



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0071101
(43) 공개일자 2021년06월15일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/4985 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/4985 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2021-7017407(분할)
(22) 출원일자(국제) 2013년03월14일
심사청구일자 2021년06월07일
(62) 원출원 특허 10-2020-7016306
원출원일자(국제) 2013년03월14일
심사청구일자 2020년06월05일
(85) 번역문제출일자 2021년06월07일
(86) 국제출원번호 PCT/US2013/031206
(87) 국제공개번호 WO 2013/138557
국제공개일자 2013년09월19일
(30) 우선권주장
61/611,361 2012년03월15일 미국(US)
61/715,323 2012년10월18일 미국(US)

(71) 출원인
시그날 파마소티칼 엘엘씨
미국 캘리포니아주 92121 샌디에고 스위트 100 캠퍼스 포인트 드라이브 10300
(72) 발명자
주 슈이찬
미국 캘리포니아주 92127 샌디에고 디어 트레일 플레이스 9650
헤게 크리스틴 메이
미국 캘리포니아주 94010 별링게임 하워드 에비뉴 616
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
제일특허법인(유)

전체 청구항 수 : 총 22 항

(54) 발명의 명칭 TOR 키나제 억제자를 사용하는 암의 치료

(57) 요약

본원은 유효량의 TOR 키나제 억제자를 두경부 편평 상피 세포암 환자에 투여하는 단계를 포함하는 두경부 편평 상피 세포암의 치료 또는 예방 방법을 제공한다.

(72) 발명자

레이몬 헤더

미국 캘리포니아주 92117 샌디에고 비스타 드 라
오릴라 3520

웡 킬리 로레인

미국 캘리포니아주 92075 솔라나 비치 비바 코트
871

명세서

청구범위

청구항 1

두경부 편평 상피 세포암 환자에게 유효량의 TOR 키나제 억제자를 투여하는 단계를 포함하는 두경부 편평 상피 세포암의 치료 방법.

청구항 2

제1항에 있어서,

두경부 편평 상피 세포암에서 PI3K/mTOR 경로가 활성화되는, 두경부 편평 상피 세포암의 치료 방법.

청구항 3

제2항에 있어서,

PTEN 손실, PIK3Ca 돌연변이, EGFR 과발현 또는 이들의 조합 때문에 두경부 편평 상피 세포암에서 PI3K/mTOR 경로가 활성화되는, 두경부 편평 상피 세포암의 치료 방법.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 환자에게 약 0.5 내지 약 128 mg/일의 TOR 키나제 억제자를 투여하는, 두경부 편평 상피 세포암의 치료 방법.

청구항 5

제4항에 있어서,

상기 환자에 0.5, 1, 2, 4, 8, 16, 20, 30, 45, 60, 90, 120 또는 128 mg/일의 TOR 키나제 억제자를 투여하는, 두경부 편평 상피 세포암의 치료 방법.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 환자에 0.25, 1.0, 5.0, 7.5 또는 10 mg의 TOR 키나제 억제자를 포함하는 단위 투여량 형태를 투여하는, 두경부 편평 상피 세포암의 치료 방법.

청구항 7

유효량의 TOR 키나제 억제자를 두경부 편평 상피 세포암 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 환자의 고형 종양의 응답 평가 기준(RECIST 1.1)의 개선 방법.

청구항 8

제7항에 있어서,

두경부 편평 상피 세포암에서 PI3K/mTOR 경로가 활성화되는, 환자의 고형 종양의 응답 평가 기준(RECIST 1.1)의 개선 방법.

청구항 9

제8항에 있어서,

PTEN 손실, PIK3Ca 돌연변이, EGFR 과발현 또는 이들의 조합 때문에 두경부 편평 상피 세포암에서 PI3K/mTOR 경로가 활성화되는, 환자의 고형 종양의 응답 평가 기준(RECIST 1.1)의 개선 방법.

청구항 10

유효량의 TOR 키나제 억제자를 두경부 편평 상피 세포암 환자에게 투여하는 단계, 및 상기 TOR 키나제 억제자의 투여 이전 및 이후에 획득된 환자의 생물학적 샘플에서 인산화된 S6RP, 4E-BP1 및/또는 AKT의 양을 비교하는 단계를 포함하되, 상기 TOR 키나제 억제자의 투여 이전 획득된 상기 생물학적 샘플에서 인산화된 S6RP, 4E-BP1 및/또는 AKT의 양에 비해 상기 TOR 키나제 억제자의 투여 이후 획득된 상기 생물학적 샘플에서 덜 인산화된 S6RP, 4E-BP1 및/또는 AKT가 억제를 시사하는, 두경부 편평 상피 세포암 환자의 생물학적 샘플에서 S6RP, 4E-BP1 및/또는 AKT의 인산화의 억제 방법.

청구항 11

제10항에 있어서,

두경부 편평 상피 세포암에서 PI3K/mTOR 경로가 활성화되는, 두경부 편평 상피 세포암 환자의 생물학적 샘플에서 S6RP, 4E-BP1 및/또는 AKT의 인산화의 억제 방법.

청구항 12

제11항에 있어서,

PTEN 손실, PIK3Ca 돌연변이, EGFR 과발현 또는 이들의 조합 때문에 두경부 편평 상피 세포암에서 PI3K/mTOR 경로가 활성화되는, 두경부 편평 상피 세포암 환자의 생물학적 샘플에서 S6RP, 4E-BP1 및/또는 AKT의 인산화의 억제 방법.

청구항 13

유효량의 TOR 키나제 억제자를 두경부 편평 상피 세포암 환자에게 투여하는 단계, 및 상기 TOR 키나제 억제자의 투여 이전 및 이후에 획득된 환자의 생물학적 샘플에서 인산화된 DNA-PK의 양을 비교하는 단계를 포함하되, 상기 TOR 키나제 억제자의 투여 이전 획득된 상기 생물학적 샘플에서 인산화된 DNA-PK의 양에 비해 상기 TOR 키나제 억제자의 투여 이후 획득된 상기 생물학적 샘플에서 덜 인산화된 DNA-PK가 억제를 시사하는, 두경부 편평 상피 세포암 환자의 피부 샘플에서 DNA-의존성 단백질 키나제(DNA-PK) 활성의 억제 방법.

청구항 14

제13항에 있어서,

두경부 편평 상피 세포암에서 PI3K/mTOR 경로가 활성화되는, 두경부 편평 상피 세포암 환자의 피부 샘플에서 DNA-의존성 단백질 키나제(DNA-PK) 활성의 억제 방법.

청구항 15

제14항에 있어서,

PTEN 손실, PIK3Ca 돌연변이, EGFR 과발현 또는 이들의 조합 때문에 두경부 편평 상피 세포암에서 PI3K/mTOR 경로가 활성화되는, 두경부 편평 상피 세포암 환자의 피부 샘플에서 DNA-의존성 단백질 키나제(DNA-PK) 활성의 억제 방법.

청구항 16

유효량의 TOR 키나제 억제자를 두경부 편평 상피 세포암 환자에게 투여하는 단계, 상기 환자에서 인산화된 S6RP, 4E-BP1 또는 AKT의 양을 측정하는 단계, 및 상기 인산화된 S6RP, 4E-BP1 또는 AKT의 양을 유효량의 TOR 키나제 억제자의 투여 이전에 환자의 것과 비교하는 단계를 포함하는, 두경부 편평 상피 세포암 환자에서 S6RP, 4E-BP1 또는 AKT의 인산화의 억제의 측정 방법.

청구항 17

제16항에 있어서,

두경부 편평 상피 세포암에서 PI3K/mTOR 경로가 활성화되는, 두경부 편평 상피 세포암 환자에서 S6RP, 4E-BP1 또는 AKT의 인산화의 억제의 측정 방법.

청구항 18

제17항에 있어서,

PTEN 손실, PIK3Ca 돌연변이, EGFR 과발현 또는 이들의 조합 때문에 두경부 편평 상피 세포암에서 PI3K/mTOR 경로가 활성화되는, 두경부 편평 상피 세포암 환자에서 S6RP, 4E-BP1 또는 AKT의 인산화의 억제의 측정 방법.

청구항 19

유효량의 TOR 키나제 억제자를 두경부 편평 상피 세포암 환자에게 투여하는 단계, 피부 샘플에 존재하는 인산화된 DNA-PK S2056의 양을 측정하는 단계, 및 상기 인산화된 DNA-PK S2056의 양을 유효량의 TOR 키나제 억제자의 투여 이전에 환자로부터 수득한 피부 샘플에서의 것과 비교하는 단계를 포함하는, 두경부 편평 상피 세포암 환자의 피부 샘플에서 DNA-PK S2056의 인산화의 억제의 측정 방법.

청구항 20

제19항에 있어서,

두경부 편평 상피 세포암에서 PI3K/mTOR 경로가 활성화되는, 두경부 편평 상피 세포암 환자의 피부 샘플에서 DNA-PK S2056의 인산화의 억제의 측정 방법.

청구항 21

제20항에 있어서,

PTEN 손실, PIK3Ca 돌연변이, EGFR 과발현 또는 이들의 조합 때문에 두경부 편평 상피 세포암에서 PI3K/mTOR 경로가 활성화되는, 두경부 편평 상피 세포암 환자의 피부 샘플에서 DNA-PK S2056의 인산화의 억제의 측정 방법.

청구항 22

TOR 키나제 억제자, 및 상기 TOR 키나제 억제자의 투여에 대한 두경부 편평 상피 세포암 환자 응답을 모니터링 하기 위한 수단을 포함하는 키트.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본원은 2012년 3월 15일에 출원된 미국가출원 제61/611,361호 및 2012년 10월 18일에 출원된 미국가출원 제 61/715,323호를 우선권 주장하며, 각각의 전체 내용은 본원에 참고로 포함된다.

[0002] 본원은 두경부 편평 상피 세포암 환자에게 유효량의 TOR 키나제 억제자를 투여하는 단계를 포함하는 두경부 편평 상피 세포암의 치료 및 예방 방법을 제공한다.

배경 기술

[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) 참조]. 다양한 단백질 키나제 억제자는 매우 다양한 질병, 예컨대 암 및 만성 염증성 질병(당뇨 및 뇌졸중 포함)의 치료에서 임상적으로 사용되어 왔다(문헌[Cohen, Eur. J. Biochem., 268:5001-5010 (2001)], [Protein Kinase Inhibitors for the Treatment of Disease, The Promise and the Problems, Handbook of Experimental Pharmacology, Springer Berlin Heidelberg, 167 (2005)] 참조).

[0004] 단백질 키나제는 단백질 인산화를 촉진하는 효소의 크고 다양한 패밀리에 속하고 세포 신호화에서 중요한 역할을 한다. 단백질 키나제는 그의 표적 단백질에 따라 양성 또는 음성 조절 효과를 발휘할 수 있다. 단백질 키나제는 세포 작용, 예컨대 대사, 세포 주기 진행, 세포 부착, 혈관 작용, 세포사멸 및 혈관신생(이에 제한되지 않음)을 조절하는 특정 신호화 경로와 관련된다. 세포 신호화의 기능 부전은 많은 질병과 관련되어 왔고 특히 암 및 당뇨를 포함하는 것을 특징으로 한다. 시토키인에 의한 신호 변환(signal transduction)의 조절 및 원암 유전자 및 종양 억제 유전자와 신호 분자의 관련성은 잘 기록되어 있다. 유사하게 당뇨병 및 관련 이상상태와 조절되지 않는 단백질 키나제 수준 사이의 연관성이 입증되었다(예를 들어, 문헌[Sridhar et al. Pharm. Res.

17(11):1345-1353 (2000)] 참조). 바이러스 감염 및 그와 관련된 상태가 단백질 키나제의 조절과 관련이 있다 (문헌[Park et al. Cell 101(7): 777-787 (2000)] 참조).

[0005] 단백질 키나제는 대사, 세포 증식, 세포 분화 및 세포 생존을 포함하는 거의 모든 세포 과정을 조절하기 때문에, 다양한 질병 상태를 위한 치료 개입에 매력적인 표적이다. 예를 들어 단백질 키나제가 중심축이 되는 역할을 하는 세포 주기 조절 및 혈관 신생은 수많은 질병 상태, 예를 들어 암, 염증성 질병, 비정상적 혈관신생 및 그와 관련된 질병, 죽상동맥경화증, 근육 퇴화, 당뇨병, 비만 및 통증(이에 제한되지 않음)과 관련된 세포 과정이다.

