 확인하는 단계; 및 LKB1 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이가 없는 환자("대조 환자")(야생형)으로부터의 대조 측정값과 상기 측정값을 비교하는 단계를 포함하는, 종양 증후군, 예를 들어 페우츠-제그허스 증후군을 갖는 환자("시험 환자")에서 LKB1 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이를 검출하는 방법을 제공한다. 여기서, 대조 환자 또는 야생형에 비해 시험 환자로부터의 생물학적 시료에서 LKB1 mRNA 발현, LKB1 단백질 발현, LKB1 mRNA 구조, LKB1 유전자 메틸화 상태 및/또는 LKB1 단백질 구조의 변화는 시험 환자에서 LKB1 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이의 존재를 나타낸다.

[0019] 또한, 본원은 대조 환자 또는 야생형에 비해 LKB1 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이의 존재에 대해 환자를 스크리닝하는 단계를 포함하는, 종양 증후군, 예를 들어 페우츠-제그허스 증후군을 갖는 환자가 TOR 키나제 억제자 치료에 반응성일 가능성을 예측하는 방법을 제공한다. 여기서 LKB1 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이의 존재는 TOR 키나제 억제자 치료가 상기 증후군을 치료할 가능성이 증가함을 예측하게 한다.

[0020] 또한, 본원은 대조 환자 또는 야생형에 비해 LKB1 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이의 존재에 대해 환자를 스크리닝하는 단계를 포함하는, TOR 키나제 억제자로 종양 증후군, 예를 들어 페우츠-제그허스 증후군을 갖는 환자 치료의 치료 효과를 예측하는 방법을 제공한다. 여기서 환자에서 LKB1 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이의 존재는 TOR 키나제 억제자로 치료하는 치료 효과를 예측하게 한다.

[0021] 본원은 대조 환자 또는 야생형에 비해 AMPK 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이를 특징으로 하는 암 또는 종양 증후군을 갖는 환자에게 유효량의 TOR 키나제 억제자를 투여하는 단계를 포함하는, 암, 예를 들어 비소세포성 폐 암종 또는 자궁경부암을 치료 또는 방지하거나 종양 증후군, 예를 들어 페우츠-제그허스 증후군을 치료하는 방법을 제공한다.

[0022] 본원은 대조 환자 또는 야생형과 비교하여 감소된 수준의 포스포-AMPK(pAMPK) 단백질 및/또는 AMPK 활성을 특징으로 하는 암 또는 종양 증후군을 갖는 환자에게 유효량의 TOR 키나제 억제자를 투여하는 단계를 포함하는, 암, 예를 들어 비소세포성 폐 암종 또는 자궁경부암을 치료 또는 방지하거나 종양 증후군, 예를 들어 페우츠-제그허스 증후군을 치료하는 방법을 제공한다. 한 구현예에서 pAMPK는 pAMPK T172이다.

[0023] 또한, 본원은 대조 환자 또는 야생형과 비교하여 AMPK 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이의 존재에 대해 환자의 암을 스크리닝하는 단계 및 AMPK 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이를 특징으로 하는 암을 갖는 환자에게 유효량의 TOR 키나제 억제자를 투여하는 단계를 포함하는, 암, 예를 들어 비소세포성 폐 암종 또는 자궁

경부암을 치료하거나 방지하는 방법을 제공한다.

- [0024] 또한, 본원은 대조 환자 또는 야생형과 비교하여 감소된 수준의 pAMPK 단백질 및/또는 AMPK 활성의 존재에 대해 환자의 암을 스크리닝하는 단계 및 감소된 수준의 pAMPK 단백질 및/또는 AMPK 활성을 특징으로 하는 암을 갖는 환자에게 유효량의 TOR 키나제 억제자를 투여하는 단계를 포함하는, 암, 예를 들어 비소세포성 폐 암종 또는 자궁경부암을 치료하거나 방지하는 방법을 제공한다. 한 구현예에서 pAMPK는 pAMPK T172이다.
- [0025] 또한, 본원은 시험 환자의 암으로부터 생물학적 시료를 획득하는 단계; AMPK mRNA 발현 수준, AMPK 단백질 발현 수준 중 하나 이상을 측정하는 단계; AMPK 유전자의 메틸화 상태를 측정하거나 그렇지 않으면 (예, 복사본 수 손실을 확인하기 위해 직접적인 cDNA 또는 엑손 DNA 서열분석 또는 SNP 분석 또는 다중 결찰 탐침 증폭(MLPA) 또는 단백질의 손실을 측정하기 위해 면역조직화학(IHC), 면역형광(IF) 또는 웨스턴 블롯에 의해) AMPK 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이의 존재를 확인하는 단계; 및 AMPK 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이가 없는 것을 특징으로 하는 환자("대조 환자")의 암(야생형)으로부터의 대조 측정값과 상기 측정값을 비교하는 단계를 포함하는, 암, 예를 들어 비소세포성 폐 암종 또는 자궁경부암 환자("시험 환자")의 암에서 AMPK 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이를 검출하는 방법을 제공한다. 여기서, 대조 환자 또는 야생형에 비해 시험 환자로부터의 생물학적 시료에서 AMPK mRNA 발현, AMPK 단백질 발현, AMPK mRNA 구조, AMPK 유전자 메틸화 상태 및/또는 AMPK 단백질 구조의 변화는 시험 환자의 암에서 AMPK 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이의 존재를 나타낸다.
- [0026] 또한, 본원은 시험 환자의 암으로부터 생물학적 시료를 획득하는 단계; pAMPK 단백질 발현 수준, AMPK 활성 수준 중 하나 이상을 측정하는 단계 또는 그렇지 않으면 pAMPK 단백질 수준(예, pAMPK 단백질의 양 또는 특정 부위, 예를 들어 T172 부위에서 AMPK의 인산화 양을 측정하기 위해 면역조직화학(IHC), 면역형광(IF) 또는 웨스턴 블롯) 및/또는 AMPK 활성 수준(예, AMPK 키나제 분석, 문헌[Sanders et al. Biochem. J. 403:139-148 (2007)] 참조)을 측정하는 단계; 및 감소된 수준의 pAMPK 단백질 및/또는 AMPK 활성을 특징으로 하지 않는 환자("대조 환자")의 암(야생형)으로부터의 대조 측정값과 상기 측정값을 비교하는 단계를 포함하는, 환자("시험 환자")의 암, 예를 들어 비소세포성 폐 암종 또는 자궁경부암에서 감소된 수준의 pAMPK 단백질 및/또는 AMPK 활성을 검출하는 방법을 제공한다. 여기서, 대조 환자 또는 야생형에 비해 시험 환자로부터의 생물학적 시료에서 더 낮은 수준의 pAMPK 단백질 및/또는 AMPK 활성은 시험 환자의 암에서 감소된 수준의 pAMPK 단백질 및/또는 AMPK 활성의 존재를 나타낸다.
- [0027] 또한, 본원은 대조 환자 또는 야생형에 비해 AMPK 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이의 존재에 대해 환자의 암을 스크리닝하는 단계를 포함하는, 암, 예를 들어 소세포성 폐암 또는 자궁경부암을 갖는 환자가 TOR 키나제 억제자 치료에 반응성일 가능성을 예측하는 방법을 제공한다. 여기서 AMPK 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이의 존재는 TOR 키나제 억제자 치료가 상기 암을 치료할 가능성이 증가함을 예측하게 한다.
- [0028] 또한, 본원은 대조 환자 또는 야생형에 비해 감소된 수준의 pAMPK 단백질 및/또는 AMPK 활성의 존재에 대한 환자의 암을 스크리닝하는 단계를 포함하는, 암, 예를 들어 비소세포성 폐 암종 또는 자궁경부암을 갖는 환자가 TOR 키나제 억제자 치료에 반응성일 가능성을 예측하는 방법을 제공한다. 여기서 pAMPK 단백질 및/또는 AMPK 활성의 존재는 TOR 키나제 억제자 치료가 상기 암을 치료할 가능성이 증가함을 예측하게 한다.
- [0029] 또한, 본원은 대조 환자 또는 야생형에 비해 AMPK 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이의 존재에 대해 환자의 암을 스크리닝하는 단계를 포함하는, TOR 키나제 억제자로 암, 예를 들어 비소세포성 폐암 또는 자궁경부암을 갖는 환자 치료의 치료 효과를 예측하는 방법을 제공한다. 여기서 환자의 암에서 AMPK 유전자 또는 단백질 손실의 존재는 TOR 키나제 억제자로 치료하는 치료 효과를 예측하게 한다.
- [0030] 또한, 본원은 대조 환자 또는 야생형에 비해 감소된 수준의 pAMPK 단백질 및/또는 AMPK 활성의 존재에 대해 환자의 암을 스크리닝하는 단계를 포함하는, TOR 키나제 억제자로 암, 예를 들어 비소세포성 폐 암종 또는 자궁경부암을 갖는 환자 치료의 치료 효과를 예측하는 방법을 제공한다. 여기서 환자의 암에서 감소된 수준의 pAMPK 단백질 및/또는 AMPK 활성의 존재는 TOR 키나제 억제자로 치료하는 치료 효과를 예측하게 한다.
- [0031] 또한, 본원은 암 또는 종양 증후군을 갖는 환자에게 유효량의 TOR 키나제 억제자 및 AMP 수준, 글루코스 흡수, 대사 또는 스트레스 반응을 조절하는 유효량의 하나 이상의 제제를 투여하는 단계를 포함하는, 암, 예를 들어 비소세포성 폐 암종 또는 자궁경부암을 치료 또는 방지하거나 종양 증후군, 예를 들어 폐우즈-제그허스 증후군을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0032] 또한, 본원은 하나 이상의 TOR 키나제 억제자 및 AMP 수준, 글루코스 흡수, 대사 또는 스트레스 반응을 조절하

는 하나 이상의 제제 및 약학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 희석제를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0033] 또한, 본원은 TOR 키나제 억제자 또는 그의 약학적 조성물, 환자의 암에서 또는 종양 증후군을 갖는 환자에서 LKB1 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이, 또는 AMPK 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이, 또는 둘 다를 검출하기 위한 시약으로 충전된 하나 이상의 용기 및 환자의 암에서 또는 종양 증후군을 갖는 환자에서 LKB1 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이, 또는 AMPK 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이, 또는 둘 다를 검출하기 위한 설명서를 포함하는 키트를 제공한다.

[0034] 또한, 본원은 TOR 키나제 억제자 또는 그의 약학적 조성물, 환자의 암에서 또는 종양 증후군을 갖는 환자에서 감소된 수준의 pAMPK 단백질 및/또는 AMPK 활성을 검출하기 위한 시약으로 충전된 하나 이상의 용기 및 환자의 암에서 또는 종양 증후군을 갖는 환자에서 감소된 수준의 pAMPK 단백질 및/또는 AMPK 활성을 검출하기 위한 설명서를 포함하는 키트를 제공한다.

[0035] 몇몇 구현예에서 TOR 키나제는 본원에 기재된 바와 같은 화합물이다.

[0036] 본 구현예는 상세한 설명 및 실시예를 참조하여 보다 충분히 이해될 수 있고, 상세한 설명 및 실시예는 비제한 구현예를 예시하려고 의도된다.

도면의 간단한 설명

[0037] 도 1a는 보고된 DNA 서열, 보고된 돌연변이, 온전한 LKB1 단백질의 존재(양성) 또는 부재(음성)(도 1b에 나타낸 바와 같이 웨스턴 면역블랏팅에 의해 측정된 바와 같이) 및 화합물 1에 의한 성장 억제에 대한 평균 IC₅₀ 값(μ M)(n은 IC₅₀ 측정의 반복 횟수임)을 기초로 한 비소세포성 폐 암종(NSCLC) 세포주의 LKB1 돌연변이 상태를 열거한다.

도 1b는 도 1a로부터의 NSCLC 세포주의 패널에 걸쳐 LKB1 단백질 수준을 나타내는 LI-COR 웨스턴 블랏을 도시한다. 실험은 LKB1 유전자 돌연변이로 보고된 세포주에 LKB1 단백질이 결여되어 있음을 확인한다.

도 2a는 크루스칼(Kruskal) 시험에 의해 측정된 바와 같이 TOR 키나제 억제자 화합물 1 처리(IC₅₀)에 대한 민감성과 보고된 LKB1 유전자 돌연변이 상태의 상관관계를 도시한다(p=0.0296).

도 2b는 윌콕슨(Wilcoxon) 시험에 의해 측정된 바와 같이 TOR 키나제 억제자 화합물 1 처리(IC₅₀)에 대한 민감성과 LI-COR 웨스턴 면역블랏팅에 의해 분석된 LKB1 단백질의 존재(양성) 또는 부재(음성)와의 상관관계를 도시한다(p=0.0128).

도 2c는 화합물 1 민감성(IC₅₀<5 μ M로 정의됨)과 (웨스턴 면역블랏팅에 의해 측정된 바와 같이) 온전한 LKB1 단백질의 존재 또는 부재 사이의 상관관계를 분석하기 위한 피셔(Fisher) 시험 및 윌콕슨 시험의 적용을 도시한다. 생성된 p 값은 온전한 LKB1이 없는 세포주가 화합물 1에 더욱 민감하다는 것을 나타낸다.

도 3a는 선택된 NSCLC 세포주로부터 포스포 AMPK T172, AMPK, LKB1 및 액틴 수준을 나타내는 LI-COR 웨스턴 블랏을 예시한다. LKB1 단백질 수준은 H1437 이외에 pAMPK T172 수준과 관련되어 있다.

도 3b는 42가지 NSCLC 세포주에서 LKB1 상태 및 pAMPK/액틴 비 사이의 상관관계를 분석하기 위해 윌콕슨 시험을 적용한 결과를 도시한다. LKB1 상태는 웨스턴 면역블랏팅에 기초하여 음성 또는 양성으로 정의된다. y 축은 pAMPK/액틴 비의 Log₁₀이다. LKB1 단백질 상태와 pAMPK/액틴 비 사이의 상관관계는 윌콕슨 시험을 사용하여 평가되고(p=0.000278), 여기서 p 값이 0.05 미만은 유의미한 상관관계로 간주된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0038] 1. 정의

[0039] "알킬"기는 1 내지 10개의 탄소 원자, 전형적으로 1 내지 8개의 탄소 또는 몇몇 구현예에서 1 내지 6개, 1 내지 4개 또는 2 내지 6개의 탄소 원자들을 갖는 포화된, 부분적으로 포화된 또는 불포화된 직쇄 또는 분지된 비시클릭 탄화수소이다. 대표적인 알킬 기는 -메틸, -에틸, -n-프로필, -n-부틸, -n-펜틸 및 -n-헥실을 포함하고, 포화된 분지된 알킬은 -이소프로필, -s-부틸, -이소부틸, -t-부틸, -이소펜틸, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 4-메틸펜틸, 2,3-디메틸부틸 등을 포함한다. 불포화된 알킬 기의 예는 특히 비닐, 알릴, -CH=CH(CH₃), -CH=C(CH₃)₂,

$-C(CH_3)=CH_2$, $-C(CH_3)=CH(CH_3)$, $-C(CH_2CH_3)=CH_2$, $-C\equiv CH$, $-C\equiv C(CH_3)$, $-C\equiv C(CH_2CH_3)$, $-CH_2C\equiv CH$, $-CH_2C\equiv C(CH_3)$ 및 $-CH_2C\equiv C(CH_2CH_3)$ 를 포함하나 이에 한정되는 것은 아니다. 알킬 기는 치환되거나 비치환될 수 있다. 달리 표시되지 않으면, 본원에 기재된 알킬 기가 "포화되었다"고 하면 예시적인 화합물 및 본원에 기재된 구현예에서 발견되는 것들과 같이 임의의 치환기 또는 치환기들 및 할로젠(클로로, 요오드, 브로모, 또는 플루오로); 알킬; 히드록실; 알콕시; 알콕시알킬; 아미노; 알킬아미노; 카르복시; 니트로; 시아노; 티올; 티오에테르; 이민; 이미드; 아미딘; 구아니딘; 엔아민; 아미노카르보닐; 아실아미노; 포스포네이트; 포스핀; 티오카르보닐; 설페닐; 설페논; 설페아미드; 케톤; 알데히드; 에스테르; 우레아; 우레탄; 옥심; 히드록실 아민; 알콕시아민; 아랄콕시아민; N-옥시드; 히드라진; 히드라지드; 히드라존; 아지드; 이소시아네이트; 이소티오시아네이트; 시아네이트; 티오시아네이트; 산소(=O); B(OH)₂, 또는 O(알킬)아미노카르보닐로 치환될 수 있다.

[0040] "알케닐" 기는 2 내지 10개의 탄소 원자, 전형적으로 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖고 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 포함하는 직쇄 또는 분지된 비시클릭 탄화수소이다. 대표적인 직쇄 및 분지된 (C₂-C₈)알케닐은 -비닐, -알릴, -1-부테닐, -2-부테닐, -이소부틸레닐, -1-펜테닐, -2-펜테닐, -3-메틸-1-부테닐, -2-메틸-2-부테닐, -2,3-디메틸-2-부테닐, -1-헥세닐, -2-헥세닐, -3-헥세닐, -1-헵테닐, -2-헵테닐, -3-헵테닐, -1-옥테닐, -2-옥테닐, -3-옥테닐 등을 포함한다. 알케닐 기의 이중 결합은 다른 불포화된 기에 비결합되거나 결합될 수 있다. 알케닐 기는 비치환되거나 치환될 수 있다.

[0041] "시클로알킬" 기는 1 내지 3개의 알킬 기로 임의적으로 치환될 수 있는 단일 시클릭 환 또는 다중 축합된 또는 다리 걸친 환(bridged ring)을 갖는 3 내지 10개의 탄소 원자의 포화된, 부분적으로 포화된 또는 불포화된 시클릭 알킬 기이다. 몇몇 구현예에서 시클로알킬 기는 3 내지 8개의 환 구성원을 갖고, 반면에 다른 구현예에서 환 탄소 원자의 수는 3 내지 5, 3 내지 6 또는 3 내지 7개 범위이다. 그러한 시클로알킬 기는 예로써 단일 환 구조, 예를 들어 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸, 1-메틸시클로프로필, 2-메틸시클로펜틸, 2-메틸시클로옥틸 등 또는 다중 또는 다리 걸친 환 구조, 예를 들어 아다만틸 등을 포함한다. 불포화된 시클로알킬 기의 예는 특히 시클로헥세닐, 시클로펜테닐, 시클로헥사디에닐, 부타디에닐, 펜타디에닐, 헥사디에닐을 포함한다. 시클로알킬 기는 치환되거나 비치환될 수 있다. 그러한 치환된 시클로 알킬 기는 예로써 시클로헥사논 등을 포함한다.

[0042] "아릴" 기는 단일 환(예, 페닐) 또는 다중 축합 환(예, 나프틸 또는 안트릴)을 갖는 6 내지 14개의 탄소 원자의 방향족 카르보시클릭 기이다. 몇몇 구현예에서 아릴 기는 기의 환 부분에 6 내지 14개의 탄소를 포함하고 다른 구현예에서 6 내지 12개 또는 6 내지 10개의 탄소 원자를 포함한다. 특정 아릴은 페닐, 비페닐, 나프틸 등을 포함한다. 아릴 기는 치환되거나 비치환될 수 있다. 구 "아릴 기"는 또한 융합된 환, 예를 들어 융합된 방향족-지방족 환 시스템(예, 인다닐, 테트라히드로나프틸 등)을 포함하는 기를 포함한다.

[0043] "헤테로아릴" 기는 헤테로방향족 환 시스템에 환 원자로서 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 아릴 환 시스템이고, 남아있는 원자는 탄소 원자이다. 몇몇 구현예에서 헤테로아릴 기는 5 내지 6개의 환 원자 및 다른 구현예에서 기의 환 부분에 6 내지 9개 또는 6 내지 10개의 원자를 포함한다. 적합한 헤테로원자는 산소, 황 및 질소를 포함한다. 특정 구현예에서 헤테로아릴 환 시스템은 모노시클릭 또는 비시클릭이다. 비제한 예는 기, 예를 들어 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 피롤릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 티오펜닐, 벤조티오펜닐, 푸라닐, 벤조푸라닐(예를 들어, 이소벤조푸란-1,3-다이민), 인돌릴, 아자인돌릴(예를 들어, 피롤로피리디닐 또는 1H-피롤로[2,3-b]피리디닐), 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴(예를 들어, 1H-벤조[d]이미다졸릴), 이미다조피리디닐(예를 들어, 아자벤즈이미다졸릴, 3H-이미다조[4,5-b]피리디닐 또는 1H-이미다조[4,5-b]피리디닐), 피라졸로피리디닐, 트리아졸로피리디닐, 벤조트리아졸릴, 벤조옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 이속사졸로피리디닐, 티아나프탈레닐, 푸리닐, 산티닐, 아데니닐, 구아니닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 퀴놀살리닐 및 퀴나졸리닐 기를 포함하나 이에 한정되지는 않는다.

[0044] "헤테로시클릴"은 1 내지 4개의 환 탄소 원자가 0, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 온 헤테로원자로 독립적으로 치환된 방향족(헤테로아릴로도 일컬어짐) 또는 비방향족 시클로알킬이다. 몇몇 구현예에서 헤테로시클릴 기는 3 내지 10개의 환 구성원을 포함하고, 반면에 다른 구현예에서 헤테로시클릴 기는 3 내지 5개, 3 내지 6개 또는 3 내지 8개의 환 원자를 갖는다. 헤테로시클릴은 또한 임의의 환 원자에서(즉, 헤테로시클릭 기의 임의의 탄소 원자 또는 헤테로원자에서) 다른 기와 결합될 수 있다. 헤테로시클릴알킬 기는 치환되거나 비치환될 수 있다. 헤테로시클릴 기는 불포화된, 부분적으로 포화된 및 포화된 환 시스템, 예를 들어 이미다졸릴, 이미다졸리닐 및 이미다졸리디닐 기를 포함한다. 용어 헤테로시클릴은 융합된 환 종류, 예컨대 융합된 방향족 및 비방

향족 기를 포함하는 것들, 예를 들어 벤조트리아졸릴, 2,3-디히드로벤조[1,4]디옥시닐 및 벤조[1,3]디옥솔릴을 포함한다. 상기 용어는 또한 헤테로원자를 포함하는 다리 걸친 폴리시클릭 환 시스템(예를 들어 퀴누클리딜을 포함하나 이에 한정되지는 않음)을 포함한다. 헤테로시클릴 기의 대표적인 예는 아지리디닐, 아제티디닐, 피롤리딜, 이미다졸리디닐, 피라졸리디닐, 티아졸리디닐, 테트라히드로티오펜닐, 테트라히드로푸라닐, 디옥솔릴, 푸라닐, 티오펜닐, 피롤릴, 피롤리닐, 이미다졸릴, 이미다졸리닐, 피라졸릴, 피라졸리닐, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 티아졸리닐, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴, 옥사디아졸릴, 피페리딜, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 테트라히드로피라닐(예를 들어, 테트라히드로-2H-피라닐), 테트라히드로티오피라닐, 옥사티안, 디옥살, 디티아닐, 피라닐, 피리딜, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라지닐, 트리아지닐, 디히드로피리딜, 디히드로디티이닐, 디히드로디티오닐, 호모피페라지닐, 퀴누클리딜, 인돌릴, 인돌리닐, 이소인돌릴, 아자인돌릴(피롤로피리딜), 인다졸릴, 인돌리지닐, 벤조트리아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티오펜닐, 벤즈티아졸릴, 벤즈옥사디아졸릴, 벤즈옥사지닐, 벤조디티이닐, 벤즈옥사티이닐, 벤조티아지닐, 벤즈옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤조[1,3]디옥솔릴, 피라졸로피리딜, 이미다조피리딜(아자벤즈이미다졸릴; 예를 들어, 1H-이미다조[4,5-b]피리딜 또는 1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2(3H)-오닐), 트리아졸로피리딜, 이속사졸로피리딜, 푸리닐, 산티닐, 아테니닐, 구아니닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴놀리지닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 시놀리닐, 프탈라지닐, 나프티리디닐, 프테리디닐, 티아나프탈레닐, 디히드로벤조티아지닐, 디히드로벤조푸라닐, 디히드로인돌릴, 디히드로벤조디옥시닐, 테트라히드로인돌릴, 테트라히드로인다졸릴, 테트라히드로벤즈이미다졸릴, 테트라히드로벤조트리아졸릴, 테트라히드로피롤로피리딜, 테트라히드로피라졸로피리딜, 테트라히드로이미다조피리딜, 테트라히드로트리아졸로피리딜 및 테트라히드로퀴놀리닐 기를 포함하나 이에 한정되지는 않는다. 대표적인 치환된 헤테로시클릴 기는 단일 치환되거나(mono-substituted) 한번 이상 치환될 수 있고, 예를 들어 2-, 3-, 4-, 5- 또는 6-치환되거나 예를 들어 아래 열거한 것들과 같은 다양한 치환기로 이중 치환(disubstituted)될 수 있는 피리딜 또는 모르폴리닐 기이다.

- [0045] "시클로알킬알킬" 기는 화학식 -알킬-시클로알킬의 라디칼이고, 여기서 알킬 및 시클로알킬은 상기에서 정의된다. 치환된 시클로알킬알킬 기는 알킬, 시클로알킬 또는 상기 기의 알킬 및 시클로알킬 부분 둘 다에서 치환될 수 있다. 대표적인 시클로알킬알킬 기는 시클로펜틸메틸, 시클로펜틸에틸, 시클로헥실메틸, 시클로헥실에틸 및 시클로헥실프로필을 포함하나 이에 한정되지는 않는다. 대표적인 치환된 시클로알킬알킬 기는 단일 치환되거나 한번 이상 치환될 수 있다.
- [0046] "아랄킬" 기는 화학식 -알킬-아릴의 라디칼이고, 여기서 알킬 및 아릴은 상기에서 정의된다. 치환된 아랄킬 기는 알킬, 아릴 또는 상기 기의 알킬 및 아릴 부분 둘 다에서 치환될 수 있다. 대표적인 아랄킬 기는 벤질 및 페네틸 기 및 융합된 (시클로알킬아릴)알킬 기, 예를 들어 4-에틸-인다닐을 포함하나 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0047] "헤테로시클릴알킬" 기는 화학식 -알킬-헤테로시클릴의 라디칼이고, 여기서 알킬 및 헤테로시클릴은 상기에서 정의된다. 치환된 헤테로시클릴알킬 기는 알킬, 헤테로시클릴 또는 상기 기의 알킬 및 헤테로시클릴 부분 둘 다에서 치환될 수 있다. 대표적인 헤테로시클릴알킬 기는 4-에틸-모르폴리닐, 4-프로필모르폴리닐, 푸란-2-일 메틸, 푸란-3-일 메틸, 피리딘-3-일 메틸, (테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸, (테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸, 테트라히드로푸란-2-일 메틸, 테트라히드로푸란-2-일 에틸 및 인돌-2-일 프로필을 포함하나 이에 한정되지는 않는다.
- [0048] "할로젠"은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드이다.
- [0049] "히드록시알킬" 기는 하나 이상의 히드록시 기로 치환된 상기된 바와 같은 알킬 기이다.
- [0050] "알콕시" 기는 -O-(알킬)이고, 여기서 알킬은 상기에서 정의된다.
- [0051] "알콕시알킬" 기는 -(알킬)-O-(알킬)이고, 여기서 알킬은 상기에서 정의된다.
- [0052] "아미노" 기는 화학식 -NH₂의 라디칼이다.
- [0053] "알킬아미노" 기는 화학식 -NH-알킬 또는 -N(알킬)₂의 라디칼이고, 여기서 각각의 알킬은 독립적으로 상기에서 정의된 바와 같다.
- [0054] "카르복시" 기는 화학식 -C(O)OH의 라디칼이다.
- [0055] "아미노카르보닐" 기는 화학식 -C(O)N(R[#])₂, -C(O)NH(R[#]) 또는 -C(O)NH₂의 라디칼이고, 여기서 각각의 R[#]은 본원

에서 정의된 바와 같이 독립적으로 치환되거나 비치환된 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아랄킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴 기이다.

[0056] "아실아미노" 기는 화학식 $-NHC(O)(R^{\#})$ 또는 $-N(알킬)C(O)(R^{\#})$ 의 라디칼이고, 여기서 각각의 알킬 및 $R^{\#}$ 은 독립적으로 상기에서 정의된 바와 같다.

[0057] "알킬설포닐아미노" 기는 화학식 $-NHSO_2(R^{\#})$ 또는 $-N(알킬)SO_2(R^{\#})$ 의 라디칼이고, 여기서 각각의 알킬 및 $R^{\#}$ 은 상기에 정의된다.

[0058] "우레아" 기는 화학식 $-N(알킬)C(O)N(R^{\#})_2$, $-N(알킬)C(O)NH(R^{\#})$, $-N(알킬)C(O)NH_2$, $-NHC(O)N(R^{\#})_2$, $-NHC(O)NH(R^{\#})$ 또는 $-NH(CO)NHR^{\#}$ 의 라디칼이고, 여기서 각각의 알킬 및 $R^{\#}$ 은 독립적으로 상기에서 정의된 바와 같다.

[0059] 알킬 기는 예외로 하고, 본원에 기재된 기가 "치환되었다"고 하면 임의의 적합한 치환기 또는 치환기들로 치환될 수 있다. 치환기의 대표적인 예는 본원에 기재된 전형적인 화합물 및 구현예에서 발견되는 것들 및 할로젠(클로로, 요오드, 브로모 또는 플루오로); 알킬; 히드록실; 알콕시; 알콕시알킬; 아미노; 알킬아미노; 카르복시; 니트로; 시아노; 티올; 티오에테르; 이민; 이미드; 아미딘; 구아니딘; 엔아민; 아미노카르보닐; 아실아미노; 포스포네이트; 포스핀; 티오카르보닐; 설포닐; 설펜; 설펜아미드; 케톤; 알데히드; 에스테르; 우레아; 우레탄; 옥심; 히드록실 아민; 알콕시아민; 아랄콕시아민; N-옥시드; 히드라진; 히드라지드; 히드라존; 아지드; 이소시아네이트; 이소티오시아네이트; 시아네이트; 티오시아네이트; 산소(=O); B(OH)₂, O(알킬)아미노카르보닐; 모노시클릭 또는 융합된 또는 비융합된 폴리시클릭(예, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실)일 수 있는 시클로알킬 또는 모노시클릭 또는 융합된 또는 비융합된 폴리시클릭일 수 있는 헤테로시클릴(예, 피롤리딜, 피페리딜, 피페라지닐, 모르폴리닐 또는 티아지닐); 모노시클릭 또는 융합된 또는 비융합된 폴리시클릭 아릴 또는 헤테로아릴(예, 페닐, 나프틸, 피롤릴, 인돌릴, 푸라닐, 티오펜릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피라졸릴, 피리디닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 아크리디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조티오펜릴 또는 벤조푸라닐); 아릴옥시; 아랄킬옥시; 헤테로시클릴옥시; 및 헤테로시클릴 알콕시이다.

[0060] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "약학적으로 허용가능한 염(들)"은 무기 산 및 염기 및 유기 산 및 염기를 포함하는 약학적으로 허용가능한 비독성 산 또는 염기로부터 제조된 염을 일컫는다. TOR 키나제 억제자의 적합한 약학적으로 허용가능한 염기 부가 염은 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨 및 아연으로부터 제조된 금속성 염 또는 리신, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 메글루민(N-메틸글루카민) 및 프로카인으로부터 제조된 유기 염을 포함하나 이에 한정되는 것은 아니다. 적합한 비독성 산은 무기 및 유기 산, 예를 들어 아세트산, 알긴산, 안트라닐산, 벤젠설포산, 벤조산, 캄포르설포산, 시트르산, 에탄설포산, 포름산, 푸마르산, 푸로산, 갈락투론산, 글루콘산, 글루쿠론산, 글루탐산, 글리콜산, 히드로브롬산, 히드로클로르산, 이세티온산, 락트산, 말레산, 말산, 만델산, 메탄설포산, 점액산, 질산, 파도산, 판토텐산, 페닐아세트산, 인산, 프로피온산, 살리실산, 스테아르산, 숙신산, 설파닐산, 황산, 타르타르산 및 p-톨루엔설포산을 포함하나 이에 한정되지는 않는다. 구체적인 비독성 산은 염산, 브롬화수소산, 인산, 황산 및 메탄설포산을 포함한다. 특정 염기의 예는 염산 염 및 메실레이트 염을 포함한다. 다른 비독성 산들은 당업계에 잘 알려져 있다(예를 들어 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1990) 또는 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th eds., Mack Publishing, Easton PA (1995)] 참조).

[0061] 본원에서 사용되는 바와 같이 그리고 달리 표시되지 않으면, 용어 "포집 화합물(clathrate)"은 공간 내에 포획된 게스트 분자(예, 용매 또는 물)를 갖는 공간(예, 채널(channel))을 포함하는 결정 격자 또는 TOR 키나제 억제자가 게스트 분자인 결정 격자 형태의 TOR 키나제 억제자 또는 그의 염을 의미한다.

[0062] 본원에서 사용되는 바와 같이 그리고 달리 표시되지 않으면 용어 "용매화물"은 비공유 분자내 힘에 의해 결합된 화학량론적인 또는 비화학량론적인 양의 용매를 추가로 포함하는 TOR 키나제 억제자 또는 그의 염을 의미한다. 한 구현예에서 용매화물은 수화물이다.

[0063] 본원에서 사용되는 바와 같이 그리고 달리 표시되지 않으면, 용어 "수화물"은 비공유 분자내 힘에 의해 결합된

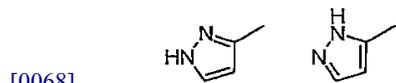
화학량론적인 또는 비화학량론적인 양의 물을 추가로 포함하는 TOR 키나제 억제자 또는 그의 염을 의미한다.

[0064] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 그리고 달리 표시되지 않으면, 용어 "전구약물"은 가수분해되거나 산화되거나 그렇지 않으면 생물학적 조건하(시험관내 또는 생체내)에서 반응하여 활성 화합물, 특히 TOR 키나제 억제자를 생산할 수 있는 TOR 키나제 억제자 유도체를 의미한다. 전구약물의 예는 생체가수분해가능(biohydrolyzable) 모이어티, 예를 들어 생체가수분해가능 아미드, 생체가수분해가능 에스테르, 생체가수분해가능 카르바메이트, 생체가수분해가능 카르보네이트, 생체가수분해가능 우레이드 및 생체가수분해가능 포스페이트 유사체를 포함하는 TOR 키나제 억제자의 유도체 및 대사물질을 포함하나 이에 한정되지는 않는다. 특정 구현예에서 카르복실 작용기를 갖는 화합물의 전구약물은 카르복실산의 저급 알킬 에스테르이다. 카르복실레이트 에스테르는 분자에 존재하는 임의의 카르복실산 모이어티를 에스테르화하여 편리하게 형성된다. 전구약물은 전형적으로 공지된 방법, 예를 들어 문헌[Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery 6th ed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley) 및 Design and Application of Prodrugs (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers Gmfh)]에 기재된 것들을 사용하여 제조될 수 있다.

[0065] 본원에서 사용되는 바와 같이 그리고 달리 표시되지 않으면 용어 "입체이성질체" 또는 "입체이성질체적으로 순수한"은 그 화합물의 다른 입체이성질체가 실질적으로 없는 TOR 키나제 억제자의 하나의 입체이성질체를 의미한다. 예를 들어 하나의 키랄 중심을 갖는 입체이성질체적으로 순수한 화합물은 화합물의 반대의 거울상 이성질체가 실질적으로 없을 것이다. 2개의 키랄 중심을 갖는 입체이성질체적으로 순수한 화합물은 화합물의 다른 부분입체이성질체가 실질적으로 없을 것이다. 전형적인 입체이성질체적으로 순수한 화합물은 약 80중량% 초과 화합물의 하나의 입체이성질체 및 약 20중량% 미만의 화합물의 다른 입체이성질체, 약 90중량% 초과 화합물의 하나의 입체이성질체 및 약 10중량% 미만의 화합물의 다른 입체이성질체, 약 95중량% 초과 화합물의 하나의 입체이성질체 및 약 5중량% 미만의 화합물의 다른 입체이성질체, 약 97중량% 초과 화합물의 하나의 입체이성질체 및 약 3중량% 미만의 화합물의 다른 입체이성질체를 포함한다. TOR 키나제 억제자는 키랄 중심을 가질 수 있고 라세미체, 개별 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 및 그의 혼합물로 존재할 수 있다. 그의 혼합물을 포함하는 모든 그러한 이성질체 형태는 본원에 기재된 구현예에 포함된다. 상기 TOR 키나제 억제자의 입체이성질체적으로 순수한 형태 및 그러한 형태의 혼합물의 용도는 본원에 기재된 구현예에 의해 포괄된다. 예를 들어 특정 TOR 키나제 억제자의 거울상이성질체의 동일한 양 또는 동일하지 않은 양을 포함하는 혼합물은 본원에 기재된 방법 및 조성물에 사용될 수 있다. 이들 이성질체는 표준 방법, 예를 들어 키랄 컬럼 또는 키랄 분리 시약(resolving agent)을 사용하여 비대칭적으로 합성되거나 분리될 수 있다(예, 문헌[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); 및 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)] 참조).

[0066] TOR 키나제 억제자가 E 및 Z 이성질체 또는 그의 혼합물 및 시스 및 트랜스 이성질체 또는 그의 혼합물을 포함할 수 있다는 것 또한 지지되어야 한다. 특정 구현예에서 TOR 키나제 억제자는 시스 또는 트랜스 이성질체로 단리될 수 있다. 다른 구현예에서 TOR 키나제 억제자는 시스 및 트랜스 이성질체의 혼합물이다.

[0067] "호변이성질체"는 서로 평형을 이루는 화합물의 이성질체 형태를 일컫는다. 이성질체 형태의 농도는 화합물이 발견되는 환경에 의존적일 수 있고, 예를 들어 화합물이 고체인지 또는 유기 또는 수성 용액 중에 있는지에 따라 달라질 것이다. 예를 들어 수성 용액에서 피라졸은 서로의 호변이성질체로 일컬어지는 하기 이성질체 형태를 나타낼 수 있다:



[0069] 당업자에게 용이하게 이해되는 바와 같이 다양한 작용기 및 다른 구조가 호변이성질체화를 나타낼 수 있고 TOR 키나제 억제자의 모든 호변이성질체는 본 발명의 범주 내에 있다.

[0070] TOR 키나제 억제자가 하나 이상의 원자에서 원자 동위원소(atomic isotope)의 비천연 특성을 포함할 수 있다는 것 또한 지지되어야 한다. 예를 들어 화합물은 방사성 동위원소, 예를 들어 삼중수소(³H), 요오드-125(¹²⁵I), 황-35(³⁵S) 또는 탄소-14(¹⁴C)로 방사성 표지될 수 있거나 예를 들어 중수소(²H), 탄소-13(¹³C) 또는 질소-15(¹⁵N)로 동위원소적으로 농축될 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "아이소토폴로그(isotopologue)"는

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

- [0071] 본원에서 사용되는 바와 같이 "치료하는"은 장애 또는 질환(예, 암 또는 종양 증후군)과 관련된 증상의 전체적 또는 부분적 경감, 지연 또는 이들 증상의 추가 진행 또는 악화를 중단시키는 것을 의미한다.
- [0072] 본원에서 사용되는 바와 같이 "방지하는"은 질병 또는 장애(예, 암) 또는 그의 증상을 전체적 또는 부분적으로 개시, 재발 또는 퍼짐을 방지하는 것을 의미한다.
- [0073] TOR 키나제 억제자와 관련하여 용어 "유효량"은 암, 예를 들어 비소세포성 폐 암종 또는 자궁경부암 또는 종양 증후군, 예를 들어 폐우즈 제그허스 증후군의 위험이 있는 대상에게 암, 예를 들어 비소세포성 폐 암종 또는 자궁경부암 또는 종양 증후군, 예를 들어 폐우즈-제그허스 증후군과 관련된 증상을 전체적으로 또는 부분적으로 경감시키거나 이들 증상의 추가 진행 또는 악화를 지연시키거나 중단시키거나 암, 예를 들어 비소세포성 폐 암종 또는 자궁경부암 또는 종양 증후군, 예를 들어 폐우즈-제그허스 증후군을 방지하거나 예방할 수 있는 양을 의미한다. 예를 들어 약학적 조성물에서 유효량의 TOR 키나제 억제자는 원하는 효과를 발휘할 수준일 수 있다; 예를 들어 경구 및 비경구 투여 둘 다를 위한 단위 투여량에서 환자의 체중 1kg당 약 0.005mg 내지 환자의 체중 1kg당 약 100mg/kg이다. 당업자에게 분명한 바와 같이, 본원에 기재된 유효량의 TOR 키나제 억제자는 치료되는 징후의 심각도에 따라 다양할 수 있다.
- [0074] 본원에서 사용되는 바와 같이 용어 "환자" 및 "대상"은 동물, 예컨대 한 구현예에서 소, 원숭이, 말, 양, 돼지, 닭, 칠면조, 메추라기, 고양이, 개, 마우스, 래트, 래빗 또는 기니아 피그와 같은 동물, 다른 구현예에서 포유류, 또다른 구현예에서 인간을 포함하나 이에 한정되지는 않는다.
- [0075] 본원에서 사용되는 바와 같이 "야생형"은 자연에 존재할 때 전형적이거나 가장 일반적인 형태의 특징(예를 들어 유전자 서열 또는 존재, 또는 단백질 서열, 존재, 수준 또는 활성) 및 모든 다른 것들이 비교되는 참조를 일컫는다. 당업자에게 이해되는 바와 같이, 본원에서 사용될 때 야생형은 가장 일반적으로 자연에 존재하는 LKB1 유전자 또는 단백질 또는 AMPK 유전자 또는 단백질의 전형적인 서열, LKB1 유전자 또는 단백질 또는 AMPK 유전자 또는 단백질, pAMPK 단백질 또는 AMPK 활성의 전형적인 수준을 일컫는다. 유사하게 본원에서 사용되는 바와 같이 "대조 환자"는 LKB1 및/또는 AMPK에 대해 야생형 특징(존재, 서열, 수준, 활성)을 갖는 환자이다. 예를 들어 본원에서 사용되는 바와 같이 "LKB1 유전자 또는 단백질 돌연변이"는 예를 들어 야생형에 비해 LKB1 mRNA 발현의 감소, LKB1 단백질 생산의 감소 또는 비기능성 LKB1 단백질을 초래하는 LKB1 유전자 돌연변이를 일컫는다. 본원에서 사용되는 바와 같이 "LKB1 유전자 또는 단백질 손실"은 야생형 수준에 비해 감소된 수준의 LKB1 단백질 또는 LKB1 단백질의 부재를 일컫는다.
- [0076] 본원에서 사용되는 바와 같이, "AMPK 활성"은 AMP 활성화된 단백질 키나제의 활성을 일컫는다. 당업자에 의해 이해되는 바와 같이 AMPK는 그의 키나제 활성을 발휘하기 위해 인산화에 의한 활성화를 필요로 한다. AMPK 활성의 맥락에서 AMPK 활성 및 pAMPK 활성은 교환가능하게 사용될 수 있음이 이해된다.
- [0077] 본원에서 사용되는 바와 같이 "감소된 수준" 또는 "손실"은 야생형에서 관찰되는 수준과 비교하여 수준의 감소를 의미한다. 한 구현예에서 감소는 10% 내지 50% 또는 50% 내지 100%이다. 몇몇 구현예에서 감소는 야생형과 비교하여 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 100%(완전 손실)이다.
- [0078] 한 구현예에서 "환자" 또는 "대상"은 그의 암 DNA가 대조 환자 또는 야생형과 비교하여 LKB1 및/또는 AMPK 유전자 돌연변이를 포함하는 인간이다. 다른 구현예에서 "환자" 또는 "대상"은 그의 암 DNA가 대조 환자 또는 야생형과 비교하여 LKB1 및/또는 AMPK 유전자 돌연변이를 함유하는 인간이다. 다른 구현예에서 "환자" 또는 "대상"은 대조 환자 또는 야생형과 비교하여 LKB1 및/또는 AMPK 유전자 돌연변이 및 KRAS 유전자 돌연변이를 포함하는 인간이다. 다른 구현예에서 "환자" 또는 "대상"은 대조 환자 또는 야생형과 비교하여 LKB1 및/또는 AMPK 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이를 특징으로 하는 암, 예를 들어 비소세포성 폐 암종 또는 자궁경부암을

갖는 인간이다. 다른 구현예에서 "환자" 또는 "대상"은 대조 환자 또는 야생형과 비교하여 LKB1 및/또는 AMPK 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이 또는 KRAS 유전자 돌연변이를 특징으로 하는 암, 예를 들어 비소세포성 폐 암종 또는 자궁경부암을 갖는 인간이다.

[0079] 다른 구현예에서 "환자" 또는 "대상"은 대조 환자 또는 야생형과 비교하여 그의 DNA가 LKB1 및/또는 AMPK 유전자 돌연변이를 포함하는 인간이다. 다른 구현예에서 "환자" 또는 "대상"은 대조 환자 또는 야생형과 비교하여 그의 DNA가 LKB1 및/또는 AMPK 유전자 돌연변이를 함유하는 인간이다. 다른 구현예에서 "환자" 또는 "대상"은 대조 환자 또는 야생형과 비교하여 그의 DNA가 LKB1 및/또는 AMPK 유전자 돌연변이 및 KRAS 유전자 돌연변이를 포함하는 인간이다. 다른 구현예에서 "환자" 또는 "대상"은 대조 환자 또는 야생형과 비교하여 LKB1 및/또는 AMPK 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이를 갖는 인간이다. 다른 구현예에서 "환자" 또는 "대상"은 대조 환자 또는 야생형과 비교하여 LKB1 및/또는 AMPK 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이를 갖고 또한 종양 증후군, 예를 들어 페우츠-제그허스 증후군을 갖는 인간이다. 다른 구현예에서 "환자" 또는 "대상"은 대조 환자 또는 야생형과 비교하여 LKB1 및/또는 AMPK 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이 및 KRAS 유전자 돌연변이를 갖는 인간이고, 여기서 상기 인간은 또한 종양 증후군, 예를 들어 페우츠-제그허스 증후군을 갖는다.

[0080] 다른 구현예에서 "환자" 또는 "인간"은 대조 환자 또는 야생형과 비교하여 감소된 수준의 pAMPK 단백질 및/또는 AMPK 활성을 특징으로 하는 암, 예를 들어 비소세포성 폐 암종 또는 자궁경부암을 갖는 인간이다. 다른 구현예에서 "환자" 또는 "대상"은 대조 환자 또는 야생형과 비교하여 감소된 수준의 pAMPK 단백질 및/또는 AMPK 활성 및 KRAS 활성 및 KRAS 유전자 돌연변이를 특징으로 하는 암, 예를 들어 비소세포성 폐 암종을 갖는 인간이다. 몇몇 구현예에서 pAMPK는 pAMPK T172이다.

[0081] 다른 구현예에서 "환자" 또는 "대상"은 대조 환자 또는 야생형과 비교하여 감소된 수준의 pAMPK 단백질 및/또는 AMPK 활성을 갖고 또한 종양 증후군, 예를 들어 페우츠-제그허스 증후군을 갖는 인간이다. 다른 구현예에서 "환자" 또는 "대상"은 대조 환자 또는 야생형과 비교하여 감소된 수준의 pAMPK 단백질 및/또는 AMPK 활성 및 KRAS 유전자 활성 및 KRAS 유전자 돌연변이를 갖는 인간이고, 여기서 상기 인간은 또한 종양 증후군, 예를 들어 페우츠-제그허스 증후군을 갖는다. 몇몇 구현예에서 pAMPK는 pAMPK T172이다.

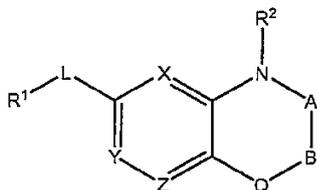
[0082] 암, 예를 들어 비소세포성 폐 암종 또는 자궁경부암 또는 종양 증후군, 예를 들어 페우츠-제그허스 증후군의 맥락에서, 억제제는 특히 1차 종양 또는 2차 종양의 지체된 출현, 1차 종양 또는 2차 종양의 지연된 발달, 1차 종양 또는 2차 종양의 감소된 발생, 질병의 2차 효과의 지연되거나 감소된 심각도, 저지된 종양 성장 및 종양의 쇠퇴에 의해 평가된다. 극단적으로, 완전한 억제는 본원에서 방지 또는 화학 방지 요법으로 일컬어진다. 이러한 맥락에서 용어 "방지"는 임상적으로 증후가 있는 암, 암종 또는 종양의 개시를 함께 방지하거나 위험이 있는 개인에서 전임상적으로 증후가 있는 암, 암종 또는 종양의 개시를 방지하는 것을 포함한다. 또한 이러한 정의에 의해 악성 세포로의 변환의 방지는 악성이 되기 전 세포의 악성 세포로의 진행을 저지하거나 되돌리는 것을 포괄하도록 의도된다. 이는 암, 암종 또는 종양 발달의 위험이 있는 이들의 예방 치료를 포함한다.

[0083] **2. TOR 키나제 억제제**

[0084] 일반적으로 TOR 키나제 억제제 또는 "TORKi"로 일컬어지는 화합물이 제공된다. 특정 구현예에서 TORKi는 라파미신 또는 라파미신 유사체(라파로그(rapalog))를 포함하지 않는다. 특정 구현예에서 DNA-PK 억제제 또는 "DNA-PKi"가 또한 제공된다.

[0085] 한 구현예에서 TOR 키나제 억제제는 하기 화학식 I을 갖는 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염, 포접 화합물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체 및 전구약물을 포함한다:

[0086] [화학식 I]



[0087]
[0088] 상기 식에서,

- [0089] X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 N 또는 CR³이고, 여기서 하나 이상의 X, Y 및 Z는 N이고, 하나 이상의 X, Y 및 Z는 CR³이고;
- [0090] 함께 취해진 -A-B-Q-는 -CHR⁴C(O)NH-, -C(O)CHR⁴NH-, -C(O)NH-, -CH₂C(O)O-, -C(O)CH₂O-, -C(O)O- 또는 C(O)NR³을 형성하고;
- [0091] L은 직접 결합, NH 또는 O이고;
- [0092] R¹은 H, 치환되거나 비치환된 C₁₋₈알킬, 치환되거나 비치환된 C₂₋₈알케닐, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 시클로알킬, 또는 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴알킬이고;
- [0093] R²는 H, 치환되거나 비치환된 C₁₋₈알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 시클로알킬, 또는 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴알킬이고;
- [0094] R³은 H, 치환되거나 비치환된 C₁₋₈알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 시클로알킬, 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴알킬, -NHR⁴ 또는 -N(R⁴)₂이고;
- [0095] R⁴는 각각 독립적으로 치환되거나 비치환된 C₁₋₈알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 시클로알킬, 또는 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴알킬이다.
- [0096] 한 구현예에서 화학식 I의 TOR 키나제 억제자는 함께 취해진 -A-B-Q-가 -CH₂C(O)NH-를 형성하는 것들이다.
- [0097] 다른 구현예에서 화학식 I의 TOR 키나제 억제자는 함께 취해진 -A-B-Q-가 -C(O)CH₂NH-를 형성하는 것들이다.
- [0098] 다른 구현예에서 화학식 I의 TOR 키나제 억제자는 함께 취해진 -A-B-Q-가 -C(O)NH-를 형성하는 것들이다.
- [0099] 다른 구현예에서 화학식 I의 TOR 키나제 억제자는 함께 취해진 -A-B-Q-가 -CH₂C(O)O-를 형성하는 것들이다.
- [0100] 다른 구현예에서 화학식 I의 TOR 키나제 억제자는 함께 취해진 -A-B-Q-가 -C(O)CH₂O-를 형성하는 것들이다.
- [0101] 다른 구현예에서 화학식 I의 TOR 키나제 억제자는 함께 취해진 -A-B-Q-가 -C(O)O-를 형성하는 것들이다.
- [0102] 다른 구현예에서 화학식 I의 TOR 키나제 억제자는 함께 취해진 -A-B-Q-가 -C(O)NR³-를 형성하는 것들이다.
- [0103] 다른 구현예에서 화학식 I의 TOR 키나제 억제자는 Y가 CR³인 것들이다.
- [0104] 다른 구현예에서 화학식 I의 TOR 키나제 억제자는 X 및 Z가 N이고 Y가 CR³인 것들이다.
- [0105] 다른 구현예에서 화학식 I의 TOR 키나제 억제자는 X 및 Z가 N이고 Y가 CH인 것들이다.
- [0106] 다른 구현예에서 화학식 I의 TOR 키나제 억제자는 X 및 Z가 CH이고 Y가 N인 것들이다.
- [0107] 다른 구현예에서 화학식 I의 TOR 키나제 억제자는 Y 및 Z가 CH이고 X가 N인 것들이다.
- [0108] 다른 구현예에서 화학식 I의 TOR 키나제 억제자는 X 및 Y가 CH이고 Z가 N인 것들이다.
- [0109] 다른 구현예에서 화학식 I의 TOR 키나제 억제자는 R¹이 치환된 아릴, 예를 들어 치환된 페닐인 것들이다.
- [0110] 다른 구현예에서 화학식 I의 TOR 키나제 억제자는 R¹이 치환되거나 비치환된 아릴, 예를 들어 치환되거나 비치환된 페닐, 또는 치환되거나 비치환된 나프틸인 것들이다.
- [0111] 다른 구현예에서 화학식 I의 TOR 키나제 억제자는 R¹이 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 예를 들어 치환되거나 비치환된 퀴놀린, 치환되거나 비치환된 피리딘, 치환되거나 비치환된 피리미딘, 치환되거나 비치환된 인돌, 또는 치환되거나 비치환된 티오펜인 것들이다.

- [0112] 다른 구현예에서 화학식 I의 TOR 키나제 억제자는 R^1 이 H인 것들이다.
- [0113] 다른 구현예에서 화학식 I의 TOR 키나제 억제자는 R^2 가 치환된 C_{1-8} 알킬인 것들이다.
- [0114] 다른 구현예에서 화학식 I의 TOR 키나제 억제자는 R^2 가 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 시클로알킬, 또는 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴알킬로 치환된 메틸 또는 에틸인 것들이다.
- [0115] 다른 구현예에서 화학식 I의 TOR 키나제 억제자는 R^2 가 치환되거나 비치환된 시클로알킬, 또는 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴알킬로 치환된 메틸 또는 에틸인 것들이다.
- [0116] 다른 구현예에서 화학식 I의 TOR 키나제 억제자는 R^2 가 치환되거나 비치환된 시클로알킬, 또는 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴알킬로 치환된 C_{1-4} 알킬인 것들이다.
- [0117] 다른 구현예에서 화학식 I의 TOR 키나제 억제자는 R^2 가 치환되거나 비치환된 시클로알킬, 또는 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴알킬인 것들이다.
- [0118] 다른 구현예에서 화학식 I의 TOR 키나제 억제자는 R^2 가 치환되거나 비치환된 아릴, 예를 들어 치환되거나 비치환된 페닐인 것들이다.
- [0119] 다른 구현예에서 화학식 I의 TOR 키나제 억제자는 R^2 가 H인 것들이다.
- [0120] 다른 구현예에서 화학식 I의 TOR 키나제 억제자는 L이 직접 결합인 것들이다.
- [0121] 다른 구현예에서 화학식 I의 TOR 키나제 억제자는 함께 취해진 -A-B-Q-가 -C(O)NH-를 형성하고, X 및 Z가 N이고 Y가 CH이고, R^1 이 치환되거나 비치환된 아릴, 또는 치환되거나 비치환된 헤테로아릴이고, L이 직접 결합이고, R^2 가 치환되거나 비치환된 C_{1-8} 알킬인 것들이다.
- [0122] 다른 구현예에서 화학식 I의 TOR 키나제 억제자는 함께 취해진 -A-B-Q-가 -C(O)NH-를 형성하고, X 및 Z가 N이고 Y가 CH이고, R^1 이 치환되거나 비치환된 아릴이고, L이 직접 결합이고, R^2 가 치환되거나 비치환된 C_{1-8} 알킬인 것들이다.
- [0123] 다른 구현예에서 화학식 I의 TOR 키나제 억제자는 함께 취해진 -A-B-Q-가 -C(O)NH-를 형성하고, X 및 Z가 N이고 Y가 CH이고, R^1 이 치환되거나 비치환된 아릴이고, R^2 가 알콕시, 아미노, 히드록시, 시클로알킬 및 헤테로시클릴알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 C_{1-8} 알킬인 것들이다.
- [0124] 다른 구현예에서 화학식 I의 TOR 키나제 억제자는 함께 취해진 -A-B-Q-가 -C(O)NH-를 형성하고, X 및 Z가 N이고 Y는 CH이고, R^1 이 치환되거나 비치환된 아릴이고 R^2 가 치환되거나 비치환된 시클로알킬, 또는 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴알킬인 것들이다.
- [0125] 다른 구현예에서 화학식 I의 TOR 키나제 억제자는 함께 취해진 -A-B-Q-가 -C(O)NH-를 형성하고, X 및 Z가 N이고 Y가 CH이고, R^1 이 치환된 페닐이고, L이 직접 결합이고, R^2 가 치환된 C_{1-8} 알킬인 것들이다.
- [0126] 다른 구현예에서 화학식 I의 TOR 키나제 억제자는 X 및 Z가 둘 다 N이고 Y가 CH이고, -A-B-Q-가 -C(O)NH-이고, L이 직접 결합이고, R^1 이 치환되거나 비치환된 아릴, 또는 치환되거나 비치환된 헤테로아릴이고, R^2 가 치환되거나 비치환된 아릴, 또는 치환되거나 비치환된 헤테로아릴로 치환된 C_{1-8} 알킬인 화합물을 포함하지 않는다.
- [0127] 다른 구현예에서 화학식 I의 TOR 키나제 억제자는 X 및 Z가 둘 다 N이고 Y가 CH이고, -A-B-Q-가 -C(O)NH-이고, L이 직접 결합이고, R^1 이 페닐, 나프틸, 인다닐 또는 비페닐이고, 각각은 치환되거나 비치환된 C_{1-8} 알킬, 치환되거나 비치환된 C_{2-8} 알케닐, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 시클로알킬, 또는 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환될 수

있는 화합물을 포함하지 않는다.

[0128] 다른 구현예에서 화학식 I의 TOR 키나제 억제자는 X 및 Z가 둘 다 N이고 Y가 CH이고, -A-B-Q가 -C(O)NH-이고, L이 직접 결합이고, R¹이 페닐, 나프틸 또는 비페닐이고, 각각은 C₁₋₄알킬, 아미노, 아미노C₁₋₁₂알킬, 할로젠, 히드록시, 히드록시C₁₋₄알킬, C₁₋₄알킬옥시C₁₋₄알킬, -CF₃, C₁₋₁₂알콕시, 아릴옥시, 아릴C₁₋₁₂알콕시, -CN, -OCF₃, -COR_g, -COOR_g, -CONR_gR_h, -NR_gCOR_h, -SO₂R_g, -SO₃R_g 및 -SO₂NR_gR_h로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환될 수 있고, 여기서 각각의 R_g 및 R_h는 수소, C₁₋₄알킬, C₃₋₆시클로알킬, 아릴, 아릴C₁₋₆알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴C₁₋₆알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나; A는 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 갖는 5- 내지 6-원 모노시클릭 헤테로방향족 환이고, 상기 모노시클릭 헤테로방향족 환은 C₁₋₆알킬, 아미노, 아미노C₁₋₁₂알킬, 할로젠, 히드록시, 히드록시C₁₋₄알킬, C₁₋₄알킬옥시C₁₋₄알킬, C₁₋₁₂알콕시, 아릴옥시, 아릴C₁₋₁₂알콕시, -CN, -CF₃, -OCF₃, -COR_i, -COOR_i, -CONR_iR_j, -NR_iCOR_j, -NR_iSO₂R_j, -SO₂R_i, -SO₃R_i 및 -SO₂NR_iR_j로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환될 수 있고, 여기서 각각의 R_i 및 R_j는 수소, C₁₋₄알킬, C₃₋₆시클로알킬, 아릴, 아릴C₁₋₆알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴C₁₋₆알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나; A는 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 갖는 8 내지 10원 비시클릭 헤테로방향족 환이고, C₁₋₆알킬, 아미노, 아미노C₁₋₁₂알킬, 할로젠, 히드록시, 히드록시C₁₋₄알킬, C₁₋₄알킬옥시C₁₋₄알킬, C₁₋₁₂알콕시, 아릴옥시, 아릴C₁₋₁₂알콕시, -CN, -CF₃, -OCF₃, -COR_k, -COOR_k, -CONR_kR_l, -NR_kCOR_l, -NR_kSO₂R_l, -SO₂R_k, -SO₃R_k 및 -SO₂NR_kR_l로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의적으로 치환될 수 있고, 여기서 각각의 R_k 및 R_l은 수소, C₁₋₄알킬, C₃₋₆시클로알킬, 아릴, 아릴C₁₋₆알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴C₁₋₆알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, R²가 치환되거나 비치환된 아릴, 또는 치환되거나 비치환된 헤테로아릴로 치환된 C₁₋₈알킬인 화합물을 포함하지 않는다.

[0129] 다른 구현예에서 화학식 I의 TOR 키나제 억제자는 X 및 Y가 둘 다 N이고 Z이 CH이고, -A-B-Q가 -C(O)NH-이고, L이 직접 결합이고, R¹이 치환되거나 비치환된 페닐, 또는 치환되거나 비치환된 헤테로아릴이고, R²가 치환되거나 비치환된 메틸, 비치환된 에틸, 비치환된 프로필, 또는 아세트아미드인 화합물을 포함하지 않는다.

[0130] 다른 구현예에서 화학식 I의 TOR 키나제 억제자는 X 및 Y가 둘 다 N이고 Z이 CH이고, -A-B-Q가 -C(O)NH-이고, L이 직접 결합이고, R¹이 치환되거나 비치환된 페닐, 또는 치환되거나 비치환된 헤테로아릴이고, R²가 아세트아미드인 화합물을 포함하지 않는다.

[0131] 다른 구현예에서 화학식 I의 TOR 키나제 억제자는 X가 N이고 Y 및 Z가 둘 다 CH이고, -A-B-Q가 -C(O)NH-이고, L이 직접 결합이고, R¹이 (2,5'-비-1H-벤즈이미다졸)-5-카르복사미드이고, R²가 H인 화합물을 포함하지 않는다.

[0132] 다른 구현예에서 화학식 I의 TOR 키나제 억제자는 X 및 Z 중 하나가 CH이고 다른 것이 N이고, Y가 CH이고, -A-B-Q가 -C(O)NH-이고, L이 직접 결합이고, R¹이 비치환된 피리딘이고, R²가 H, 메틸 또는 치환된 에틸인 화합물을 포함하지 않는다.

[0133] 다른 구현예에서 화학식 I의 TOR 키나제 억제자는 X 및 Z가 둘 다 N이고 Y가 CH이고, -A-B-Q가 -C(O)NH-이고, R¹이 H, C₁₋₈알킬, C₂₋₈알케닐, 아릴 또는 시클로알킬이고, L이 NH인 화합물을 포함하지 않는다.

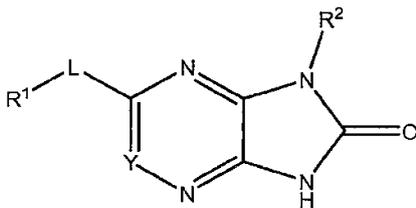
[0134] 다른 구현예에서 화학식 I의 TOR 키나제 억제자는 X 및 Z가 둘 다 N이고 Y가 CH이고, -A-B-Q가 -C(O)NR³-이고, R²가 H, 치환되거나 비치환된 C₁₋₈알킬, 치환되거나 비치환된 페닐, 치환되거나 비치환된 시클로알킬, 또는 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴알킬이고, L이 NH인 화합물을 포함하지 않는다.

[0135] 다른 구현예에서 화학식 I의 TOR 키나제 억제자는 R¹이 치환되거나 비치환된 옥사졸리디논인 화합물을 포함하지 않는다.

[0136] 다른 구현예에서 화학식 I의 TOR 키나제 억제자는 하나 이상의 하기 화합물을 포함하지 않는다: 1,7-디히드로-2-페닐-8H-푸린-8-온, 1,2-디히드로-3-페닐-6H-이미다조[4,5-e]-1,2,4-트리아진-6-온, 1,3-디히드로-6-(4-피리디닐)-2H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-온, 6-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1,3-디히드로-1-[(1S)-1-페닐에틸]-2H-이미다조[4,5-b]피라진-2-온, 3-[2,3-디히드로-2-옥소-3-(4-피리디닐메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-일]-벤즈아미드, 1-[2-(디메틸아미노)에틸]-1,3-디히드로-6-(3,4,5-트리메톡시페닐)-2H-이미다조[4,5-b]피라진-2-온, N-[5-(1,1-디메틸에틸)-2-메톡시페닐]-N'-[4-(1,2,3,4-테트라히드로-2-옥소피리도[2,3-b]피라진-7-일)-1-나프탈레닐]-우레아, N-[4-(2,3-디히드로-2-옥소-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-1-나프탈레닐]-N'-[5-(1,1-디메틸에틸)-2-메톡시페닐]-우레아, 1,3-디히드로-5-페닐-2H-이미다조[4,5-b]피라진-2-온, 1,3-디히드로-5-페녹시-2H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-온, 1,3-디히드로-1-메틸-6-페닐-2H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-온, 1,3-디히드로-5-(1H-이미다졸-1-일)-2H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-온, 6-(2,3-디히드로-2-옥소-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-8-메틸-2(1H)-퀴놀리논 및 7,8-디히드로-8-옥소-2-페닐-9H-푸린-9-아세트산.

[0137] 한 구현예에서 TOR 키나제 억제자는 하기 화학식 Ia를 갖는 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염, 포접 화합물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체 및 전구약물을 포함한다:

[0138] [화학식 Ia]



- [0139] 상기 식에서,
- [0140] L은 직접 결합, NH 또는 O이고;
- [0141] Y는 N 또는 CR³이고;
- [0142] R¹은 H, 치환되거나 비치환된 C₁₋₈알킬, 치환되거나 비치환된 C₂₋₈알케닐, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 시클로알킬, 또는 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴알킬이고;
- [0143] R²은 H, 치환되거나 비치환된 C₁₋₈알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 시클로알킬, 또는 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴알킬이고;
- [0144] R³은 H, 치환되거나 비치환된 C₁₋₈알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 시클로알킬, 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴알킬, -NHR⁴ 또는 -N(R⁴)₂이고;
- [0145] R⁴는 각각 독립적으로 치환되거나 비치환된 C₁₋₈알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 시클로알킬, 또는 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴알킬이다.
- [0146] 한 구현예에서 화학식 Ia의 TOR 키나제 억제자는 R¹이 치환된 아릴, 예를 들어 치환된 페닐인 것들이다.
- [0147] 다른 구현예에서 화학식 Ia의 TOR 키나제 억제자는 R¹이 치환되거나 비치환된 아릴, 예를 들어 치환되거나 비치환된 페닐, 또는 치환되거나 비치환된 나프틸인 것들이다.
- [0148] 다른 구현예에서 화학식 Ia의 TOR 키나제 억제자는 R¹이 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 예를 들어 치환되거나 비치환된 퀴놀린, 치환되거나 비치환된 피리딘, 치환되거나 비치환된 피리미딘, 치환되거나 비치환된 인돌, 또는 치환되거나 비치환된 티오펜인 것들이다.
- [0149] 다른 구현예에서 화학식 Ia의 TOR 키나제 억제자는 R¹이 H인 것들이다.

- [0151] 다른 구현예에서 화학식 I a의 TOR 키나제 억제자는 R²가 치환된 C₁₋₈알킬인 것들이다.
- [0152] 다른 구현예에서 화학식 I a의 TOR 키나제 억제자는 R²가 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 시클로알킬, 또는 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴알킬로 치환된 메틸 또는 에틸인 것들이다.
- [0153] 다른 구현예에서 화학식 I a의 TOR 키나제 억제자는 R²가 치환되거나 비치환된 시클로알킬, 또는 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴알킬인 것들이다.
- [0154] 다른 구현예에서 화학식 I a의 TOR 키나제 억제자는 R²가 치환되거나 비치환된 아릴, 예를 들어 치환되거나 비치환된 페닐인 것들이다.
- [0155] 다른 구현예에서 화학식 I a의 TOR 키나제 억제자는 R²가 H인 것들이다.
- [0156] 다른 구현예에서 화학식 I a의 TOR 키나제 억제자는 Y가 CH인 것들이다.
- [0157] 다른 구현예에서 화학식 I a의 TOR 키나제 억제자는 L이 직접 결합인 것들이다.
- [0158] 다른 구현예에서 화학식 I a의 TOR 키나제 억제자는 R¹이 치환되거나 비치환된 아릴이고 R²가 비치환된 C₁₋₈알킬인 것들이다.
- [0159] 다른 구현예에서 화학식 I a의 TOR 키나제 억제자는 R¹이 치환되거나 비치환된 아릴이고, R²가 알콕시, 아미노, 히드록시, 시클로알킬 및 헤테로시클릴알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 C₁₋₈알킬인 것들이다.
- [0160] 다른 구현예에서 화학식 I a의 TOR 키나제 억제자는 R¹이 치환되거나 비치환된 아릴이고, R²가 치환되거나 비치환된 시클로알킬, 또는 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴알킬인 것들이다.
- [0161] 다른 구현예에서 화학식 I a의 TOR 키나제 억제자는 Y가 CH이고, L이 직접 결합이고, R¹이 치환되거나 비치환된 아릴, 또는 치환되거나 비치환된 헤테로아릴이고, R²가 치환되거나 비치환된 아릴, 또는 치환되거나 비치환된 헤테로아릴로 치환된 C₁₋₈알킬인 화합물을 포함하지 않는다.
- [0162] 한 구현예에서 TOR 키나제 억제자는 하기 화학식 I b를 갖는 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염, 포집 화합물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체 및 전구약물을 포함한다:
- [0163] [화학식 I b]
-
- [0164]
- [0165] 상기 식에서,
- [0166] L은 직접 결합, NH 또는 O이고;
- [0167] R¹은 H, 치환되거나 비치환된 C₁₋₈알킬, 치환되거나 비치환된 C₂₋₈알케닐, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 시클로알킬, 또는 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴알킬이고;
- [0168] R²는 H, 치환되거나 비치환된 C₁₋₈알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 시클로알킬, 또는 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴알킬이다.
- [0169] 한 구현예에서 화학식 I b의 TOR 키나제 억제자는 R¹이 치환된 아릴, 예를 들어 치환된 페닐인 것들이다.