[0006] 단백질 키나제는 암 치료에 있어 매력적인 표적이 되어 왔다(문헌[Fabbro et al. Pharm. Ther. 93:79-98 (2002)]). 인간 악성종양의 발달에서 단백질 키나제의 관여는 (1) 게놈 재배열(예를 들어, 만성 골수성 백혈병에서 BCR-ABL), (2) 구조적으로 활성화된 키나제 활성화로 이끄는 돌연변이, 예컨대 급성 골수성 백혈병 및 소화관 종양, (3) 예컨대 발암성 RAS를 갖는 암에서와 같이 발암유전자의 활성화나 종양 억제 작용의 손실에 의한 키나제 활성화의 저하, (4) EGFR의 경우와 같이 과발현에 의한 키나제 활성화의 저하 및 (5) 신생 표현형의 발달 및 유지의 원인이 될 수 있는 성장 인자의 이소성 발현에 의해 일어날 수 있다(문헌[Fabbro et al., Pharm. Ther. 93:79-98 (2002)]).

[0007] 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.

[0008] FRAP, RAFT1 또는 RAPT1로도 지칭되는, mTOR(라파미신의 포유류 표적)로 명명된 단백질은 2549-아미노산 Ser/Thr 단백질 키나제이고, 이는 세포 성장 및 증식을 조절하는 mTOR/PI3K/Akt 경로에서 가장 중요한 단백질 중 하나로 나타났다(문헌 [Georgakis and Younes Expert Rev. Anticancer Ther. 6(1): 131-140 (2006)]). mTOR은 2개의 착체인 mTORC1 및 mTORC2 내에 존재한다. mTORC1이 라파미신 유사체(예컨대 템시롤리무스 또는 에버롤리무스)에 민감인 반면, mTORC2는 대체로 라파미신에 민감이 아니다. 특히 라파미신은 TOR 키나제 억제자가 아니다. 몇몇 mTOR 억제자는 암 치료를 위한 임상적인 시도에서 고려되어 왔거나 고려되고 있다. 템시롤리무스는 2007년에 신장암에서 사용을 승인되었고, 시롤리무스는 1999년에 신장 이식 거부의 예방을 위해 승인되었다. 에버롤리무스는 2009년에 혈관 내피 성장 인자 수용체 억제자에 진행된 신장암 환자를 위해 승인되었고, 2010년에 치료를 요구하지만 수술적 절제의 후보는 아닌 환자에서 결정성 경화증(TS)과 관련된 뇌실막 하부 거대 세포 성장 세포종(SEGA)에 대해 승인되었고, 2011년에 절제 불가능 질환, 국소적으로 진행된 질환 또는 전이성 질환의 환자에서 췌장 근원의 진행형 신경 내분비계 종양(PNET)에 대해 승인되었다. 추가적 TOR 키나제 억제자의 필요성이 남아있다.

[0009] 본원의 배경기술의 임의의 참고문헌의 인용 또는 인식이, 이러한 참고문헌이 본 발명에 대한 종래 기술임을 인정하는 것으로 해석되어서는 안된다.

발명의 내용

[0010] 본원은 유효량의 TOR 키나제 억제자를 두경부 편평 상피 세포암 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 두경부 편평 상피 세포암의 치료 또는 예방 방법을 제공한다.

[0011] 특정 실시양태에서, 본원은 유효량의 TOR 키나제 억제자를 두경부 편평 상피 세포암 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 환자의 고형 종양의 응답 평가 기준(RECIST 1.1)의 개선 방법을 제공한다.

[0012] 일부 실시양태에서, TOR 키나제 억제자는 본원에 개시된 바와 같은 화합물이다.

[0013] 본 발명의 실시양태는 상세한 설명 및 비제한적인 실시양태를 예시하도록 의도된 실시예를 참조하여 보다 완전히 이해될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

1. 정의

[0015] "알킬" 기는 1 내지 10개의 탄소 원자, 전형적으로 1 내지 8개의 탄소 또는 몇몇 실시양태에서, 1 내지 6개, 1 내지 4개 또는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 포화된, 부분적으로 포화된 또는 불포화된 직쇄 또는 분지된 비환형 탄화수소이다. 대표적인 알킬 기는 -메틸, -에틸, -n-프로필, -n-부틸, -n-펜틸 및 -n-헥실을 포함하고,

포화된 분지된 알킬은 -이소프로필, -sec-부틸, -이소부틸, -tert-부틸, -이소펜틸, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 4-메틸펜틸, 2,3-다이메틸부틸 등을 포함한다. 불포화된 알킬 기의 예는 비닐, 알릴, $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$ 및 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 를 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다. 알킬 기는 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 알킬 기가 "포화되었다"고 하면, 예시적인 화합물 및 본원에 개시된 실시양태에서, 발견되는 것들과 같이 임의의 치환기 또는 치환기들 및 할로젠(클로로, 요오드, 브로모 또는 플루오로); 하이드록시; 알콕시; 알콕시알킬; 아미노; 알킬아미노; 카복시; 니트로; 시아노; 티올; 티오에테르; 이민; 이미드; 아미딘; 구아니딘; 엔아민; 아미노카보닐; 아실아미노; 포스포네이트; 포스핀; 티오카보닐; 설펜일; 설펜; 설펜아미드; 케톤; 알데하이드; 에스테르; 우레아; 우레탄; 옥심; 하이드록시아민; 알콕시아민; 아랄콕시아민; N-옥사이드; 하이드라진; 하이드라지드; 하이드라아존; 아지드; 이소시아네이트; 이소티오시아네이트; 시아네이트; 티오시아네이트; 산소(=O); B(OH)₂; 또는 O(알킬)아미노카보닐로 치환될 수 있다.

[0016] "알켄일" 기는 2 내지 10개의 탄소 원자, 전형적으로 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖고 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 포함하는 직쇄 또는 분지된 비환형 탄화수소이다. 대표적인 직쇄 및 분지된 (C₂₋₈)알켄일은 -비닐, -알릴, -1-부텐일, -2-부텐일, -이소부틸렌일, -1-펜텐일, -2-펜텐일, -3-메틸-1-부텐일, -2-메틸-2-부텐일, -2,3-다이메틸-2-부텐일, -1-헥센일, -2-헥센일, -3-헥센일, -1-헵텐일, -2-헵텐일, -3-헵텐일, -1-옥텐일, -2-옥텐일, -3-옥텐일 등을 포함한다. 알켄일 기의 이중 결합은 또다른 불포화된 기에 공액되지 않거나 공액될 수 있다. 알켄일 기는 치환되지 않거나 치환될 수 있다.

[0017] "사이클로알킬" 기는 1 내지 3개의 알킬 기로 임의적으로 치환될 수 있는 단일 환형 고리 또는 다중 축합 고리 또는 가교 고리(bridged ring)를 갖는 3 내지 10개의 탄소 원자의 포화된, 부분적으로 포화된 또는 불포화된 사이클릭 알킬 기이다. 일부 실시양태에서, 사이클로알킬 기는 3 내지 8개의 고리 구성원을 갖고, 반면에 다른 실시양태에서, 고리 탄소 원자의 수는 3 내지 5개, 3 내지 6개 또는 3 내지 7개 범위이다. 이러한 사이클로알킬 기는 예로써 단일 고리 구조, 예컨대 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 1-메틸사이클로프로필, 2-메틸사이클로펜틸, 2-메틸사이클로옥틸 등 또는 다중 또는 가교 고리 구조, 예컨대 아다만틸 등을 포함한다. 불포화된 사이클로알킬 기의 예는 특히 사이클로헥센일, 사이클로펜텐일, 사이클로헥사다이엔일, 부타다이엔일, 펜타다이엔일, 헥사다이엔일을 포함한다. 사이클로알킬 기는 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 이러한 치환된 사이클로알킬 기의 예로는 사이클로헥사논 등이 포함된다.

[0018] "아릴" 기는 단일 고리(예를 들어 페닐) 또는 다중 축합 고리(예를 들어 나프틸 또는 안트릴)를 갖는 6 내지 14개의 탄소 원자의 방향족 탄소환 기이다. 일부 실시양태에서, 아릴 기는 기의 고리 부분에 6 내지 14개의 탄소를 포함하고 다른 실시양태에서, 6 내지 12개 또는 6 내지 10개의 탄소 원자를 포함한다. 특정 아릴은 페닐, 바이페닐, 나프틸 등을 포함한다. 아릴 기는 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 또한, 어구 "아릴 기"는 융합 고리, 예컨대 융합 방향족-지방족 고리 시스템(예를 들어 인다닐, 테트라하이드로나프틸 등)을 함유하는 기를 포함한다.

[0019] "헤테로아릴" 기는 헤테로방향족 고리 시스템에 고리 원자로서 1 내지 4개의 헤테로원자를 가지되, 나머지 원자는 탄소 원자인 아릴 고리 시스템이다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴 기는 5 내지 6개의 고리 원자를 함유하고, 다른 실시양태에서, 기의 고리 부분에 6 내지 9개 또는 6 내지 10개의 고리 원자를 함유한다. 적합한 헤테로원자는 산소, 황 및 질소를 포함한다. 특정 실시양태에서, 헤테로아릴 고리 시스템은 일환형 또는 이환형이다. 비제한적인 예는 기, 예컨대 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라아졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 티아졸릴, 피롤릴, 피리딜, 피리다진일, 피리미딘일, 피라진일, 티오펜일, 벤조티오펜일, 푸란일, 벤조푸란일(예를 들어 이소벤조푸란-1,3-다이민), 인돌릴, 아자인돌릴(예를 들어 피롤로피리딜 또는 1H-피롤로[2,3-b]피리딜), 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴(예를 들어, 1H-벤조[d]이미다졸릴), 이미다조피리딜(예를 들어, 아자벤즈이미다졸릴, 3H-이미다조[4,5-b]피리딜 또는 1H-이미다조[4,5-b]피리딜), 피라졸로피리딜, 트리아아졸로피리딜, 벤조트리아아졸릴, 벤조옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아다리아졸릴, 이소옥사졸로피리딜, 티아나프탈렌일, 푸린일, 잔틴일, 아데닌일, 구아닌일, 퀴놀린일, 이소퀴놀린일, 테트라하이드로퀴놀린일, 퀴노옥살린일 및 퀴나졸린일 기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0020] "헤테로사이클릴"은 1 내지 4개의 고리 탄소 원자가 O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로원자로 독립적으로 치환된 방향족(헤테로아릴로도 지칭됨) 또는 비방향족 사이클로알킬이다. 일부 실시양태에서, 헤테

로사이클릴 기는 3 내지 10개의 고리 구성원을 포함하고, 반면에 다른 실시양태에서, 헤테로사이클릴 기는 3 내지 5개, 3 내지 6개 또는 3 내지 8개의 고리 원자를 갖는다. 또한, 헤테로사이클릴은 임의의 고리 원자에서(즉, 헤테로환 고리의 임의의 탄소 원자 또는 헤테로원자에서) 다른 기와 결합될 수 있다. 헤테로사이클릴알킬 기는 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 헤테로사이클릴 기는 불포화된, 부분적으로 포화된 및 포화된 고리 시스템, 예컨대 이미다졸릴, 이미다졸린일 및 이미다졸리딘일 기를 포함한다. 어구 헤테로사이클릴은 융합된 고리 종류, 예컨대 융합된 방향족 및 비방향족 기를 포함하는 것들, 예컨대 벤조트리아졸릴, 2,3-다이하이드로벤조[1,4]다이옥신일 및 벤조[1,3]다이옥솔릴을 포함한다. 또한, 상기 어구는 헤테로원자를 함유하는 가교된 다환형 고리 시스템(예컨대 퀴누클리딜을 포함하나 이에 제한되지는 않음)을 포함한다. 헤테로사이클릴 기의 대표적인 예는 아지리딘일, 아제티딘일, 피롤리딜, 이미다졸리딘일, 피라졸리딘일, 티아졸리딘일, 테트라하이드로티오펜일, 테트라하이드로푸란일, 다이옥솔릴, 푸란일, 티오펜일, 피롤릴, 피롤린일, 이미다졸릴, 이미다졸린일, 피라졸릴, 피라졸린일, 트리아졸릴, 테트라아졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 티아졸릴, 티아졸린일, 이소티아졸릴, 티아다리아졸릴, 옥사다리아졸릴, 피페리딜, 피페라진일, 모폴린일, 티오모폴린일, 테트라하이드로피란일(예를 들어 테트라하이드로-2H-피란일), 테트라하이드로티오피란일, 옥사티안, 다이옥실, 다이티안일, 피란일, 피리딜, 피리미딘일, 피리다진일, 피라진일, 트리아진일, 다이하이드로피리딜, 다이하이드로다йти인일, 다이하이드로다йти온일, 호모피페라진일, 퀴누클리딜, 인돌릴, 인돌린일, 이소인돌릴, 아자인돌릴(피롤로피리딜), 인다졸릴, 인돌리진일, 벤조트리아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸란일, 벤조티오펜일, 벤즈티아졸릴, 벤조옥사다리아졸릴, 벤조옥사진일, 벤조다йти인일, 벤조옥사티인일, 벤조티아진일, 벤조옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아다리아졸릴, 벤조[1,3]다이옥솔릴, 피라졸로피리딜, 이미다조피리딜(아자 벤즈이미다졸릴, 예를 들어 1H-이미다조[4,5-b]피리딜 또는 1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2(3H)-온일), 트리아졸로피리딜, 이소옥사졸로피리딜, 푸린일, 잔틴일, 아데닌일, 구아닌일, 퀴놀린일, 이소퀴놀린일, 퀴놀리진일, 퀴노옥살린일, 퀴나졸린일, 시놀린일, 프탈아진일, 나프틸리딘일, 프레리딘일, 티아나프탈렌일, 다이하이드로벤조티아진일, 다이하이드로벤조푸란일, 다이하이드로인돌릴, 다이하이드로벤조다이옥신일, 테트라하이드로인돌릴, 테트라하이드로인다졸릴, 테트라하이드로벤즈이미다졸릴, 테트라하이드로벤조트리아졸릴, 테트라하이드로피롤로피리딜, 테트라하이드로피라졸로피리딜, 테트라하이드로이미다조피리딜, 테트라하이드로트리아졸로피리딜 및 테트라하이드로퀴놀린일 기를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 대표적인 치환된 헤테로사이클릴 기는 단일 치환 또는 1회 이상 치환될 수 있고, 예컨대 2-, 3-, 4-, 5- 또는 6-치환되거나 하기 열거한 것들과 같은 다양한 치환기로 이중치환(disubstituted)될 수 있는 피리딜 또는 모폴린일 기이다.