[0170] 다른 구현예에서 화학식 I b의 TOR 키나제 억제자는 R^1 이 치환되거나 비치환된 아릴, 예를 들어 치환되거나 비치환된 페닐, 또는 치환되거나 비치환된 나프틸인 것들이다.

[0171] 다른 구현예에서 화학식 I b의 TOR 키나제 억제자는 R^1 이 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 예를 들어 치환되거나 비치환된 퀴놀린, 치환되거나 비치환된 피리딘, 치환되거나 비치환된 피리미딘, 치환되거나 비치환된 인돌, 또는 치환되거나 비치환된 티오펜인 것들이다.

[0172] 다른 구현예에서 화학식 I b의 TOR 키나제 억제자는 R^1 이 H인 것들이다.

[0173] 다른 구현예에서 화학식 I b의 TOR 키나제 억제자는 R^2 가 치환된 C_{1-8} 알킬인 것들이다.

[0174] 다른 구현예에서 화학식 I b의 TOR 키나제 억제자는 R^2 가 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 시클로알킬, 또는 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴알킬로 치환된 메틸 또는 에틸인 것들이다.

[0175] 다른 구현예에서 화학식 I b의 TOR 키나제 억제자는 R^2 가 치환되거나 비치환된 시클로알킬, 또는 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴알킬인 것들이다.

[0176] 다른 구현예에서 R^2 가 치환되거나 비치환된 아릴, 예를 들어 치환되거나 비치환된 페닐인 것들이다.

[0177] 다른 구현예에서 화학식 I b의 TOR 키나제 억제자는 R^2 가 H인 것들이다.

[0178] 다른 구현예에서 화학식 I b의 TOR 키나제 억제자는 L이 직접 결합인 것들이다.

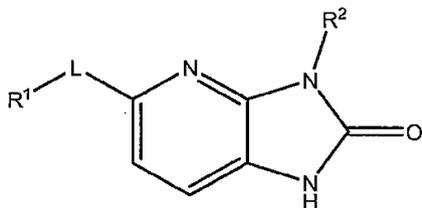
[0179] 다른 구현예에서 화학식 I b의 TOR 키나제 억제자는 R^1 이 치환되거나 비치환된 아릴이고, R^2 가 비치환된 C_{1-8} 알킬인 것들이다.

[0180] 다른 구현예에서 화학식 I b의 TOR 키나제 억제자는 R^1 이 치환되거나 비치환된 아릴이고, R^2 가 알콕시, 아미노, 히드록시, 시클로알킬 및 헤테로시클릴알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 C_{1-8} 알킬인 것들이다.

[0181] 다른 구현예에서 화학식 I b의 TOR 키나제 억제자는 R^1 이 치환되거나 비치환된 아릴이고, R^2 가 치환되거나 비치환된 시클로알킬, 또는 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴알킬인 것들이다.

[0182] 한 구현예에서 TOR 키나제 억제자는 하기 화학식 Ic를 갖는 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염, 포접 화합물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체 및 전구약물을 포함한다:

[0183] [화학식 Ic]



[0184]

[0185] 상기 식에서,

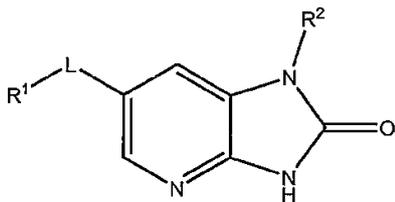
[0186] L은 직접 결합, NH 또는 O이고;

[0187] R^1 은 H, 치환되거나 비치환된 C_{1-8} 알킬, 치환되거나 비치환된 C_{2-8} 알케닐, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 시클로알킬, 또는 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴알킬이고;

[0188] R^2 는 H, 치환되거나 비치환된 C_{1-8} 알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 시클로알킬, 또는 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴알킬이다.

- [0189] 한 구현예에서 화학식 Ic의 TOR 키나제 억제자는 R^1 이 치환된 아릴, 예를 들어 치환된 페닐인 것들이다.
- [0190] 다른 구현예에서 화학식 Ic의 TOR 키나제 억제자는 R^1 이 치환되거나 비치환된 아릴, 예를 들어 치환되거나 비치환된 페닐, 또는 치환되거나 비치환된 나프틸인 것들이다.
- [0191] 다른 구현예에서 화학식 Ic의 TOR 키나제 억제자는 R^1 이 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 예를 들어 치환되거나 비치환된 퀴놀린, 치환되거나 비치환된 피리딘, 치환되거나 비치환된 피리미딘, 치환되거나 비치환된 인돌, 또는 치환되거나 비치환된 티오펜인 것들이다.
- [0192] 다른 구현예에서 화학식 Ic의 TOR 키나제 억제자는 R^1 이 H인 것들이다.
- [0193] 다른 구현예에서 화학식 Ic의 TOR 키나제 억제자는 R^2 가 치환된 C_{1-8} 알킬인 것들이다.
- [0194] 다른 구현예에서 화학식 Ic의 TOR 키나제 억제자는 R^2 가 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 시클로알킬, 또는 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴알킬로 치환된 메틸 또는 에틸인 것들이다.
- [0195] 다른 구현예에서 화학식 Ic의 TOR 키나제 억제자는 R^2 가 치환되거나 비치환된 시클로알킬, 또는 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴알킬인 것들이다.
- [0196] 다른 구현예에서 화학식 Ic의 TOR 키나제 억제자는 R^2 가 치환되거나 비치환된 아릴, 예를 들어 치환되거나 비치환된 페닐인 것들이다.
- [0197] 다른 구현예에서 화학식 Ic의 TOR 키나제 억제자는 R^2 가 H인 것들이다.
- [0198] 다른 구현예에서 화학식 Ic의 TOR 키나제 억제자는 L이 직접 결합인 것들이다.
- [0199] 다른 구현예에서 화학식 Ic의 TOR 키나제 억제자는 R^1 이 치환되거나 비치환된 아릴이고, R^2 가 비치환된 C_{1-8} 알킬인 것들이다.
- [0200] 다른 구현예에서 화학식 Ic의 TOR 키나제 억제자는 R^1 이 치환되거나 비치환된 아릴이고, R^2 가 알콕시, 아미노, 히드록시, 시클로알킬 및 헤테로시클릴알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 C_{1-8} 알킬인 것들이다.
- [0201] 다른 구현예에서 화학식 Ic의 TOR 키나제 억제자는 R^1 이 치환되거나 비치환된 아릴이고, R^2 가 치환되거나 비치환된 시클로알킬, 또는 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴알킬인 것들이다.
- [0202] 한 구현예에서 TOR 키나제 억제자는 하기 화학식 Id를 갖는 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염, 포접 화합물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체 및 전구약물을 포함한다:

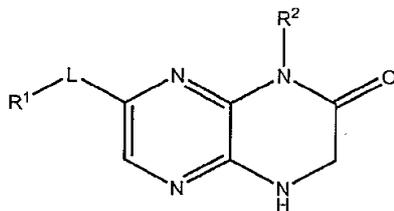
[0203] [화학식 Id]



- [0204] 상기 식에서,
- [0205] L이 직접 결합, NH 또는 O이고;
- [0206] R^1 이 H, 치환되거나 비치환된 C_{1-8} 알킬, 치환되거나 비치환된 C_{2-8} 알케닐, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 시클로알킬, 또는 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴알킬이고;

- [0208] R^2 가 H, 치환되거나 비치환된 C_{1-8} 알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 시클로알킬, 또는 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴알킬이다.
- [0209] 한 구현예에서 화학식 Id의 TOR 키나제 억제자는 R^1 이 치환된 아릴, 예를 들어 치환된 페닐인 것들이다.
- [0210] 다른 구현예에서 화학식 Id의 TOR 키나제 억제자는 R^1 이 치환되거나 비치환된 아릴, 예를 들어 치환되거나 비치환된 페닐, 또는 치환되거나 비치환된 나프틸인 것들이다.
- [0211] 다른 구현예에서 화학식 Id의 TOR 키나제 억제자는 R^1 이 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 예를 들어 치환되거나 비치환된 퀴놀린, 치환되거나 비치환된 피리딘, 치환되거나 비치환된 피리미딘, 치환되거나 비치환된 인돌, 또는 치환되거나 비치환된 티오펜인 것들이다.
- [0212] 다른 구현예에서 화학식 Id의 TOR 키나제 억제자는 R^1 이 H인 것들이다.
- [0213] 다른 구현예에서 화학식 Id의 TOR 키나제 억제자는 R^2 가 치환된 C_{1-8} 알킬인 것들이다.
- [0214] 다른 구현예에서 화학식 Id의 TOR 키나제 억제자는 R^2 가 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 시클로알킬, 또는 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴알킬로 치환된 메틸 또는 에틸인 것들이다.
- [0215] 다른 구현예에서 화학식 Id의 TOR 키나제 억제자는 R^2 가 치환되거나 비치환된 시클로알킬, 또는 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴알킬인 것들이다.
- [0216] 다른 구현예에서 화학식 Id의 TOR 키나제 억제자는 R^2 가 치환되거나 비치환된 아릴, 예를 들어 치환되거나 비치환된 페닐인 것들이다.
- [0217] 다른 구현예에서 화학식 Id의 헤테로아릴 화합물은 R^2 가 H인 것들이다.
- [0218] 다른 구현예에서 화학식 Id의 TOR 키나제 억제자는 L이 직접 결합인 것들이다.
- [0219] 다른 구현예에서 화학식 Id의 TOR 키나제 억제자는 R^1 이 치환되거나 비치환된 아릴이고, R^2 가 비치환된 C_{1-8} 알킬인 것들이다.
- [0220] 다른 구현예에서 화학식 Id의 TOR 키나제 억제자는 R^1 이 치환되거나 비치환된 아릴이고, R^2 가 알콕시, 아미노, 히드록시, 시클로알킬 및 헤테로시클릴알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 C_{1-8} 알킬인 것들이다.
- [0221] 다른 구현예에서 화학식 Id의 TOR 키나제 억제자는 R^1 이 치환되거나 비치환된 아릴이고, R^2 가 치환되거나 비치환된 시클로알킬, 또는 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴알킬인 것들이다.
- [0222] 한 구현예에서 TOR 키나제 억제자는 하기 화학식 Ie를 갖는 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염, 포접 화합물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체 및 전구약물을 포함한다:

[0223] [화학식 Ie]



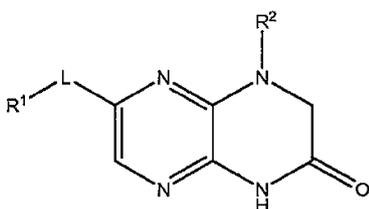
[0224]

[0225] 상기 식에서,

[0226] L은 직접 결합, NH 또는 O이고;

- [0227] R^1 은 H, 치환되거나 비치환된 C_{1-8} 알킬, 치환되거나 비치환된 C_{2-8} 알케닐, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 시클로알킬, 또는 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴알킬이고;
- [0228] R^2 는 H, 치환되거나 비치환된 C_{1-8} 알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 시클로알킬, 또는 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴알킬이다.
- [0229] 한 구현예에서 화학식 Ie의 TOR 키나제 억제자는 R^1 이 치환된 아릴, 예를 들어 치환된 페닐인 것들이다.
- [0230] 다른 구현예에서 화학식 Ie의 TOR 키나제 억제자는 R^1 이 치환되거나 비치환된 아릴, 예를 들어 치환되거나 비치환된 페닐, 또는 치환되거나 비치환된 나프틸인 것들이다.
- [0231] 다른 구현예에서 화학식 Ie의 TOR 키나제 억제자는 R^1 이 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 예를 들어 치환되거나 비치환된 퀴놀린, 치환되거나 비치환된 피리딘, 치환되거나 비치환된 피리미딘, 치환되거나 비치환된 인돌, 또는 치환되거나 비치환된 티오펜인 것들이다.
- [0232] 다른 구현예에서 화학식 Ie의 TOR 키나제 억제자는 R^1 이 H인 것들이다.
- [0233] 다른 구현예에서 화학식 Ie의 TOR 키나제 억제자는 R^2 가 치환된 C_{1-8} 알킬인 것들이다.
- [0234] 다른 구현예에서 화학식 Ie의 TOR 키나제 억제자는 R^2 가 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 시클로알킬, 또는 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴알킬로 치환된 메틸 또는 에틸이다.
- [0235] 다른 구현예에서 화학식 Ie의 TOR 키나제 억제자는 R^2 가 치환되거나 비치환된 시클로알킬, 또는 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴알킬인 것들이다.
- [0236] 다른 구현예에서 화학식 Ie의 TOR 키나제 억제자는 R^2 가 치환되거나 비치환된 아릴, 예를 들어 치환되거나 비치환된 페닐인 것들이다.
- [0237] 다른 구현예에서 화학식 Ie의 TOR 키나제 억제자는 R^2 가 H인 것들이다.
- [0238] 다른 구현예에서 화학식 Ie의 TOR 키나제 억제자는 L이 직접 결합인 것들이다.
- [0239] 다른 구현예에서 화학식 Ie의 TOR 키나제 억제자는 R^1 이 치환되거나 비치환된 아릴이고, R^2 가 비치환된 C_{1-8} 알킬이다.
- [0240] 다른 구현예에서 화학식 Ie의 TOR 키나제 억제자는 R^1 이 치환되거나 비치환된 아릴이고, R^2 가 알콕시, 아미노, 히드록시, 시클로알킬 및 헤테로시클릴알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 C_{1-8} 알킬이다.
- [0241] 다른 구현예에서 화학식 Ie의 TOR 키나제 억제자는 R^1 이 치환되거나 비치환된 아릴이고, R^2 가 치환되거나 비치환된 시클로알킬, 또는 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴알킬인 것들이다.
- [0242] 한 구현예에서 TOR 키나제 억제자는 하기 화학식 If를 갖는 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염, 포접 화합물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체 및 전구약물을 포함한다:

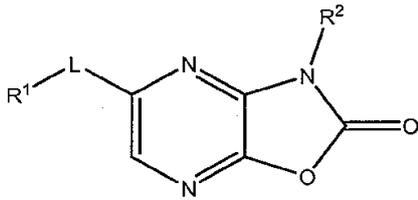
[0243] [화학식 If]



[0244]

- [0245] 상기 식에서,
- [0246] L은 직접 결합, NH 또는 O이고;
- [0247] R^1 은 H, 치환되거나 비치환된 C_{1-8} 알킬, 치환되거나 비치환된 C_{2-8} 알케닐, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 시클로알킬, 또는 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴알킬이고;
- [0248] R^2 는 H, 치환되거나 비치환된 C_{1-8} 알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 시클로알킬, 또는 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴알킬이다.
- [0249] 한 구현예에서 화학식 If의 TOR 키나제 억제자는 R^1 이 치환된 아릴, 예를 들어 치환된 페닐인 것들이다.
- [0250] 다른 구현예에서 화학식 If의 TOR 키나제 억제자는 R^1 이 치환되거나 비치환된 아릴, 예를 들어 치환되거나 비치환된 페닐, 또는 치환되거나 비치환된 나프틸인 것들이다.
- [0251] 다른 구현예에서 화학식 If의 TOR 키나제 억제자는 R^1 이 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 예를 들어 치환되거나 비치환된 퀴놀린, 치환되거나 비치환된 피리딘, 치환되거나 비치환된 피리미딘, 치환되거나 비치환된 인돌, 또는 치환되거나 비치환된 티오펜인 것들이다.
- [0252] 다른 구현예에서 화학식 If의 TOR 키나제 억제자는 R^1 이 H인 것들이다.
- [0253] 다른 구현예에서 화학식 If의 TOR 키나제 억제자는 R^2 가 치환된 C_{1-8} 알킬인 것들이다.
- [0254] 다른 구현예에서 화학식 If의 TOR 키나제 억제자는 R^2 가 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 시클로알킬, 또는 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴알킬로 치환된 메틸 또는 에틸인 것들이다.
- [0255] 다른 구현예에서 화학식 If의 TOR 키나제 억제자는 R^2 가 치환되거나 비치환된 시클로알킬, 또는 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴알킬인 것들이다.
- [0256] 다른 구현예에서 화학식 If의 TOR 키나제 억제자는 R^2 가 치환되거나 비치환된 아릴, 예를 들어 치환되거나 비치환된 페닐인 것들이다.
- [0257] 다른 구현예에서 화학식 If의 TOR 키나제 억제자는 R^2 가 H인 것들이다.
- [0258] 다른 구현예에서 화학식 If의 TOR 키나제 억제자는 L이 직접 결합인 것들이다.
- [0259] 다른 구현예에서 화학식 If의 TOR 키나제 억제자는 R^1 이 치환되거나 비치환된 아릴이고 R^2 가 비치환된 C_{1-8} 알킬인 것들이다.
- [0260] 다른 구현예에서 화학식 If의 TOR 키나제 억제자는 R^1 이 치환되거나 비치환된 아릴이고, R^2 가 알콕시, 아미노, 히드록시, 시클로알킬 및 헤테로시클릴알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 C_{1-8} 알킬이다.
- [0261] 다른 구현예에서 화학식 If의 TOR 키나제 억제자는 R^1 이 치환되거나 비치환된 아릴이고, R^2 가 치환되거나 비치환된 시클로알킬, 또는 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴알킬인 것들이다.
- [0262] 한 구현예에서 TOR 키나제 억제자는 하기 화학식 Ig를 갖는 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염, 포접 화합물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체 및 전구약물을 포함한다:

[0263] [화학식 Ig]



[0264]

[0265] 상기 식에서,

[0266] L은 직접 결합, NH 또는 O이고;

[0267] R¹은 H, 치환되거나 비치환된 C₁₋₈알킬, 치환되거나 비치환된 C₂₋₈알케닐, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 시클로알킬, 또는 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴알킬이고;

[0268] R²는 H, 치환되거나 비치환된 C₁₋₈알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 시클로알킬, 또는 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴알킬이다.

[0269] 한 구현예에서 화학식 Ig의 TOR 키나제 억제자는 R¹이 치환된 아릴, 예를 들어 치환된 페닐인 것들이다.

[0270] 다른 구현예에서 화학식 Ig의 TOR 키나제 억제자는 R¹이 치환되거나 비치환된 아릴, 예를 들어 치환되거나 비치환된 페닐, 또는 치환되거나 비치환된 나프틸인 것들이다.

[0271] 다른 구현예에서 화학식 Ig의 TOR 키나제 억제자는 R¹이 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 예를 들어 치환되거나 비치환된 퀴놀린, 치환되거나 비치환된 피리딘, 치환되거나 비치환된 피리미딘, 치환되거나 비치환된 인돌, 또는 치환되거나 비치환된 티오펜인 것들이다.

[0272] 다른 구현예에서 화학식 Ig의 TOR 키나제 억제자는 R¹이 H인 것들이다.

[0273] 다른 구현예에서 화학식 Ig의 TOR 키나제 억제자는 R²가 치환된 C₁₋₈알킬인 것들이다.

[0274] 다른 구현예에서 화학식 Ig의 TOR 키나제 억제자는 R²가 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 시클로알킬, 또는 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴알킬로 치환된 메틸 또는 에틸인 것들이다.

[0275] 다른 구현예에서 화학식 Ig의 TOR 키나제 억제자는 R²가 치환되거나 비치환된 시클로알킬, 또는 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴알킬인 것들이다.

[0276] 다른 구현예에서 화학식 Ig의 TOR 키나제 억제자는 R²가 치환되거나 비치환된 아릴, 예를 들어 치환되거나 비치환된 페닐인 것들이다.

[0277] 다른 구현예에서 화학식 Ig의 TOR 키나제 억제자는 R²가 H인 것들이다.

[0278] 다른 구현예에서 화학식 Ig의 TOR 키나제 억제자는 L이 직접 결합인 것들이다.

[0279] 다른 구현예에서 화학식 Ig의 TOR 키나제 억제자는 R¹이 치환되거나 비치환된 아릴이고, R²가 비치환된 C₁₋₈알킬인 것들이다.

[0280] 다른 구현예에서 화학식 Ig의 TOR 키나제 억제자는 R¹이 치환되거나 비치환된 아릴이고, R²가 알콕시, 아미노, 히드록시, 시클로알킬 및 헤테로시클릴알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 C₁₋₈알킬인 것들이다.

[0281] 다른 구현예에서 화학식 Ig의 TOR 키나제 억제자는 R¹이 치환되거나 비치환된 아릴이고, R²가 치환되거나 비치환된 시클로알킬, 또는 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴알킬인 것들이다.

- [0282] TOR 키나제 억제자 화학식 I의 대표적인 TOR 키나제 억제자는 하기 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염, 포접 화합물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체 및 전구약물을 포함한다:
- [0283] (S)-1-(1-히드록시-3-메틸부탄-2-일)-6-페닐-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0284] 1-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)-6-(3,4,5-트리메톡시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0285] (R)-6-(나프탈렌-1-일)-1-(1-페닐에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0286] 1-(3-메톡시벤질)-6-(4-(메틸설포닐)페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0287] (S)-1-(1-페닐에틸)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0288] 6-(4-히드록시페닐)-1-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0289] (S)-6-(나프탈렌-1-일)-1-(1-페닐에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0290] (S)-1-(1-히드록시-3-메틸부탄-2-일)-6-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0291] (R)-1-(1-히드록시-3-메틸부탄-2-일)-6-페닐-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0292] (R)-1-(1-페닐에틸)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0293] (S)-1-(1-히드록시-3-메틸부탄-2-일)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0294] (R)-1-(1-히드록시-3-메틸부탄-2-일)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0295] (R)-1-(1-히드록시-3-메틸부탄-2-일)-6-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0296] 1-벤질-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0297] 1-(4-메톡시벤질)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0298] (R)-1-(1-페닐에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0299] (S)-1-(1-페닐에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0300] 1-이소프로필-6-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0301] 1-시클로헥실-6-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0302] 5-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0303] 1-이소부틸-6-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0304] 1-(2-히드록시에틸)-6-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0305] 6-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0306] (R)-1-(1-페닐에틸)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온;
- [0307] (S)-1-(1-페닐에틸)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온;
- [0308] 3-(1-페닐에틸)-5-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2(3H)-온;
- [0309] (R)-3-(1-페닐에틸)-5-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2(3H)-온;
- [0310] (R)-6-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-1-(3-메틸부탄-2-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0311] (S)-6-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-1-(테트라히드로푸란-3-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0312] (S)-6-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-1-(3-메틸부탄-2-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0313] 1-시클로헥틸-6-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0314] (R)-6-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-1-(테트라히드로푸란-3-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0315] 1-(시클로프로필메틸)-6-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0316] 1-(시클로헥틸메틸)-6-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;

- [0317] 1-(시클로헥실메틸)-6-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0318] 6-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-1-네오펜틸-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0319] 1-이소프로필-6-(3-이소프로필페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0320] 1-이소프로필-6-(2-메톡시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0321] (S)-3-(1-히드록시-3-메틸부탄-2-일)-5-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2(3H)-온;
- [0322] (R)-1-(2-히드록시-1-페닐에틸)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0323] (S)-1-(2-히드록시-1-페닐에틸)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0324] 1-(1-페닐에틸)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0325] 1-벤즈히드릴-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0326] (S)-1-(1-페닐프로필)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0327] (R)-1-(1-페닐프로필)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0328] 6-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-1-(테트라히드로-2H-피란-3-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0329] 1-(3-메톡시벤질)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0330] (R)-1-메틸-3-(1-페닐에틸)-5-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0331] (S)-1-메틸-3-(1-페닐에틸)-5-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0332] 1-(시클로헥실메틸)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0333] 1-(1-(2-플루오로페닐)에틸)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0334] 1-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0335] 1-시클로헥틸-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0336] 1-(1-(3-플루오로페닐)에틸)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0337] 1-(1-(3-메톡시페닐)에틸)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0338] 1-(1-(4-메톡시페닐)에틸)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0339] 6-(퀴놀린-5-일)-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0340] 6-(퀴놀린-5-일)-1-(테트라히드로-2H-피란-3-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0341] 1-((1s, 4s)-4-히드록시시클로헥실)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0342] 1-((1r, 4r)-4-히드록시시클로헥실)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0343] 6-(이소퀴놀린-5-일)-1-(1-페닐에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0344] (R)-1-(1-페닐에틸)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2(3H)-온;
- [0345] 1-(1-페닐에틸)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2(3H)-온;
- [0346] 1-이소프로필-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0347] 1-(1-(4-클로로페닐)에틸)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0348] 1-(1-(4-(메틸설포닐)페닐)에틸)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0349] 1-(1-(피리딘-4-일)에틸)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0350] 5-메틸-1-((S)-1-페닐에틸)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0351] 5-메틸-1-((R)-1-페닐에틸)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0352] 1-(1-페닐에틸)-6-(퀴놀린-4-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;

- [0353] 6-(3-플루오로페닐)-1-(1-페닐에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0354] 6-(2-플루오로페닐)-1-(1-페닐에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0355] 1-(1-페닐에틸)-6-(퀴놀린-6-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0356] 1-(피페리딘-4-일메틸)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0357] 1-(1-(피리딘-2-일)에틸)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0358] 1-(1-(피리딘-3-일)에틸)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0359] 1-((1s,4s)-4-(히드록시메틸)시클로헥실)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0360] N-(4-(2-옥소-3-(1-페닐에틸)-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-일)페닐)메탄설폰아미드;
- [0361] 6-(3-(메틸설폰닐)페닐)-1-(1-페닐에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0362] 6-(3-아미노페닐)-1-(1-페닐에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0363] 6-(3-(디메틸아미노)페닐)-1-(1-페닐에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0364] 1-페닐-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0365] 1-(1-페닐에틸)-6-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0366] N-(3-(2-옥소-3-(1-페닐에틸)-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-일)페닐)메탄설폰아미드;
- [0367] 6-(4-(메틸설폰닐)페닐)-1-(1-페닐에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0368] 3-(1-페닐에틸)-5-(퀴놀린-5-일)옥사졸로[5,4-b]피라진-2(3H)-온;
- [0369] 1-(시클로헥센메틸)-6-(4-히드록시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0370] 6-(4-히드록시페닐)-1-이소프로필-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0371] 6-(4-히드록시페닐)-1-이소부틸-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0372] 6-(4-히드록시페닐)-1-((테트라히드로-2H-피란-3-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0373] 1-(시클로헥실메틸)-6-(4-히드록시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0374] 5-(3-히드록시페닐)-3-(2-메톡시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2(3H)-온;
- [0375] 4-(3-(3-메톡시벤질)-2-옥소-2,3-디히드로옥사졸로[5,4-b]피라진-5-일)-N-메틸벤즈아미드;
- [0376] 1-시클로헥센-6-(4-히드록시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0377] 1-시클로헥실-6-(4-히드록시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0378] 4-(3-(시클로헥실메틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-일)벤즈아미드;
- [0379] 메틸 4-(3-(시클로헥실메틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-일)벤조에이트;
- [0380] 1-(시클로헥실메틸)-6-(피리딘-4-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0381] 4-(3-(시클로헥실메틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-일)-N-메틸벤즈아미드;
- [0382] 1-(시클로헥실메틸)-6-(4-(히드록시메틸)페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0383] 1-(시클로헥실메틸)-6-(피리딘-3-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0384] 3-(시클로헥실메틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-일)벤조니트릴;
- [0385] 1-(시클로헥실메틸)-6-(1H-인돌-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0386] 4-(3-(시클로헥실메틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-일)-N-이소프로필벤즈아미드;
- [0387] 1-(2-히드록시에틸)-6-(4-히드록시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0388] 1-(시클로헥실메틸)-6-(1H-인돌-6-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;

- [0389] 3-(3-(시클로헥실메틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-일)벤즈아미드;
- [0390] 6-(4-(아미노메틸)페닐)-1-(시클로헥실메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0391] 6-(4-히드록시페닐)-1-((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0392] 4-(3-(시클로헥실메틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-일)벤조니트릴;
- [0393] 1-((1s,4s)-4-히드록시시클로헥실)-6-(4-히드록시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0394] 1-(시클로헥실메틸)-6-(피리딘-2-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0395] 4-(3-(시클로헥실메틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-일)-N-에틸벤즈아미드;
- [0396] 1-(시클로헥실메틸)-6-(4-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0397] 1-(시클로헥실메틸)-6-(4-히드록시-2-메틸페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0398] 4-(3-(시클로헥실메틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-일)벤조산;
- [0399] 6-(4-히드록시페닐)-1-(2-메톡시에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0400] 6-(4-히드록시페닐)-1-(3-메톡시프로필)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0401] 6-(4-히드록시페닐)-4-(3-메톡시벤질)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0402] 6-(4-히드록시페닐)-1-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0403] 6-(4-히드록시페닐)-1-페네틸-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0404] 1-((1r,4r)-4-히드록시시클로헥실)-6-(4-히드록시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0405] 6-(4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(시클로헥실메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0406] 1-(시클로헥실메틸)-6-페닐-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0407] 1-(시클로헥실메틸)-6-(1H-피라졸-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0408] 1-(시클로헥실메틸)-6-(1H-피라졸-4-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0409] 1-(시클로헥실메틸)-6-(1-옥소이소인돌린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0410] 6-(3-(1H-테트라졸-5-일)페닐)-1-(시클로헥실메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0411] 1-(시클로헥실메틸)-6-(2-옥소인돌린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0412] 1-(시클로헥실메틸)-6-(1H-인다졸-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0413] 1-(시클로헥실메틸)-6-(6-메톡시피리딘-3-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0414] 6-(4-히드록시페닐)-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0415] 6-(4-히드록시페닐)-1-(피페리딘-4-일메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0416] 1-(((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)메틸)-6-(4-히드록시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0417] 1-(시클로헥실메틸)-6-(6-히드록시피리딘-3-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0418] 1-(시클로헥실메틸)-6-(2-메톡시피리딘-4-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0419] 4-(3-((1r,4r)-4-히드록시시클로헥실)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-일)벤즈아미드;
- [0420] 2-(4-(3-(시클로헥실메틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-일)페닐)아세트산;
- [0421] 2-(4-(3-(시클로헥실메틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-일)페닐)아세트아미드;
- [0422] 1-(시클로헥실메틸)-6-(2-옥소인돌린-6-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0423] 4-(3-(시클로헥실메틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-일)-3-메틸 벤조산;
- [0424] N-메틸-4-(2-옥소-3-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-일)벤즈아

미드;

- [0425] 4-(2-옥소-3-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-일)벤즈아미드;
- [0426] 7-(4-히드록시페닐)-1-(3-메톡시벤질)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0427] 6-(4-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-1-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0428] 6-(1H-인돌-5-일)-1-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0429] 6-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0430] 6-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-1-(시클로헥실메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0431] 4-(2-옥소-3-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-일)벤즈아미드;
- [0432] 6-(3-(2H-1,2,3-트리아졸-4-일)페닐)-1-(시클로헥실메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0433] 6-(4-(1H-이미다졸-1-일)페닐)-1-(시클로헥실메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0434] 6-(4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-((1r,4r)-4-히드록시시클로헥실)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0435] 6-(4-(2H-테트라졸-5-일)페닐)-1-(시클로헥실메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0436] 1-(시클로헥실메틸)-6-(2-히드록시피리딘-4-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0437] 6-(4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0438] 6-(4-(1H-이미다졸-2-일)페닐)-1-(시클로헥실메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-6-(4-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐)-1-(시클로헥실메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0439] 6-(4-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-1-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0440] 1-(시클로헥실메틸)-6-(4-(5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0441] 6-(4-(1H-피라졸-3-일)페닐)-1-(시클로헥실메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0442] 6-(4-(1H-피라졸-4-일)페닐)-1-(시클로헥실메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0443] 6-(4-(5-(아미노메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(시클로헥실메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온
히드로클로라이드;
- [0444] 1-(시클로헥실메틸)-6-(4-(5-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0445] 6-(4-히드록시페닐)-1-((1r,4r)-4-메톡시시클로헥실)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0446] 6-(4-히드록시페닐)-1-((테트라히드로푸란-2-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0447] 6-(3-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(시클로헥실메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0448] 1-((1r,4r)-4-(히드록시메틸)시클로헥실)-6-(4-히드록시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0449] 6-(4-히드록시페닐)-1-((1s,4s)-4-메톡시시클로헥실)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0450] 6-(4-히드록시페닐)-1-((1r,4r)-4-(메톡시메틸)시클로헥실)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0451] 6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0452] 1-(((1r,4r)-4-히드록시시클로헥실)메틸)-6-(4-히드록시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0453] 6-(4-히드록시페닐)-1-((테트라히드로푸란-3-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0454] 1-(((1s,4s)-4-히드록시시클로헥실)메틸)-6-(4-히드록시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;

- [0455] 6-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-1-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온 히드로클로라이드;
- [0456] 6-(4-(5-(모르폴리노메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0457] 6-(4-히드록시페닐)-1-(3-(2-옥소피롤리딘-1-일)프로필)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0458] 6-(4-히드록시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온 히드로클로라이드;
- [0459] 1-(시클로헥실메틸)-6-(4-(옥사졸-5-일)페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0460] 6-(2-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-1-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온 히드로클로라이드;
- [0461] 6-(4-(5-(메톡시메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0462] 1-((1s,4s)-4-(히드록시메틸)시클로헥실)-6-(4-히드록시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0463] 6-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)-1-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0464] 6-(1H-피라졸-4-일)-1-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0465] 6-(2-아미노-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-1-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온 디히드로클로라이드;
- [0466] 6-(4-(5-(2-히드록시프로판-2-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0467] 6-(4-(5-이소프로필-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0468] 4-(2-메톡시-1-(2-모르폴리노에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-6-일)벤즈아미드 히드로클로라이드;
- [0469] 4-(1-((1s,4s)-4-히드록시시클로헥실)-2-메톡시-1H-이미다조[4,5-b]피라진-6-일)벤즈아미드;
- [0470] 6-(4-히드록시페닐)-1-((1s,4s)-4-(메톡시메틸)시클로헥실)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0471] 6-(3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-1-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0472] 1-(2-(2,2-디메틸테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-6-(4-히드록시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0473] 6-(4-(1H-피라졸-1-일)페닐)-1-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0474] 6-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0475] 6-(4-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)페닐)-1-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0476] 6-(4-(1H-이미다졸-2-일)페닐)-1-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온 히드로클로라이드;
- [0477] 6-(4-(5-(히드록시메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0478] 6-(4-(1H-이미다졸-5-일)페닐)-1-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온 히드로클로라이드;
- [0479] 6-(4-히드록시페닐)-1-((5-옥소피롤리딘-2-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0480] 6-(4-(4,5-디메틸-1H-이미다졸-2-일)페닐)-1-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0481] 6-(4-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)페닐)-1-(((1s,4s)-4-메톡시시클로헥실)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-

2(3H)-온;

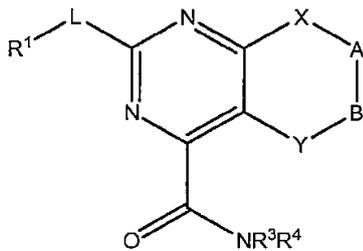
- [0482] 6-(4-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)페닐)-1-(((1r,4r)-4-메톡시시클로헥실)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0483] 6-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0484] 6-(4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(2-(2-옥소피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0485] 6-(4-(5-((디메틸아미노)메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0486] 6-(4-히드록시페닐)-1-(피롤리딘-2-일메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온 히드로클로라이드;
- [0487] 6-(2-아미노벤즈이미다졸-5-일)-1-(시클로헥실메틸)-4-이미다졸리노[4,5-b]피라진-2-온 디히드로클로라이드;
- [0488] 6-(2-(디메틸아미노)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-1-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0489] 6-(4-히드록시페닐)-1-(피페리딘-3-일메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0490] 6-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(2-(피페리딘-1-일)에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온 히드로클로라이드;
- [0491] 1-(시클로헥실메틸)-6-(2-(메틸아미노)피리미딘-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0492] 6-(3-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0493] 1-(시클로헥실메틸)-6-(2-(2-메톡시에틸아미노)피리미딘-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0494] 6-(4-(5-((메틸아미노)메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0495] 6-(4-(5-옥소피롤리딘-2-일)페닐)-1-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0496] 6-(4-(5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0497] 6-(4-(1H-이미다졸-2-일)페닐)-1-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0498] 6-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(2-메틸-2-모르폴리노프로필)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0499] 6-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(1-모르폴리노프로판-2-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0500] 6-(4-(피롤리딘-2-일)페닐)-1-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0501] 6-(4-(5-(아미노메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0502] 6-(5-(히드록시메틸)티오펜-2-일)-1-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0503] (1r,4r)-4-(6-(4-히드록시페닐)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-b]피라진-1-일)시클로-헥산카르복사미드;
- [0504] (1s,4s)-4-(6-(4-히드록시페닐)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-b]피라진-1-일)시클로-헥산카르복사미드;
- [0505] 6-(4-(5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0506] 6-(4-(5-옥소피롤리딘-3-일)페닐)-1-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0507] 6-(4-(피롤리딘-3-일)페닐)-1-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0508] 6-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-1-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;

- [0509] 6-(3-(히드록시메틸)티오펜-2-일)-1-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0510] 6-(5-(2-히드록시에틸)티오펜-2-일)-1-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0511] 1-(시클로헥실메틸)-6-(피리미딘-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0512] 6-(6-플루오로피리딘-3-일)-1-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0513] 6-(6-아미노피리딘-3-일)-1-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0514] 6-(4-(5-메틸-1H-이미다졸-2-일)페닐)-1-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0515] 6-(4-(5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(2-(2-옥소피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0516] 6-(6-(메틸아미노)피리딘-3-일)-1-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0517] 6-(2-아미노피리미딘-5-일)-1-(시클로헥실메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0518] 6-(4-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-1-(((1r,4r)-4-메톡시시클로헥실)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0519] 6-(4-히드록시페닐)-1-((1-메틸피페리딘-3-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0520] 6-(2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0521] 1-(시클로헥실메틸)-6-(6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0522] 6-(4-(히드록시메틸)티오펜-2-일)-1-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0523] 6-(1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-1-(((1r,4r)-4-메톡시시클로헥실)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0524] 6-(4-(4,5-디메틸-1H-이미다졸-2-일)페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0525] 6-(6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0526] 6-(6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0527] 6-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(2-모르폴리노-2-옥소에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0528] 6-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-3-(시클로헥실메틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0529] 6-(4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2(3H)-온;
- [0530] (R)-6-(4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(1-페닐에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0531] (S)-6-(4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(1-페닐에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0532] (1r,4r)-4-(6-(4-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-b]피라진-1-일)시클로헥산카르복사미드;
- [0533] 6-(3-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0534] 6-(4-(1H-이미다졸-2-일)페닐)-1-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0535] 6-(4-(5-(아미노메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0536] 6-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-1-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;

- [0537] 6-(2-아미노피리미딘-5-일)-1-(시클로헥실메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0538] 6-(4-히드록시페닐)-1-((1-메틸피페리딘-2-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온 히드로클로라이드;
- [0539] 6-(3-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0540] 1-(시클로헥실메틸)-6-(6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0541] 6-(6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0542] 6-(6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0543] 6-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(2-모르폴리노-2-옥소에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0544] (R)-6-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-3-(시클로헥실메틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0545] (R)-6-(4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(1-페닐에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0546] (S)-6-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(1-페닐에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0547] (1r, 4r)-4-(6-(4-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-b]피라진-1-일)시클로헥산카르복사미드; 및
- [0548] 6-(4-(5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온.