- [0021] "사이클로알킬알킬" 기는 화학식 -알킬-사이클로알킬의 라디칼이고, 여기서 알킬 및 사이클로알킬은 상기에서 정의된다. 치환된 사이클로알킬알킬 기는 상기 기의 알킬, 사이클로알킬 또는 알킬 및 사이클로알킬 부분 둘 다에서 치환될 수 있다. 대표적인 사이클로알킬알킬 기는 사이클로헥실메틸, 사이클로헥실에틸, 사이클로헥실메틸, 사이클로헥실에틸 및 사이클로헥실프로필을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 대표적인 치환된 사이클로알킬알킬 기는 단일 치환되거나 1회 이상 치환될 수 있다.
- [0022] "아랄킬" 기는 화학식 -알킬-아릴의 라디칼이고, 여기서 알킬 및 아릴은 상기에서 정의된다. 치환된 아랄킬 기는 상기 기의 알킬, 아릴 또는 알킬 및 아릴 부분 둘 다에서 치환될 수 있다. 대표적인 아랄킬 기는 벤질 및 페넬 기 및 융합된 (사이클로알킬아릴)알킬 기, 예컨대 4-에틸-인단일을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0023] "헤테로사이클릴알킬" 기는 화학식 -알킬-헤테로사이클릴의 라디칼이고, 여기서 알킬 및 헤테로사이클릴은 상기에서 정의된다. 치환된 헤테로사이클릴알킬 기는 상기 기의 알킬, 헤테로사이클릴 또는 알킬 및 헤테로사이클릴 부분 둘 다에서 치환될 수 있다. 대표적인 헤테로사이클릴알킬 기는 4-에틸-모폴린일, 4-프로필모폴린일, 푸란-2-일 메틸, 푸란-3-일 메틸, 피르딘-3-일 메틸, (테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸, (테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸, 테트라하이드로푸란-2-일 메틸, 테트라하이드로푸란-2-일 에틸 및 인돌-2-일 프로필을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0024] "할로겐"은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드이다.
- [0025] "하이드록시알킬" 기는 하나 이상의 하이드록시 기로 치환된 상기된 바와 같은 알킬 기이다.
- [0026] "알콕시" 기는 -O-(알킬)이고, 여기서 알킬은 상기에서 정의된다.
- [0027] "알콕시알킬" 기는 -(알킬)-O-(알킬)이고, 여기서 알킬은 상기에서 정의된다.
- [0028] "아미노" 기는 화학식 -NH₂의 라디칼이다.

- [0029] "알킬아미노" 기는 화학식 $-NH\text{-알킬}$ 또는 $-N(\text{알킬})_2$ 의 라디칼이고, 여기서 각각의 알킬은 독립적으로 상기에서 정의된 바와 같다.
- [0030] "카복시" 기는 화학식 $-C(O)OH$ 의 라디칼이다.
- [0031] "아미노카보닐" 기는 화학식 $-C(O)N(R^\#)_2$, $-C(O)NH(R^\#)$ 또는 $-C(O)NH_2$ 의 라디칼이고, 여기서 각각의 $R^\#$ 은 본원에서 정의된 바와 같이 독립적으로 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 아랄킬, 헤테로사이클릴 또는 헤테로사이클릴 기이다.
- [0032] "아실아미노" 기는 화학식 $-NHC(O)(R^\#)$ 또는 $-N(\text{알킬})C(O)(R^\#)$ 의 라디칼이고, 여기서 각각의 알킬 및 $R^\#$ 은 독립적으로 상기에서 정의된 바와 같다.
- [0033] "알킬설폰일아미노" 기는 화학식 $-NHSO_2(R^\#)$ 또는 $-N(\text{알킬})SO_2(R^\#)$ 의 라디칼이고, 여기서 각각의 알킬 및 $R^\#$ 은 상기에 정의된다.
- [0034] "우레아" 기는 화학식 $-N(\text{알킬})C(O)N(R^\#)_2$, $-N(\text{알킬})C(O)NH(R^\#)$, $-N(\text{알킬})C(O)NH_2$, $-NHC(O)N(R^\#)_2$, $-NHC(O)NH(R^\#)$ 또는 $-NH(CO)NHR^\#$ 의 라디칼이고, 여기서 각각의 알킬 및 $R^\#$ 은 독립적으로 상기에서 정의된 바와 같다.
- [0035] 알킬 기는 예외로 하고, 본원에 개시된 기가 "치환되었다"고 하면 임의의 적합한 치환기 또는 치환기들로 치환될 수 있다. 치환기의 예시적인 예는 본원에 개시된 전형적인 화합물 및 실시양태에서, 발견되는 것들 및 할로젠(클로로, 요오도, 브로모 또는 플루오로); 알킬; 하이드록시; 알콕시; 알콕시알킬; 아미노; 알킬아미노; 카복시; 니트로; 시아노; 티올; 티오에테르; 이민; 이미드; 아미딘; 구아니딘; 엔아민; 아미노카보닐; 아실아미노; 포스포네이트; 포스핀; 티오카보닐; 설폰일; 설폰; 설폰아미드; 케톤; 알데하이드; 에스테르; 우레아; 우레탄; 옥심; 하이드록시아민; 알콕시아민; 아랄콕시아민; N-옥사이드; 하이드라진; 하이드라지드; 하이드라아존; 아지드; 이소시아네이트; 이소티오시아네이트; 시아네이트; 티오시아네이트; 산소(=O); $B(OH)_2$, $O(\text{알킬})$ 아미노카보닐; 일환형 또는 융합된 또는 비융합된 다환형(예를 들어 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실)일 수 있는 사이클로알킬 또는 일환형 또는 융합된 또는 비융합된 다환형일 수 있는 헤테로사이클릴(예를 들어 피롤리딜, 피페리딜, 피페라진일, 모폴린일 또는 티아진일); 일환형 또는 융합된 또는 비융합된 다환형 아릴 또는 헤테로아릴(예를 들어 페닐, 나프틸, 피롤릴, 인돌릴, 푸란일, 티오펜일, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 티아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피라졸릴, 피리딘일, 퀴놀린일, 이소퀴놀린일, 아크리딘일, 피라진일, 피리다진일, 피리미딘일, 벤즈이미다졸릴, 벤조티오펜일 또는 벤조푸란일); 아릴옥시; 아랄킬옥시; 헤테로사이클릴옥시; 및 헤테로사이클릴 알콕시이다.
- [0036] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은 무기 산 및 염기 및 유기 산 및 염기를 포함하는 약학적으로 허용가능한 비독성 산 또는 염기로부터 제조된 염을 일컫는다. TOR 키나제 억제자의 적합한 약학적으로 허용가능한 염기 부가 염은 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨 및 아연으로부터 제조된 금속성 염 또는 리신, N,N'-다이벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 콜린, 다이에탄올아민, 에틸렌디아민, 메글루민(N-메틸글루카민) 및 프로카인으로부터 제조된 유기 염을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다. 적합한 비독성 산은 무기 및 유기 산, 예컨대 아세트산, 알긴산, 안트라닐산, 벤젠설폰산, 벤조산, 캄포르설폰산, 시트르산, 에텐설폰산, 포름산, 푸마르산, 푸로산, 갈락투론산, 글루콘산, 글루쿠론산, 글루탐산, 글리콜산, 하이드로브롬산, 하이드로클로르산, 이세티온산, 락트산, 말레산, 말산, 만델산, 메탄설폰산, 점액산, 질산, 파모산, 판토텐산, 페닐아세트산, 인산, 프로피온산, 살리실산, 스테아르산, 석신산, 설파닐산, 황산, 타르타르산 및 p-톨루엔설폰산을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 구체적인 비독성 산은 염산, 브롬화수소산, 인산, 황산 및 메탄설폰산을 포함한다. 특정 염의 예는 염산 염 및 메실레이트 염을 포함한다. 다른 비독성 산들은 당분야에 주지되어 있다(예를 들어 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1990)] 또는 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th eds., Mack Publishing, Easton PA (1995)] 참조).
- [0037] 본원에서 사용되는 바와 같이 그리고 달리 지시되지 않으면, 용어 "포접화합물(clathrate)"은 공간 내에 포획된 게스트 분자(예를 들어 용매 또는 물)를 갖는 공간(예를 들어 채널(channel))을 포함하는 결정 격자 또는 TOR 키나제 억제자가 게스트 분자인 결정 격자 형태의 TOR 키나제 억제자 또는 그의 염을 의미한다.

[0038] 본원에서 사용되는 바와 같이 그리고 달리 지시되지 않으면 용어 "용매화물"은 비공유 분자내 힘에 의해 결합된 화학량론적인 또는 비화학량론적인 양의 용매를 추가로 포함하는 TOR 키나제 억제자 또는 그의 염을 의미한다. 한 실시양태에서, 용매화물은 수화물이다.

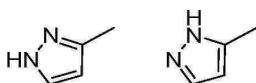
[0039] 본원에서 사용되는 바와 같이 그리고 달리 지시되지 않으면, 용어 "수화물"은 비공유 분자내 힘에 의해 결합된 화학량론적인 또는 비화학량론적인 양의 물을 추가로 포함하는 TOR 키나제 억제자 또는 그의 염을 의미한다.

[0040] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 그리고 달리 지시되지 않으면, 용어 "전구 약물"은 가수분해되거나 산화되거나 그렇지 않으면 생물학적 조건(체외 또는 체내)하에 반응하여 활성 화합물, 특히 TOR 키나제 억제자를 생산할 수 있는 TOR 키나제 억제자 유도체를 의미한다. 전구 약물의 예는 생체가수분해가능(biohydrolyzable) 잔기, 예컨대 생체가수분해가능 아미드, 생체가수분해가능 에스테르, 생체가수분해가능 카바메이트, 생체가수분해가능 카보네이트, 생체가수분해가능 우레이드 및 생체가수분해가능 포스페이트 유사체를 포함하는 TOR 키나제 억제자의 유도체 및 대사물질을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 특정 실시양태에서, 카복시 작용기를 갖는 화합물의 전구 약물은 카복시산의 저급 알킬 에스테르이다. 카복시레이트 에스테르는 분자에 존재하는 임의의 카복시산 모이어티를 에스테르화하여 편리하게 형성된다. 전구 약물은 전형적으로 공지된 방법, 예컨대 문헌 [Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery 6th ed.(Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley)] 및 [Design and Application of Prodrug(H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers Gmfh)]에 개시된 것을 사용하여 제조될 수 있다.

[0041] 본원에서 사용되는 바와 같이 그리고 달리 지시되지 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 80 중량% 초과와 화합물의 하나의 입체이성질체 및 약 20 중량% 미만의 화합물의 다른 입체이성질체, 약 90 중량% 초과와 화합물의 하나의 입체이성질체 및 약 10 중량% 미만의 화합물의 다른 입체이성질체, 약 95 중량% 초과와 화합물의 하나의 입체이성질체 및 약 5 중량% 미만의 화합물의 다른 입체이성질체, 약 97 중량% 초과와 화합물의 하나의 입체이성질체 및 약 3 중량% 미만의 화합물의 다른 입체이성질체를 포함한다. TOR 키나제 억제자는 키랄 중심을 가질 수 있고 라세미체, 개별 거울상 이성질체 또는 부분입체이성질체 및 그의 혼합물로 존재할 수 있다. 그의 혼합물을 포함하는 모든 이러한 이성질체 형태는 본원에 개시된 실시양태에 포함된다. 상기 TOR 키나제 억제자의 입체이성질체적으로 순수한 형태 및 이러한 형태의 혼합물의 용도는 본원에 개시된 실시양태에 의해 포괄된다. 예를 들어 특정 TOR 키나제 억제자의 거울상 이성질체의 동일한 양 또는 동일하지 않은 양을 포함하는 혼합물은 본원에 개시된 방법 및 조성물에 사용될 수 있다. 이들 이성질체는 표준 방법, 예를 들어 키랄 컬럼 또는 키랄 분리 시약(resolving agent)을 사용하여 비대칭적으로 합성되거나 분리될 수 있다(예를 들어 문헌 [Jacques, J., et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley-Interscience, New York, 1981)], [Wilen, S. H., et al, Tetrahedron 33:2725 (1977)], [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).