[0549] 한 구현예에서 TOR 키나제 억제자는 하기 화학식 II를 갖는 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염, 포집 화합물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체 및 전구약물을 포함한다:

[0550] [화학식 II]



- [0551]
- [0552] 상기 식에서,
- [0553] R¹은 치환되거나 비치환된 C₁₋₈알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 시클로알킬, 또는 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴알킬이고;
- [0554] 함께 취해진 -X-A-B-Y-는 -N(R²)CH₂C(O)NH-, -N(R²)C(O)CH₂NH-, -N(R²)C(O)NH-, -N(R²)C=N- 또는 -C(R²)=CHNH-를 형성하고;
- [0555] L은 직접 결합, NH 또는 O이고;
- [0556] R²는 치환되거나 비치환된 C₁₋₈알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 시클로알킬, 또는 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴알킬이고;
- [0557] R³ 및 R⁴는 독립적으로 H 또는 C₁₋₈알킬이다.
- [0558] 한 구현예에서 화학식 II의 TOR 키나제 억제자는 함께 취해진 -X-A-B-Y-가 -N(R²)CH₂C(O)NH-를 형성하는 것들이다.

- [0559] 다른 구현예에서 화학식 II의 TOR 키나제 억제자는 함께 취해진 -X-A-B-Y-가 $-N(R^2)C(O)CH_2NH-$ 를 형성하는 것들이다.
- [0560] 다른 구현예에서 화학식 II의 TOR 키나제 억제자는 함께 취해진 -X-A-B-Y-가 $-N(R^2)C(O)NH-$ 를 형성하는 것들이다.
- [0561] 다른 구현예에서 화학식 II의 TOR 키나제 억제자는 함께 취해진 -X-A-B-Y-가 $-N(R^2)C=N-$ 를 형성하는 것들이다.
- [0562] 다른 구현예에서 화학식 II의 TOR 키나제 억제자는 함께 취해진 -X-A-B-Y-가 $-C(R^2)=CHNH-$ 를 형성하는 것들이다.
- [0563] 다른 구현예에서 화학식 II의 TOR 키나제 억제자는 L이 직접 결합인 것들이다.
- [0564] 다른 구현예에서 화학식 II의 TOR 키나제 억제자는 R^1 이 치환된 아릴, 예를 들어 치환된 페닐인 것들이다.
- [0565] 다른 구현예에서 화학식 II의 TOR 키나제 억제자는 R^1 이 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 예를 들어 치환되거나 비치환된 피리딘, 치환되거나 비치환된 인돌, 또는 치환되거나 비치환된 퀴놀린인 것들이다.
- [0566] 다른 구현예에서 화학식 II의 TOR 키나제 억제자는 R^1 이 치환되거나 비치환된 시클로알킬, 예를 들어 치환되거나 비치환된 시클로펜틸인 것들이다.
- [0567] 다른 구현예에서 화학식 II의 TOR 키나제 억제자는 함께 취해진 -X-A-B-Y-가 $-N(R^2)C(O)NH-$ 를 형성하는 것들이고, R^1 이 치환된 아릴, 예를 들어 페닐인 것들이다.
- [0568] 다른 구현예에서 화학식 II의 TOR 키나제 억제자는 함께 취해진 -X-A-B-Y-가 $-N(R^2)C(O)NH-$ 를 형성하고, R^1 이 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 예를 들어 치환되거나 비치환된 피리딘, 치환되거나 비치환된 인돌, 또는 치환되거나 비치환된 퀴놀린인 것들이다.
- [0569] 다른 구현예에서 화학식 II의 TOR 키나제 억제자는 함께 취해진 -X-A-B-Y-가 $-N(R^2)C(O)NH-$ 를 형성하고, R^1 이 치환되거나 비치환된 시클로알킬, 예를 들어 치환되거나 비치환된 시클로펜틸인 것들이다.
- [0570] 다른 구현예에서 화학식 II의 TOR 키나제 억제자는 R^2 가 치환된 C_{1-8} 알킬, 예를 들어 $-CH_2C_6H_5$ 인 것들이다.
- [0571] 다른 구현예에서 화학식 II의 TOR 키나제 억제자는 R^2 가 비치환된 C_{1-8} 알킬, 예를 들어 비치환된 메틸인 것들이다.
- [0572] 다른 구현예에서 화학식 II의 TOR 키나제 억제자는 R^2 가 치환되거나 비치환된 아릴, 예를 들어 치환되거나 비치환된 페닐인 것들이다.
- [0573] 다른 구현예에서 화학식 II의 TOR 키나제 억제자는 R^2 가 치환된 아릴, 예를 들어 할로, 할로알킬 또는 알콕시 치환된 페닐인 것들이다.
- [0574] 다른 구현예에서 화학식 II의 TOR 키나제 억제자는 R^2 가 치환되거나 비치환된 시클로알킬, 예를 들어 치환되거나 비치환된 시클로헥실, 또는 치환되거나 비치환된 시클로헵틸인 것들이다.
- [0575] 다른 구현예에서 화학식 II의 TOR 키나제 억제자는 R^2 가 치환된 헤테로시클릴알킬, 예를 들어 치환된 피페리딘인 것들이다.
- [0576] 다른 구현예에서 화학식 II의 TOR 키나제 억제자는 R^3 및 R^4 가 H인 것들이다.
- [0577] 다른 구현예에서 화학식 II의 TOR 키나제 억제자는 함께 취해진 -X-A-B-Y-가 $-N(R^2)C(O)NH-$ 를 형성하고, R^2 가 비치환된 아릴, 예를 들어 비치환된 페닐인 것들이다.
- [0578] 다른 구현예에서 화학식 II의 TOR 키나제 억제자는 함께 취해진 -X-A-B-Y-가 $-N(R^2)C(O)NH-$ 를 형성하고, R^1 이

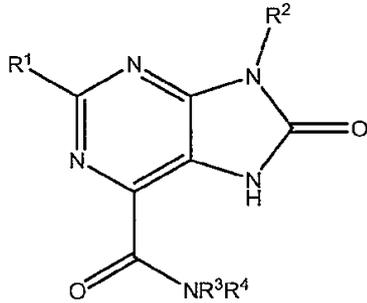
치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 예를 들어 치환되거나 비치환된 피리딘이고, R^2 가 치환되거나 비치환된 아릴, 예를 들어 치환되거나 비치환된 페닐인 것들이다.

- [0579] 다른 구현예에서 화학식 II의 TOR 키나제 억제자는 함께 취해진 -X-A-B-Y가 $-N(R^2)C(O)NH-$ 을 형성하고, R^1 이 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 예를 들어 치환되거나 비치환된 피리딘이고, R^2 가 치환되거나 비치환된 아릴, 예를 들어 치환되거나 비치환된 페닐이고, R^3 및 R^4 가 H인 것들이다.
- [0580] 다른 구현예에서 화학식 II의 TOR 키나제 억제자는 함께 취해진 -X-A-B-Y가 $-N(R^2)C(O)NH-$ 을 형성하고, L이 직접 결합하고, R^1 이 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 예를 들어 치환되거나 비치환된 피리딘이고, R^2 가 치환되거나 비치환된 아릴, 예를 들어 치환되거나 비치환된 페닐이고, R^3 및 R^4 가 H인 것들이다.
- [0581] 다른 구현예에서 화학식 II의 TOR 키나제 억제자는 함께 취해진 -X-A-B-Y가 $-N(R^2)C(O)NH-$ 이고, R^1 이 치환되거나 비치환된 아릴, 예를 들어 치환되거나 비치환된 페닐이고, R^2 가 치환되거나 비치환된 아릴, 예를 들어 치환되거나 비치환된 페닐인 것들이다.
- [0582] 다른 구현예에서 화학식 II의 TOR 키나제 억제자는 함께 취해진 -X-A-B-Y이 $-N(R^2)C(O)NH-$ 을 형성하고, R^1 이 치환되거나 비치환된 아릴, 예를 들어 치환되거나 비치환된 페닐이고, R^2 가 치환되거나 비치환된 아릴, 예를 들어 치환되거나 비치환된 페닐이고, R^3 및 R^4 가 H인 것들이다.
- [0583] 다른 구현예에서 화학식 II의 TOR 키나제 억제자는 함께 취해진 -X-A-B-Y가 $-N(R^2)C(O)NH-$ 을 형성하고, L이 직접 결합하고, R^1 이 치환되거나 비치환된 아릴, 예를 들어 치환되거나 비치환된 페닐이고, R^2 가 치환되거나 비치환된 아릴, 예를 들어 치환되거나 비치환된 페닐이고, R^3 및 R^4 가 H인 것들이다.
- [0584] 다른 구현예에서 화학식 II의 TOR 키나제 억제자는 함께 취해진 -X-A-B-Y가 $-N(R^2)C(O)NH-$ 을 형성하고, R^1 이 치환되거나 비치환된 헤테로아릴이고, L이 직접 결합하고 R^2 가 치환되거나 비치환된 C_{1-8} 알킬, 또는 치환되거나 비치환된 시클로알킬인 것들이다.
- [0585] 다른 구현예에서 화학식 II의 TOR 키나제 억제자는 함께 취해진 -X-A-B-Y가 $-N(R^2)C(O)NH-$ 를 형성하고, R^1 이 치환되거나 비치환된 아릴이고, L이 직접 결합하고, R^2 가 치환되거나 비치환된 C_{1-8} 알킬, 또는 치환되거나 비치환된 시클로알킬인 것들이다.
- [0586] 다른 구현예에서 화학식 II의 TOR 키나제 억제자는 8,9-디히드로-8-옥소-9-페닐-2-(3-피리디닐)-7H-푸린-6-카르복사미드, 8,9-디히드로-8-옥소-9-페닐-2-(3-피리디닐)-7H-푸린-6-카르복사미드, 8,9-디히드로-8-옥소-9-페닐-2-(3-피리디닐)-7H-푸린-6-카르복사미드, 2-(4-시아노페닐)-8-옥소-9-페닐-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드, 2-(4-니트로페닐)-8-옥소-9-페닐-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드, 9-벤질-2-(4-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드, 2-메틸-8-옥소-9-페닐-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드, 9-벤질-9H-푸린-2,6-디카르복사미드, 9-[2,3-비스[(벤조일옥시)메틸]시클로부틸]-2-메틸-9H-푸린-6-카르복사미드, 9-벤질-2-메틸-9H-푸린-6-카르복사미드, 9-(2-히드록시에틸)-2-메틸-9H-푸린-6-카르복사미드, 9-(2-히드록시에틸)-2-(트리플루오로메틸)-9H-푸린-6-카르복사미드, 9-(2-히드록시에틸)-2-(프로프-1-에닐)-9H-푸린-6-카르복사미드, 9-(2-히드록시에틸)-2-페닐-9H-푸린-6-카르복사미드, 9-(3-히드록시프로필)-2-메틸-9H-푸린-6-카르복사미드, 9-(3-히드록시프로필)-2-(트리플루오로메틸)-9H-푸린-6-카르복사미드, 2-메틸-9-페닐메틸-9H-푸린-6-카르복사미드 또는 2-메틸-9-β-D-리보푸라노실-9H-푸린-6-카르복사미드를 포함하지 않는다.
- [0587] 다른 구현예에서 화학식 II의 TOR 키나제 억제자는 R^2 가 치환된 푸라노시드인 화합물을 포함하지 않는다.
- [0588] 다른 구현예에서 화학식 II의 TOR 키나제 억제자는 R^2 가 치환되거나 비치환된 푸라노시드인 화합물을 포함하지 않는다.

[0589] 다른 구현예에서 화학식 II의 TOR 키나제 억제자는 (2'R)-2'-데옥시-2'-플루오로-2'-C-메틸 뉴클레오시드를 포함하지 않는다.

[0590] 한 구현예에서 TOR 키나제 억제자는 하기 화학식 IIa를 갖는 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염, 포접 화합물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체 및 전구약물을 포함한다:

[0591] [화학식 IIa]



[0592]

[0593] 상기 식에서,

[0594] R¹은 치환되거나 비치환된 C₁₋₈알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 시클로알킬, 또는 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴알킬이고;

[0595] R²는 치환되거나 비치환된 C₁₋₈알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 시클로알킬, 또는 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴알킬이고;

[0596] R³ 및 R⁴는 독립적으로 H 또는 C₁₋₈알킬이다.

[0597] 한 구현예에서 화학식 IIa의 TOR 키나제 억제자는 R¹이 치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 예를 들어 치환된 페닐인 것들이다.

[0598] 다른 구현예에서 화학식 IIa의 TOR 키나제 억제자는 R¹이 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 예를 들어 치환되거나 비치환된 피리딘, 치환되거나 비치환된 인돌, 또는 치환되거나 비치환된 퀴놀린인 것들이다.

[0599] 다른 구현예에서 화학식 IIa의 TOR 키나제 억제자는 R¹이 치환되거나 비치환된 시클로알킬, 예를 들어 치환되거나 비치환된 시클로펜틸인 것들이다.

[0600] 다른 구현예에서 화학식 IIa의 TOR 키나제 억제자는 R²가 치환된 C₁₋₈알킬, 예를 들어 -CH₂C₆H₅인 것들이다.

[0601] 다른 구현예에서 화학식 IIa의 TOR 키나제 억제자는 R²가 비치환된 C₁₋₈알킬, 예를 들어 비치환된 메틸인 것들이다.

[0602] 다른 구현예에서 화학식 IIa의 TOR 키나제 억제자는 R²가 치환되거나 비치환된 아릴, 예를 들어 치환되거나 비치환된 페닐인 것들이다.

[0603] 다른 구현예에서 화학식 IIa의 TOR 키나제 억제자는 R²가 치환된 아릴, 예를 들어 할로, 할로알킬 또는 알콕시 치환된 페닐인 것들이다.

[0604] 다른 구현예에서 화학식 IIa의 TOR 키나제 억제자는 R²가 치환되거나 비치환된 시클로알킬, 예를 들어 치환되거나 비치환된 시클로헥실, 또는 치환되거나 비치환된 시클로헵틸인 것들이다.

[0605] 다른 구현예에서 화학식 IIa의 TOR 키나제 억제자는 R²가 치환된 헤테로시클릴알킬, 예를 들어 치환된 피페리딘인 것들이다.

[0606] 다른 구현예에서 화학식 IIa의 TOR 키나제 억제자는 R³ 및 R⁴가 H인 것들이다.

[0607] 다른 구현예에서 화학식 IIa의 TOR 키나제 억제자는 8,9-디히드로-8-옥소-9-페닐-2-(3-피리디닐)-7H-푸린-6-카르복사미드, 8,9-디히드로-8-옥소-9-페닐-2-(3-피리디닐)-7H-푸린-6-카르복사미드, 8,9-디히드로-8-옥소-9-페닐-2-(3-피리디닐)-7H-푸린-6-카르복사미드, 2-(4-시아노페닐)-8-옥소-9-페닐-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드, 2-(4-니트로페닐)-8-옥소-9-페닐-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드, 9-벤질-2-(4-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드, 9-페닐메틸-9H-푸린-2,6-디카르복사미드 또는 2-메틸-8-옥소-9-페닐-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드를 포함하지 않는다.

[0608] 다른 구현예에서 화학식 IIa의 TOR 키나제 억제자는 R²가 치환된 푸라노시드인 화합물을 포함하지 않는다.

[0609] 다른 구현예에서 화학식 IIa의 TOR 키나제 억제자는 R²가 치환되거나 비치환된 푸라노시드인 화합물을 포함하지 않는다.

[0610] 다른 구현예에서 화학식 IIa의 TOR 키나제 억제자는 (2'R)-2'-데옥시-2'-플루오로-2'-C-메틸 뉴클레오시드를 포함하지 않는다.

[0611] 한 구현예에서 TOR 키나제 억제자는 하기 화학식 IIb를 갖는 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염, 포접 화합물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체 및 전구약물을 포함한다:

[0612] [화학식 IIb]



[0613] [0614] 상기 식에서,

[0615] $-X \text{---} Y-$ 는 $-C(R^2)=CH-NH-$ 또는 $-N(R^2)-CH=N-$ 이고;

[0616] R¹은 치환되거나 비치환된 C₁₋₈알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 시클로알킬, 또는 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴알킬이고;

[0617] R²는 치환되거나 비치환된 C₁₋₈알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 시클로알킬, 또는 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴알킬이고;

[0618] R³ 및 R⁴는 독립적으로 H 또는 C₁₋₈알킬이다.

[0619] 한 구현예에서 화학식 IIb의 TOR 키나제 억제자는 R¹이 치환된 아릴, 예를 들어 치환된 페닐인 것들이다.

[0620] 다른 구현예에서 화학식 IIb의 TOR 키나제 억제자는 R¹이 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 예를 들어 치환되거나 비치환된 피리딘, 치환되거나 비치환된 인돌, 또는 치환되거나 비치환된 퀴놀린인 것들이다.

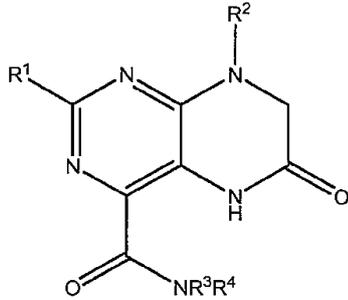
[0621] 다른 구현예에서 화학식 IIb의 TOR 키나제 억제자는 R¹이 치환되거나 비치환된 시클로알킬, 예를 들어 치환되거나 비치환된 시클로펜틸인 것들이다.

[0622] 다른 구현예에서 화학식 IIb의 TOR 키나제 억제자는 R²가 치환된 C₁₋₈알킬, 예를 들어 -CH₂C₆H₅인 것들이다.

[0623] 다른 구현예에서 화학식 IIb의 TOR 키나제 억제자는 R²가 비치환된 C₁₋₈알킬, 예를 들어 비치환된 메틸인 것들이다.

- [0624] 다른 구현예에서 화학식 IIb의 TOR 키나제 억제자는 R^2 가 치환되거나 비치환된 아릴, 예를 들어 치환되거나 비치환된 페닐인 것들이다.
- [0625] 다른 구현예에서 화학식 IIb의 TOR 키나제 억제자는 R^2 가 치환된 아릴, 예를 들어 할로, 할로알킬 또는 알콕시 치환된 페닐인 것들이다.
- [0626] 다른 구현예에서 화학식 IIb의 TOR 키나제 억제자는 R^2 가 치환되거나 비치환된 시클로알킬, 예를 들어 치환되거나 비치환된 시클로헥실, 또는 치환되거나 비치환된 시클로헵틸인 것들이다.
- [0627] 다른 구현예에서 화학식 IIb의 TOR 키나제 억제자는 R^2 가 치환된 헤테로시클릴알킬, 예를 들어 치환된 피페리딘인 것들이다.
- [0628] 다른 구현예에서 화학식 IIb의 TOR 키나제 억제자는 R^3 및 R^4 가 H인 것들이다.
- [0629] 다른 구현예에서 화학식 IIb의 TOR 키나제 억제자는 ---X---Y--- 가 $\text{---C(R}^2\text{)=CH-NH---}$ 이고, R^2 가 치환된 아릴, 예를 들어 치환된 페닐인 것들이다.
- [0630] 다른 구현예에서 화학식 IIb의 TOR 키나제 억제자는 ---X---Y--- 가 $\text{---N(R}^2\text{)-CH=N---}$ 이고, R^2 가 치환된 아릴, 예를 들어 치환된 페닐인 것들이다.
- [0631] 다른 구현예에서 화학식 IIb의 TOR 키나제 억제자는 R^1 이 치환된 아릴, 예를 들어 페닐이고, R^2 가 치환된 아릴, 예를 들어 치환된 페닐인 것들이다.
- [0632] 다른 구현예에서 화학식 IIb의 TOR 키나제 억제자는 9-벤질-9H-푸린-2,6-디카르복사미드, 9-[2,3-비스[(벤조일옥시)메틸]시클로부틸]-2-메틸-9H-푸린-6-카르복사미드, 9-벤질-2-메틸-9H-푸린-6-카르복사미드, 9-(2-히드록시에틸)-2-메틸-9H-푸린-6-카르복사미드, 9-(2-히드록시에틸)-2-(트리플루오로메틸)-9H-푸린-6-카르복사미드, 9-(2-히드록시에틸)-2-(프로프-1-에닐)-9H-푸린-6-카르복사미드, 9-(2-히드록시에틸)-2-페닐-9H-푸린-6-카르복사미드, 9-(3-히드록시프로필)-2-메틸-9H-푸린-6-카르복사미드, 9-(3-히드록시프로필)-2-(트리플루오로메틸)-9H-푸린-6-카르복사미드, 9-페닐메틸-9H-푸린-2,6-디카르복사미드, 2-메틸-9-페닐메틸-9H-푸린-6-카르복사미드 또는 2-메틸-9- β -D-리보푸라노실-9H-푸린-6-카르복사미드를 포함하지 않는다.
- [0633] 다른 구현예에서 화학식 IIb의 TOR 키나제 억제자는 ---X---Y--- 가 $\text{---N(R}^2\text{)-CH=N---}$ 일 때 R^2 가 치환된 시클로부틸인 화합물을 포함하지 않는다.
- [0634] 다른 구현예에서 화학식 IIb의 TOR 키나제 억제자는 ---X---Y--- 가 $\text{---N(R}^2\text{)-CH=N---}$ 일 때 R^2 가 치환된 푸라노시드인 화합물을 포함하지 않는다.
- [0635] 다른 구현예에서 화학식 IIb의 TOR 키나제 억제자는 ---X---Y--- 가 $\text{---C(R}^2\text{)=CH-NH---}$ 일 때 R^2 가 치환된 피리미딘인 화합물을 포함하지 않는다.
- [0636] 다른 구현예에서 화학식 IIb의 TOR 키나제 억제자는 ---X---Y--- 가 $\text{---N(R}^2\text{)-CH=N---}$ 일 때 R^2 가 치환된 옥세탄인 화합물을 포함하지 않는다.
- [0637] 다른 구현예에서 화학식 IIb의 TOR 키나제 억제자는 ---X---Y--- 가 $\text{---N(R}_2\text{)-CH=N---}$ 일 때 R^2 가 치환된 시클로펜틸 또는 헤테로시클로펜틸인 화합물을 포함하지 않는다.
- [0638] 한 구현예에서 TOR 키나제 억제자는 화학식 IIc를 갖는 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염, 포접 화합물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체 및 전구약물을 포함한다:

[0639] [화학식 IIc]



[0640]

[0641] 상기 식에서,

[0642] R^1 은 치환되거나 비치환된 C_{1-8} 알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 시클로알킬, 또는 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴알킬이고;

[0643] R^2 가 치환되거나 비치환된 C_{1-8} 알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 시클로알킬, 또는 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴알킬이고;

[0644] R^3 및 R^4 가 독립적으로 H 또는 C_{1-8} 알킬이다.

[0645] 한 구현예에서 화학식 IIc의 TOR 키나제 억제자는 R^1 이 치환된 아릴, 예를 들어 치환된 페닐인 것들이다.

[0646] 다른 구현예에서 화학식 IIc의 TOR 키나제 억제자는 R^1 이 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 예를 들어 치환되거나 비치환된 피리딘, 치환되거나 비치환된 인돌, 또는 치환되거나 비치환된 퀴놀린인 것들이다.

[0647] 다른 구현예에서 화학식 IIc의 TOR 키나제 억제자는 R^1 이 치환되거나 비치환된 시클로알킬, 예를 들어 치환되거나 비치환된 시클로펜틸인 것들이다.

[0648] 다른 구현예에서 화학식 IIc의 TOR 키나제 억제자는 R^2 가 치환된 C_{1-8} 알킬, 예를 들어 $-CH_2C_6H_5$ 인 것들이다.

[0649] 다른 구현예에서 화학식 IIc의 TOR 키나제 억제자는 R^2 가 비치환된 C_{1-8} 알킬, 예를 들어 비치환된 메틸인 것들이다.

[0650] 다른 구현예에서 화학식 IIc의 TOR 키나제 억제자는 R^2 가 치환되거나 비치환된 아릴, 예를 들어 치환되거나 비치환된 페닐인 것들이다.

[0651] 다른 구현예에서 화학식 IIc의 TOR 키나제 억제자는 R^2 가 치환된 아릴, 예를 들어 할로, 할로알킬 또는 알콕시 치환된 페닐인 것들이다.

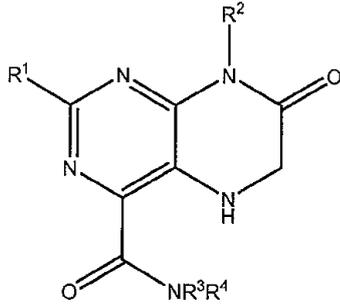
[0652] 다른 구현예에서 화학식 IIc의 TOR 키나제 억제자는 R^2 가 치환되거나 비치환된 시클로알킬, 예를 들어 치환되거나 비치환된 시클로헥실, 또는 치환되거나 비치환된 시클로헵틸인 것들이다.

[0653] 다른 구현예에서 화학식 IIc의 TOR 키나제 억제자는 R^2 가 치환된 헤테로시클릴알킬, 예를 들어 치환된 피페리딘인 것들이다.

[0654] 다른 구현예에서 화학식 IIc의 TOR 키나제 억제자는 R^3 및 R^4 가 H인 것들이다.

[0655] 한 구현예에서 TOR 키나제 억제자는 하기 화학식 IId를 갖는 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염, 포집 화합물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체 및 전구약물을 포함한다:

[0656] [화학식 II d]



[0657]

[0658]

상기 식에서,

[0659]

R¹은 치환되거나 비치환된 C₁₋₈알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 시클로알킬, 또는 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴알킬이고;

[0660]

R²는 치환되거나 비치환된 C₁₋₈알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 시클로알킬, 또는 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴알킬이고;

[0661]

R³ 및 R⁴는 독립적으로 H 또는 C₁₋₈알킬이다.

[0662]

한 구현예에서 화학식 II d의 TOR 키나제 억제자는 R¹이 치환된 아릴, 예를 들어 치환된 페닐인 것들이다.

[0663]

다른 구현예에서 화학식 II d의 TOR 키나제 억제자는 R¹이 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 예를 들어 치환되거나 비치환된 피리딘, 치환되거나 비치환된 인돌, 또는 치환되거나 비치환된 퀴놀린인 것들이다.

[0664]

다른 구현예에서 화학식 II d의 TOR 키나제 억제자는 R¹이 치환되거나 비치환된 시클로알킬, 예를 들어 치환되거나 비치환된 시클로펜틸인 것들이다.

[0665]

다른 구현예에서 화학식 II d의 TOR 키나제 억제자는 R²가 치환된 C₁₋₈알킬, 예를 들어 -CH₂C₆H₅인 것들이다.

[0666]

다른 구현예에서 화학식 II d의 TOR 키나제 억제자는 R²가 비치환된 C₁₋₈알킬, 예를 들어 비치환된 메틸인 것들이다.

[0667]

다른 구현예에서 화학식 II d의 TOR 키나제 억제자는 R²가 치환되거나 비치환된 아릴, 예를 들어 치환되거나 비치환된 페닐인 것들이다.

[0668]

다른 구현예에서 화학식 II d의 TOR 키나제 억제자는 R²가 치환된 아릴, 예를 들어 할로, 할로알킬 또는 알콕시 치환된 페닐이다.

[0669]

다른 구현예에서 화학식 II d의 TOR 키나제 억제자는 R²가 치환되거나 비치환된 시클로알킬, 예를 들어 치환되거나 비치환된 시클로헥실, 또는 치환되거나 비치환된 시클로헵틸인 것들이다.

[0670]

다른 구현예에서 화학식 II d의 TOR 키나제 억제자는 R²가 치환된 헤테로시클릴알킬, 예를 들어 치환된 피페리딘인 것들이다.

[0671]

다른 구현예에서 화학식 II d의 TOR 키나제 억제자는 R³ 및 R⁴가 H인 것들이다.

[0672]

화학식 II의 대표적인 TOR 키나제 억제자는 하기 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염, 포집 화합물, 용매 화합물, 입체이성질체, 호변이성질체 및 그의 전구약물을 포함한다:

[0673]

9-벤질-8-옥소-2-(피리딘-3-일)-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;

[0674]

N-메틸-8-옥소-9-페닐-2-(피리딘-3-일)-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;

- [0675] 8-옥소-9-페닐-2-(피리딘-2-일)-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0676] 2-(2-클로로피리딘-3-일)-8-옥소-9-페닐-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0677] 2-(2-메톡시피리딘-3-일)-8-옥소-9-페닐-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0678] N,N-디메틸-8-옥소-9-페닐-2-(피리딘-3-일)-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0679] 9-메틸-8-옥소-2-(피리딘-3-일)-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0680] 2-(4-히드록시페닐)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0681] 2-(3-히드록시페닐)-8-옥소-9-o-톨릴-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0682] 2-(1H-인돌-4-일)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0683] 2-(1H-인돌-6-일)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0684] 2-(3-히드록시페닐)-9-(4-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0685] 2-(2-히드록시피리딘-4-일)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0686] 9-(2-클로로페닐)-2-(3-히드록시페닐)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0687] 9-(2-플루오로페닐)-2-(3-히드록시페닐)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0688] 9-(2,6-디플루오로페닐)-2-(3-히드록시페닐)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0689] 9-시클로헥실-8-옥소-2-(피리딘-3-일)-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0690] 9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-2-(퀴놀린-5-일)-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0691] 2-시클로펜틸-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0692] 9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0693] 9-(2-메톡시페닐)-2-(6-메톡시피리딘-3-일)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0694] 2-(3-히드록시페닐)-8-옥소-9-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0695] 9-벤질-2-(3-히드록시페닐)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0696] 2-(3-히드록시페닐)-8-옥소-9-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0697] 9-(2,4-디클로로페닐)-2-(3-히드록시페닐)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0698] 9-(2-메톡시페닐)-2-(3-니트로페닐)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0699] 2-(3-시아노페닐)-8-옥소-9-페닐-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0700] 9-(3-플루오로페닐)-2-(3-히드록시페닐)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0701] 9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-2-(2-(트리플루오로메틸)페닐)-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0702] 2-(5-플루오로피리딘-3-일)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0703] 2-(1-벤질피페리딘-4-일)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0704] 벤질 4-(6-카르바모일-8-옥소-2-(피리딘-3-일)-7H-푸린-9(8H)-일)피페리딘-1-카르복실레이트;
- [0705] 9-시클로헥실-2-(3-히드록시페닐)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0706] 9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0707] 9-페닐-2-(피리딘-3-일)-9H-푸린-6-카르복사미드;
- [0708] 6-옥소-8-페닐-2-(피리딘-3-일)-5,6,7,8-테트라히드로프테리딘-4-카르복사미드;
- [0709] 6-옥소-8-페닐-2-(피리딘-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로프테리딘-4-카르복사미드;
- [0710] 2-(3-아미노페닐)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;

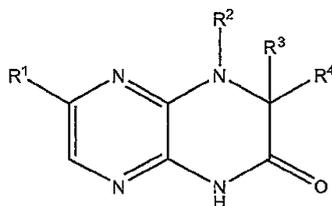
- [0711] 2-(3-히드록시페닐)-9-(2-메톡시페닐)-9H-푸린-6-카르복사미드;
- [0712] 9-시클로펜틸-2-(3-히드록시페닐)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0713] 9-t-부틸-2-(3-히드록시-페닐)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0714] [2-(3-히드록시페닐)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소(7-히드로푸린-6-일)]-N-메틸카르복사미드;
- [0715] 2-페닐-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-4-카르복사미드;
- [0716] [2-(3-히드록시페닐)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소(7-히드로푸린-6-일)]-N,N-디메틸 카르복사미드;
- [0717] 2-(3-히드록시페닐아미노)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0718] 2-(4-히드록시페닐아미노)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0719] 9-(트랜스-4-히드록시시클로헥실)-2-(3-히드록시페닐)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0720] 9-(트랜스-4-히드록시시클로헥실)-8-옥소-2-(피리딘-3-일)-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0721] 9-(트랜스-4-히드록시시클로헥실)-2-(3-히드록시페닐)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0722] 9-(트랜스-4-히드록시시클로헥실)-8-옥소-2-(피리딘-3-일)-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0723] 2-(3-히드록시페닐아미노)-9-(2-메톡시페닐)-9H-푸린-6-카르복사미드;
- [0724] 9-이소프로필-2-(3-히드록시-페닐)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0725] 메틸 4-(6-카르바모일-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-푸린-2-일) 벤조에이트;
- [0726] 2-(2-클로로-3-히드록시페닐)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-7-히드로푸린-6-카르복사미드;
- [0727] 2-(3-시아노페닐)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0728] 2-(2-히드록시페닐아미노)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0729] 2-(3-히드록시페닐)-9-(4-메톡시-2-메틸페닐)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0730] 2-(3-히드록시페닐)-8-옥소-9-(2-(트리플루오로메틸)페닐)-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0731] 2-(4-시아노-페닐)-9-(2-메톡시-페닐)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0732] 4-[6-카르바모일-9-(2-메톡시-페닐)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-푸린-2-일]-벤조산;
- [0733] 메틸 3-(6-카르바모일-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-푸린-2-일) 벤조에이트;
- [0734] 3-(6-카르바모일-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-푸린-2-일) 벤조산;
- [0735] 2-(3-히드록시페닐)-9-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0736] 2-(1H-인다졸-6-일)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-7-히드로푸린-6-카르복사미드;
- [0737] 2-(4-카르바모일페닐)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0738] 9-(2-에틸페닐)-2-(3-히드록시페닐)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0739] 9-(2,5-디클로로페닐)-2-(3-히드록시페닐)-8-옥소-7-히드로푸린-6-카르복사미드;
- [0740] 2-(3-카르바모일페닐)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0741] 9-(2,6-디클로로페닐)-2-(3-히드록시페닐)-8-옥소-7-히드로푸린-6-카르복사미드;
- [0742] 2-(2-히드록시페닐)-9-(2-메톡시페닐)푸린-6-카르복사미드;
- [0743] 2-(1H-인다졸-5-일)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-7-히드로푸린-6-카르복사미드;
- [0744] 9-(2,3-디클로로페닐)-2-(3-히드록시페닐)-8-옥소-7-히드로푸린-6-카르복사미드;
- [0745] 2-[4-(히드록시메틸)페닐]-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-7-히드로푸린-6-카르복사미드;
- [0746] 2-[3-(히드록시메틸)페닐]-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-7-히드로푸린-6-카르복사미드;

- [0747] 9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-2-(피리딘-4-일)-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0748] 2-(4-플루오로-3-히드록시페닐)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-7-히드로푸린-6-카르복사미드;
- [0749] 2-(2-플루오로-3-히드록시페닐)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-7-히드로푸린-6-카르복사미드;
- [0750] 2-[4-(1-히드록시-이소프로필)페닐]-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-7-히드로푸린-6-카르복사미드;
- [0751] 2-[3-(1-히드록시-이소프로필)페닐]-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-7-히드로푸린-6-카르복사미드;
- [0752] 9-(2-메톡시페닐)-2-(2-니트로페닐)-8-옥소-7-히드로푸린-6-카르복사미드;
- [0753] 9-(2-메톡시페닐)-2-(4-니트로페닐)-8-옥소-7-히드로푸린-6-카르복사미드;
- [0754] 9-(2-메톡시페닐)-2-(2-니트로페닐)-8-옥소-7-히드로푸린-6-카르복사미드;
- [0755] 9-(2,4-디플루오로페닐)-2-(3-히드록시페닐)-8-옥소-7-히드로푸린-6-카르복사미드;
- [0756] 9-(2-메톡시페닐)-2-{3-[(메틸설포닐)아미노]페닐}-8-옥소-7-히드로푸린-6-카르복사미드;
- [0757] 9-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-(3-히드록시페닐)-8-옥소-7-히드로푸린-6-카르복사미드;
- [0758] 9-(2-클로로페닐)-8-옥소-2-(3-피리딜)-7-히드로푸린-6-카르복사미드;
- [0759] 8-옥소-2-(3-피리딜)-9-[2-(트리플루오로메틸)페닐]-7-히드로푸린-6-카르복사미드;
- [0760] 9-(3-클로로-2-플루오로페닐)-2-(3-히드록시페닐)-8-옥소-7-히드로푸린-6-카르복사미드;
- [0761] 9-(2-플루오로-3-트리플루오로메틸페닐)-2-(3-히드록시페닐)-8-옥소-7-히드로푸린-6-카르복사미드;
- [0762] 9-(2,3,4-트리플루오로페닐)-2-(3-히드록시페닐)-8-옥소-7-히드로푸린-6-카르복사미드;
- [0763] 2-(1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0764] 2-[3-(아세틸아미노)페닐]-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-7-히드로푸린-6-카르복사미드;
- [0765] 2-(3-히드록시페닐)-8-(2-메톡시페닐)-6-옥소-5,6,7,8-테트라히드로프테리딘-4-카르복사미드;
- [0766] 9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-2-피라졸-4-일-7-히드로푸린-6-카르복사미드;
- [0767] 9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-2-피라졸-3-일-7-히드로푸린-6-카르복사미드;
- [0768] 9-(4-아미노시클로헥실)-2-(3-히드록시페닐)-8-옥소-7-히드로푸린-6-카르복사미드;
- [0769] 2-[3-(디플루오로메틸)페닐]-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-7-히드로푸린-6-카르복사미드;
- [0770] 2-[5-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐]-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-7-히드로푸린-6-카르복사미드;
- [0771] 2-(1H-벤조[d]이미다졸-4-일)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0772] 2-(6-히드록시피리딘-3-일)-8-옥소-9-(2-(트리플루오로메틸)페닐)-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0773] 2-(1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-9-(2-플루오로페닐)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0774] 2-벤즈이미다졸-6-일-8-옥소-9-[2-(트리플루오로메틸)페닐]-7-히드로푸린-6-카르복사미드;
- [0775] 2-(5-클로로피리딘-3-일)-8-옥소-9-(2-(트리플루오로메틸)페닐)-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0776] 트랜스-4-(6-카르바모일-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-푸린-2-일아미노)시클로헥실 카르바메이트;
- [0777] (R)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-2-(피롤리딘-3-일아미노)-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0778] (S)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-2-(피롤리딘-3-일아미노)-8,9-디히드로-7H-푸린 카르복사미드;
- [0779] (시스)-4-(6-카르바모일-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-푸린-2-일아미노) 시클로헥실 카르바메이트;
- [0780] 2-(트랜스-4-히드록시시클로헥실아미노)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0781] 2-(4-클로로피리딘-3-일)-8-옥소-9-(2-(트리플루오로메틸)페닐)-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0782] 2-(시스-4-히드록시시클로헥실아미노)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;

- [0783] 2-(4-((1H-이미다졸-1-일)메틸)페닐아미노)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0784] 2-(4-히드록시피리딘-3-일)-8-옥소-9-(2-(트리플루오로메틸)페닐)-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0785] (R)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-2-(피롤리딘-2-일메틸아미노)-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0786] (S)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-2-(피롤리딘-2-일메틸아미노)-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0787] 2-(4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-7-히드로푸린-6-카르복사미드;
- [0788] 2-(2-히드록시에틸아미노)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0789] 9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-2-(2-(트리플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0790] 2-(3-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-7-히드로푸린-6-카르복사미드;
- [0791] 9-(비페닐-2-일)-2-(3-히드록시페닐)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0792] 2-(4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-9-(2-플루오로페닐)-8-옥소-7-히드로푸린-6-카르복사미드;
- [0793] 2-(4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-9-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0794] 9-(2-메톡시페닐)-2-(2-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0795] 2-(3-(히드록시메틸)페닐아미노)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0796] 2-(2-(히드록시메틸)페닐아미노)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0797] 9-(2-t-부틸페닐)-2-(3-히드록시페닐)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0798] 2-(3-히드록시페닐)-8-옥소-9-(2-페녹시페닐)-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0799] 2-(1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-9-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0800] 2-(1H-인다졸-4-일)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0801] 2-(2-히드록시피리딘-3-일)-8-옥소-9-(2-(트리플루오로메틸)페닐)-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0802] 2-(1H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0803] 2-(4-(1H-이미다졸-1-일)페닐)-9-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0804] 9-(2-시클로헥실페닐)-2-(3-히드록시페닐)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0805] 2-(4-(1H-이미다졸-2-일)페닐)-9-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0806] 2-(1H-벤조[d]이미다졸-1-일)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0807] 2-(1H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-9-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0808] 9-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-2-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0809] 2-(1H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-8-옥소-9-(2-(트리플루오로메틸)페닐)-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0810] 9-(2-메톡시페닐)-2-(2-(메틸티오)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-8-옥소-8,9-디히드로-푸린-6-카르복사미드;
- [0811] 2-(1H-인돌-5-일)-9-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0812] 9-(시클로헥실메틸)-2-(3-히드록시페닐)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0813] 9-(2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)-2-(3-히드록시페닐)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0814] 2-(3-히드록시페닐)-9-이소부틸-8-옥소-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0815] 9-(트랜스-4-메톡시시클로헥실)-2-(3-히드록시페닐)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0816] 9-(시스-4-메톡시시클로헥실)-2-(3-히드록시페닐)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0817] 2-(3-히드록시페닐)-8-옥소-9-(5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌-1-일)-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;

- [0818] 2-(4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-9-시클로헥실-8-옥소-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0819] 2-(3-히드록시페닐)-9-(1H-인돌-4-일)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0820] 9-(2-플루오로-3-메톡시페닐)-2-(3-히드록시페닐)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0821] 9-(2-플루오로-5-메톡시페닐)-2-(3-히드록시페닐)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0822] 9-시클로헥실-2-(1H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0823] 2-(3-히드록시페닐)-8-옥소-9-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0824] 2-(3-히드록시페닐)-8-옥소-9-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0825] 9-(2-시클로펜틸페닐)-2-(3-히드록시페닐)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0826] 2-(3-히드록시페닐)-8-옥소-9-(피페리딘-4-일)-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0827] 9-(2-플루오로-4-메톡시페닐)-2-(3-히드록시페닐)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0828] 2-(1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-9-시클로헥실-8-옥소-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0829] 2-벤즈이미다졸-6-일-9-(트랜스-4-메톡시시클로헥실)-8-옥소-7-히드로푸린-6-카르복사미드;
- [0830] 2-(4-(아미노메틸)페닐)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0831] 2-(3-히드록시페닐)-9-(시스-4-(메톡시메틸)시클로헥실)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0832] 9-(트랜스-4-아미노시클로헥실)-2-(3-히드록시페닐)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0833] 2-(3-히드록시페닐)-9-(2-이소부틸페닐)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0834] (R)-2-(3-히드록시페닐)-8-옥소-9-(테트라히드로푸란-3-일)-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0835] (S)-2-(3-히드록시페닐)-8-옥소-9-(테트라히드로푸란-3-일)-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0836] 2-(3-(아미노메틸)페닐)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0837] 2-(4-(1H-1,2,3-트리아졸-5-일)페닐)-9-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0838] 2-(4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-9-(시스-4-메톡시시클로헥실)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0839] 2-(1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-9-(시스-4-메톡시시클로헥실)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0840] 2-(1H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-9-(시스-4-메톡시시클로헥실)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드;
- [0841] 2-(3-히드록시페닐)-9-((1r,4r)-4-(메톡시메틸)시클로헥실)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드; 및
- [0842] 9-(2-이소프로필페닐)-2-(4-(5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-푸린-6-카르복사미드.
- [0843] 한 구현예에서 TOR 키나제 억제자는 하기 화학식 III 및 그의 약학적으로 허용가능한 염, 포접 화합물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체 및 전구약물을 갖는 화합물을 포함한다:

[0844] [화학식 III]



[0845]

[0846] 상기 식에서,

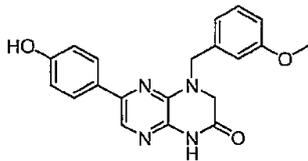
[0847] R¹은 치환되거나 비치환된 C₁₋₈알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 시클로알킬, 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴, 또는 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴알킬이고;

[0848] R²는 H, 치환되거나 비치환된 C₁₋₈알킬, 치환되거나 비치환된 시클로알킬, 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴, 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴알킬, 치환되거나 비치환된 아랄킬, 또는 치환되거나 비치환된 시클로알킬알킬이고;

[0849] R³ 및 R⁴는 각각 서로 독립적으로 H, 치환되거나 비치환된 C₁₋₈알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 시클로알킬, 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴, 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴알킬, 치환되거나 비치환된 아랄킬, 치환되거나 비치환된 시클로알킬알킬이거나 R³ 및 R⁴가 그들이 부착된 원자들과 함께 치환되거나 비치환된 시클로알킬, 또는 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴을 형성하거나;

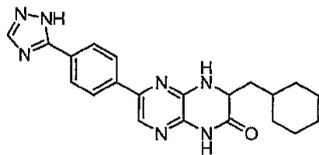
[0850] R², 및 R³과 R⁴ 중 하나가 그들이 부착된 원자들과 함께 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴을 형성하고,

[0851] 이 때 특정 구현예에서 TOR 키나제 억제제가 아래 도시된 화합물을 포함하지 않는다:



[0852]

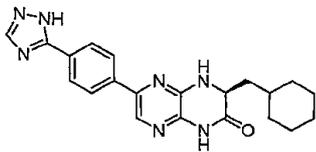
[0853] 6-(4-히드록시페닐)-4-(3-메톡시벤질)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;



[0854]

[0855] 6-(4-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)페닐)-3-(시클로헥실메틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

[0856] 또는



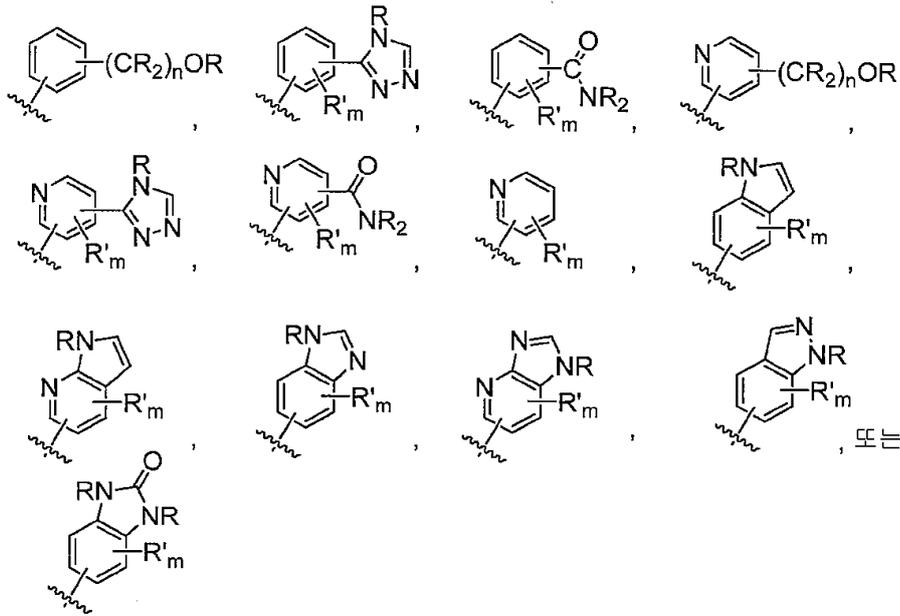
[0857]

[0858] (R)-6-(4-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)페닐)-3-(시클로헥실메틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온.

[0859] 화학식 III의 화합물의 몇몇 구현예에서 R¹은 치환되거나 비치환된 아릴, 또는 치환되거나 비치환된 헤테로아릴이다. 한 구현예에서 R¹은 각각 임의적으로 치환된 페닐, 피리딜, 피리미딜, 벤즈이미다졸릴, 인돌릴, 인다졸릴, 1H-피롤로[2,3-b]피리딜, 1H-이미다조[4,5-b]피리딜, 1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2(3H)-오닐, 3H-이미다조[4,5-b]피리딜 또는 피라졸릴이다. 몇몇 구현예에서 R¹은 치환되거나 비치환된 C₁₋₈알킬(예를 들어, 메틸), 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴(예를 들어, 치환되거나 비치환된 트리아졸릴 또는 피라졸릴), 할로젠(예를 들어, 불소), 아미노카르보닐, 시아노, 히드록시알킬(예를 들어, 히드록시프로필) 및 히드록시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 페닐이다. 다른 구현예에서 R¹은 치환되거나 비치환된 C₁₋₈알킬, 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴(예를 들어, 치환되거나 비치환된 트리아졸릴), 할로젠, 아미노카르보닐, 시아노, 히드록시알킬, -OR 및 -NR₂로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 피리딜이고, 여기서 각각의 R은 독립적으로 H, 또는 치환되거나 비치환된 C₁₋₄알킬이다. 또다른 구현예에서 R¹은 치환되거나 비치환된 C₁₋₈알킬 및 -NR₂로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로

각각 임의적으로 치환된 1H-피롤로[2,3-b]피리딜 또는 벤즈이미다졸릴이고, 여기서 각각의 R은 독립적으로 H, 또는 치환되거나 비치환된 C₁₋₄ 알킬이다.

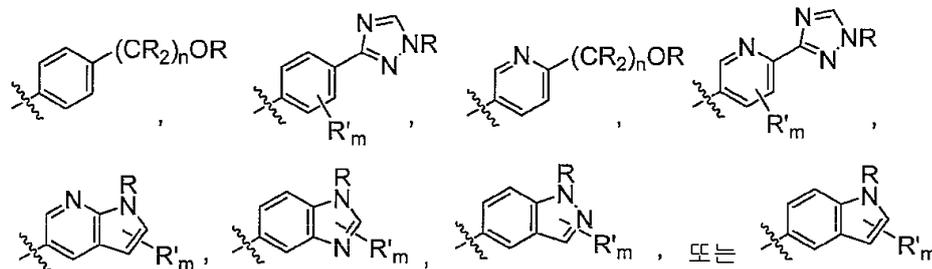
[0860] 화학식 III의 화합물의 몇몇 구현예에서 R¹은



[0861]

[0862] 이고; 상기 식에서, R은 각각 독립적으로 H, 또는 치환되거나 비치환된 C₁₋₄알킬(예를 들어, 메틸)이고; R'은 각각 독립적으로 치환되거나 비치환된 C₁₋₄알킬, 할로겐(예를 들어, 불소), 시아노, -OR 또는 -NR₂이고; m은 0 내지 3이고; n은 0 내지 3이다. 임의의 치환기 R'는 융합된 환 시스템에서 임의의 환의 임의의 적합한 원자에 부착될 수 있다는 것이 당업자에게 이해될 것이다. (양분하는 물결 선에 의해 표시된) R¹의 연결 결합은 융합된 환 시스템에서 임의의 환의 임의의 원자에 부착될 수 있다는 것 또한 당업자에게 이해될 것이다.

[0863] 화학식 III의 화합물의 몇몇 구현예에서 R¹은 다음과 같다:



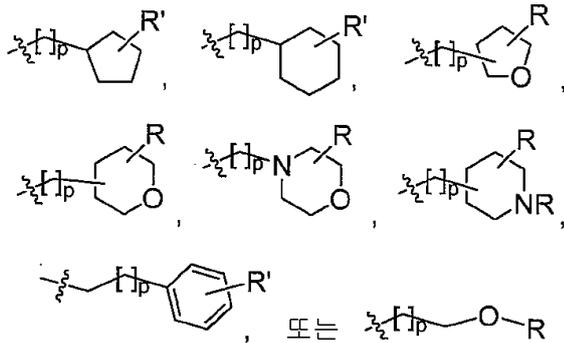
[0864]

[0865] 상기 식에서, R은 각각 독립적으로 H, 또는 치환되거나 비치환된 C₁₋₄알킬이고; R'는 각각 독립적으로 치환되거나 비치환된 C₁₋₄알킬, 할로겐, 시아노, -OR 또는 -NR₂이고; m은 0 내지 3이고; n은 0 내지 3이다.

[0866] 화학식 III의 화합물의 몇몇 구현예에서 R²는 H, 치환되거나 비치환된 C₁₋₈알킬, 치환되거나 비치환된 시클로알킬, 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴, 치환되거나 비치환된 C₁₋₄알킬-헤테로시클릴, 치환되거나 비치환된 C₁₋₄알킬-아릴, 또는 치환되거나 비치환된 C₁₋₄알킬-시클로알킬이다. 예를 들어, R²는 각각 임의적으로 치환된 H, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, s-부틸, 이소부틸, t-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, (C₁₋₄ 알킬)-페닐, (C₁₋₄알킬)-시클로프로필, (C₁₋₄알킬)-시클로부틸, (C₁₋₄알킬)-시클로펜틸, (C₁₋₄알킬)-시클로헥실, (C₁₋₄알킬)-피롤리딜, (C₁₋₄알킬)-피페리딜, (C₁₋₄알킬)-피페라지닐, (C₁₋₄알킬)-모르폴리닐, (C₁₋₄알킬)-테트라히드로푸라닐, 또는 (C₁₋₄ 알킬)-테트라히드로피

라닐이다.

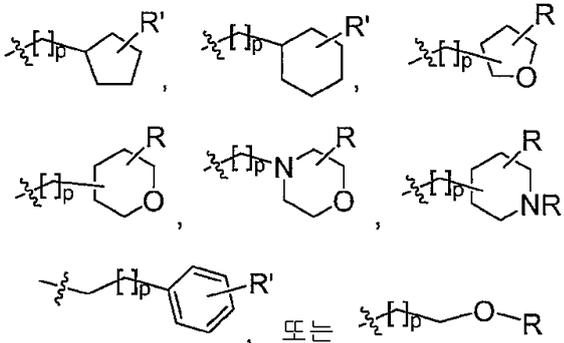
[0867] 다른 구현예에서 R^2 는 H, C_{1-4} 알킬, $(C_{1-4}$ 알킬)(OR),



[0868]

[0869] 이고; 상기 식에서 R은 각각 독립적으로 H, 또는 치환되거나 비치환된 C_{1-4} 알킬(예를 들어, 메틸)이고; R'는 각각 독립적으로 H, -OR, 시아노, 또는 치환되거나 비치환된 C_{1-4} 알킬(예를 들어, 메틸)이고; p는 0 내지 3이다.

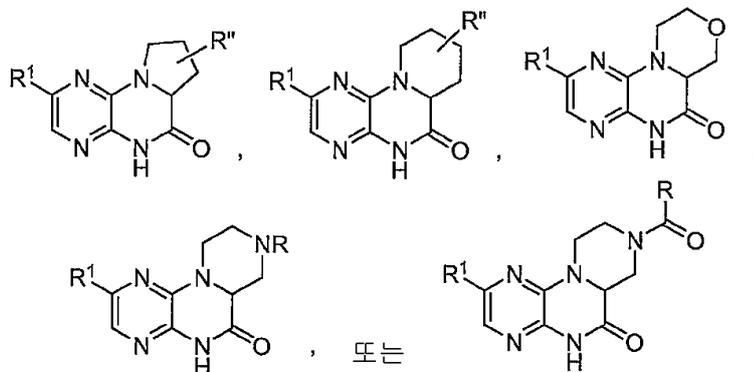
[0870] 몇몇 구현예에서 R^2 는 H, C_{1-4} 알킬, $(C_{1-4}$ 알킬)(OR),



[0871]

[0872] 이고; 상기 식에서 R은 각각 독립적으로 H, 또는 치환되거나 비치환된 C_{1-2} 알킬이고; R'는 각각 독립적으로 H, -OR, 시아노, 또는 치환되거나 비치환된 C_{1-2} 알킬이고; p는 0 내지 1이다.

[0873] 화학식 III의 화합물의 몇몇 다른 구현예에서 R^2 , 및 R^3 과 R^4 중 하나는 그들이 부착된 원자와 함께 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴을 형성한다. 예를 들어, 몇몇 구현예에서 화학식 III의 화합물은



[0874]

[0875] 이고; 상기 식에서 R은 각각 독립적으로 H, 또는 치환되거나 비치환된 C_{1-4} 알킬이고; R^{''}는 H, OR, 또는 치환되거나 비치환된 C_{1-4} 알킬이고; R¹은 본원에 정의된 바와 같다.

[0876] 화학식 III의 몇몇 구현예에서 R³ 및 R⁴는 둘 다 H이다. 다른 구현예에서 R³ 및 R⁴ 중 하나는 H이고 다른 하나는

H가 아니다. 또다른 구현예에서 R³ 및 R⁴ 중 하나는 C₁₋₄알킬(예를 들어, 메틸)이고 다른 하나는 H이다. 또다른 구현예에서 R³ 및 R⁴ 둘 다 C₁₋₄알킬(예를 들어, 메틸)이다.

[0877] 상기된 몇몇 구현예에서 R¹은 치환되거나 비치환된 아릴, 또는 치환되거나 비치환된 헤테로아릴이다. 예를 들어, R¹은 각각 임의적으로 치환된 페닐, 피리딜, 피리미딜, 벤즈이미다졸릴, 인돌릴, 인다졸릴, 1H-피롤로[2,3-b]피리딜, 1H-이미다조[4,5-b]피리딜, 1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2(3H)-오닐, 3H-이미다조[4,5-b]피리딜, 또는 피라졸릴이다. 몇몇 구현예에서 R¹은 치환되거나 비치환된 C₁₋₈알킬, 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴, 할로겐, 아미노카르보닐, 시아노, 히드록시알킬 및 히드록시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 페닐이다. 다른 구현예에서 R¹은 시아노, 치환되거나 비치환된 C₁₋₈알킬, 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴, 히드록시알킬, 할로겐, 아미노카르보닐, -OR 및 -NR₂로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 피리딜이고, 여기서 각각의 R은 독립적으로 H, 또는 치환되거나 비치환된 C₁₋₄알킬이다. 다른 구현예에서 R¹은 치환되거나 비치환된 C₁₋₈알킬 및 -NR₂로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환된 1H-피롤로[2,3-b]피리딜 또는 벤즈이미다졸릴이다.

[0878] 특정 구현예에서 화학식 III의 화합물은 본원에 제시된 R¹ 기 및 본원에 제시된 R² 기를 갖는다.

[0879] 화학식 III의 화합물의 구현예에서 10 μM 농도의 화합물은 mTOR, DNA-PK 또는 PI3K 또는 그의 조합을 약 50% 이상 억제한다. 화학식 III의 화합물은 임의의 적합한 분석 시스템에서 상기 키나제의 억제자로 나타날 수 있다.

[0880] 화학식 III의 대표적인 TOR 키나제 억제자는 하기 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염, 포접 화합물, 용매 화물, 입체이성질체, 호변이성질체 및 전구약물을 포함한다:

[0881] 6-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-4-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

[0882] 6-(4-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

[0883] 6-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-((트랜스-4-메톡시시클로헥실)메틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

[0884] 6-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-((시스-4-메톡시시클로헥실)메틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

[0885] 6-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-((트랜스-4-메톡시시클로헥실)메틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

[0886] 6-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-((트랜스-4-히드록시시클로헥실)메틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

[0887] 6-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-((시스-4-메톡시시클로헥실)메틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

[0888] 6-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-((트랜스-4-히드록시시클로헥실)메틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

[0889] 6-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-(시스-4-히드록시시클로헥실)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

[0890] 6-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-((시스-4-히드록시시클로헥실)메틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

[0891] 6-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-((트랜스-4-메톡시시클로헥실)-3,4-디히드로피라지노

[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

- [0892] 6-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-(트랜스-4-메톡시시클로헥실)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0893] 6-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-(트랜스-4-히드록시시클로헥실)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0894] 6-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-((시스-4-히드록시시클로헥실)메틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0895] 6-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-(시스-4-메톡시시클로헥실)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0896] 6-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-(2-메톡시에틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0897] 6-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-이소프로필-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0898] 6-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(시스-4-히드록시시클로헥실)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0899] 6-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(시스-4-메톡시시클로헥실)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0900] 6-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(2-메톡시에틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0901] 6-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0902] 6-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-에틸-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0903] 6-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(트랜스-4-히드록시시클로헥실)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0904] 6-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0905] 6-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-이소프로필-3,4-디히드로피라지노[-b]피라진-2(1H)-온;
- [0906] 4-에틸-6-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0907] 6-(3-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0908] 6-(3-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(시스-4-메톡시시클로헥실)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0909] 6-(3-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(트랜스-4-메톡시시클로헥실)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0910] 4-(2-메톡시에틸)-6-(4-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0911] 6-(3-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)페닐)-4-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0912] 5-(8-(2-메톡시에틸)-6-옥소-5,6,7,8-테트라히드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)-4-메틸피롤린아미드;
- [0913] 3-(6-옥소-8-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-5,6,7,8-테트라히드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)벤즈아미드;
- [0914] 3-(6-옥소-8-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-5,6,7,8-테트라히드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)벤조니트

릴;

- [0915] 5-(8-(트랜스-4-메톡시시클로헥실)-6-옥소-5,6,7,8-테트라히드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)-4-메틸피롤린아미드;
- [0916] 6-(1H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-4-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0917] 6-(1H-인다졸-6-일)-4-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0918] 4-((1R,3S)-3-메톡시시클로펜틸)-6-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0919] 4-((1S,3R)-3-메톡시시클로펜틸)-6-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0920] 4-((1R,3R)-3-메톡시시클로펜틸)-6-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0921] 4-((1S,3S)-3-메톡시시클로펜틸)-6-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0922] 4-에틸-6-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0923] 6-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-4-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0924] 6-(1H-인돌-6-일)-4-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0925] 6-(1H-인돌-5-일)-4-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0926] 4-(((1R,3S)-3-메톡시시클로펜틸)메틸)-6-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0927] 4-(((1S,3R)-3-메톡시시클로펜틸)메틸)-6-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0928] 6-(3-플루오로-2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0929] 6-(3-플루오로-2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(2-메톡시에틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0930] 3,3-디메틸-6-(4-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0931] 6-(6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-((1R,3S)-3-메톡시시클로펜틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0932] 6-(6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-((1S,3R)-3-메톡시시클로펜틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0933] 6-(6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(((1S,3S)-3-메톡시시클로펜틸)메틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0934] 6-(6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(((1R,3R)-3-메톡시시클로펜틸)메틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0935] 6-(6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-((1S,3S)-3-메톡시시클로펜틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0936] 6-(6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-((1R,3R)-3-메톡시시클로펜틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

- [0937] 6-(6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(((1R,3S)-3-메톡시시클로펜틸)메틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0938] 6-(6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(((1S,3R)-3-메톡시시클로펜틸)메틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0939] 6-(3-플루오로-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(2-메톡시에틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0940] 6-(3-플루오로-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0941] 7'-(2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1'-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)-1'-스피로[시클로헥탄-1,2'-피라지노[2,3-b]피라진]-3'(4'H)-온;
- [0942] 7'-(2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1'-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)-1'-스피로[시클로부탄-1,2'-피라지노[2,3-b]피라진]-3'(4'H)-온;
- [0943] 4-(시클로프로필메틸)-6-(6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0944] 7'-(2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1'H-스피로[시클로헥탄-1,2'-피라지노[2,3-b]피라진]-3'(4'H)-온;
- [0945] 7'-(2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1'H-스피로[시클로부탄-1,2'-피라지노[2,3-b]피라진]-3'(4'H)-온;
- [0946] 7'-(2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1'H-스피로[시클로프로판-1,2'-피라지노[2,3-b]피라진]-3'(4'H)-온;
- [0947] (R)-6-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-((테트라히드로푸란-2-일)메틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0948] (S)-6-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-((테트라히드로푸란-2-일)메틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0949] 6-(1H-인다졸-5-일)-4-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0950] 4-(6-옥소-8-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-5,6,7,8-테트라히드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)벤즈아미드;
- [0951] 4-(2-메톡시에틸)-3,3-디메틸-6-(2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0952] 4-에틸-3,3-디메틸-6-(2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0953] 6-(2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0954] 3,3-디메틸-6-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0955] (R)-6-(6-(1-히드록시에틸)피리딘-3-일)-4-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0956] 3,3-디메틸-6-(2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0957] 6-(6-(2-히드록시프로판-2-일)-4-메틸피리딘-3-일)-4-(트랜스-4-메톡시시클로헥실)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0958] 6-(6-(2-히드록시프로판-2-일)-4-메틸피리딘-3-일)-4-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

- [0959] 3,3-디메틸-6-(2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0960] 3,3-디메틸-6-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0961] 6-(6-(2-히드록시프로판-2-일)-2-메틸피리딘-3-일)-4-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0962] 6-(6-(2-히드록시프로판-2-일)-2-메틸피리딘-3-일)-4-(트랜스-4-메톡시시클로헥실)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0963] (S)-6-(6-(1-히드록시 에틸)피리딘-3-일)-4-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0964] 3,3-디메틸-6-(2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0965] 6-(6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-3,3-디메틸-4-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0966] 6-(4-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-4-(트랜스-4-메톡시시클로헥실)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0967] 6-(4-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-4-((트랜스-4-메톡시시클로헥실)메틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0968] 4-(시스-4-메톡시시클로헥실)-6-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0969] 4-(트랜스-4-메톡시시클로헥실)-6-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0970] 6-(4-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-4-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0971] 4-(2-메톡시에틸)-6-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0972] 9-(6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-3-피리딜)-6,11,4a-트리히드로모르폴리노[4,3-e]피라지노[2,3-b]피라진-5-온;
- [0973] 6-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0974] 5-(8-(시스-4-메톡시시클로헥실)-6-옥소-5,6,7,8-테트라히드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)-6-메틸피콜리노니트릴;
- [0975] 6-(6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0976] 9-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸페닐)-3-(2-메톡시아세틸)-6,11,4a-트리히드로피페라지노[1,2-e]피라지노[2,3-b]피라진-5-온;
- [0977] 9-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸페닐)-6,11,4a-트리히드로피페라지노[1,2-e]피라지노[2,3-b]피라진-5-온;
- [0978] 9-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸페닐)-3-(2-메톡시에틸)-6,11,4a-트리히드로피페라지노[1,2-e]피라지노[2,3-b]피라진-5-온;
- [0979] 4-(시클로펜틸메틸)-6-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0980] 9-(6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸-3-피리딜)-6,11,4a-트리히드로모르폴리노[4,3-e]피라지노[2,3-b]피라진-5-온;