[0042] TOR 키나제 억제자가 E 및 Z 이성질체 또는 그의 혼합물 및 시스 및 트랜스 이성질체 또는 그의 혼합물을 포함할 수 있다는 것 또한 주지되어야 한다. 특정 실시양태에서, TOR 키나제 억제자는 시스 또는 트랜스 이성질체로 단리될 수 있다. 다른 실시양태에서, TOR 키나제 억제자는 시스 및 트랜스 이성질체의 혼합물이다.

[0043] "호변이성질체"는 서로 평형을 이루는 화합물의 이성질체 형태를 일컫는다. 이성질체 형태의 농도는 화합물이 발견되는 환경에 의존적일 수 있고, 예를 들어 화합물이 고체인지 또는 유기 또는 수성 용액 중에 있는지에 따라 달라질 것이다. 예를 들어 수용액에서 피라졸은 서로의 호변이성질체로 일컬어지는 하기 이성질체 형태를 나타낼 수 있다:



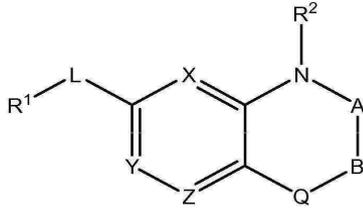
[0044]

[0045] 당업자에게 용이하게 이해되는 바와 같이 다양한 작용기 및 다른 구조가 호변이성질체화를 나타낼 수 있고 TOR 키나제 억제자의 모든 호변이성질체는 본 발명의 범주 내에 있다.

- [0046] 또한, TOR 키나제 억제자가 하나 이상의 원자에서 원자 동위원소(atomic isotope)의 비천연 특성을 포함할 수 있다는 것이 주지되어야 한다. 예를 들어 화합물은 방사성 동위원소, 예컨대 삼중수소(^3H), 요오드-125(^{125}I), 황-35(^{35}S) 또는 탄소-14(^{14}C)로 방사성 표지될 수 있거나 예를 들어 중수소(^2H), 탄소-13(^{13}C) 또는 질소-15(^{15}N)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, 예를 들어 결합 분석 시약 및 진단 시약, 예를 들어 생체내 이미징화제(imaging agent)로서 유용하다. 본원에 개시된 바와 같이 TOR 키나제 억제자의 모든 동위원소의 변이는 방사성이든 아니든 본원에 제공된 실시양태의 범주 내에 포함되도록 의도된다. 몇몇 실시양태에서, TOR 키나제 억제자의 아이소토폴로그가 제공되고, 예를 들어 아이소토폴로그는 중수소, 탄소-13 또는 질소-15가 농축된 TOR 키나제 억제자이다.
- [0047] 본원에서 사용되는 바와 같이 "치료하는"은 두경부 편평 상피 세포암 또는 이의 증상 전체적 또는 부분적 경감, 지연 또는 두경부 편평 상피 세포암 또는 이의 증상의 추가적 진행 또는 악화를 중단시키는 것을 의미한다.
- [0048] 본원에서 사용되는 바와 같이 "예방하는"은 두경부 편평 상피 세포암 또는 이의 증상을 전체적 또는 부분적으로 개시, 재발 또는 퍼짐을 예방하는 것을 의미한다.
- [0049] TOR 키나제 억제자와 관련하여 용어 "유효량"은 두경부 편평 상피 세포암과 관련된 증상의 전체적 또는 부분적 경감, 지연 또는 이들 증상의 추가적 진행 또는 악화를 중단시킬 수 있거나, 두경부 편평 상피 세포암을 치료 또는 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 1 kg당 약 0.005 mg 내지 환자의 체중 1 kg당 약 100 mg이다. 당업자에게 명백한 바와 같이, 본원에 개시된 TOR 키나제 억제자의 유효량이 치료되는 징후의 중증도에 따라 달라질 수 있음을 예상할 수 있다.
- [0050] 본원에서 사용되는 바와 같이 용어 "환자" 및 "개체"는 예컨대 소, 원숭이, 말, 양, 돼지, 닭, 칠면조, 메추라기, 고양이, 개, 마우스, 래트, 래빗 또는 기니아 피그를 포함하는 동물, 한 실시양태에서, 포유류, 또다른 실시양태에서, 인간을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 한 실시양태에서, "환자" 및 "개체"는 두경부 편평 상피 세포암을 앓는 인간이다. 한 실시양태에서, 환자는 표준 항암 치료법을 진행중인(또는 표준 항암 치료법을 견딜 수 없는) 개체 또는 표준 항암 치료법이 존재하지 않는 개체를 포함하는, 조직학적으로 또는 세포학적으로-확인된 두경부 편평 상피 세포암을 앓는 인간이다.
- [0051] 두경부 편평 상피 세포암에 있어서, 치료는 그중에서도 질병 진행의 억제, 종양 성장의 억제, 1차 및/또는 2차 종양의 감소, 종양-관련 증상의 완화, 삶의 질 개선, 1차 및/또는 2차 종양의 지연된 출현, 1차 및/또는 2차 종양의 느려진 발달, 1차 및/또는 2차 종양의 감소된 발생, 질병의 2차 효과의 느려지거나 감소된 중증도, 저지된 종양 성장 및/또는 종양의 퇴행에 의해 평가된다. 특정 실시양태에서, 두경부 편평 상피 세포암의 치료는 순환 혈액 및/또는 종양 세포 및/또는 피부 조직 검사 또는 종양 조직 검사/ 흡입물에서, TOR 키나제 억제자를 사용하는 치료 전에, 치료 중에 및/또는 치료 후에 S6RP, 4E-BP1 및/또는 AKT의 인산화의 억제에 의해 평가된다. 다른 실시양태에서, 두경부 편평 상피 세포암의 치료는 피부 샘플 및/또는 종양 조직 검사/흡입물에서 DNA-의존성 단백질 키나제(DNA-PK) 활성의 억제, 예컨대 TOR 키나제 억제자 치료 전에, 치료 중에 및/또는 치료 후에 DNA 손상 경로에 대한 바이오마커로서 pDNA-PK S2056의 양의 평가에 의해 평가된다. 한 실시양태에서, 피부 샘플은 UV 광에 의해 조사된다. 극단적으로, 완전한 억제는 본원에서 예방 또는 화학 예방으로서 언급된다. 이 맥락에 있어서, 용어 "예방"은 임상적으로 분명한 두경부 편평 상피 세포암의 발병을 완전히 예방하는 것 또는 전임상적으로 분명한 단계의 두경부 편평 상피 세포암을 예방하는 것을 포함한다. 또한, 악성 세포로의 전환의 예방, 또는 전암 상태의 세포를 악성 세포로 진행을 저지 또는 반전하는 것은 상기 정의에 포함되도록 의도된다. 이는 두경부 편평 상피 세포암 발전시킬 가능성이 있는 것의 예방을 위한 치료를 포함한다.
- [0052] **2. TOR 키나제 억제자**
- [0053] 본원에 제공된 화합물은 일반적으로 "TOR 키나제 억제자"로 지칭된다. 특정 실시양태에서, TOR 키나제 억제자는 라파미신 또는 라파미신 유사체(라파로그(rapalog))를 포함하지 않는다.

[0054] 한 실시양태에서, TOR 키나제 억제자는 하기 화학식 I의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 포접화합물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체 및 전구 약물을 포함한다:

[0055] [화학식 I]



[0056]

[0057] 상기 식에서,

[0058] X, Y 및 Z는 각각의 경우에서 독립적으로 N 또는 CR³이고, 여기서 X, Y 및 Z 중 하나 이상은 N이고, X, Y 및 Z 중 하나 이상은 CR³이고;

[0059] 함께 취해진 -A-B-Q-는 -CHR⁴C(O)NH-, -C(O)CHR⁴NH-, -C(O)NH-, -CH₂C(O)O-, -C(O)CH₂O-, -C(O)O- 또는 -C(O)NR³를 형성하고;

[0060] L은 직접 결합, NH 또는 O이고;

[0061] R¹은 H, 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₈알킬, 치환되거나 치환되지 않은 C₂₋₈알켄일, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬이고;

[0062] R²는 H, 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₈알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬이고;

[0063] R³는 H, 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₈알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬, -NHR⁴ 또는 -N(R⁴)₂이고;

[0064] R⁴는 각각의 경우에서 독립적으로 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₈알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬이다.

[0065] 한 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제자는 함께 취해진 -A-B-Q-가 -CH₂C(O)NH-를 형성하는 것이다.

[0066] 또다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제자는 함께 취해진 -A-B-Q-가 -C(O)CH₂NH-를 형성하는 것이다.

[0067] 또다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제자는 함께 취해진 -A-B-Q-가 -C(O)NH-를 형성하는 것이다.

[0068] 또다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제자는 함께 취해진 -A-B-Q-가 -CH₂C(O)O-를 형성하는 것이다.

[0069] 또다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제자는 함께 취해진 -A-B-Q-가 -C(O)CH₂O-를 형성하는 것이다.

[0070] 또다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제자는 함께 취해진 -A-B-Q-가 -C(O)O-를 형성하는 것이다.

[0071] 또다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제자는 함께 취해진 -A-B-Q-가 -C(O)NR³-를 형성하는 것이다.

[0072] 또다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제자는 Y가 CR³인 것이다.

[0073] 또다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제자는 X 및 Z가 N이고 Y가 CR³인 것이다.

- [0074] 또다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제자는 X 및 Z가 N이고 Y가 CH인 것이다.
- [0075] 또다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제자는 X 및 Z가 CH이고 Y가 N인 것이다.
- [0076] 또다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제자는 Y 및 Z가 CH이고 X가 N인 것이다.
- [0077] 또다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제자는 X 및 Y가 CH이고 Z가 N인 것이다.
- [0078] 또다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제자는 R¹이 치환된 아릴, 예컨대 치환된 페닐인 것이다.
- [0079] 또다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제자는 R¹이 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 페닐 또는 치환되거나 치환되지 않은 나프틸인 것이다.
- [0080] 또다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제자는 R¹이 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 퀴놀린, 치환되거나 치환되지 않은 피리딘, 치환되거나 치환되지 않은 피리미딘, 치환되거나 치환되지 않은 인돌 또는 치환되거나 치환되지 않은 티오펜인 것이다.
- [0081] 또다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제자는 R¹이 H인 것이다.
- [0082] 또다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제자는 R²가 치환된 C₁₋₈알킬인 것이다.
- [0083] 또다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제자는 R²가 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬로 치환된, 메틸 또는 에틸인 것이다.
- [0084] 또다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제자는 R²가 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬인 것이다.
- [0085] 또다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제자는 R²가 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 페닐인 것이다.
- [0086] 또다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제자는 R²가 H인 것이다.
- [0087] 또다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제자는 L이 직접 결합인 것이다.
- [0088] 또다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제자는 함께 취해진 -A-B-Q-가 -C(O)NH-를 형성하고, X 및 Z가 N이고, Y가 CH이고, R¹이 치환되거나 치환되지 않은 아릴 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴이고, L이 직접 결합이고, R²가 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₈알킬인 것이다.
- [0089] 또다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제자는 함께 취해진 -A-B-Q-가 -C(O)NH-를 형성하고, X 및 Z가 N이고, Y가 CH이고, R¹이 치환되거나 치환되지 않은 아릴이고, L이 직접 결합이고, R²가 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₈알킬인 것이다.
- [0090] 또다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제자는 함께 취해진 -A-B-Q-가 -C(O)NH-를 형성하고, X 및 Z가 N이고, Y가 CH이고, R¹이 치환되거나 치환되지 않은 아릴이고, R²가 알콕시, 아미노, 하이드록시, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴알킬로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환된 C₁₋₈알킬인 것이다.
- [0091] 또다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제자는 함께 취해진 -A-B-Q-가 -C(O)NH-를 형성하고, X 및 Z가 N이고, Y가 CH이고, R¹이 치환되거나 치환되지 않은 아릴이고, R²가 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬인 것이다.
- [0092] 또다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제자는 함께 취해진 -A-B-Q-가 -C(O)NH-를 형성하고, X 및 Z가 N이고, Y가 CH이고, R¹이 치환된 페닐이고, L이 직접 결합이고, R²가 치환된 C₁₋₈알킬인 것이다.
- [0093] 또다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제자는 X 및 Z가 둘다 N이고, Y가 CH이고, -A-B-Q-가 -C(O)NH-

이고, L이 직접 결합하고, R¹이 치환되거나 치환되지 않은 아릴 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴이고, R²가 치환되거나 치환되지 않은 아릴 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴로 치환된, C₁₋₈알킬인 화합물을 포함하지 않는다.