- [0981] 4-(트랜스-4-히드록시시클로헥실)-6-(6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0982] 4-(시스-4-히드록시시클로헥실)-6-(6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0983] 6-(6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-((테트라히드로푸란-3-일)메틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0984] 4-(시클로펜틸메틸)-6-(6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0985] 6-(6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-네오펜틸-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0986] 6-(6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-이소부틸-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0987] 3-메틸-6-(2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0988] 6-(6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(피페리딘-4-일)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0989] 6-(6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(2-(테트라히드로-2H-피란-3-일)에틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0990] 8-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸페닐)(3aS,2R)-2-메톡시-5,10,3a-트리히드로피라지노[2,3-b]피롤리디노[1,2-e]피라진-4-온;
- [0991] 8-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸페닐)(2R,3aR)-2-메톡시-5,10,3a-트리히드로피라지노[2,3-b]피롤리디노[1,2-e]피라진-4-온;
- [0992] 8-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸페닐)(2S,3aR)-2-메톡시-5,10,3a-트리히드로피라지노[2,3-b]피롤리디노[1,2-e]피라진-4-온;
- [0993] 8-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸페닐)(2S,3aS)-2-메톡시-5,10,3a-트리히드로피라지노[2,3-b]피롤리디노[1,2-e]피라진-4-온;
- [0994] 6-(6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(3-메톡시프로필)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0995] (S)-6-(6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-((테트라히드로푸란-2-일)메틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0996] (R)-6-(6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-((테트라히드로푸란-2-일)메틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0997] 6-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0998] 9-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸페닐)-3-메틸-6,11,4a-트리히드로피페라지노[1,2-e]피라지노[2,3-b]피라진-5-온;
- [0999] 9-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-6,11,4a-트리히드로모르폴리노[4,3-e]피라지노[2,3-b]피라진-5-온;
- [1000] 9-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸페닐)-6,11,4a-트리히드로피페리디노[1,2-e]피라지노[2,3-b]피라진-5-온;
- [1001] 6-(6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(트랜스-4-메톡시시클로헥실)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1002] 6-(6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(시스-4-메톡시시클로헥실)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1003] 6-(6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(2-모르폴리노에틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1004] 6-(6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-페네틸-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

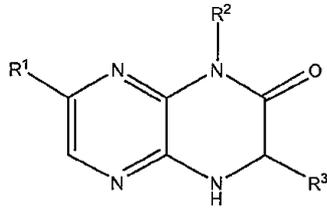
- [1005] 6-(6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1006] 4-(시클로헥실메틸)-6-(6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1007] 6-(6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-((트랜스-4-메톡시시클로헥실)메틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1008] 6-(6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-((시스-4-메톡시시클로헥실)메틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1009] (R)-6-(6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(테트라히드로푸란-3-일)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1010] (S)-6-(6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(테트라히드로푸란-3-일)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1011] 6-(6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-페닐-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1012] (S)-6-(6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-3-메틸-4-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1013] 9-[6-(1-히드록시-이소프로필)-3-피리딜]-6,11,4a-트리히드로모르폴리노[4,3-e]피라지노[2,3-b]피라진-5-온;
- [1014] 6-(6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1015] 6-(6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(2-메톡시에틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1016] 6-(2-아미노-7-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1017] 6-(6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1018] 9-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸페닐)-6,11,4a-트리히드로모르폴리노[4,3-e]피라지노[2,3-b]피라진-5-온;
- [1019] 6-(4-메틸-2-(메틸아미노)-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-4-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1020] 8-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸페닐)-5,10,3a-트리히드로피라지노[2,3-b]피롤리디노[1,2-e]피라진-4-온;
- [1021] 6-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-에틸-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1022] 6-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1023] 6-(6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1024] 6-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(2-메톡시에틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1025] 6-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1026] 6-(2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1027] 6-(4-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-4-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1028] 6-(4-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-4-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라

진-2(1H)-온; 및

[1029] 6-(4-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)페닐)-4-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온

[1030] 한 구현예에서 TOR 키나제 억제자는 하기 화학식 IV를 갖는 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염, 포접 화합물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체 및 전구약물을 포함한다:

[1031] [화학식 IV]



[1032]

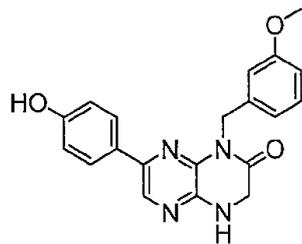
상기 식에서,

[1034] R¹은 치환되거나 비치환된 C₁₋₈알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 시클로알킬, 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴, 또는 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴알킬이고;

[1035] R²는 H, 치환되거나 비치환된 C₁₋₈알킬, 치환되거나 비치환된 시클로알킬, 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴, 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴알킬, 치환되거나 비치환된 아랄킬, 또는 치환되거나 비치환된 시클로알킬알킬이고;

[1036] R³은 H, 또는 치환되거나 비치환된 C₁₋₈알킬이고,

[1037] 이 때, 특정 구현예에서 TOR 키나제 억제자는 아래 도시된 7-(4-히드록시페닐)-1-(3-메톡시벤질)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온을 포함하지 않는다:

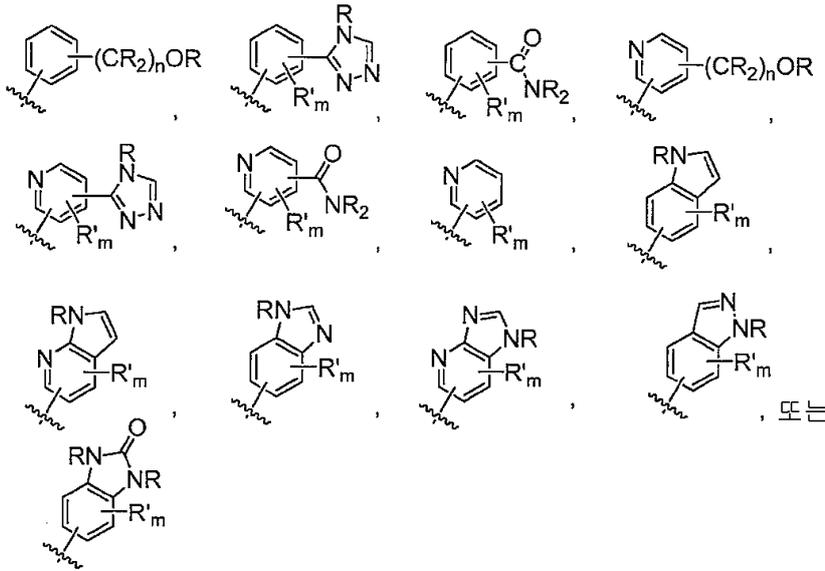


[1038]

[1039] 화학식 IV의 몇몇 구현예에서 R¹은 치환되거나 비치환된 아릴, 또는 치환되거나 비치환된 헤테로아릴이다. 예를 들어, R¹은 각각 임의적으로 치환된 페닐, 피리딜, 피리미딜, 벤즈이미다졸릴, 1H-피롤로[2,3-b]피리딜, 인다졸릴, 인돌릴, 1H-이미다조[4,5-b]피리딜, 1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2(3H)-오닐, 3H-이미다조[4,5-b]피리딜, 또는 피라졸릴이다. 몇몇 구현예에서 R¹은 치환되거나 비치환된 C₁₋₈알킬(예를 들어, 메틸), 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴(예를 들어, 치환되거나 비치환된 트리아졸릴 또는 피라졸릴), 아미노카르보닐, 할로젠(예를 들어, 불소), 시아노, 히드록시알킬 및 히드록시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 페닐이다. 다른 구현예에서 R¹은 치환되거나 비치환된 C₁₋₈알킬(예를 들어, 메틸), 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴(예를 들어, 치환되거나 비치환된 트리아졸릴), 할로젠, 아미노카르보닐, 시아노, 히드록시알킬(예를 들어, 히드록시프로필), -OR 및 -NR₂로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 피리딜이고, 여기서 각각의 R은 독립적으로 H, 또는 치환되거나 비치환된 C₁₋₄ 알킬이다. 몇몇 구현예에서 R¹은 치환되거나 비치환된 C₁₋₈알킬 및 -NR₂로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환된 1H-피롤로[2,3-b]피리딜 또는 벤즈이미다졸릴이고, 여기서 R은 독립적으로 H, 또는 치환되거나 비치환된

C₁₋₄알킬이다.

[1040] 몇몇 구현예에서 R¹은

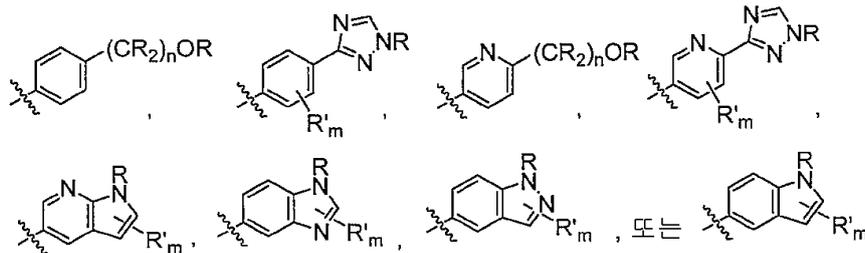


[1041]

[1042] 이고;

[1043] 상기 식에서, R은 각각 독립적으로 H, 또는 치환되거나 비치환된 C₁₋₄알킬(예를 들어, 메틸); R'는 각각 독립적으로 치환되거나 비치환된 C₁₋₄알킬(예를 들어, 메틸), 할로겐(예를 들어, 플루오로), 시아노, -OR 또는 -NR₂이고; m은 0 내지 3이고; n은 0 내지 3이다. 임의의 치환기 R'가 융합된 환 시스템에서 임의의 환의 임의의 적합한 원자에 부착될 수 있다는 것이 당업자에게 이해될 것이다.

[1044] 화학식 IV의 화합물의 몇몇 구현예에서 R¹은



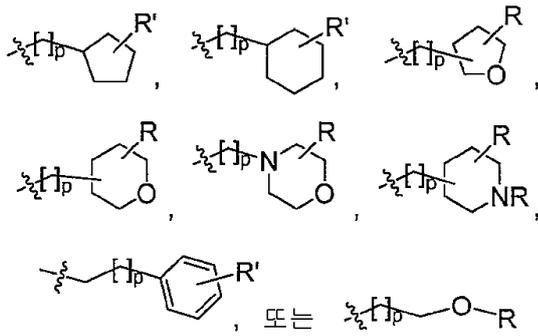
[1045]

[1046] 이고;

[1047] 상기 식에서, R은 각각 독립적으로 H, 또는 치환되거나 비치환된 C₁₋₄알킬이고; R'는 각각 독립적으로 치환되거나 비치환된 C₁₋₄알킬, 할로겐, 시아노, -OR 또는 -NR₂이고; m은 0 내지 3이고; n은 0 내지 3이다.

[1048] 화학식 IV의 화합물의 몇몇 구현예에서 R²는 H, 치환되거나 비치환된 C₁₋₈알킬, 치환되거나 비치환된 시클로알킬, 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴, 치환되거나 비치환된 C₁₋₄알킬-헤테로시클릴, 치환되거나 비치환된 C₁₋₄알킬-아릴, 또는 치환되거나 비치환된 C₁₋₄알킬-시클로알킬이다. 예를 들어, R²는 각각 임의적으로 치환된 H, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, s-부틸, 이소부틸, t-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, (C₁₋₄알킬)-페닐, (C₁₋₄알킬)-시클로프로필, (C₁₋₄알킬)-시클로부틸, (C₁₋₄알킬)-시클로펜틸, (C₁₋₄알킬)-시클로헥실, (C₁₋₄알킬)-피롤리딜, (C₁₋₄알킬)-피페리딜, (C₁₋₄알킬)-피페라지닐, (C₁₋₄알킬)-모르폴리닐, (C₁₋₄알킬)-테트라히드로푸라닐 또는 (C₁₋₄알킬)-테트라히드로피라닐이다.

[1049] 다른 구현예에서 R²는 H, C₁₋₄알킬, (C₁₋₄알킬)(OR),

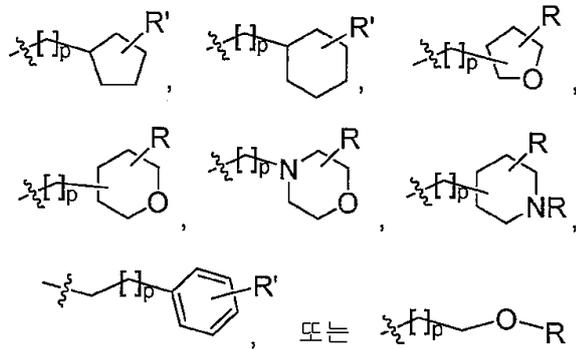


[1050]

[1051] 이고;

[1052] 상기 식에서, R은 각각 독립적으로 H, 또는 치환되거나 비치환된 C₁₋₄알킬(예를 들어, 메틸)이고; R'는 각각 독립적으로 H, -OR, 시아노, 또는 치환되거나 비치환된 C₁₋₄알킬(예를 들어, 메틸)이고; p는 0 내지 3이다.

[1053] 화학식 IV의 다른 구현예에서 R²는 H, C₁₋₄알킬, (C₁₋₄알킬)(OR),



[1054]

[1055] 이고;

[1056] 상기 식에서, R이 각각 독립적으로 H, 또는 치환되거나 비치환된 C₁₋₂알킬이고; R'은 각각 독립적으로 H, -OR, 시아노, 또는 치환되거나 비치환된 C₁₋₂알킬이고; p는 0 내지 1이다.

[1057] 화학식 IV의 화합물의 다른 구현예에서 R³은 H이다.

[1058] 본원에 기재된 몇몇 구현예에서 R¹은 치환되거나 비치환된 아릴, 또는 치환되거나 비치환된 헤테로아릴이다. 예를 들어, R¹은 각각 임의적으로 치환된 페닐, 피리딜, 피리미딜, 벤즈이미다졸릴, 1H-피롤로[2,3-b]피리딜, 인다졸릴, 인돌릴, 1H-이미다조[4,5-b]피리딘, 피리딜, 1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2(3H)-오닐, 3H-이미다조[4,5-b]피리딜 또는 피라졸릴이다. 몇몇 구현예에서 R¹은 치환되거나 비치환된 C₁₋₈알킬, 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴, 아미노카르보닐, 할로젠, 시아노, 히드록시알킬 및 히드록시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 페닐이다. 다른 구현예에서 R¹은 C₁₋₈알킬, 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴, 할로젠, 아미노카르보닐, 시아노, 히드록시알킬, -OR 및 -NR₂로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 피리딜이고, 여기서 각각의 R은 독립적으로 H, 또는 치환되거나 비치환된 C₁₋₄알킬이다. 또다른 구현예에서 R¹은 치환되거나 비치환된 C₁₋₈알킬 및 -NR₂로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환된 1H-피롤로[2,3-b]피리딜 또는 벤즈이미다졸릴이고, R은 독립적으로 H, 또는 치환되거나 비치환된 C₁₋₄알킬이다.

- [1059] 특정 구현예에서 화학식 IV의 화합물은 본원에 제시된 R¹ 기 및 본원에 제시된 R² 기를 갖는다.
- [1060] 화학식 IV의 화합물의 몇몇 구현예에서 10 μM 농도의 화합물은 mTOR, DNA-PK, PI3K 또는 그 조합을 약 50% 이상 억제한다. 화학식 IV의 화합물은 임의의 적합한 분석 시스템에서 상기 키나제의 억제자로 나타날 수 있다.
- [1061] 화학식 IV의 대표적인 TOR 키나제 억제자는 하기 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염, 포집 화합물, 용매 화합물, 입체이성질체, 호변이성질체 및 전구약물을 포함한다:
- [1062] 7-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-((트랜스-4-메톡시시클로헥실)메틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1063] 7-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-(시스-4-메톡시시클로헥실)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1064] 7-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-1-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1065] 7-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-((시스-4-메톡시시클로헥실)메틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1066] 1-에틸-7-(1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-일)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1067] 7-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-((시스-4-메톡시시클로헥실)메틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1068] 7-(1H-벤조[d]이미다졸-4-일)-1-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1069] 7-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1070] 7-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-((트랜스-4-메톡시시클로헥실)메틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1071] 7-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-((트랜스-4-히드록시시클로헥실)메틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1072] 7-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-(시스-4-히드록시시클로헥실)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1073] 7-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(시스-4-히드록시시클로헥실)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1074] 7-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1075] 7-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-(2-메톡시에틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1076] 7-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-에틸-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1077] 7-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-((시스-4-히드록시시클로헥실)메틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1078] 7-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1079] 7-(1H-인돌-4-일)-1-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1080] 7-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-((트랜스-4-히드록시시클로헥실)메틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1081] 7-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-((시스-4-히드록시시클로헥실)메틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

- [1082] 7-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-(트랜스-4-히드록시시클로헥실)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1083] 7-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-(트랜스-4-메톡시시클로헥실)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1084] 7-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-이소프로필-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1085] 7-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(트랜스-4-메톡시시클로헥실)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1086] 7-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(트랜스-4-히드록시시클로헥실)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1087] 7-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(2-메톡시에틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1088] 7-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-이소프로필-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1089] 1-에틸-7-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1090] 7-(2-히드록시피리딘-4-일)-1-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1091] 1-이소프로필-7-(4-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1092] 5-(8-이소프로필-7-옥소-5,6,7,8-테트라히드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)-4-메틸피롤린아미드;
- [1093] 7-(1H-인다졸-4-일)-1-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1094] 7-(2-아미노피리미딘-5-일)-1-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1095] 7-(2-아미노피리딘-4-일)-1-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1096] 7-(6-(메틸아미노)피리딘-3-일)-1-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1097] 7-(6-히드록시피리딘-3-일)-1-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1098] 7-(4-(1H-피라졸-3-일)페닐)-1-(2-메톡시에틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1099] 7-(피리딘-3-일)-1-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1100] 7-(1H-인다졸-4-일)-1-(2-메톡시에틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1101] 7-(1H-인다졸-6-일)-1-(2-메톡시에틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1102] 7-(피리미딘-5-일)-1-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1103] 7-(6-메톡시피리딘-3-일)-1-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1104] 1-(2-메톡시에틸)-7-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1105] 1-에틸-7-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1106] 1-에틸-7-(1H-인다졸-4-일)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1107] 7-(피리딘-4-일)-1-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1108] 7-(6-아미노피리딘-3-일)-1-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-

온;

- [1109] 1-메틸-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1110] 2-(2-히드록시프로판-2-일)-5-(8-(트랜스-4-메톡시시클로헥실)-7-옥소-5,6,7,8-테트라히드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)피리딘 1-옥시드;
- [1111] 4-메틸-5-(7-옥소-8-(테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)-5,6,7,8-테트라히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(일)피롤린아미드;
- [1112] 5-(8-((시스-4-메톡시시클로헥실)메틸)-7-옥소-5,6,7,8-테트라히드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)-4-메틸피롤린아미드;
- [1113] 7-(1H-피라졸-4-일)-1-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1114] 1-(트랜스-4-메톡시시클로헥실)-7-(4-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1115] 3-((7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-2-옥소-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-1(2H)-일)메틸)벤조니트릴;
- [1116] 1-((트랜스-4-메톡시시클로헥실)-7-(4-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온);
- [1117] 3-(7-옥소-8-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-5,6,7,8-테트라히드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)벤즈아미드;
- [1118] 5-(8-((트랜스-4-메톡시시클로헥실)메틸)-7-옥소-5,6,7,8-테트라히드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)-4-메틸피롤린아미드;
- [1119] 3-((7-(6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-2-옥소-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-1(2H)-일)메틸)벤조니트릴;
- [1120] 7-(6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-((1R,3R)-3-메톡시시클로펜틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1121] 7-(6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-((1S,3R)-3-메톡시시클로펜틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1122] 7-(6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-((1S,3S)-3-메톡시시클로펜틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1123] 7-(6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-((1R,3S)-3-메톡시시클로펜틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1124] 7-(1H-인다졸-6-일)-1-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1125] 7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-(2-모르폴리노에틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1126] 1-(트랜스-4-히드록시시클로헥실)-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1127] 1-(시스-4-히드록시시클로헥실)-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1128] 7-(6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-(2-모르폴리노에틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1129] 1-이소프로필-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1130] 7-(1H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-1-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

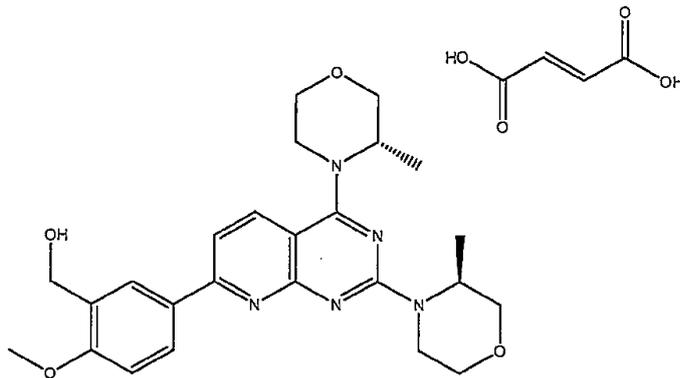
라진-2(1H)-온;

- [1131] 1-(시스-4-메톡시시클로헥실)메틸)-7-(2-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-디히드로피라지노 [2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1132] 1-(트랜스-4-히드록시시클로헥실)-7-(6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1133] 1-(시스-4-히드록시시클로헥실)-7-(6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1134] 4-(7-옥소-8-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-5,6,7,8-테트라히드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)벤즈아미드;
- [1135] 7-(1H-인다졸-5-일)-1-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1136] 7-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-1-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1137] 7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1138] 1-((1S,3R)-3-메톡시시클로헥틸)-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1139] 1-((1R,3R)-3-메톡시시클로헥틸)-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1140] 1-((1R,3S)-3-메톡시시클로헥틸)-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1141] 1-((1S,3S)-3-메톡시시클로헥틸)-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1142] 7-(1H-인돌-5-일)-1-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1143] 1-에틸-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1144] 7-(1H-인돌-6-일)-1-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1145] 7-(4-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-1-(트랜스-4-메톡시시클로헥실)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1146] 7-(6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1147] 1-((트랜스-4-메톡시시클로헥실)메틸)-7-(2-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1148] 7-(6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-((시스-4-메톡시시클로헥실)메틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1149] 1-(2-메톡시에틸)-7-(4-메틸-2-(메틸아미노)-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1150] 7-(7-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-1-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1151] 7-(2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1152] 1-(2-메톡시에틸)-7-(4-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1153] 1-벤질-7-(2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

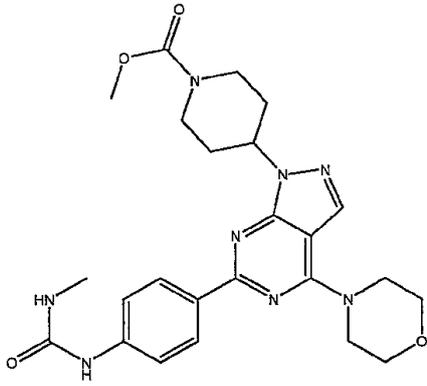
- [1154] 7-(3-플루오로-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(2-메톡시에틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1155] 7-(3-플루오로-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1156] 7-(3-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(2-메톡시에틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1157] 1-(트랜스-4-메톡시시클로헥실)-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1158] 7-(6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-(트랜스-4-메톡시시클로헥실)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1159] 7-(5-플루오로-2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1160] 7-(3-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1161] 1-(2-메톡시에틸)-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1162] 7-(6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-((트랜스-4-메톡시시클로헥실)메틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1163] 1-(시클로헥틸메틸)-7-(6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1164] 7-(4-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-1-(2-메톡시에틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1165] (S)-7-(6-(1-히드록시 에틸)피리딘-3-일)-1-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1166] (R)-7-(6-(1-히드록시 에틸)피리딘-3-일)-1-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1167] 7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1168] 7-(4-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)-1-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1169] 7-(6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-(4-(트리플루오로메틸)벤질)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1170] 7-(6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-(3-(트리플루오로메틸)벤질)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1171] 7-(6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-(3-메톡시프로필)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1172] 7-(4-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1173] 7-(6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-(2-메톡시에틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1174] 7-(6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1175] 7-(4-메틸-2-(메틸아미노)-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-1-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1176] 7-(2-아미노-4-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-1-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-

-b] 피라진-2(1H)-온;

- [1177] 7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1178] (R)-7-(6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-3-메틸-1-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1179] (S)-7-(6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-3-메틸-1-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1180] 7-(6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-3,3-디메틸-1-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1181] 7-(2-아미노-4-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-1-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1182] 7-(6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1183] 7-(2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1184] 7-(4-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)페닐)-1-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1185] 1-(1-히드록시프로판-2-일)-7-(2-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온; 및
- [1186] 1-(2-히드록시에틸)-7-(2-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-디히드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온.
- [1187] 한 구현예에서 TOR 키나제 억제자는 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 포접 화합물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체 및 전구약물이다:



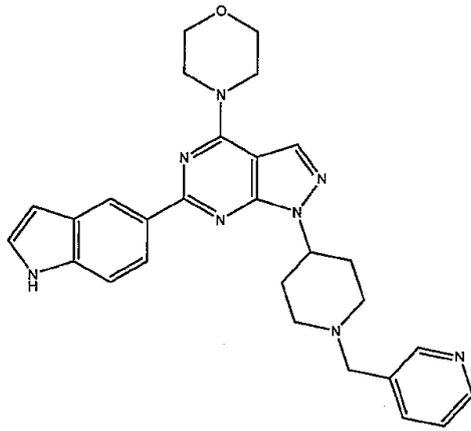
- [1188]
- [1189] 한 구현예에서 TOR 키나제 억제자는 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 포접 화합물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체 및 전구약물이다:



[1190]

[1191]

한 구현예에서 TOR 키나제 억제자는 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 포접 화합물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체 및 전구약물이다:



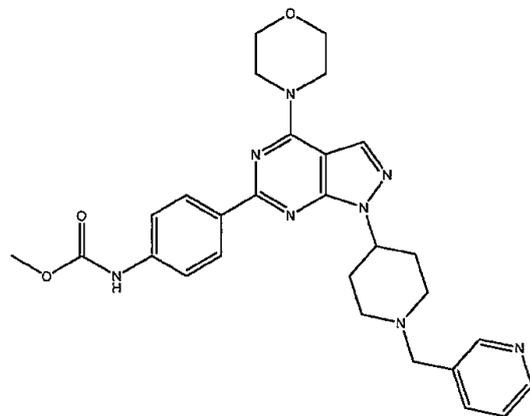
[1192]

[1193]

한 구현예에서 TOR 키나제 억제자는 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 포접 화합물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체 및 전구약물이다:

[1194]

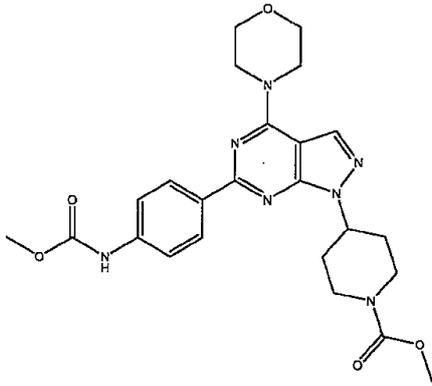
한 구현예에서 TOR 키나제 억제자는 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 포접 화합물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체 및 전구약물이다:



[1195]

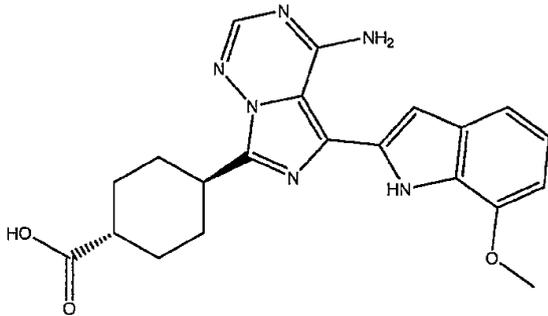
[1196]

한 구현예에서 TOR 키나제 억제자는 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 포접 화합물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체 및 전구약물이다:



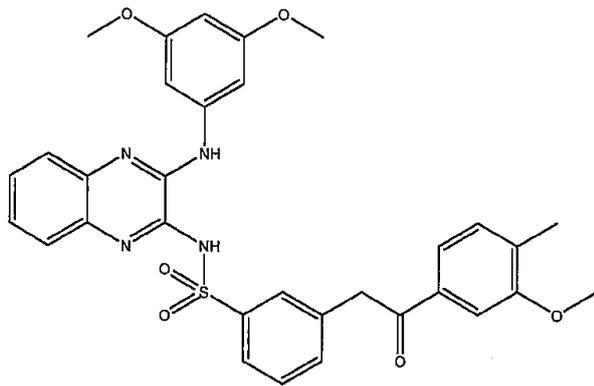
[1197]

[1198] 한 구현예에서 TOR 키나제 억제자는 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 포접 화합물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체 및 전구약물이다:



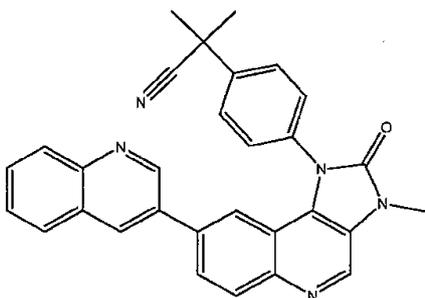
[1199]

[1200] 한 구현예에서 TOR 키나제 억제자는 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 포접 화합물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체 및 전구약물이다:



[1201]

[1202] 한 구현예에서 TOR 키나제 억제자는 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 포접 화합물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체 및 전구약물이다:



[1203]

[1204] 한 구현예에서 TOR 키나제 억제자는 WO 2008/023161(예, 5 페이지, 5번째줄 내지 11 페이지, 15번째줄 참조), WO 2009/007751(예, 9 페이지, 8번째줄 내지 26 페이지, 8번째줄 참조), WO 2009/007749(예, 9 페이지, 21번째 줄 내지 29 페이지, 23번째줄 참조), WO 2009/007750(예, 9 페이지, 21번째줄 내지 32 페이지, 22번째줄 참

조), WO 2009/007748(예, 9 페이지, 6번째줄 내지 42 페이지, 28번째줄 참조), WO 2008/032028(예, 11 페이지, 13번째줄 내지 21 페이지, 13번째줄 참조), WO 2008/032086(예, 10 페이지, 21번째줄 내지 15 페이지, 22번째줄 참조), WO 2008/032072(예, 11 페이지, 11번째줄 내지 16 페이지, 13번째줄 참조), WO 2008/032033(예, 11 페이지, 3번째줄 내지 16페이지, 5번째줄 참조), WO 2008/032089(예, 11 페이지, 11번째줄 내지 16 페이지, 13 번째줄 참조), WO 2008/032060(예, 11 페이지, 3번째줄 내지 16 페이지, 6번째줄 참조), WO 2008/032091(예, 11 페이지, 11번째줄 내지 16 페이지, 13번째줄 참조), WO 2008/032036(예, 11 페이지, 13번째줄 내지 21 페이지, 13번째줄 참조), WO 2008/032077(예, 10 페이지, 21번째줄 내지 15 페이지, 22번째줄 참조), WO 2008/032064(예, 11 페이지, 3번째줄 내지 16 페이지, 5번째줄 참조), WO 2008/032027(예, 10 페이지, 21번째 줄 내지 15 페이지, 22번째줄 참조), WO 2007/135398(예, 11 페이지, 28번째줄 내지 16 페이지, 6번째줄 참조), WO 2007/129052(예, 10 페이지, 8번째줄 내지 13 페이지, 5번째줄 참조), WO 2007/129044(예, 10 페이지, 22번째줄 내지 13 페이지, 20번째줄 참조), WO 2007/080382(예, 9 페이지, 20번째줄 내지 32 페이지, 32번째줄 참조), WO 2007/066102(예, 9 페이지, 22번째줄 내지 14 페이지, 17번째줄 참조), WO 2007/066099(예, 9 페이지, 22번째줄 내지 14 페이지, 14번째줄 참조), WO 2007/066103(예, 9 페이지, 22번째줄 내지 14 페이지, 16번째 줄 참조), WO 2007/060404(예, 5 페이지, 4번째줄 내지 7 페이지, 25번째줄 참조), WO 2006/090169(예, 4 페이지, 1 내지 25번째줄 참조), WO 2006/090167(예, 3 페이지, 33번째줄 내지 6 페이지, 23번째줄 참조), WO 2008/115974(예, 4 페이지, 단락 [0012] 내지 127 페이지, 단락 [0257] 참조), WO 2009/052145(예, 5 페이지, 단락 [0015] 내지 81 페이지, 단락 [0082] 참조), WO 2010/006072(예, 28 페이지, 1번째줄 내지 34 페이지, 1 번째줄 참조), WO 2007/044698(예, 3 페이지, 단락 [0010] 내지 7 페이지 마지막 참조), WO 2007/044813(예, 3 페이지, 단락 [0010] 내지 7 페이지 중간 참조), WO 2007/044729(예, 3 페이지, 단락 [0010] 내지 10 페이지 마지막 참조), WO 2007/129161(예, 2 페이지, 10번째줄 내지 9 페이지, 19번째줄 참조), WO 2006/046031(예, 2 페이지, 15번째줄 내지 4 페이지, 12번째줄 참조), WO 2003/072557(예, 1 페이지, 4번째줄 내지 2 페이지, 27 번째줄 참조), WO 2004/048365(예, 1 페이지, 4번째줄 내지 4 페이지, 17번째줄 참조), WO 2004/078754(예, 1 페이지, 4번째줄 내지 2 페이지, 21번째줄 참조), WO 2004/096797(예, 1 페이지, 4번째줄 내지 2 페이지, 34 번째줄 참조), WO 2005/021519(예, 1 페이지, 4번째줄 내지 4 페이지, 17번째줄) 또는 US 2007/112005(예, 2 페이지, 단락 [0012] 내지 22 페이지, 단락 [0065])에 기재된 화합물이고, 각각의 문헌은 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[1205] **3. TOR 키나제 억제자 제조 방법**

[1206] TOR 키나제 억제자는 공지된 표준 합성 방법을 통해 수득될 수 있다(예, 문헌[March, J. Advanced Organic Chemistry; Reactions Mechanisms, and Structure, 4th ed., 1992] 참조). 화학식 III의 화합물 및 그의 중간체를 제조하는데 유용한 시작 물질은 상업적으로 이용가능하거나 공지된 합성 방법 및 시약을 사용하여 상업적으로 이용가능한 물질로부터 제조될 수 있다.

[1207] 화학식 I의 화합물의 특정 제조 방법이 2007년 10월 18일에 출원된, 미국 특허 제11/975,652호(전체가 본원에 참조로 포함됨)에 기재되어 있다. 화학식 II의 화합물의 특정 제조 방법이 2007년 10월 18일에 출원된, 미국 특허 제11/975,657호(전체가 본원에 참조로 포함됨)에 기재되어 있다. 화학식 III 및 IV의 화합물의 특정 제조 방법이 2009년 10월 26일에 출원된, 미국 특허 제12/605,791호(전체가 본원에 참조로 포함됨)에 기재되어 있다.