[0094] 또다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제자는 X 및 Z가 둘다 N이고, Y가 CH이고, -A-B-Q-가 -C(O)NH-이고, L이 직접 결합하고, R¹이 각각 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₈알킬, 치환되거나 치환되지 않은 C₂₋₈알켄일, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 및 치환되거나 치환되지 않은 헤테로 사이클릴알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환된, 페닐, 나프틸, 인단일 또는 바이페닐인 화합물을 포함하지 않는다.

[0095] 또다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제자는 X 및 Z가 둘다 N이고, Y가 CH이고, -A-B-Q-가 -C(O)NH-이고, L이 직접 결합하고, R¹이 페닐, 나프틸 또는 바이페닐이고, 이들 각각은 C₁₋₄알킬, 아미노, 아미노C₁₋₁₂알킬, 할로젠, 하이드록시, 하이드록시C₁₋₄알킬, 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 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환될 수 있고, 여기서 각각의 R_g 및 R_h는 수소, C₁₋₄알킬, C₃₋₆사이클로알킬, 아릴, 아릴C₁₋₆알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴C₁₋₆알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나; A가 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 갖는 5원 내지 6원 일환형 헤테로방향족 고리이고, 이 일환형 헤테로방향족 고리는 C₁₋₆알킬, 아미노, 아미노C₁₋₁₂알킬, 할로젠, 하이드록시, 하이드록시C₁₋₄알킬, C₁₋₄알킬옥시C₁₋₄알킬, C₁₋₁₂알콕시, 아릴옥시, 아릴 C₁₋₁₂알콕시, -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 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환될 수 있고, 여기서 각각의 R_i 및 R_j는 수소, C₁₋₄알킬, C₃₋₆사이클로알킬, 아릴, 아릴C₁₋₆알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴C₁₋₆알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 A가 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 갖는 8원 내지 10원 이환형 헤테로방향족 고리이고, C₁₋₆알킬, 아미노, 아미노C₁₋₁₂알킬, 할로젠, 하이드록시, 하이드록시C₁₋₄알킬, C₁₋₄알킬옥시C₁₋₄알킬, C₁₋₁₂알콕시, 아릴옥시, 아릴 C₁₋₁₂알콕시, -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 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의적으로 치환될 수 있고, 여기서 각각의 R_k 및 R_l은 수소, C₁₋₄알킬, C₃₋₆사이클로알킬, 아릴, 아릴C₁₋₆알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴C₁₋₆알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, R²가 치환되거나 치환되지 않은 아릴 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴로 치환된, C₁₋₈알킬인 화합물을 포함하지 않는다.

[0096] 또다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제자는 X 및 Y가 둘다 N이고, Z가 CH이고, -A-B-Q-가 -C(O)NH-이고, L이 직접 결합하고, R¹이 치환되거나 치환되지 않은 페닐 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴이고, R²가 치환되거나 치환되지 않은 메틸, 치환되지 않은 에틸, 치환되지 않은 프로필 또는 아세트아미드인 화합물을 포함하지 않는다.

[0097] 또다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제자는 X 및 Y가 둘다 N이고, Z가 CH이고, -A-B-Q-가 -C(O)NH-이고, L이 직접 결합하고, R¹이 치환되거나 치환되지 않은 페닐 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴이고, R²가 아세트아미드인 화합물을 포함하지 않는다.

[0098] 또다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제자는 X가 N이고, Y 및 Z가 둘다 CH이고, -A-B-Q-가 -C(O)NH-이고, L이 직접 결합하고, R¹이 (2,5'-바이-1H-벤즈이미다졸)-5-카복사미드이고, R²가 H인 화합물을 포함하지 않는다.

[0099] 또다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제자는 X 및 Z 중 하나가 CH이고, 나머지가 N이고, Y가 CH이고,

-A-B-Q가 -C(O)NH-이고, L이 직접 결합이고, R¹이 치환되지 않은 피리딘이고, R²가 H, 메틸 또는 치환된 에틸인 화합물을 포함하지 않는다.

[0100] 또다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제자는 X 및 Z가 둘다 N이고, Y가 CH이고, -A-B-Q가 -C(O)NH-이고, R¹이 H, C₁₋₈알킬, C₂₋₈알켄일, 아릴 또는 사이클로알킬이고, L이 NH인 화합물을 포함하지 않는다.

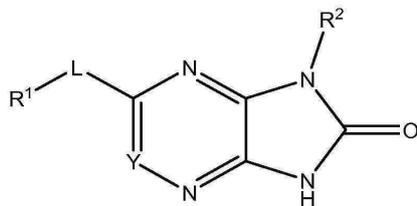
[0101] 또다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제자는 X 및 Z가 둘다 N이고 Y가 CH이고, -A-B-Q가 -C(O)NR³-이고, R²가 H, 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₈알킬, 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬이고, L이 NH인 화합물을 포함하지 않는다.

[0102] 또다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제자는 R¹이 치환되거나 치환되지 않은 옥사아졸리딘인 화합물을 포함하지 않는다.

[0103] 또다른 실시양태에서, 화학식 I의 TOR 키나제 억제자는 하기 화합물 중 하나 이상을 포함하지 않는다: 1,7-다이하이드로-2-페닐-8H-푸린-8-온, 1,2-다이하이드로-3-페닐-6H-이미다조[4,5-e]-1,2,4-트리아진-6-온, 1,3-다이하이드로-6-(4-피리딘일)-2H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-온, 6-(1,3-벤조다이옥솔-5-일)-1,3-다이하이드로-1-[(1S)-1-페닐에틸]-2H-이미다조[4,5-b]피라진-2-온, 3-[2,3-다이하이드로-2-옥소-3-(4-피리딘일메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-일]-벤즈아미드, 1-[2-(다이메틸아미노)에틸]-1,3-다이하이드로-6-(3,4,5-트라이메톡시페닐)-2H-이미다조[4,5-b]피라진-2-온, N-[5-(1,1-다이메틸에틸)-2-메톡시페닐]-N'-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-2-옥소피리도[2,3-b]피라진-7-일)-1-나프탈렌일]-우레아, N-[4-(2,3-다이하이드로-2-옥소-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-1-나프탈렌일]-N'-[5-(1,1-다이메틸에틸)-2-메톡시페닐]-우레아, 1,3-다이하이드로-5-페닐-2H-이미다조[4,5-b]피라진-2-온, 1,3-다이하이드로-5-페녹시-2H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-온, 1,3-다이하이드로-1-메틸-6-페닐-2H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-온, 1,3-다이하이드로-5-(1H-이미다졸-1-일)-2H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-온, 6-(2,3-다이하이드로-2-옥소-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-8-메틸-2(1H)-퀴놀린 및 7,8-다이하이드로-8-옥소-2-페닐-9H-푸린-9-아세트산.

[0104] 한 실시양태에서, TOR 키나제 억제자는 하기 화학식 Ia의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 포집화합물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체 및 전구 약물을 포함한다:

[0105] [화학식 Ia]



[0106]

[0107] 상기 식에서,

[0108] L은 직접 결합, NH 또는 O이고;

[0109] Y는 N 또는 CR³이고;

[0110] R¹은 H, 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₈알킬, 치환되거나 치환되지 않은 C₂₋₈알켄일, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬이고;

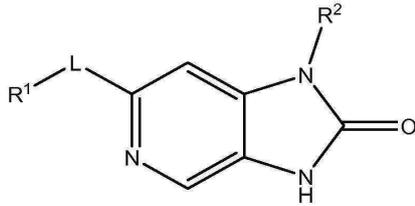
[0111] R²는 H, 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₈알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬이고;

[0112] R³는 H, 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₈알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬, -NHR⁴ 또는

$-N(R^4)_2$ 이고;

- [0113] R^4 는 각각의 경우에서 독립적으로, 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-8} 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬이다.
- [0114] 한 실시양태에서, 화학식 Ia의 TOR 키나제 억제자는 R^1 이 치환된 아릴, 예컨대 치환된 페닐인 것이다.
- [0115] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ia의 TOR 키나제 억제자는 R^1 이 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 페닐 또는 치환되거나 치환되지 않은 나프틸인 것이다.
- [0116] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ia의 TOR 키나제 억제자는 R^1 이 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 퀴놀린, 치환되거나 치환되지 않은 피리딘, 치환되거나 치환되지 않은 피리미딘, 치환되거나 치환되지 않은 인돌 또는 치환되거나 치환되지 않은 티오펜인 것이다.
- [0117] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ia의 TOR 키나제 억제자는 R^1 이 H인 것이다.
- [0118] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ia의 TOR 키나제 억제자는 R^2 가 치환된 C_{1-8} 알킬인 것이다.
- [0119] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ia의 TOR 키나제 억제자는 R^2 가 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬로 치환된, 메틸 또는 에틸인 것이다.
- [0120] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ia의 TOR 키나제 억제자는 R^2 가 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬인 것이다.
- [0121] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ia의 TOR 키나제 억제자는 R^2 가 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 페닐인 것이다.
- [0122] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ia의 TOR 키나제 억제자는 R^2 가 H인 것이다.
- [0123] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ia의 TOR 키나제 억제자는 Y가 CH인 것이다.
- [0124] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ia의 TOR 키나제 억제자 L이 직접 결합인 것이다.
- [0125] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ia의 TOR 키나제 억제자는 R^1 이 치환되거나 치환되지 않은 아릴이고, R^2 가 치환되지 않은 C_{1-8} 알킬인 것이다.
- [0126] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ia의 TOR 키나제 억제자는 R^1 이 치환되거나 치환되지 않은 아릴이고, R^2 가 알콕시, 아미노, 하이드록시, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴알킬로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환된 C_{1-8} 알킬인 것이다.
- [0127] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ia의 TOR 키나제 억제자는 R^1 이 치환되거나 치환되지 않은 아릴이고, R^2 가 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬인 것이다.
- [0128] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ia의 TOR 키나제 억제자는 Y가 CH이고, L이 직접 결합이고, R^1 이 치환되거나 치환되지 않은 아릴 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴이고, R^2 가 치환되거나 치환되지 않은 아릴 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴로 치환된 C_{1-8} 알킬인 화합물을 포함하지 않는다.
- [0129] 한 실시양태에서, TOR 키나제 억제자는 하기 화학식 Ib의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 포접화합물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체 및 전구 약물을 포함한다:

[0130] [화학식 Ib]



[0131]

[0132] 상기 식에서,

[0133] L은 직접 결합, NH 또는 O이고;

[0134] R¹은 H, 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₈알킬, 치환되거나 치환되지 않은 C₂₋₈알켄일, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬이고;

[0135] R²는 H, 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₈알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬이다.

[0136] 한 실시양태에서, 화학식 Ib의 TOR 키나제 억제자는 R¹이 치환된 아릴, 예컨대 치환된 페닐인 것이다.

[0137] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ib의 TOR 키나제 억제자는 R¹이 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 페닐 또는 치환되거나 치환되지 않은 나프틸인 것이다.

[0138] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ib의 TOR 키나제 억제자는 R¹이 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 퀴놀린, 치환되거나 치환되지 않은 피리딘, 치환되거나 치환되지 않은 피리미딘, 치환되거나 치환되지 않은 인돌 또는 치환되거나 치환되지 않은 티오펜인 것이다.

[0139] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ib의 TOR 키나제 억제자는 R¹이 H인 것이다.

[0140] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ib의 TOR 키나제 억제자는 R²가 치환된 C₁₋₈알킬인 것이다.

[0141] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ib의 TOR 키나제 억제자는 R²가 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬로 치환된, 메틸 또는 에틸인 것이다.

[0142] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ib의 TOR 키나제 억제자는 R²가 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬인 것이다.

[0143] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ib의 TOR 키나제 억제자는 R²가 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 페닐인 것이다.

[0144] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ib의 TOR 키나제 억제자는 R²가 H인 것이다.

[0145] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ib의 TOR 키나제 억제자는 L이 직접 결합인 것이다.

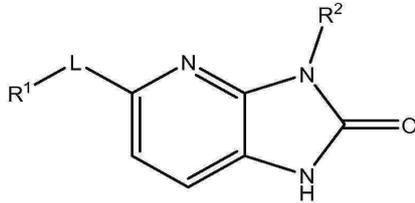
[0146] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ib의 TOR 키나제 억제자는 R¹이 치환되거나 치환되지 않은 아릴이고, R²가 치환되지 않은 C₁₋₈알킬인 것이다.