[1208] **4. 사용 방법**

[1209] 이론에 구애됨이 없이, LKB1이 mTOR 경로의 영양분 감지 팔(nutrient sensing arm)에서 중요한 역할을 하는 것으로 여겨진다. 특히, LKB1이 스트레스 조건, 예를 들어 저산소증 및 저 글루코스하에서 mTOR 경로의 음성 조절자라고 여겨진다. LKB1은 그의 하류 키나제인 AMP 활성화된 단백질 키나제(AMPK)를 통해 mTOR 활성을 억제한다. 에너지 스트레스 반응에서, LKB1은 T172에서 AMPK 촉매 서브유닛을 인산화시키고 이 인산화는 AMPK의 활성화에 필수적이다. 활성화된 AMPK는 TSC2 및 랩터(raptor)를 인산화시켜 mTOR 활성을 억제한다(문헌 [Shackelford DB and Shaw JS, Nat. Rev Cancer 9:563 (2009)]). 그러므로 AMPK의 인산화 또는 활성화는 LKB1 상태의 표지로서 사용될 수 있다. 기저 조건에서 LKB1 및/또는 AMPK의 손실은 mTOR 경로의 활성화를 초래할 수 있다고 여겨진다. 암 세포에서, 스트레스 조건하에서 LKB1/AMPK 경로는 실제로 세포가 그들의 증식을 늦춰 스트레스 조건에 의해 유도되는 아포토시스를 피하게 함으로써 보호 역할을 할 수 있다고 여겨진다. 그러나 LKB1 돌연변이 암 세포(예, LKB1 mRNA 발현의 감소, LKB1 단백질 생산의 감소 및 비기능성 LKB1 단백질을 초래하는

LKB1 유전자 돌연변이를 갖는 세포)에서 mTOR로의 음성 신호의 부재에서 암 세포는 계속 증식하여 대사 실패를 겪게 된다. 따라서, 이론에 구애됨이 없이 TOR 키나제 억제자는 세포 대사에 영향을 끼쳐 암 세포 및 LKB1 돌연변이 암 세포에서 스트레스 반응을 일으켜, 세포 성장을 늦추는 음성 신호의 부재로 세포 사멸을 초래한다.

- [1210] 본원은 유효량의 TOR 키나제 억제자를 대조 환자 또는 야생형과 비교하여 LKB1 및/또는 AMPK 유전자의 손실 또는 단백질 손실 또는 돌연변이를 특징으로 하는, 암, 예를 들어 비소세포성 폐 암종 또는 자궁경부암 또는 종양 증후군, 예를 들어 페우츠-제그허스 증후군을 갖는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 암, 예를 들어 비소세포성 폐 암종 또는 자궁경부암을 치료하거나 방지하거나 종양 증후군, 예를 들어 페우츠 제그허스 증후군을 치료하는 방법을 제공한다.
- [1211] 본원은 유효량의 TOR 키나제 억제자를 대조 환자 또는 야생형과 비교하여 감소된 수준의 포스포-AMPK(pAMPK) 단백질 또는 AMPK 활성을 특징으로 하는 암 또는 종양 증후군을 갖는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 암, 예를 들어 비소세포성 폐 암종 또는 자궁경부암을 치료 또는 방지하거나 종양 증후군, 예를 들어 페우츠 제그허스 증후군을 치료하는 방법을 제공한다. 한 구현예에서 pAMPK는 pAMPK T172이다.
- [1212] 또한, 본원은 대조 환자 또는 야생형과 비교하여 LKB1 및/또는 AMPK 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이의 존재에 대해 환자의 암을 스크리닝하는 단계 및 유효량의 TOR 키나제 억제자를 LKB1 및/또는 AMPK 유전자의 손실 또는 단백질 손실 또는 돌연변이를 특징으로 하는, 암, 예를 들어 비소세포성 폐 암종 또는 자궁경부암을 갖는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 암, 예를 들어 비소세포성 폐 암종 또는 자궁경부암을 치료하거나 방지하는 방법을 제공한다.
- [1213] 또한, 본원은 대조 환자 또는 야생형과 비교하여 감소된 수준의 pAMPK 단백질 또는 AMPK 활성의 존재에 대해 환자의 암을 스크리닝 하는 단계 및 유효량의 TOR 키나제 억제자를 감소된 수준의 pAMPK 단백질 또는 AMPK 활성을 특징으로 하는, 암, 예를 들어 비소세포성 폐 암종 또는 자궁경부암을 갖는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 암, 예를 들어 비소세포성 폐 암종 또는 자궁경부암을 치료하거나 방지하는 방법을 제공한다. 한 구현예에서 pAMPK는 pAMPK T172이다.
- [1214] 또한, 본원은 시험 환자의 암으로부터 생물학적 시료를 획득하는 단계; LKB1 mRNA 발현 수준, LKB1 단백질 발현 수준 중 하나 이상을 측정하는 단계; LKB1 유전자의 메틸화 상태를 측정하거나 그렇지 않으면 (예, 복사본 수 손실을 확인하기 위해 직접적인 cDNA 또는 엑손 DNA 서열분석 또는 SNP 분석 또는 다중 결찰 탐침 증폭(MLPA) 또는 단백질의 손실을 측정하기 위해 면역조직화학(IHC), 면역형광(IF) 또는 웨스턴 블롯에 의해) LKB1 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이의 존재를 확인하는 단계; 및 LKB1 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이를 특징으로 하지 않는 환자("대조 환자")의 암(야생형)으로부터의 대조 측정값과 상기 측정값을 비교하는 단계를 포함하는, 환자("시험 환자")의 암, 예를 들어 비소세포성 폐 암종 또는 자궁경부암에서 LKB1 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이를 검출하는 방법을 제공한다. 여기서, 대조 환자 또는 야생형에 비해 시험 환자로부터의 생물학적 시료에서 LKB1 mRNA 발현, LKB1 단백질 발현, LKB1 mRNA 구조, LKB1 유전자 메틸화 상태 및/또는 LKB1 단백질 구조의 변화는 시험 환자의 암에서 LKB1 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이의 존재를 나타낸다.
- [1215] 또한, 본원은 시험 환자의 암으로부터 생물학적 시료를 획득하는 단계; AMPK mRNA 발현 수준, AMPK 단백질 발현 수준 중 하나 이상을 측정하는 단계; AMPK 유전자의 메틸화 상태를 측정하거나 그렇지 않으면 (예, 복사본 수 손실을 확인하기 위해 직접적인 cDNA 또는 엑손 DNA 서열분석 또는 SNP 분석 또는 다중 결찰 탐침 증폭(MLPA) 또는 단백질의 손실을 측정하기 위해 면역조직화학(IHC), 면역형광(IF) 또는 웨스턴 블롯에 의해) AMPK 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이의 존재를 확인하는 단계; 및 AMPK 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이가 없는 것을 특징으로 하는 환자("대조 환자")의 암(야생형)으로부터의 대조 측정값과 상기 측정값을 비교하는 단계를 포함하는, 암, 예를 들어 비소세포성 폐 암종 또는 자궁경부암 환자("시험 환자")의 암에서 AMPK 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이를 검출하는 방법을 제공한다. 여기서, 대조 환자 또는 야생형에 비해 시험 환자로부터의 생물학적 시료에서 AMPK mRNA 발현, AMPK 단백질 발현, AMPK mRNA 구조, AMPK 유전자 메틸화 상태 및/또는 AMPK 단백질 구조의 변화는 시험 환자의 암에서 AMPK 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이의 존재를 나타낸다.
- [1216] 또한, 본원은 시험 환자의 암으로부터 생물학적 시료를 획득하는 단계; pAMPK 단백질 발현 수준, AMPK 활성 수준 중 하나 이상을 측정하는 단계 또는 그렇지 않으면 pAMPK 단백질 수준(예, pAMPK 단백질의 양 또는 특정 부위, 예를 들어 T172 부위에서 AMPK의 인산화 양을 측정하기 위해 면역조직화학(IHC), 면역형광(IF) 또는 웨스턴

블렛) 및/또는 AMPK 활성 수준(예, AMPK 키나제 분석, 문헌[Sanders et al. Biochem. J. 403:139-148 (2007)] 참조)을 측정하는 단계; 및 감소된 수준의 pAMPK 단백질 및/또는 AMPK 활성을 특징으로 하지 않는 환자("대조 환자")의 암(야생형)으로부터의 대조 측정값과 상기 측정값을 비교하는 단계를 포함하는, 환자("시험 환자")의 암, 예를 들어 비소세포성 폐 암종 또는 자궁경부암에서 감소된 수준의 pAMPK 단백질 및/또는 AMPK 활성을 검출하는 방법을 제공한다. 여기서, 대조 환자 또는 야생형에 비해 시험 환자로부터의 생물학적 시료에서 더 낮은 수준의 pAMPK 단백질 및/또는 AMPK 활성은 시험 환자의 암에서 감소된 수준의 pAMPK 단백질 및/또는 AMPK 활성의 존재를 나타낸다. 한 구현예에서 pAMPK는 pAMPK T172이다.

[1217] 또한, 본원은 시험 환자의 암으로부터 생물학적 시료를 획득하는 단계; LKB1 mRNA 발현 수준, LKB1 단백질 발현 수준 중 하나 이상을 측정하는 단계; LKB1 유전자의 메틸화 상태를 측정하거나 그렇지 않으면 (예, 복사본 수 손실을 확인하기 위해 직접적인 cDNA 또는 엑손 DNA 서열분석 또는 SNP 분석 또는 다중 결찰 탐침 증폭(MLPA) 또는 단백질의 손실을 측정하기 위해 면역조직화학(IHC), 면역형광(IF) 또는 웨스턴 블롯에 의해) LKB1 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이의 존재를 확인하는 단계; 및 LKB1 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이를 특징으로 하지 않는 환자("대조 환자")의 암(야생형)으로부터의 대조 측정값과 상기 측정값을 비교하는 단계를 포함하는, 암, 예를 들어 비소세포성 폐 암종 또는 자궁경부암을 갖는 환자("시험 환자")가 TOR 키나제 억제자 치료에 반응성일 가능성을 예측하는 방법을 제공한다. 여기서, 대조 환자 또는 야생형에 비해 시험 환자로부터의 생물학적 시료에서 LKB1 mRNA 발현, LKB1 단백질 발현, LKB1 mRNA 구조, LKB1 유전자 메틸화 상태 및/또는 LKB1 단백질 구조의 변화는 TOR 키나제 억제자 치료가 상기 암, 예를 들어 비소세포성 폐 암종 또는 자궁경부암을 치료할 가능성이 증가함을 예측하게 한다.

[1218] 또한, 본원은 시험 환자의 암으로부터 생물학적 시료를 획득하는 단계; AMPK mRNA 발현 수준, AMPK 단백질 발현 수준 중 하나 이상을 측정하는 단계; AMPK 유전자의 메틸화 상태를 측정하거나 그렇지 않으면 (예, 복사본 수 손실을 확인하기 위해 직접적인 cDNA 또는 엑손 DNA 서열분석 또는 SNP 분석 또는 다중 결찰 탐침 증폭(MLPA) 또는 단백질의 손실을 측정하기 위해 면역조직화학(IHC), 면역형광(IF) 또는 웨스턴 블롯에 의해) AMPK 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이의 존재를 확인하는 단계; 및 AMPK 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이가 없는 것을 특징으로 하는 환자("대조 환자")의 암(야생형)으로부터의 대조 측정값과 상기 측정값을 비교하는 단계를 포함하는, 암, 예를 들어 비소세포성 폐 암종 또는 자궁경부암을 갖는 환자("시험 환자")가 TOR 키나제 억제자 치료에 반응성일 가능성을 예측하는 방법을 제공한다. 여기서, 대조 환자 또는 야생형에 비해 시험 환자로부터의 생물학적 시료에서 AMPK mRNA 발현, AMPK 단백질 발현, AMPK mRNA 구조, AMPK 유전자 메틸화 상태 및/또는 AMPK 단백질 구조의 변화는 TOR 키나제 억제자 치료가 상기 암, 예를 들어 비소세포성 폐 암종 또는 자궁경부암을 치료할 가능성이 증가함을 예측하게 한다.

[1219] 또한, 본원은 시험 환자의 암으로부터 생물학적 시료를 획득하는 단계; pAMPK 단백질 발현 수준, AMPK 활성 수준 중 하나 이상을 측정하는 단계 또는 그렇지 않으면 pAMPK 단백질 수준(예, pAMPK 단백질의 양 또는 특정 부위, 예를 들어 T172 부위에서 AMPK의 인산화 양을 측정하기 위해 면역조직화학(IHC), 면역형광(IF) 또는 웨스턴 블롯) 및/또는 AMPK 활성 수준(예, AMPK 키나제 분석, 문헌[Sanders et al. Biochem. J. 403:139-148 (2007)] 참조)을 측정하는 단계; 및 감소된 수준의 pAMPK 단백질 및/또는 AMPK 활성을 특징으로 하지 않는 환자("대조 환자")의 암(야생형)으로부터의 대조 측정값과 상기 측정값을 비교하는 단계를 포함하는, 암, 예를 들어 비소세포성 폐 암종 또는 자궁경부암을 갖는 환자("시험 환자")가 TOR 키나제 억제자 치료에 반응성일 가능성을 예측하는 방법을 제공한다. 여기서, 대조 환자 또는 야생형에 비해 시험 환자로부터의 생물학적 시료에서 더 낮은 수준의 pAMPK 단백질 및/또는 AMPK 활성은 TOR 키나제 억제자 치료가 상기 암, 예를 들어 비소세포성 폐 암종 또는 자궁경부암을 치료할 가능성이 증가함을 예측하게 한다. 한 구현예에서 pAMPK는 pAMPK T172이다.

[1220] 또한, 본원은 대조 환자 또는 야생형에 비해 LKB1 및/또는 AMPK 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이의 존재에 대해 환자의 암을 스크리닝하는 단계를 포함하는, TOR 키나제 억제자로 암, 예를 들어 비소세포성 폐 암종 또는 자궁경부암을 갖는 환자 치료의 치료 효과를 예측하는 방법을 제공한다. 여기서 환자의 암에서 LKB1 유전자 및/또는 AMPK 단백질 손실 또는 돌연변이의 존재는 TOR 키나제 억제자로 치료하는 치료 효과를 예측하게 한다.

[1221] 또한, 본원은 대조 환자 또는 야생형에 비해 감소된 수준의 pAMPK 단백질 및/또는 AMPK 활성의 존재에 대해 환자의 암을 스크리닝하는 단계를 포함하는, TOR 키나제 억제자로 암, 예를 들어 비소세포성 폐 암종 또는 자궁경부암을 갖는 환자 치료의 치료 효과를 예측하는 방법을 제공한다. 여기서 환자의 암에서 감소된 수준의 pAMPK 단백질 및/또는 AMPK 활성의 존재는 TOR 키나제 억제자로 치료하는 치료 효과를 예측하게 한다. pAMPK는 pAMPK

T172이다.

- [1222] 또한, 본원은 대조 환자 또는 야생형에 비해 LKB1 및/또는 AMPK 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이의 존재에 대해 환자를 스크리닝하는 단계 및 유효량의 TOR 키나제 억제자를 LKB1 및/또는 AMPK 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이를 갖는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 중앙 증후군, 예를 들어 페우츠-제그허스 증후군을 치료하는 방법을 제공한다.
- [1223] 또한, 본원은 대조 환자 또는 야생형에 비해 감소된 수준의 pAMPK 단백질 및/또는 AMPK 활성의 존재에 대해 환자를 스크리닝 하는 단계 및 감소된 수준의 pAMPK 단백질 및/또는 AMPK 활성을 갖는 환자에게 유효량의 TOR 키나제 억제자를 투여하는 단계를 포함하는, 중앙 증후군, 예를 들어 페우츠-제그허스 증후군을 치료하는 방법이 본원을 제공한다. 한 구현예에서 pAMPK는 pAMPK T172이다.
- [1224] 또한, 본원은 시험 환자의 암으로부터 생물학적 시료를 획득하는 단계; LKB1 mRNA 발현 수준, LKB1 단백질 발현 수준 중 하나 이상을 측정하는 단계; LKB1 유전자의 메틸화 상태를 측정하거나 그렇지 않으면 (예, 복사본 수 손실을 확인하기 위해 직접적인 cDNA 또는 엑손 DNA 서열분석 또는 SNP 분석 또는 다중 결찰 탐침 증폭(MLPA) 또는 단백질의 손실을 측정하기 위해 면역조직화학(IHC), 면역형광(IF) 또는 웨스턴 블롯에 의해) LKB1 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이의 존재를 확인하는 단계; 및 LKB1 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이를 특징으로 하지 않는 환자("대조 환자")의 암(야생형)으로부터의 대조 측정값과 상기 측정값을 비교하는 단계를 포함하는, 중앙 증후군, 예를 들어 페우츠-제그허스 증후군을 갖는 환자("시험 환자")에서 LKB1 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이를 검출하는 방법이 본원을 제공한다. 여기서, 대조 환자 또는 야생형에 비해 시험 환자로부터의 생물학적 시료에서 LKB1 mRNA 발현, LKB1 단백질 발현, LKB1 mRNA 구조, LKB1 유전자 메틸화 상태 및/또는 LKB1 단백질 구조의 변화는 시험 환자의 암에서 LKB1 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이의 존재를 나타낸다. 생물학적 시료의 예는 조직 시료, 혈액, 침, 모발, 질병 조직 시료, 구강 점막 도말 또는 중앙 시료를 포함하나 이에 한정되지는 않는다.
- [1225] 또한, 본원은 시험 환자의 암으로부터 생물학적 시료를 획득하는 단계; AMPK mRNA 발현 수준, AMPK 단백질 발현 수준 중 하나 이상을 측정하는 단계; AMPK 유전자의 메틸화 상태를 측정하거나 그렇지 않으면 (예, 복사본 수 손실을 확인하기 위해 직접적인 cDNA 또는 엑손 DNA 서열분석 또는 SNP 분석 또는 다중 결찰 탐침 증폭(MLPA) 또는 단백질의 손실을 측정하기 위해 면역조직화학(IHC), 면역형광(IF) 또는 웨스턴 블롯에 의해) AMPK 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이의 존재를 확인하는 단계; 및 AMPK 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이가 없는 것을 특징으로 하는 환자("대조 환자")의 암(야생형)으로부터의 대조 측정값과 상기 측정값을 비교하는 단계를 포함하는, 중앙 증후군, 예를 들어 페우츠-제그허스 증후군을 갖는 환자("시험 환자")에서 AMPK 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이를 검출하는 방법을 제공한다. 여기서, 대조 환자 또는 야생형에 비해 시험 환자로부터의 생물학적 시료에서 AMPK mRNA 발현, AMPK 단백질 발현, AMPK mRNA 구조, AMPK 유전자 메틸화 상태 및/또는 AMPK 단백질 구조의 변화는 시험 환자의 암에서 AMPK 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이의 존재를 나타낸다. 생물학적 시료의 예는 조직 시료, 혈액, 침, 모발, 질병 조직 시료, 구강 점막 도말 또는 중앙 시료를 포함하나 이에 한정되지는 않는다.
- [1226] 또한, 본원은 시험 환자의 암으로부터 생물학적 시료를 획득하는 단계; pAMPK 단백질 발현 수준, AMPK 활성 수준 중 하나 이상을 측정하는 단계 또는 그렇지 않으면 pAMPK 단백질 수준(예, pAMPK 단백질의 양 또는 특정 부위, 예를 들어 T172 부위에서 AMPK의 인산화 양을 측정하기 위해 면역조직화학(IHC), 면역형광(IF) 또는 웨스턴 블롯) 및/또는 AMPK 활성 수준(예, AMPK 키나제 분석, 문헌[Sanders et al. Biochem. J. 403:139-148 (2007)] 참조)을 측정하는 단계; 및 감소된 수준의 pAMPK 단백질 및/또는 AMPK 활성을 특징으로 하지 않는 환자("대조 환자")의 암(야생형)으로부터의 대조 측정값과 상기 측정값을 비교하는 단계를 포함하는, 중앙 증후군, 예를 들어 페우츠-제그허스 증후군을 갖는 환자("시험 환자")에서 감소된 수준의 pAMPK 단백질 및/또는 AMPK 활성을 검출하는 방법을 제공한다. 여기서, 대조 환자 또는 야생형에 비해 시험 환자로부터의 생물학적 시료에서 더 낮은 수준의 pAMPK 단백질 및/또는 AMPK 활성은 시험 환자의 암에서 감소된 수준의 pAMPK 단백질 및/또는 AMPK 활성의 존재를 나타낸다. 한 구현예에서 pAMPK는 pAMPK T172이다. 생물학적 시료의 예는 조직 시료, 혈액, 침, 모발, 질병 조직 시료, 구강 점막 도말 또는 중앙 시료를 포함하나 이에 한정되지는 않는다.
- [1227] 또한, 본원은 대조 환자 또는 야생형에 비해 LKB1 및/또는 AMPK 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이의 존재에 대해 환자를 스크리닝하는 단계를 포함하는, 중앙 증후군, 예를 들어 페우츠-제그허스 증후군을 갖는 환자가 TOR 키나제 억제자 치료에 반응성일 가능성을 예측하는 방법을 제공한다. 여기서 LKB1 및/또는 AMPK 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이의 존재는 TOR 키나제 억제자 치료가 상기 중앙 증후군을 치료할 가능성이 증가함

을 예측하게 한다.

- [1228] 또한, 본원은 대조 환자 또는 야생형에 비해 감소된 수준의 pAMPK 단백질 및/또는 AMPK 활성의 존재에 대해 환자를 스크리닝하는 단계를 포함하는, 종양 증후군, 예를 들어 페우츠-제그허스 증후군을 갖는 환자가 TOR 키나제 억제자 치료에 반응성일 가능성을 예측하는 방법을 제공한다. 여기서 감소된 수준의 pAMPK 단백질 및/또는 AMPK 활성의 존재는 TOR 키나제 억제자 치료가 상기 종양 증후군을 치료할 가능성이 증가함을 예측하게 한다. 한 구현예에서 pAMPK는 pAMPK T172이다.
- [1229] 또한, 본원은 대조 환자 또는 야생형에 비해 LKB1 및/또는 AMPK 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이의 존재에 대해 환자의 암을 스크리닝하는 단계를 포함하는, TOR 키나제 억제자로 종양 증후군, 예를 들어 페우츠-제그허스 종양 증후군을 갖는 환자 치료의 치료 효과를 예측하는 방법을 제공한다. 이 때 환자에서 LKB1 및/또는 AMPK 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이의 존재는 TOR 키나제 억제자로 치료하는 치료 효과를 예측하게 한다.
- [1230] 또한, 본원은 대조 환자 또는 야생형에 비해 감소된 수준의 pAMPK 단백질 및/또는 AMPK 활성의 존재에 대해 환자를 스크리닝하는 단계를 포함하는, TOR 키나제 억제자로 종양 증후군, 예를 들어 페우츠-제그허스 증후군을 갖는 환자 치료의 치료 효과를 예측하는 방법을 제공한다. 여기서 환자에서 감소된 수준의 pAMPK 단백질 및/또는 AMPK 활성의 존재는 TOR 키나제 억제자로 치료하는 치료 효과를 예측하게 한다. 한 구현예에서 pAMPK는 pAMPK T172이다.
- [1231] 또한, 본원은 암, 예를 들어 비소세포성 폐 암종 또는 자궁경부암 또는 종양 증후군, 예를 들어 페우츠-제그허스 증후군을 갖는 환자에게 유효량의 TOR 키나제 억제자 및 AMP 수준, 글루코스 흡수, 대사 또는 스트레스 반응을 조절하는 유효량의 하나 이상의 제제를 투여하는 단계를 포함하는, 암, 예를 들어 비소세포성 폐 암종 또는 자궁경부암을 치료 또는 방지하거나 종양 증후군, 예를 들어 페우츠-제그허스 증후군을 치료하는 방법을 제공한다.
- [1232] 또한, 본원은 TOR 키나제 억제자 또는 그의 약학적 조성물, 환자의 암에서 또는 종양 증후군을 갖는 환자에서 LKB1 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이, 또는 AMPK 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이, 또는 둘 다를 검출하기 위한 시약으로 충전된 하나 이상의 용기 및 환자의 암에서 또는 종양 증후군을 갖는 환자에서 LKB1 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이, 또는 AMPK 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이, 또는 둘 다를 검출하기 위한 설명서를 포함하는 키트를 제공한다. 한 구현예에서 키트는 TOR 키나제 억제자 또는 그의 약학적 조성물을 그들 필요로 하는 환자에게 투여하기 위한 설명서를 추가로 포함한다.
- [1233] 또한, 본원은 TOR 키나제 억제자 또는 그의 약학적 조성물, 환자의 암에서 또는 종양 증후군을 갖는 환자에서 감소된 수준의 pAMPK 단백질 및/또는 AMPK 활성을 검출하기 위한 시약으로 충전된 하나 이상의 용기 및 환자의 암에서 또는 종양 증후군을 갖는 환자에서 감소된 수준의 pAMPK 단백질 및/또는 AMPK 활성을 검출하기 위한 설명서를 포함하는 키트를 제공한다.
- [1234] 한 구현예에서 LKB1 유전자 돌연변이 또는 손실은 (예, 야생형에 비해) LKB1 mRNA 발현 감소를 초래한다. 다른 구현예에서 LKB1 유전자 돌연변이 또는 손실은 (예, 야생형에 비해) LKB1 mRNA 구조의 변화를 초래한다. 다른 구현예에서 LKB1 유전자 돌연변이 또는 손실은 (예, 야생형에 비해) LKB1 단백질 생산 감소를 초래한다. 다른 구현예에서 LKB1 유전자 돌연변이 또는 손실은 (예, 야생형에 비해) LKB1 단백질 구조의 변화를 초래한다. 고려되는 유전자 돌연변이의 형태는 염기의 수가 변경되는(삽입 또는 결실 돌연변이(틀 이동 돌연변이)로 분류됨) LKB1 DNA 서열 돌연변이 및 하나의 염기가 다른 염기로 바뀌는(과오 돌연변이로 분류됨) DNA 돌연변이(이는 전이(퓨린이 다른 퓨린으로 또는 피리미딘이 다른 피리미딘으로) 및 전위(퓨린이 피리미딘으로 또는 피리미딘이 퓨린으로) 부류로 세분됨) 및 아미노산을 암호화하는 코돈이 정지 코돈으로 바뀌어 끝이 잘린 단백질을 초래하는 정지 돌연변이를 포함한다.
- [1235] 한 구현예에서 LKB1 유전자 돌연변이 또는 손실은 (예, 야생형에 비해) AMPK 인산화의 감소를 초래한다. 다른 구현예에서 LKB1 유전자 돌연변이 또는 손실은 (예, 야생형에 비해) T172에서 AMPK 인산화의 감소를 초래한다. 다른 구현예에서 LKB1 유전자 돌연변이 또는 손실은 (예, 야생형에 비해) pAMPK 단백질 수준의 감소를 초래한다. 다른 구현예에서 LKB1 유전자 돌연변이 또는 손실은 (예, 야생형에 비해) AMPK 활성(즉, 키나제 활성)의 감소를 초래한다.
- [1236] 다른 구현예에서 AMPK 유전자 돌연변이 또는 손실은 (예, 야생형에 비해) AMPK mRNA 발현의 감소를 초래한다. 다른 구현예에서 AMPK 유전자 돌연변이 또는 손실은 (예, 야생형에 비해) AMPK mRNA 구조의 변화를 초래한다.

다른 구현예에서 AMPK 유전자 돌연변이 또는 손실은 (예, 야생형에 비해) AMPK 단백질 생산의 감소를 초래한다. 다른 구현예에서 AMPK 유전자 돌연변이 또는 손실은 (예, 야생형에 비해) AMPK 단백질 구조의 변화를 초래한다. 고려되는 유전자 돌연변이의 형태는 염기의 수가 변경되는(삽입 또는 결실 돌연변이(틀 이동 돌연변이)로 분류됨) AMPK DNA 서열 돌연변이 및 하나의 염기가 다른 염기로 바뀌는(과오 돌연변이로 분류됨) DNA 돌연변이(이는 전이(퓨린이 다른 퓨린으로 또는 피리미딘이 다른 피리미딘으로) 및 전위(퓨린이 피리미딘으로 또는 피리미딘이 퓨린으로) 부류로 세분됨) 및 아미노산을 암호화하는 코돈이 정지 코돈으로 바뀌어 끝이 잘린 단백질을 초래하는 정지 돌연변이를 포함한다.

[1237] 특정 구현예에서 암, 예를 들어 비소세포성 폐 암종 또는 자궁경부암 또는 종양 증후군, 예를 들어 페우츠-제그러스 증후군은 대조 환자 또는 야생형에 비해 직접적으로 또는 간접적으로 LKB1 및/또는 AMPK 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이를 초래한다.

[1238] 한 구현예에서 LKB1 및/또는 AMPK 유전자 돌연변이는 체세포 돌연변이이다.

[1239] 한 구현예에서 환자 또는 환자의 암으로부터 생물학적 시료를 수득하고 생체외에서 상기 시료를 분석함으로써 환자 또는 환자의 암을 LKB1 및/또는 AMPK 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이에 대해 스크리닝한다. 특정 구현예에서 생체외 분석은 (예, 복사본 수 손실을 확인하기 위해) LKB1 유전자의 직접적인 cDNA 또는 엑손 DNA 서열분석, SNP 분석 또는 다중 결찰 탐침 증폭(MLPA) 또는 (예, 단백질의 손실을 측정하기 위해) 면역조직화학(IHC) 또는 웨스턴 블롯에 의해 수행된다. 다른 구현예에서, 환자 또는 환자의 암으로부터 생물학적 시료를 수득하고 생체외에서 상기 시료를 분석함으로써 환자 또는 환자의 암을 감소된 수준의 pAMPK 단백질 및/또는 AMPK 활성화에 대해 스크리닝한다. LKB1 및/또는 AMPK 유전자 또는 단백질 손실 또는 돌연변이에 대해 스크리닝한다. 특정 구현예에서, 생체외 분석은 (예, pAMPK 단백질의 양 또는 특정 부위, 예를 들어 T172 부위에서 AMPK의 인산화의 양을 측정하기 위해) 면역조직화학(IHC), 면역형광(IF) 또는 웨스턴 블롯에 의해 또는 (예, AMPK의 활성화 수준을 측정하기 위해) AMPK 키나제 분석에 의해 수행된다.

[1240] TOR 키나제 억제자는 본원에 기재된 방법 및 조성물에서 다른 약학적 활성 성분("2차 활성제")와 조합될 수 있다. 특정 조합은 특정 유형의 질병 또는 장애 및 그러한 질병 또한 장애와 관련된 이상상태 및 증상을 치료하는데 효과가 있다고 여겨진다. TOR 키나제 억제자는 또한 특정 2차 활성제와 관련된 부작용을 경감시키는데 효과가 있을 수 있고 그 반대도 마찬가지이다.

[1241] 하나 이상의 2차 활성 성분 또는 제제가 본원에 기재된 방법 및 조성물에 사용될 수 있다. 2차 활성제는 대분자(예, 단백질) 또는 소분자(예, 합성 무기, 유기금속 또는 유기 분자)일 수 있다.

[1242] 2차 활성제의 예는 AMP 수준(예, AMP 활성화제), 글루코스 흡수, 대사 또는 스트레스 반응을 조절하는 제제를 포함하나 이에 한정되지는 않는다. 한 구현예에서 2차 활성제는 2-데옥시글루코스이다. 한 구현예에서 2차 활성제는 메트포르민이다. 한 구현예에서 2차 활성제는 펜포르민이다. 다른 구현예에서 2차 활성제는 페메트렉세드(예, 알림타(ALIMTA), 등록상표)이다.

[1243] TOR 키나제 억제자 및 하나 이상의 2차 활성제를 환자에게 투여하는 것은 동일하거나 상이한 투여 경로에 의해 동시에 또는 순차적으로 일어날 수 있다. 특정 활성제에 사용되는 특정 투여 경로의 적합성은 활성제 자체(예, 활성제가 혈액에 들어가기 전에 분해되지 않고 경구로 투여될 수 있는지) 및 치료되는 질병에 달려 있다. TOR 키나제 억제자에 대한 바람직한 투여 경로는 경구이다. 2차 활성제 또는 본 발명의 성분에 대한 바람직한 투여 경로는 당업자에게 공지되어 있다(문헌[Physicians' Desk Reference, 1755-1760(56th ed., 2002)] 참조).

[1244] 한 구현예에서 2차 활성제는 약 1 내지 약 1000mg, 약 5 내지 약 500mg, 약 10 내지 약 350mg, 또는 약 50 내지 약 200mg의 양으로 일일 1 또는 2회 정맥내로 또는 피하로 투여된다. 2차 활성제의 특정 양은 사용되는 특정 제제, 치료되거나 관리되는 질병의 유형, 질병의 심각도 및 단계, TOR 키나제 억제자의 양 및 환자에게 현재 투여되는 임의의 추가적인 활성제의 양에 달려있을 것이다.

[1245] 또한, 본원은 수술, 화학 요법, 방사선 요법, 호르몬 요법, 생물학적 요법 및 면역 요법을 포함하나 이에 한정되지 않는 종래의 요법과 관련된 부작용 또는 원치 않는 작용을 감소, 치료 및/또는 방지하기 위한 방법을 제공한다. TOR 키나제 억제자 및 다른 활성 성분은 종래 요법과 관련된 부작용의 발생 전, 중 또는 후에 환자에게 투여될 수 있다.

[1246] 5. 약학적 조성물 및 투여 경로

- [1247] 본원은 유효량의 TOR 키나제 억제자를 포함하는 조성물 및 유효량의 TOR 키나제 억제자 및 그의 약학적으로 허용가능한 담체 또는 비히클을 포함하는 조성물을 제공한다. 몇몇 구현예에서 본원에 기재된 약학적 조성물은 경구, 비경구, 점막, 경피 또는 국소 투여에 적합하다.
- [1248] TOR 키나제 억제자는 종래 제제의 형태로, 예를 들어 캡슐, 마이크로캡슐, 정제, 과립, 분말, 트로키제, 알약, 좌약, 주사 및 시럽으로 경구 또는 비경구로 환자에게 투여할 수 있다. 적합한 제형은 종래의 유기 또는 무기 첨가제, 예를 들어 부형제(예, 수크로스, 전분, 만니톨, 소르비톨, 락토스, 글루코스, 셀룰로스, 활석, 인산 칼슘 또는 탄산 칼슘), 결합제(예, 셀룰로스, 메틸셀룰로스, 히드록시메틸셀룰로스, 폴리프로필렌피롤리돈, 폴리비닐피롤리돈, 젤라틴, 아라비아 고무, 폴리에틸렌글리콜, 수크로스 또는 전분), 붕해제(예, 전분, 카르복시메틸셀룰로스, 히드록시프로필전분, 저치환된 히드록시프로필셀룰로스, 중탄산 나트륨, 인산 칼슘 또는 시트르산 칼슘), 유효제(스테아르산 마그네슘, 경질 무수 규산, 활석 또는 나트륨 라우릴 설페이트), 향미제(예, 시트르산, 멘톨, 글리신 또는 오렌지 분말), 방부제(예, 벤조산 나트륨, 아황산 수소 나트륨, 메틸파라벤 또는 프로필파라벤), 안정화제(예, 시트르산, 시트르산 나트륨 또는 아세트산), 현탁제(예, 메틸셀룰로스, 폴리비닐 피롤리클론 또는 스테아르산 알루미늄), 분산제(예, 히드록시프로필메틸셀룰로스), 희석제(예, 물) 및 베이스 왁스(예, 코코아 버터, 백색 바셀린 또는 폴리에틸렌 글리콜)를 사용하여 통상적으로 사용되는 방법으로 제조될 수 있다. 약학적 조성물에서 유효량의 TOR 키나제 억제자는 원하는 효과를 발휘하는 수준, 예를 들어 경구 및 비경구 투여 둘 다를 위한 단위 투여량 중 환자 체중의 약 0.005mg/kg 내지 환자의 체중의 약 10mg/kg일 수 있다.
- [1249] 환자에게 투여될 TOR 키나제 억제자의 용량은 매우 다양할 수 있고 전문 건강 관리 종사자(health-care practitioner)의 판단에 따를 수 있다. 일반적으로, TOR 키나제 억제자는 환자에서 환자 체중의 약 0.005mg/kg 내지 환자의 체중의 약 10mg/kg의 용량으로 1일 1 내지 4회 투여될 수 있다. 그러나 상기 투여량은 나이, 체중 및 환자의 질병 및 투여 형태에 따라 적절하게 달라질 수 있다. 몇몇 구현예에서 용량은 환자 체중의 약 0.01mg/kg 내지 환자 체중의 약 5mg/kg, 환자 체중의 0.05mg/kg 내지 환자 체중의 약 1mg/kg, 환자 체중의 약 0.1 mg/kg 내지 환자 체중의 약 0.75mg/kg 또는 환자 체중의 약 0.25mg/kg 내지 환자 체중의 약 0.5mg/kg이다. 한 구현예에서 1회 용량은 하루 단위로 주어진다. 임의의 소정의 경우에, 투여되는 TOR 키나제 억제자의 양은 활성 성분의 용해도, 사용되는 제형 및 투여 경로와 같은 인자에 의존적일 것이다.
- [1250] 다른 구현예에서 본원은 약 0.375mg/일 내지 약 750mg/일, 약 0.75mg/일 내지 약 375mg/일, 약 3.75mg/일 내지 약 75mg/일, 약 7.5mg/일 내지 약 55mg/일 또는 약 18mg/일 내지 약 37mg/일의 TOR 키나제 억제자를 그를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 질병 또는 장애 치료 또는 방지 방법을 제공한다.
- [1251] 다른 구현예에서 본원은 약 1mg/일 내지 약 1200mg/일, 약 10mg/일 내지 약 1200mg/일, 약 100mg/일 내지 약 1200mg/일, 약 400mg/일 내지 약 1200mg/일, 약 600mg/일 내지 약 1200mg/일, 약 400mg/일 내지 약 800mg/일 또는 약 600mg/일 내지 약 800mg/일의 TOR 키나제 억제자를 그를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 질환 또는 장애의 치료 또는 방지 방법을 제공한다. 특정 구현예에서 본원에 기재된 방법은 400mg/일, 600mg/일 또는 800mg/일의 TOR 키나제를 그를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함한다.
- [1252] 다른 구현예에서 본원은 약 1mg 내지 약 2000mg, 약 1mg 내지 200mg, 약 35mg 내지 약 1400mg, 약 125mg 내지 약 1000mg, 약 250mg 내지 약 1000mg 또는 약 500mg 내지 약 1000mg의 TOR 키나제 억제자를 포함하는 단위 용량 제형을 제공한다.
- [1253] 특정 구현예에서 본원은 약 100mg 또는 400mg의 TOR 키나제 억제자를 포함하는 단위 용량 제형을 제공한다.
- [1254] 다른 구현예에서 본원은 1mg, 2.5mg, 5mg, 10mg, 15mg, 20mg, 30mg, 35mg, 50mg, 70mg, 100mg, 125mg, 140mg, 175mg, 200mg, 250mg, 280mg, 350mg, 500mg, 560mg, 700mg, 750mg, 1000mg 또는 1400mg의 TOR 키나제 억제자를 포함하는 단위 용량 제형을 제공한다.
- [1255] TOR 키나제 억제자는 1일 1회, 2회, 3회 또는 4회 이상 투여될 수 있다.
- [1256] TOR 키나제 억제자는 편의를 위해 경구로 투여될 수 있다. 한 구현예에서 경구로 투여되면 TOR 키나제 억제자는 식사 및 물과 함께 투여된다. 다른 구현예에서 TOR 키나제 억제자는 물 또는 주스(예, 사과 주스 또는 오렌지 주스)에 분산되고 현탁액으로 경구로 투여된다. 다른 구현예에서 경구로 투여될 때 TOR 키나제 억제자는 단식 상태에서 투여된다.
- [1257] TOR 키나제 억제자는 또한 피부내로, 근육내로, 복막내로, 경피로, 정맥내로, 피하로, 비강내로, 경막외로, 설하로, 뇌내로, 질내로, 경피로, 직장으로, 점막으로, 흡입에 의해 또는 귀, 코, 눈 또는 피부에 국소적으로 투

여될 수 있다. 투여 방법은 전문 건강 관리 종사자의 재량이고 부분적으로 질병 부위에 따라 달라질 수 있다.

- [1258] 한 구현예에서 본원은 부가적인 담체, 부형제 또는 비히클 없이 TOR 억제자를 포함하는 캡슐을 제공한다.
- [1259] 다른 구현예에서 본원은 유효량의 TOR 키나제 억제자 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 비히클을 포함하는 조성물이 본원에 제공되고, 여기서 약학적으로 허용가능한 담체 또는 비히클은 부형제, 희석제 또는 그의 혼합물을 포함할 수 있다. 추가 구현예에서 유효량의 TOR 키나제 억제자 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 비히클 및 AMP 수준, 글루코스 흡수, 대사 또는 스트레스 반응을 조절하는 하나 이상의 제제를 포함하는 조성물을 제공한다. 한 구현예에서 조성물은 약학적 조성물이다.
- [1260] 조성물은 정제, 츠어블 정제, 캡슐, 용액, 비경구 용액, 트로키제, 좌제, 현탁액 등의 형태일 수 있다. 조성물은 투여량 단위로 일일 용량 또는 간편하게 일일 용량의 일부분을 포함하도록 제형화될 수 있다. 이는 단일 정제 또는 캡슐 또는 간편한 부피의 액체일 수 있다. 한 구현예에서 액체는 수용성 염, 예를 들어 염산 염으로부터 제조된다. 일반적으로 모든 조성물은 약화학에서 공지된 방법에 따라 제조된다. 캡슐은 TOR 키나제 억제자를 적합한 담체 또는 희석제와 혼합하여 캡슐에 적절한 양의 혼합물을 충전시켜 제조될 수 있다. 통상의 담체 및 희석제는 비활성의 분말화된 물질, 예를 들어 많은 상이한 종류의 전분, 분말화된 셀룰로스, 특히 결정질 및 미세결정질 셀룰로스, 당, 예를 들어 프럭토스, 만니톨 및 수크로스, 곡분 및 유사한 식용 분말을 포함하나 이에 한정되지는 않는다.
- [1261] 정제는 직접 압축, 습식 제립법 또는건식 제립법에 의해 제조될 수 있다. 그 제형은 일반적으로 희석제, 결합제, 윤활제, 붕해제 및 화합물을 포함한다. 전형적인 희석제는 예를 들어 다양한 유형의 전분, 락토스, 만니톨, 카올린, 인산 칼슘 또는 황산 칼슘, 무기 염, 예를 들어 염화 나트륨 및 분말화된 당을 포함한다. 분말화된 셀룰로스 유도체 또한 유용하다. 한 구현예에서 약학적 조성물에는 락토스가 없다. 전형적인 정제 결합제는 전분, 젤라틴 및 당, 예를 들어 락토스, 프럭토스, 글루코스 등과 같은 물질이다. 천연 및 합성 고무, 예컨대 아카시아, 알기네이트, 메틸셀룰로스, 폴리비닐피롤리딘 등이 또한 알맞다. 폴리에틸렌 글리콜, 에틸셀룰로스 및 왁스는 또한 결합제로서 작용할 수 있다.
- [1262] 윤활제는 정제 및 펀치(punch)가 주형에 달라붙는 것을 방지하기 위해 정제 제형에 필요할 수 있다. 윤활제는 활석, 마그네슘 및 스테아르산 칼슘, 스테아르산 및 수소화된 식물성 오일과 같은 미끄러운 고체로부터 선택될 수 있다. 정제 붕해제는 젖으면 부풀어서 정제를 깨뜨려 화합물을 방출하는 물질이다. 붕해제는 전분, 점토, 셀룰로스, 알긴 및 고무를 포함한다. 특히 예를 들어 옥수수 및 감자 전분, 메틸셀룰로스, 한천, 벤토나이트, 나무 셀룰로스, 분말화된 천연 스폰지, 양이온 교환 수지, 알긴산, 구아 고무, 시트러스 펄프 및 카르복시메틸 셀룰로스 뿐만 아니라 나트륨 라우릴 설페이트가 사용될 수 있다. 정제는 향미제 및 밀폐제로서 당과 함께 또는 정제의 분해 특성을 변경하기 위해 막 형성 보호제와 함께 코팅될 수 있다. 조성물은 또한 예를 들어 제형 내에 만니톨과 같은 물질을 사용하여 츠어블 정제로 제형화될 수 있다.
- [1263] TOR 키나제 억제자를 좌약으로 투여하길 원한다면 전형적인 베이스가 사용될 수 있다. 코코아 버터는 전통적인 좌약 베이스이고, 이는 왁스 첨가에 의해 변경되어 그 용융점을 약간 상승시킬 수 있다. 특히 다양한 분자량의 폴리에틸렌 글리콜을 포함하는 물 혼합성 좌약 베이스가 널리 사용된다.
- [1264] TOR 키나제 억제자의 효과는 적합한 제형에 의해 지연되거나 연장될 수 있다. 예를 들어 천천히 용해되는 TOR 키나제 억제자의 펠렛은 정제 또는 캡슐로 또는 서방형 이식 장치로 제조되고 포함될 수 있다. 기술은 또한 몇몇 상이한 분해 속도의 펠렛을 만드는 것 및 캡슐을 펠렛의 혼합물로 충전하는 것을 포함한다. 펠렛 또는 캡슐은 예측가능한 기간 동안 분해에 견딜 수 있는 막으로 코팅될 수 있다. 비경구 제제일지라도 TOR 키나제 억제자를 오일성 또는 유화된 비히클에 용해시키거나 현탁시킴으로써 TOR 키나제 억제자가 혈청에 천천히 분산되게 하여 오래 작용하도록 만들 수 있다.

- [1265] 실시예
- [1266] 1. 생물학적 실시예
- [1267] 1.1 생화학적 분석
- [1268] TOR HTR-FRET 분석

- [1269] 다음은 시험 화합물의 TOR 키나제 억제 활성을 측정하는데 사용될 수 있는 분석의 실시예이다. TORKi는 DMSO에 용해시켜 10mM 저장물로 제조하여 실험 동안 적절히 희석시켰다. 시약을 하기와 같이 제조하였다:
- [1270] "단순 TOR 완충용액"(높은 글리세롤 TOR 분획을 희석시키기 위해 사용됨): 10mM 트리스 pH 7.4, 100mM NaCl, 0.1% 트윈 20, 1mM DTT. 인비트로젠(Invitrogen) 재조합 TOR 효소(카탈로그 번호 PR8683A)를 0.200 µg/mL의 분석 농도로 이 완충용액에 희석시켰다.
- [1271] ATP/기질 용액: 0.075mM ATP, 12.5mM MnCl₂, 50mM 헤페스, pH 7.4, 50mM β-GOP, 250nM 마이크로시스틴 LR, 0.25mM EDTA, 5mM DTT 및 3.5 µg/mL GST-p70S6.
- [1272] 검출 시약 용액: 50mM 헤페스, pH 7.4, 0.01% 트리톤 X-100, 0.01% BSA, 0.1mM EDTA, 12.7 µg/mL Cy5-αGST 아머샴(Amersham, 카탈로그 번호 PA92002V), 9ng/mL α-포스포 p70S6(Thr389)(셀 시그널링 마우스 모노클로날 (Cell Signaling Mouse Monoclonal) 카탈로그 번호 9206L), 627ng/mL α-마우스 란스 에우(Lance Eu)(퍼킨 엘머(Perkin Elmer) 카탈로그 번호 AD0077).
- [1273] 20µl의 단순 TOR 완충용액에 DMSO 중 시험 화합물 0.5µl을 첨가하였다. 반응을 개시하기 위해 5µl의 ATP/기질 용액을 20µl 단순 TOR 완충 용액(대조군) 및 상기에서 제조된 화합물 용액으로 첨가하였다. 60mM EDTA 용액 5 µl를 첨가하여 60분 후에 분석을 정지시켰다. 10µl 검출 시약 용액을 첨가하고나서 혼합물을 란스 에우 TR-FRET(320nm에서 여기 및 495/520nm에서 발산)을 검출하기 위해 퍼킨 엘머 인비전 마이크로플레이트 리더(Envision Microplate Reader) 세트 상에서 판독하기 전에 2시간 이상 동안 놓아두었다.
- [1274] TORKi를 TOR HTR-FRET 분석에서 시험하여 분석에서 특정 화합물이 10 µM 미만의 IC₅₀, 몇몇 화합물이 0.005nM 내지 250nM의 IC₅₀, 다른 화합물이 250nM 내지 500nM의 IC₅₀, 다른 화합물이 500nM 내지 1 µM의 IC₅₀, 다른 화합물이 1 µM 내지 10 µM의 IC₅₀을 갖는 활성이 있음을 발견하였다.
- [1275] **DNA-PK 분석**
- [1276] DNA-PK 분석을 프로메가(Promega) DNA-PK 분석 키트(카탈로그 번호 V7870)에서 공급된 절차를 사용하여 수행하였다. DNA-PK 효소를 프로메가로부터 구입하였다(프로메가 카탈로그 번호 V5811).
- [1277] 이 분석에서 선택된 TORKi는 10 µM 미만의 IC₅₀, 몇몇 TORKi는 1 µM 미만의 IC₅₀, 다른 TORKi는 0.10 µM 미만의 IC₅₀을 가지거나 가질 것으로 예상된다.
- [1278] **1.2 세포 기반 분석**
- [1279] **재료 및 방법**
- [1280] 세포주 및 세포 배양: 인간 폐암 세포주는 미국 타입 컬처 콜렉션(American Type Culture Collection, ATCC)로부터 구입하고 RPMI 1640 플러스 10% 우아 혈청(bovine calf serum, FCS) 또는 ATCC에 의해 추천된 특별 배양 배지에서 유지하였다. 비소세포성 폐 암종 세포(NSCLC 암 패널)는 NCI-H460, NCI-H838, NCI-H1792, NCI-H520, NCI-H1993, NCI-H1944, NCI-H1975, NCI-H1395, A549, NCI-H2122, NCI-H1703, NCI-H1299, NCI-H647, NCI-H358, SK-LU-1, NCI-H1734, NCI-H1693, NCI-H226, NCI-H23, NCI-H2030, NCI-H1755, Calu-6, Calu-1, SW1573, NCI-H2009, NCI-H441, HOP92, NCI-H2110, NCI-H727, NCI-H1568, Calu-3, NCI-H2228, NCI-H2444, NCI-H1563, NCI-H1650, NCI-H1437, NCI-H650, NCI-H1838, NCI-H2291, NCI-H28 및 NCI-H596 세포주를 포함한다. TOR 키나제 억제자가 시험될 수 있는 추가적인 세포주는 HT-3, HeLaSF, HeLa S3, SKG-IIIa, SiHa, MS751, BOKU, C-33-A, C-4-II, Ca-Ski, DoTc2-4510, ME-180, OMC-1, SW756 및 TC-YIK를 포함한다.
- [1281] **세포 생존능 분석**
- [1282] 대표적인 TOR 키나제 억제자("화합물 1")를 하기 생화학 분석에서 사용하였다. 세포 생존능을 세포 적정-글로 발광 세포 생존능(Cell Titer-Glo Luminescent Cell Viability, 프로메가)를 사용하여 평가하였다. 분석은 대사적으로 활성인 세포의 표지인 존재하는 아데노신 트리포스페이트(ATP)의 양에 기초하여 배양액 중 살아있는 세포의 수를 측정하는 상동(homogenous) 방법이다. 상동 분석 절차는 단일 시약(세포 적정-글로 시약)을 직접 혈청 보충된 배지에서 배양된 세포에 첨가하는 것을 포함한다. 세포를 미리 각각의 세포주에 최적화된 밀도로 96-웰 평저 플레이트(코스타르 카탈로그 번호(Costar Catalog Number) 33595)에 플레이트하였다. 세포를 37°C, 5% CO₂에서 밤새 정온배양하였다. 다음날 화합물 희석물을 30mM 저장물로부터 제조하였다. 화합물 1을

먼저 100% DMSO에 희석시키고나서 성장 배지로 1:50으로 희석시켰다. 다음으로, 화합물 1을 1:10(즉, 각각의 웰에서 10 μ l의 희석된 화합물 1을 90 μ l의 배양 배지에 첨가)으로 희석하여 적절한 웰로 첨가하였다. 화합물 1의 최종 희석은 1:500이었고, 이는 각각의 웰에서 0.2%의 최종 DMSO 농도를 만들어냈다. 모든 농도는 3회 반복하여 수행하였다. 세포를 3일 동안 37 $^{\circ}$ C, 5% CO₂에서 화합물 1과 정온배양하였다. 3일의 정온배양 기간 후에 100 μ l의 세포 적정-글로 시약을 교반과 함께 2분 동안 각각의 웰에 첨가하고 신호를 안정화시키기 위해 실온에서 교반없이 추가로 10분 동안 정온배양하였다. 발광은 VICTOR \times 2 멀티레이블(multilabel) 플레이트 판독기에 측정하였다. % 성장 저해는 동일한 플레이트에서 DMSO 대조 반응을 100% 세포 성장으로 사용하여 계산하였다. 3회 반복으로부터의 평균 값을 IDBS의 소프트웨어 엑스엘 핏(XL fit)을 사용하여 IC₅₀ 값을 획득하기 위해 플롯팅하였다. 엑스엘 핏에서 IC₅₀을 측정하기 위해 사용되는 공식은 모델 번호 205이고, 이는 IC₅₀ 값을 계산하기 위해 4 매개변수 로지스틱 모델(Parameter Logistic Model) 또는 S자형 용량 반응 모델을 사용한다. 모든 IC₅₀ 값은 2 또는 3가지 독립적인 실험 중 하나로부터의 평균으로 보고된다.

[1283] **LKB1 단백질 발현 분석**

[1284] 전체 용해물을 프로테아제 억제자를 포함하는 방사성 면역침강 분석 완충용액[10mmol/L 트리스(pH 7.4), 100mmol/L NaCl, 1mmol/L EDTA, 1mmol/L EGTA, 1mmol/L NaF, 20mmol/L Na₄P₂O₇, 2mmol/L Na₃CO₄, 0.1% SDS, 0.5% 나트륨 데옥시콜레이트, 1% 트리톤 X-100, 10% 글리세롤]에서 제조하였다. 50 μ g의 단백질을 포함하는 세포 용해물을 4-12% Nu-PAGE(뉴-페이지, 등록상표) 겔에서 분별하고 니트로셀룰로스 막으로 옮겼다. 막을 항-LKB1 항체(카탈로그 번호 3050, 셀 시그널링 테크놀로지(Cell Signaling Technology))와 함께 4 $^{\circ}$ C에서 밤새 정온배치시켰다. 막을 실온에서 1시간 동안 항-라빗 2차 항체로 정온배치하기 전에 PBS + 0.1% 트윈으로 3회 세척하였다. 700nm 및 800nm 파장에서 리-코르 오디세이(LI-COR Odyssey) 스캐너에서 스캐닝하기 전에 PBS + 0.1% 트윈으로 3회 세척하였다.

[1285] **통계적 분석**

[1286] IC₅₀ 값과 상이한 돌연변이 상태 사이의 관련성을 그룹의 수가 2인 윌콕슨(Wilcoxon) 시험 또는 그룹의 수가 2보다 큰 크루스칼-월리스(Kruskal-Wallis) 시험 중 하나를 사용하여 평가하였다. 0.05 미만의 P 값은 유의미한 관련성으로 간주된다.

[1287] **포스포 AMPK T172 단백질 발현 분석**

[1288] 전체 용해물을 프로테아제 억제제를 포함하는 방사성 면역침강 분석 완충용액[10mmol/L 트리스(pH 7.4), 100mmol/L NaCl, 1mmol/L EDTA, 1mmol/L EGTA, 1mmol/L NaF, 20mmol/L Na₄P₂O₇, 2mmol/L Na₃CO₄, 0.1% SDS, 0.5% 나트륨 데옥시콜레이트, 1% 트리톤 X-100, 10% 글리세롤]에서 제조하였다. 50 μ g의 단백질을 포함하는 세포 용해물을 4-12% Nu-PAGE(뉴-페이지) 겔에서 분별하고 니트로셀룰로스 막으로 옮겼다. 막을 항-포스포-AMPK T172(카탈로그 번호 4188, 셀 시그널링 테크놀로지, 미국 메사추세츠주 단베르스 소재) 및 항-AMPK 알파(카탈로그 번호 2793, 미국 메사추세츠주 단베르스 소재) 및 β -액틴(카탈로그 번호 1978, 시그마 알드리치(Sigma-Aldrich), 미국 미주리주 세인트 루이스 소재)과 함께 4 $^{\circ}$ C에서 밤새 정온배치하였다. 막을 실온에서 1시간 동안 항-라빗 2차 항체와 함께 정온배치하기 전에 PBS + 0.1% 트윈으로 3회 세척하였다. 막을 700nm 및 800nm 파장에서 리-코르 오디세이 스캐너에서 스캐닝하기 전에 PBS + 0.1% 트윈으로 3회 세척하였다. pAMPK T172, AMPK 및 액틴의 수준을 리-코르 오디세이 소프트웨어를 사용하여 정량하였다. pAMPK T172 대 액틴의 비(pAMPK/액틴)을 윌콕슨 통계 분석에 적용시켰다.

[1289] **통계적 분석**

[1290] 포스포-AMPK T172 발현 수준 및 LKB1 단백질 발현 수준 상태 사이의 관련성을 윌콕슨 시험을 사용하여 평가하였다. LKB1 단백질 발현 수준 상태를 웨스턴 블랏 결과에 기초하여 "음성" 또는 "양성"으로 정의하였다. 0.05 미만의 p 값은 유의미한 관련성으로 간주된다.

[1291] **1.3 이중이식 모델**

[1292] 원발성 환자 생검으로부터 온 종양 시료를 인간의 질병과 보다 유사한 동물 모델을 만들기 위해 면역력이 약화된 동물에서 증식시켰다(예, 문헌[John et al, Clin. Cancer Res. 17(1): 134-141 (2011); de Plater et al, Br. J. Cancer 103(8): 1192-1200 (2010)]). 생체 내에서 증식된 폐암 환자 생검으로부터 온 종양은 유전자 서열분석 기술에 의해 LKB1의 돌연변이 상태에 대해 확인하였다. 또한, 이들 시료에서 단백질의 발현은 웨스턴

블랏 기술, IHC 또는 IF에 의해 분석하였다. 이들 암 동물 모델 중 야생형 LKB1을 발현하는 2가지 및 돌연변이 LKB1을 발현하는 2가지의 4가지를 선택하여 LKB1 돌연변이 중앙 모델이 야생형에 비해 TORC 억제에 보다 민감함을 확인하였다. 본원에 기재된 바와 같이 화합물(예, 화합물 1)을 원발성 인간 암 생검, 예를 들어 폐암 생검으로부터 유래된 이들 이종 이식 모델에서 시험하였다. 본원에서 제공된 화합물은 돌연변이 LKB1을 발현하는 이종이식 모델에서 증가된 활성을 나타내거나 나타낼 것으로 기대된다.

[1293] 본원에 기재된 구현예는 기재된 구현예의 몇몇 양태의 예시로 의도되는 실시예에 기재된 특정 구현예에 의해 범주가 제한되지 않고, 기능적으로 동등한 임의의 구현예가 본 발명에 포함된다. 실제로 본원에 나타나고 기재된 것들에 부가하여 본원에 기재된 구현예의 다양한 변경이 당업자에게 명확해지고 첨부된 청구항의 범주 내에 포함되도록 의도될 것이다.

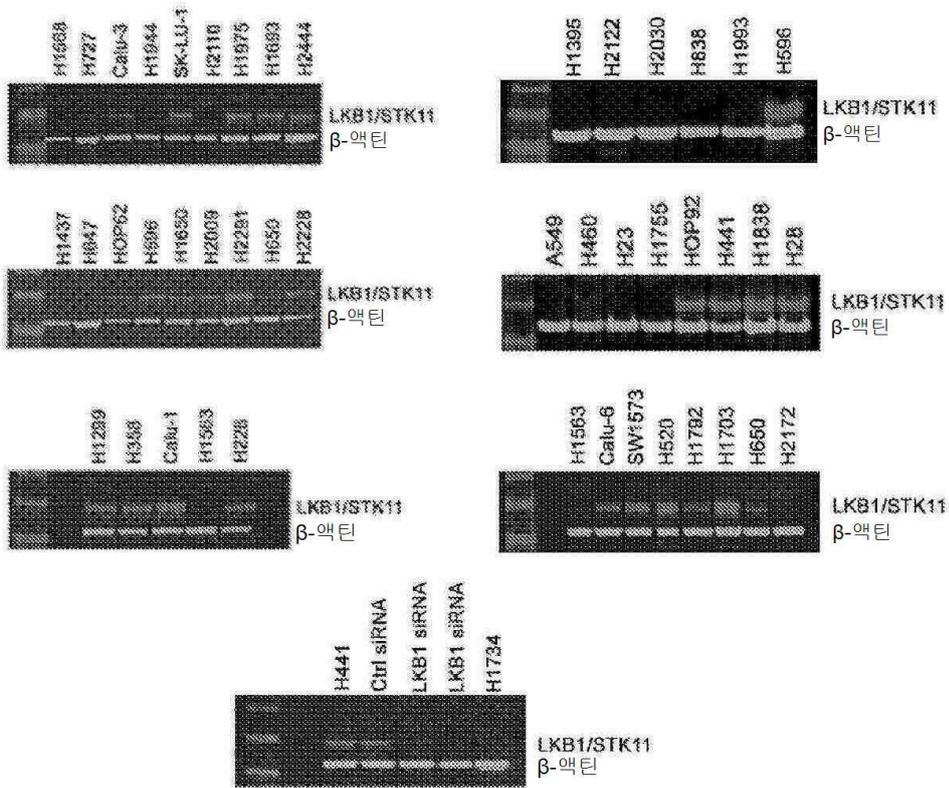
[1294] 다수의 참조 문헌이 인용되었고, 문헌은 전체가 참조로 본원에 포함된다.

도면

도면1a

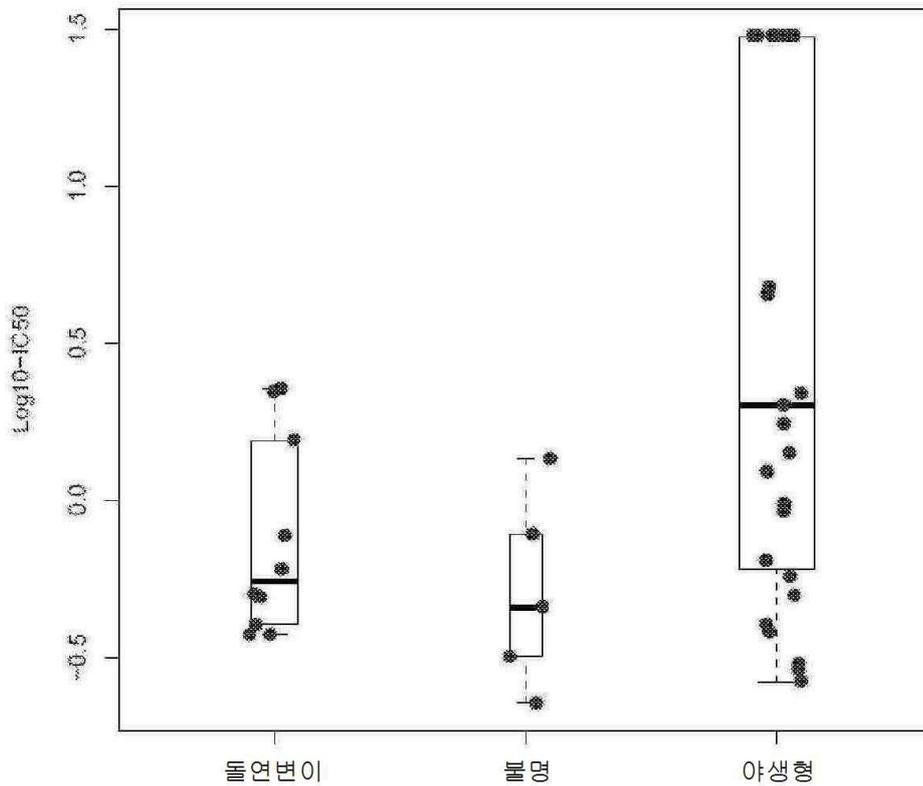
NSCLC 세포주	돌연변이 상태	LKB1 돌연변이	LKB1 단백질 존재	n	평균 IC ₅₀ 화합물 1 (μM)
A549	돌연변이	p.Q37*	음성	2	0.772
H1395	돌연변이	p.E57fs*7	음성	2	0.599
H1734	돌연변이	p.M51fs*14	음성	2	1.551
H1755	돌연변이	p.P281fs*6	음성	3	0.374
H1993	돌연변이	p.E199*	음성	2	0.504
H2030	돌연변이	p.E317*	음성	2	2.256
H2122	돌연변이	p.P281fs*6	음성	3	0.403
H23	돌연변이	p.W332*	음성	2	2.205
H460	돌연변이	p.Q37*	음성	2	0.373
H838	돌연변이	p.T212fs*75	음성	3	0.489
H1568	불명		음성	3	0.226
H1944	불명		음성	3	0.318
H2110	불명		음성	3	0.456
H2444	불명		양성	3	0.778
H647	불명		음성	2	1.355
CALU-1	야생형		양성	2	4.744
CALU-3	야생형		양성	3	0.302
CALU-6	야생형		양성	2	4.52
H1299	야생형		양성	2	1.227
H1437	야생형		음성	3	0.975
H1563	야생형		음성	3	>30
H1650	야생형		양성	3	>30
H1693	야생형		양성	3	0.639
H1703	야생형		양성	2	0.917
H1792	야생형		양성	3	0.382
H1838	야생형		양성	3	>30
H1975	야생형		양성	3	0.568
H2009	야생형		양성	3	>30
H2228	야생형		양성	3	0.264
H226	야생형		양성	2	1.747
H2291	야생형		양성	3	>30
H28	야생형		양성	3	>30
H358	야생형		양성	2	1.418
H441	야생형		양성	3	>30
H520	야생형		양성	2	0.499
H596	야생형		양성	3	2.196
H650	야생형		양성	3	>30
H727	야생형		음성	3	0.288
HOP-62	야생형		양성	3	2.007
HOP-92	야생형		양성	3	>30
SK-LU-1	야생형		양성	3	0.402
SW-1573	야생형		양성	3	>30

도면1b



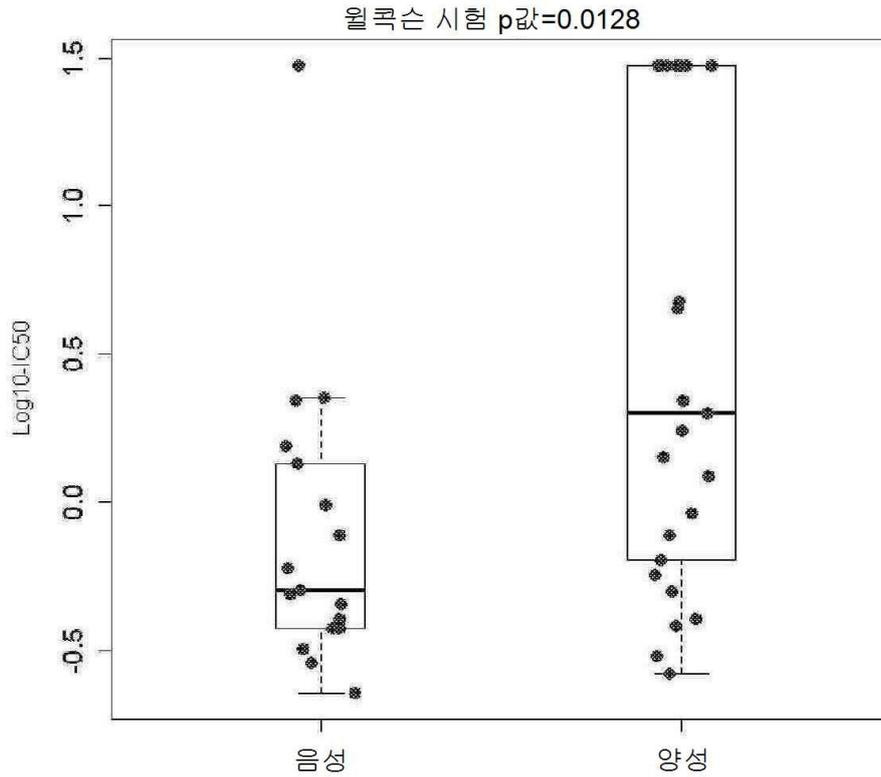
도면2a

화합물 1 IC50 대 LKB1 돌연변이 상태
크루스칼 시범 p값=0.0296



도면2b

화합물 1 IC50 대 LKB1 웨스턴 결과

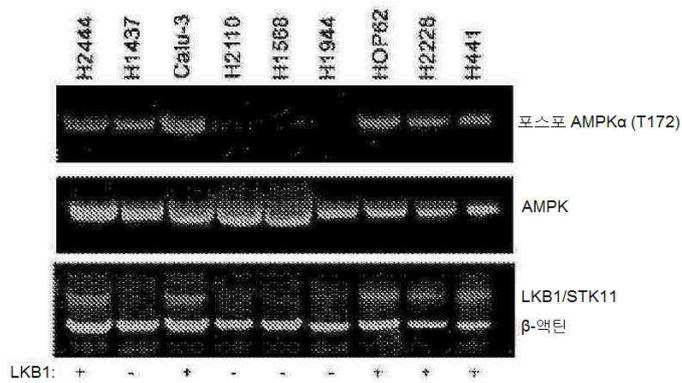


도면2c

	화합물 1 민감성 (세포주의 수)	화합물 1 덜 민감성 (세포주의 수)
LKB1 양성	16	9
LKB1 음성	16	1

피셔 시험: p값=0.03 (<0.05)
윌콕슨 시험: p값=0.0128 (<0.05)

도면3a



도면3b