[0147] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ib의 TOR 키나제 억제자는 R¹이 치환되거나 치환되지 않은 아릴이고, R²가 알콕시, 아미노, 하이드록시, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴알킬로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환된 C₁₋₈알킬인 것이다.

[0148] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ib의 TOR 키나제 억제자는 R¹이 치환되거나 치환되지 않은 아릴이고, R²가 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬인 것이다.

[0149] 한 실시양태에서, TOR 키나제 억제자는 하기 화학식 Ic의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 포접화합물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체 및 전구 약물을 포함한다:

[0150] [화학식 Ic]



[0151]

[0152] 상기 식에서,

[0153] L은 직접 결합, NH 또는 O이고;

[0154] R¹은 H, 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₈알킬, 치환되거나 치환되지 않은 C₂₋₈알켄일, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬이고;

[0155] R²는 H, 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₈알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬이다.

[0156] 한 실시양태에서, 화학식 Ic의 TOR 키나제 억제자는 R¹이 치환된 아릴, 예컨대 치환된 페닐인 것이다.

[0157] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ic의 TOR 키나제 억제자는 R¹이 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 페닐 또는 치환되거나 치환되지 않은 나프틸인 것이다.

[0158] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ic의 TOR 키나제 억제자는 R¹이 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 퀴놀린, 치환되거나 치환되지 않은 피리딘, 치환되거나 치환되지 않은 피리미딘, 치환되거나 치환되지 않은 인돌 또는 치환되거나 치환되지 않은 티오펜인 것이다.

[0159] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ic의 TOR 키나제 억제자는 R¹이 H인 것이다.

[0160] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ic의 TOR 키나제 억제자는 R²가 치환된 C₁₋₈알킬인 것이다.

[0161] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ic의 TOR 키나제 억제자는 R²가 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬로 치환된, 메틸 또는 에틸인 것이다.

[0162] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ic의 TOR 키나제 억제자는 R²가 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬인 것이다.

[0163] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ic의 TOR 키나제 억제자는 R²가 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 페닐인 것이다.

[0164] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ic의 TOR 키나제 억제자는 R²가 H인 것이다.

[0165] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ic의 TOR 키나제 억제자는 L이 직접 결합인 것이다.

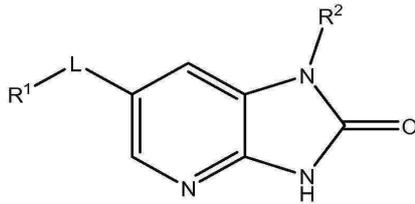
[0166] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ic의 TOR 키나제 억제자는 R¹이 치환되거나 치환되지 않은 아릴이고, R²가 치환되지 않은 C₁₋₈알킬인 것이다.

[0167] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ic의 TOR 키나제 억제자는 R¹이 치환되거나 치환되지 않은 아릴이고, R²가 알콕시, 아미노, 하이드록시, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴알킬로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환된 C₁₋₈알킬인 것이다.

[0168] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ic의 TOR 키나제 억제자는 R¹이 치환되거나 치환되지 않은 아릴이고, R²가 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬인 것이다.

[0169] 한 실시양태에서, TOR 키나제 억제자는 하기 화학식 Id의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 포접화합물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체 및 전구 약물을 포함한다:

[0170] [화학식 Id]



[0171]

[0172] 상기 식에서,

[0173] L은 직접 결합, NH 또는 O이고;

[0174] R¹은 H, 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₈알킬, 치환되거나 치환되지 않은 C₂₋₈알켄일, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬이고;

[0175] R²는 H, 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₈알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬이다.

[0176] 한 실시양태에서, 화학식 Id의 TOR 키나제 억제자는 R¹이 치환된 아릴, 예컨대 치환된 페닐인 것이다.

[0177] 또다른 실시양태에서, 화학식 Id의 TOR 키나제 억제자는 R¹이 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 페닐 또는 치환되거나 치환되지 않은 나프틸인 것이다.

[0178] 또다른 실시양태에서, 화학식 Id의 TOR 키나제 억제자는 R¹이 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 퀴놀린, 치환되거나 치환되지 않은 피리딘, 치환되거나 치환되지 않은 피리미딘, 치환되거나 치환되지 않은 인돌 또는 치환되거나 치환되지 않은 티오펜인 것이다.

[0179] 또다른 실시양태에서, 화학식 Id의 TOR 키나제 억제자는 R¹이 H인 것이다.

[0180] 또다른 실시양태에서, 화학식 Id의 TOR 키나제 억제자는 R²가 치환된 C₁₋₈알킬인 것이다.

[0181] 또다른 실시양태에서, 화학식 Id의 TOR 키나제 억제자는 R²가 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬로 치환된, 메틸 또는 에틸인 것이다.

[0182] 또다른 실시양태에서, 화학식 Id의 TOR 키나제 억제자는 R²가 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬인 것이다.

[0183] 또다른 실시양태에서, 화학식 Id의 TOR 키나제 억제자는 R²가 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 페닐인 것이다.

[0184] 또다른 실시양태에서, 화학식 Id의 헤테로아릴 화합물은 R²가 H인 것이다.

[0185] 또다른 실시양태에서, 화학식 Id의 TOR 키나제 억제자는 L이 직접 결합인 것이다.

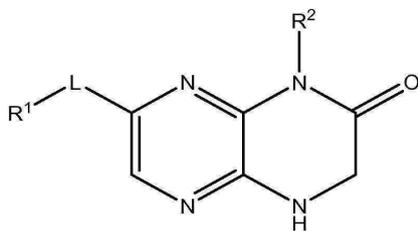
[0186] 또다른 실시양태에서, 화학식 Id의 TOR 키나제 억제자는 R¹이 치환되거나 치환되지 않은 아릴이고, R²가 치환되지 않은 C₁₋₈알킬인 것이다.

[0187] 또다른 실시양태에서, 화학식 Id의 TOR 키나제 억제자는 R¹이 치환되거나 치환되지 않은 아릴이고, R²가 알콕시, 아미노, 하이드록시, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴알킬로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환된 C₁₋₈알킬인 것이다.

[0188] 또다른 실시양태에서, 화학식 Id의 TOR 키나제 억제자는 R¹이 치환되거나 치환되지 않은 아릴이고, R²가 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬인 것이다.

[0189] 한 실시양태에서, TOR 키나제 억제자는 하기 화학식 Ie의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 포집화합물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체 및 전구 약물을 포함한다:

[0190] [화학식 Ie]



[0191]

[0192] 상기 식에서,

[0193] L은 직접 결합, NH 또는 O이고;

[0194] R¹은 H, 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₈알킬, 치환되거나 치환되지 않은 C₂₋₈알켄일, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬이고;

[0195] R²는 H, 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₈알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬이다.

[0196] 한 실시양태에서, 화학식 Ie의 TOR 키나제 억제자는 R¹이 치환된 아릴, 예컨대 치환된 페닐인 것이다.

[0197] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ie의 TOR 키나제 억제자는 R¹이 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 페닐 또는 치환되거나 치환되지 않은 나프틸인 것이다.

[0198] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ie의 TOR 키나제 억제자는 R¹이 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 퀴놀린, 치환되거나 치환되지 않은 피리딘, 치환되거나 치환되지 않은 피리미딘, 치환되거나 치환되지 않은 인돌 또는 치환되거나 치환되지 않은 티오펜인 것이다.

[0199] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ie의 TOR 키나제 억제자는 R¹이 H인 것이다.

[0200] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ie의 TOR 키나제 억제자는 R²가 치환된 C₁₋₈알킬인 것이다.

[0201] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ie의 TOR 키나제 억제자는 R²가 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬로 치환된, 메틸 또는 에틸인 것이다.

[0202] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ie의 TOR 키나제 억제자는 R²가 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬인 것이다.

[0203] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ie의 TOR 키나제 억제자는 R^2 가 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 페닐인 것이다.

[0204] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ie의 TOR 키나제 억제자는 R^2 가 H인 것이다.

[0205] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ie의 TOR 키나제 억제자는 L이 직접 결합인 것이다.

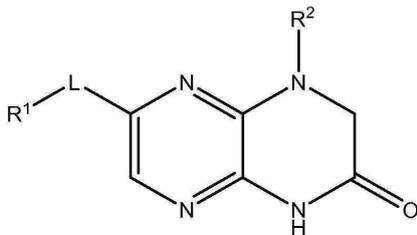
[0206] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ie의 TOR 키나제 억제자는 R^1 이 치환되거나 치환되지 않은 아릴이고, R^2 가 치환되지 않은 C_{1-8} 알킬인 것이다.

[0207] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ie의 TOR 키나제 억제자는 R^1 이 치환되거나 치환되지 않은 아릴이고, R^2 가 알콕시, 아미노, 하이드록시, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 C_{1-8} 알킬인 것이다.

[0208] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ie의 TOR 키나제 억제자는 R^1 이 치환되거나 치환되지 않은 아릴이고, R^2 가 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬인 것이다.

[0209] 한 실시양태에서, TOR 키나제 억제자는 하기 화학식 If의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 포접화합물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체 및 전구 약물을 포함한다:

[0210] [화학식 If]



[0211]

[0212] 상기 식에서,

[0213] L은 직접 결합, NH 또는 O이고;

[0214] R^1 은 H, 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-8} 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 C_{2-8} 알켄일, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬이고;

[0215] R^2 는 H, 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-8} 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬이다.

[0216] 한 실시양태에서, 화학식 If의 TOR 키나제 억제자는 R^1 이 치환된 아릴, 예컨대 치환된 페닐인 것이다.

[0217] 또다른 실시양태에서, 화학식 If의 TOR 키나제 억제자는 R^1 이 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 페닐 또는 치환되거나 치환되지 않은 나프틸인 것이다.

[0218] 또다른 실시양태에서, 화학식 If의 TOR 키나제 억제자는 R^1 이 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 퀴놀린, 치환되거나 치환되지 않은 피리딘, 치환되거나 치환되지 않은 피리미딘, 치환되거나 치환되지 않은 인돌 또는 치환되거나 치환되지 않은 티오펜인 것이다.

[0219] 또다른 실시양태에서, 화학식 If의 TOR 키나제 억제자는 R^1 이 H인 것이다.

[0220] 또다른 실시양태에서, 화학식 If의 TOR 키나제 억제자는 R^2 가 치환된 C_{1-8} 알킬인 것이다.

[0221] 또다른 실시양태에서, 화학식 If의 TOR 키나제 억제자는 R^2 가 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환

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

[0222] 또다른 실시양태에서, 화학식 If의 TOR 키나제 억제자는 R²가 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬인 것이다.

[0223] 또다른 실시양태에서, 화학식 If의 TOR 키나제 억제자는 R²가 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 페닐인 것이다.

[0224] 또다른 실시양태에서, 화학식 If의 TOR 키나제 억제자는 R²가 H인 것이다.

[0225] 또다른 실시양태에서, 화학식 If의 TOR 키나제 억제자는 L이 직접 결합인 것이다.

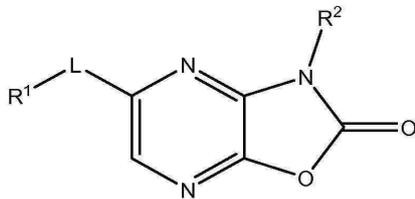
[0226] 또다른 실시양태에서, 화학식 If의 TOR 키나제 억제자는 R¹이 치환되거나 치환되지 않은 아릴이고, R²가 치환되지 않은 C₁₋₈알킬인 것이다.

[0227] 또다른 실시양태에서, 화학식 If의 TOR 키나제 억제자는 R¹이 치환되거나 치환되지 않은 아릴이고, R²가 알콕시, 아미노, 하이드록시, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 C₁₋₈알킬인 것이다.

[0228] 또다른 실시양태에서, 화학식 If의 TOR 키나제 억제자는 R¹이 치환되거나 치환되지 않은 아릴이고, R²가 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬인 것이다.

[0229] 한 실시양태에서, TOR 키나제 억제자는 하기 화학식 Ig의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 포집화합물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체 및 전구 약물을 포함한다:

[0230] [화학식 Ig]



[0231]

[0232] 상기 식에서,

[0234] L은 직접 결합, NH 또는 O이고;

[0235] R¹은 H, 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₈알킬, 치환되거나 치환되지 않은 C₂₋₈알켄일, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬이고;

[0236] R²는 H, 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₈알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬이다.

[0237] 한 실시양태에서, 화학식 Ig의 TOR 키나제 억제자는 R¹이 치환된 아릴, 예컨대 치환된 페닐인 것이다.

[0238] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ig의 TOR 키나제 억제자는 R¹이 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 페닐 또는 치환되거나 치환되지 않은 나프틸인 것이다.

[0239] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ig의 TOR 키나제 억제자는 R¹이 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 퀴놀린, 치환되거나 치환되지 않은 피리딘, 치환되거나 치환되지 않은 피리미딘, 치환되거나 치환되지 않은 인돌 또는 치환되거나 치환되지 않은 티오펜인 것이다.

- [0240] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ig의 TOR 키나제 억제자는 R^1 이 H인 것이다.
- [0241] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ig의 TOR 키나제 억제자는 R^2 가 치환된 C_{1-8} 알킬인 것이다.
- [0242] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ig의 TOR 키나제 억제자는 R^2 가 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴 알킬로 치환된, 메틸 또는 에틸인 것이다.
- [0243] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ig의 TOR 키나제 억제자는 R^2 가 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬인 것이다.
- [0244] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ig의 TOR 키나제 억제자는 R^2 가 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 페닐인 것이다.
- [0245] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ig의 TOR 키나제 억제자는 R^2 가 H인 것이다.
- [0246] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ig의 TOR 키나제 억제자는 L이 직접 결합인 것이다.
- [0247] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ig의 TOR 키나제 억제자는 R^1 이 치환되거나 치환되지 않은 아릴이고, R^2 가 치환되지 않은 C_{1-8} 알킬인 것이다.
- [0248] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ig의 TOR 키나제 억제자는 R^1 이 치환되거나 치환되지 않은 아릴이고, R^2 가 알콕시, 아미노, 하이드록시, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 C_{1-8} 알킬인 것이다.
- [0249] 또다른 실시양태에서, 화학식 Ig의 TOR 키나제 억제자는 R^1 이 치환되거나 치환되지 않은 아릴이고, R^2 가 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬인 것이다.
- [0250] 대표적인 화학식 I의 TOR 키나제 억제자는 하기 화합물을 포함한다:
- [0251] (S)-1-(1-하이드록시-3-메틸부탄-2-일)-6-페닐-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0252] 1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-6-(3,4,5-트라이메톡시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0253] (R)-6-(나프탈렌-1-일)-1-(1-페닐에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0254] 1-(3-메톡시벤질)-6-(4-(메틸설포닐)페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0255] (S)-1-(1-페닐에틸)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0256] 6-(4-하이드록시페닐)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0257] (S)-6-(나프탈렌-1-일)-1-(1-페닐에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0258] (S)-1-(1-하이드록시-3-메틸부탄-2-일)-6-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0259] (R)-1-(1-하이드록시-3-메틸부탄-2-일)-6-페닐-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0260] (R)-1-(1-페닐에틸)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0261] (S)-1-(1-하이드록시-3-메틸부탄-2-일)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0262] (R)-1-(1-하이드록시-3-메틸부탄-2-일)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0263] (R)-1-(1-하이드록시-3-메틸부탄-2-일)-6-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0264] 1-벤질-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0265] 1-(4-메톡시벤질)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0266] (R)-1-(1-페닐에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;

- [0267] (S)-1-(1-페닐에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0268] 1-이소프로필-6-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0269] 1-사이클로헥실-6-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0270] 5-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0271] 1-이소부틸-6-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0272] 1-(2-하이드록시에틸)-6-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0273] 6-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0274] (R)-1-(1-페닐에틸)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온;
- [0275] (S)-1-(1-페닐에틸)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2(3H)-온;
- [0276] 3-(1-페닐에틸)-5-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2(3H)-온;
- [0277] (R)-3-(1-페닐에틸)-5-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2(3H)-온;
- [0278] (R)-6-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-1-(3-메틸부탄-2-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0279] (S)-6-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-1-(테트라하이드로푸란-3-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0280] (S)-6-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-1-(3-메틸부탄-2-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0281] 1-사이클로헥틸-6-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0282] (R)-6-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-1-(테트라하이드로푸란-3-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0283] 1-(사이클로프로필메틸)-6-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0284] 1-(사이클로헥틸메틸)-6-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0285] 1-(사이클로헥실메틸)-6-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0286] 6-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-1-네오헨틸-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0287] 1-이소프로필-6-(3-이소프로필페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0288] 1-이소프로필-6-(2-메톡시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0289] (S)-3-(1-하이드록시-3-메틸부탄-2-일)-5-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2(3H)-온;
- [0290] (R)-1-(2-하이드록시-1-페닐에틸)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0291] (S)-1-(2-하이드록시-1-페닐에틸)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0292] 1-(1-페닐에틸)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0293] 1-벤즈하이드릴-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0294] (S)-1-(1-페닐프로필)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0295] (R)-1-(1-페닐프로필)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0296] 6-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-1-(테트라하이드로-2H-피란-3-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0297] 1-(3-메톡시벤질)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0298] (R)-1-메틸-3-(1-페닐에틸)-5-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0299] (S)-1-메틸-3-(1-페닐에틸)-5-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0300] 1-(사이클로헥틸메틸)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0301] 1-(1-(2-플루오로페닐)에틸)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0302] 1-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;

- [0303] 1-사이클로펜틸-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0304] 1-(1-(3-플루오로페닐)에틸)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0305] 1-(1-(3-메톡시페닐)에틸)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0306] 1-(1-(4-메톡시페닐)에틸)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0307] 6-(퀴놀린-5-일)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0308] 6-(퀴놀린-5-일)-1-(테트라하이드로-2H-피란-3-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0309] 1-((1s,4s)-4-하이드록시사이클로헥실)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0310] 1-((1r,4r)-4-하이드록시사이클로헥실)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0311] 6-(이소퀴놀린-5-일)-1-(1-페닐에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0312] (R)-1-(1-페닐에틸)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0313] 1-(1-페닐에틸)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0314] 1-이소프로필-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0315] 1-(1-(4-클로로페닐)에틸)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0316] 1-(1-(4-(메틸설폰일)페닐)에틸)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0317] 1-(1-(피리딘-4-일)에틸)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0318] 5-메틸-1-((S)-1-페닐에틸)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0319] 5-메틸-1-((R)-1-페닐에틸)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0320] 1-(1-페닐에틸)-6-(퀴놀린-4-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0321] 6-(3-플루오로페닐)-1-(1-페닐에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0322] 6-(2-플루오로페닐)-1-(1-페닐에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0323] 1-(1-페닐에틸)-6-(퀴놀린-6-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0324] 1-(피페리딘-4-일메틸)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0325] 1-(1-(피리딘-2-일)에틸)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0326] 1-(1-(피리딘-3-일)에틸)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0327] 1-((1s,4s)-4-(하이드록시메틸)사이클로헥실)-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0328] N-(4-(2-옥소-3-(1-페닐에틸)-2,3-다이하이드로-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-일)페닐)메탄설폰아미드;
- [0329] 6-(3-(메틸설폰일)페닐)-1-(1-페닐에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0330] 6-(3-아미노페닐)-1-(1-페닐에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0331] 6-(3-(다이메틸아미노)페닐)-1-(1-페닐에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0332] 1-페닐-6-(퀴놀린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0333] 1-(1-페닐에틸)-6-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0334] N-(3-(2-옥소-3-(1-페닐에틸)-2,3-다이하이드로-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-일)페닐)메탄설폰아미드;
- [0335] 6-(4-(메틸설폰일)페닐)-1-(1-페닐에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0336] 3-(1-페닐에틸)-5-(퀴놀린-5-일)옥사졸로[5,4-b]피라진-2(3H)-온;
- [0337] 1-(사이클로펜틸메틸)-6-(4-하이드록시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0338] 6-(4-하이드록시페닐)-1-이소프로필-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;

- [0339] 6-(4-하이드록시페닐)-1-이소부틸-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0340] 6-(4-하이드록시페닐)-1-((테트라하이드로-2H-피란-3-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0341] 1-(사이클로헥실메틸)-6-(4-하이드록시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0342] 5-(3-하이드록시페닐)-3-(2-메톡시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2(3H)-온;
- [0343] 4-(3-(3-메톡시벤질)-2-옥소-2,3-다이하이드로옥사졸로[5,4-b]피라진-5-일)-N-메틸 벤즈아미드;
- [0344] 1-사이클로펜틸-6-(4-하이드록시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0345] 1-사이클로헥실-6-(4-하이드록시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0346] 4-(3-(사이클로헥실메틸)-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-일)벤즈아미드;
- [0347] 메틸 4-(3-(사이클로헥실메틸)-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-일)벤조에이트;
- [0348] 1-(사이클로헥실메틸)-6-(피리딘-4-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0349] 4-(3-(사이클로헥실메틸)-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-일)-N-메틸벤즈아미드;
- [0350] 1-(사이클로헥실메틸)-6-(4-(하이드록시메틸)페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0351] 1-(사이클로헥실메틸)-6-(피리딘-3-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0352] 3-(사이클로헥실메틸)-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-일)벤조니트릴;
- [0353] 1-(사이클로헥실메틸)-6-(1H-인돌-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0354] 4-(3-(사이클로헥실메틸)-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-일)-N-이소프로필벤즈아미드;
- [0355] 1-(2-하이드록시에틸)-6-(4-하이드록시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0356] 1-(사이클로헥실메틸)-6-(1H-인돌-6-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0357] 3-(3-(사이클로헥실메틸)-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-일)벤즈아미드;
- [0358] 6-(4-(아미노메틸)페닐)-1-(사이클로헥실메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0359] 6-(4-하이드록시페닐)-1-((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0360] 4-(3-(사이클로헥실메틸)-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-일)벤조니트릴;
- [0361] 1-((1s,4s)-4-하이드록시사이클로헥실)-6-(4-하이드록시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0362] 1-(사이클로헥실메틸)-6-(피리딘-2-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0363] 4-(3-(사이클로헥실메틸)-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-일)-N-에틸벤즈아미드;
- [0364] 1-(사이클로헥실메틸)-6-(4-(2-하이드록시프로판-2-일)페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0365] 1-(사이클로헥실메틸)-6-(4-하이드록시-2-메틸페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0366] 4-(3-(사이클로헥실메틸)-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-일)벤조산;
- [0367] 6-(4-하이드록시페닐)-1-(2-메톡시에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0368] 6-(4-하이드록시페닐)-1-(3-메톡시프로필)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0369] 6-(4-하이드록시페닐)-4-(3-메톡시벤질)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0370] 6-(4-하이드록시페닐)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0371] 6-(4-하이드록시페닐)-1-페네틸-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0372] 1-((1r,4r)-4-하이드록시사이클로헥실)-6-(4-하이드록시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0373] 6-(4-(1H-1,2,4-트리아아졸-3-일)페닐)-1-(사이클로헥실메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0374] 1-(사이클로헥실메틸)-6-페닐-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;

- [0375] 1-(사이클로헥실메틸)-6-(1H-피라졸-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0376] 1-(사이클로헥실메틸)-6-(1H-피라졸-4-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0377] 1-(사이클로헥실메틸)-6-(1-옥소이소인돌린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0378] 6-(3-(1H-테트라아졸-5-일)페닐)-1-(사이클로헥실메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0379] 1-(사이클로헥실메틸)-6-(2-옥소인돌린-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0380] 1-(사이클로헥실메틸)-6-(1H-인다졸-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0381] 1-(사이클로헥실메틸)-6-(6-메톡시피리딘-3-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0382] 6-(4-하이드록시페닐)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0383] 6-(4-하이드록시페닐)-1-(피페리딘-4-일메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0384] 1-(((1r,4r)-4-아미노사이클로헥실)메틸)-6-(4-하이드록시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0385] 1-(사이클로헥실메틸)-6-(6-하이드록시피리딘-3-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0386] 1-(사이클로헥실메틸)-6-(2-메톡시피리딘-4-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0387] 4-(3-(((1r,4r)-4-하이드록시사이클로헥실)-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-일)벤즈아미드);
- [0388] 2-(4-(3-(사이클로헥실메틸)-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-일)페닐) 아세트산;
- [0389] 2-(4-(3-(사이클로헥실메틸)-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-일)페닐) 아세트아미드;
- [0390] 1-(사이클로헥실메틸)-6-(2-옥소인돌린-6-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0391] 4-(3-(사이클로헥실메틸)-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-일)-3-메틸 벤조산;
- [0392] N-메틸-4-(2-옥소-3-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-2,3-다이하이드로-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-일)벤즈아미드);
- [0393] 4-(2-옥소-3-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-2,3-다이하이드로-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-일)벤즈아미드);
- [0394] 7-(4-하이드록시페닐)-1-(3-메톡시벤질)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0395] 6-(4-(2-하이드록시프로판-2-일)페닐)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0396] 6-(1H-인돌-5-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0397] 6-(4-(4H-1,2,4-트리아아졸-3-일)페닐)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조 [4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0398] 6-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-1-(사이클로헥실메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0399] 4-(2-옥소-3-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-2,3-다이하이드로-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-일)벤즈아미드);
- [0400] 6-(3-(2H-1,2,3-트리아아졸-4-일)페닐)-1-(사이클로헥실메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0401] 6-(4-(1H-이미다졸-1-일)페닐)-1-(사이클로헥실메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0402] 6-(4-(1H-1,2,4-트리아아졸-3-일)페닐)-1-((1r,4r)-4-하이드록시사이클로헥실)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0403] 6-(4-(2H-테트라아졸-5-일)페닐)-1-(사이클로헥실메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0404] 1-(사이클로헥실메틸)-6-(2-하이드록시피리딘-4-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0405] 6-(4-(1H-1,2,4-트리아아졸-3-일)페닐)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-이미다조 [4,5-b]피라진-

2(3H)-온;

- [0406] 6-(4-(1H-이미다졸-2-일)페닐)-1-(사이클로헥실메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0407] 6-(4-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐)-1-(사이클로헥실메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0408] 6-(4-(2-하이드록시프로판-2-일)페닐)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0409] 1-(사이클로헥실메틸)-6-(4-(5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0410] 6-(4-(1H-피라졸-3-일)페닐)-1-(사이클로헥실메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0411] 6-(4-(1H-피라졸-4-일)페닐)-1-(사이클로헥실메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0412] 6-(4-(5-(아미노메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(사이클로헥실메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온 하이드로클로라이드;
- [0413] 1-(사이클로헥실메틸)-6-(4-(5-(트라이플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0414] 6-(4-하이드록시페닐)-1-((1r,4r)-4-메톡시사이클로헥실)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0415] 6-(4-하이드록시페닐)-1-(테트라하이드로푸란-2-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0416] 6-(3-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(사이클로헥실메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0417] 1-((1r,4r)-4-(하이드록시메틸)사이클로헥실)-6-(4-하이드록시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0418] 6-(4-하이드록시페닐)-1-((1s,4s)-4-메톡시사이클로헥실)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0419] 6-(4-하이드록시페닐)-1-((1r,4r)-4-(메톡시메틸)사이클로헥실)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0420] 6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0421] 1-(((1r,4r)-4-하이드록시사이클로헥실)메틸)-6-(4-하이드록시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0422] 6-(4-하이드록시페닐)-1-(테트라하이드로푸란-3-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0423] 1-(((1s,4s)-4-하이드록시사이클로헥실)메틸)-6-(4-하이드록시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0424] 6-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온 하이드로클로라이드;
- [0425] 6-(4-(5-(모폴리노메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0426] 6-(4-하이드록시페닐)-1-(3-(2-옥소피롤리딘-1-일)프로필)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0427] 6-(4-하이드록시페닐)-1-(2-모폴리노에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온 하이드로클로라이드;
- [0428] 1-(사이클로헥실메틸)-6-(4-(옥사졸-5-일)페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0429] 6-(2-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온 하이드로클로라이드;
- [0430] 6-(4-(5-(메톡시메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0431] 1-((1s,4s)-4-(하이드록시메틸)사이클로헥실)-6-(4-하이드록시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0432] 6-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0433] 6-(1H-피라졸-4-일)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0434] 6-(2-아미노-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온 다이하이드로클로라이드;

- [0435] 6-(4-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0436] 6-(4-(5-이소프로필-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0437] 4-(2-메톡시-1-(2-모폴리노에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-6-일)벤즈아미드 하이드로클로라이드;
- [0438] 4-(1-((1s,4s)-4-하이드록시사이클로헥실)-2-메톡시-1H-이미다조[4,5-b]피라진-6-일)벤즈아미드;
- [0439] 6-(4-하이드록시페닐)-1-((1s,4s)-4-(메톡시메틸)사이클로헥실)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0440] 6-(3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0441] 1-(2-(2,2-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-6-(4-하이드록시페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0442] 6-(4-(1H-피라졸-1-일)페닐)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0443] 6-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(2-모폴리노에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0444] 6-(4-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)페닐)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0445] 6-(4-(1H-이미다졸-2-일)페닐)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온 하이드로클로라이드;
- [0446] 6-(4-(5-(하이드록시메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0447] 6-(4-(1H-이미다졸-5-일)페닐)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온 하이드로클로라이드;
- [0448] 6-(4-하이드록시페닐)-1-((5-옥소피롤리딘-2-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0449] 6-(4-(4,5-다이메틸-1H-이미다졸-2-일)페닐)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0450] 6-(4-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)페닐)-1-(((1s,4s)-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-1H-이미다조 [4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0451] 6-(4-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)페닐)-1-(((1r,4r)-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0452] 6-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0453] 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;
- [0454] 6-(4-(5-((다이메틸아미노)메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0455] 6-(4-하이드록시페닐)-1-(피롤리딘-2-일메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온 하이드로클로라이드;
- [0456] 6-(2-아미노벤즈이미다졸-5-일)-1-(사이클로헥실메틸)-4-이미다졸리노[4,5-b]피라진-2-온 다이하이드로클로라이드;
- [0457] 6-(2-(다이메틸아미노)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0458] 6-(4-하이드록시페닐)-1-(피페리딘-3-일메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0459] 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 하이드

로클로라이드;

- [0460] 1-(사이클로헥실메틸)-6-(2-(메틸아미노)피리미딘-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0461] 6-(3-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0462] 1-(사이클로헥실메틸)-6-(2-(2-메톡시에틸아미노)피리미딘-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0463] 6-(4-(5-((메틸아미노)메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0464] 6-(4-(5-옥소피롤리딘-2-일)페닐)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0465] 6-(4-(5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0466] 6-(4-(1H-이미다졸-2-일)페닐)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0467] 6-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(2-메틸-2-모폴리노프로필)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0468] 6-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(1-모폴리노프로판-2-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0469] 6-(4-(피롤리딘-2-일)페닐)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0470] 6-(4-(5-(아미노메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0471] 6-(5-(하이드록시메틸)티오펜-2-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0472] (1r,4r)-4-(6-(4-하이드록시페닐)-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-이미다조[4,5-b]피라진-1-일)사이클로헥산카복스아미드;
- [0473] (1s,4s)-4-(6-(4-하이드록시페닐)-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-이미다조[4,5-b]피라진-1-일)사이클로헥산카복스아미드;
- [0474] 6-(4-(5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(2-모폴리노에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0475] 6-(4-(5-옥소피롤리딘-3-일)페닐)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0476] 6-(4-(피롤리딘-3-일)페닐)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0477] 6-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0478] 6-(3-(하이드록시메틸)티오펜-2-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0479] 6-(5-(2-하이드록시에틸)티오펜-2-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0480] 1-(사이클로헥실메틸)-6-(피리미딘-5-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0481] 6-(6-플루오로피리딘-3-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0482] 6-(6-아미노피리딘-3-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0483] 6-(4-(5-메틸-1H-이미다졸-2-일)페닐)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0484] 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;
- [0485] 6-(6-(메틸아미노)피리딘-3-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;

- [0486] 6-(2-아미노피리미딘-5-일)-1-(사이클로헥실메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0487] 6-(4-(2-하이드록시프로판-2-일)페닐)-1-(((1r,4r)-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0488] 6-(4-하이드록시페닐)-1-((1-메틸피페리딘-3-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0489] 6-(2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0490] 1-(사이클로헥실메틸)-6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0491] 6-(4-(하이드록시메틸)티오펜-2-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0492] 6-(1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-1-(((1r,4r)-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0494] 6-(4-(4,5-다이메틸-1H-이미다졸-2-일)페닐)-1-(2-모폴리노에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0495] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0496] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0497] 6-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(2-모폴리노-2-옥소에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0498] 6-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-3-(사이클로헥실메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0499] 6-(4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2(3H)-온;
- [0500] (R)-6-(4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(1-페닐에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0501] (S)-6-(4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(1-페닐에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0502] (1r,4r)-4-(6-(4-(2-하이드록시프로판-2-일)페닐)-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-이미다조[4,5-b]피라진-1-일)사이클로헥산카복스아미드;
- [0503] 6-(3-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0504] 6-(4-(1H-이미다졸-2-일)페닐)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0505] 6-(4-(5-(아미노메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0506] 6-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0507] 6-(2-아미노피리미딘-5-일)-1-(사이클로헥실메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0508] 6-(4-하이드록시페닐)-1-((1-메틸피페리딘-2-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온 하이드로클로라이드;
- [0509] 6-(3-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0510] 1-(사이클로헥실메틸)-6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0511] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;
- [0512] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피

라진-2(3H)-온;

[0513] 6-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(2-모폴리노-2-옥소에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;

[0514] (R)-6-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-3-(사이클로헥실메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

[0515] (R)-6-(4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(1-페닐에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;

[0516] (S)-6-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(1-페닐에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온;

[0517] (1r, 4r)-4-(6-(4-(2-하이드록시프로판-2-일)페닐)-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-이미다조[4,5-b]피라진-1-일)사이클로헥산카복스아미드; 및

[0518] 6-(4-(5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온,

[0519] 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 포접화합물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체 및 전구 약물.

[0520] 한 실시양태에서, TOR 키나제 억제자는 하기 화학식 II의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 포접화합물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체 및 전구 약물을 포함한다:

[0521] [화학식 II]



[0522]

[0523] 상기 식에서,

[0524] R¹은 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₈알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬이고;

[0525] 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;

[0526] L은 직접 결합, NH 또는 O이고;

[0527] R²는 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₈알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬이고;

[0528] R³ 및 R⁴는 독립적으로 H 또는 C₁₋₈알킬이다.

[0529] 한 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제자는 함께 취해진 -X-A-B-Y-가 -N(R²)CH₂C(O)NH-를 형성하는 것이다.

[0530] 또다른 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제자는 함께 취해진 -X-A-B-Y-가 -N(R²)C(O)CH₂NH-를 형성하는 것이다.

[0531] 또다른 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제자는 함께 취해진 -X-A-B-Y-가 -N(R²)C(O)NH-를 형성하는 것이다.

[0532] 또다른 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제자는 함께 취해진 -X-A-B-Y-가 -N(R²)C=N-을 형성하는 것이

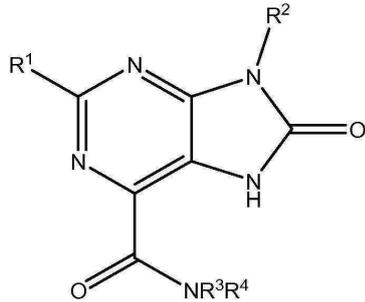
다.

- [0533] 또다른 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제자는 함께 취해진 $-X-A-B-Y-$ 가 $-C(R^2)=CHNH-$ 를 형성하는 것이다.
- [0534] 또다른 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제자는 L이 직접 결합인 것이다.
- [0535] 또다른 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제자는 R^1 이 치환된 아릴, 예컨대 치환된 페닐인 것이다.
- [0536] 또다른 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제자는 R^1 이 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 피리딘, 치환되거나 치환되지 않은 인돌 또는 치환되거나 치환되지 않은 퀴놀린인 것이다.
- [0537] 또다른 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제자는 R^1 이 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 사이클로펜틸인 것이다.
- [0538] 또다른 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제자는 함께 취해진 $-X-A-B-Y-$ 가 $-N(R^2)C(O)NH-$ 를 형성하고, R^1 이 치환된 아릴, 예컨대 페닐인 것이다.
- [0539] 또다른 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제자는 함께 취해진 $-X-A-B-Y-$ 가 $-N(R^2)C(O)NH-$ 를 형성하고 R^1 이 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 피리딘, 치환되거나 치환되지 않은 인돌 또는 치환되거나 치환되지 않은 퀴놀린인 것이다.
- [0541] 또다른 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제자는 함께 취해진 $-X-A-B-Y-$ 가 $-N(R^2)C(O)NH-$ 를 형성하고, R^1 이 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 사이클로펜틸인 것이다.
- [0542] 또다른 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제자는 R^2 가 치환된 C_{1-8} 알킬, 예컨대 $-CH_2C_6H_5$ 인 것이다.
- [0543] 또다른 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제자는 R^2 가 치환되지 않은 C_{1-8} 알킬, 예컨대 치환되지 않은 메틸인 것이다.
- [0544] 또다른 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제자는 R^2 가 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 페닐.
- [0545] 또다른 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제자는 R^2 가 치환된 아릴, 예컨대 할로, 할로알킬 또는 알콕시 치환된 페닐인 것이다.
- [0546] 또다른 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제자는 R^2 가 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 사이클로헥실 또는 치환되거나 치환되지 않은 사이클로헵틸인 것이다.
- [0547] 또다른 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제자는 R^2 가 치환된 헤테로사이클릴알킬, 예컨대 치환된 피페리딘인 것이다.
- [0548] 또다른 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제자는 R^3 및 R^4 가 H인 것이다.
- [0549] 또다른 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제자는 함께 취해진 $-X-A-B-Y-$ 가 $-N(R^2)C(O)NH-$ 를 형성하고, R^2 가 치환되지 않은 아릴, 예컨대 치환되지 않은 페닐인 것이다.
- [0550] 또다른 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제자는 함께 취해진 $-X-A-B-Y-$ 가 $-N(R^2)C(O)NH-$ 를 형성하고, R^1 이 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 피리딘이고, R^2 가 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 페닐인 것이다.

- [0551] 또다른 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제자는 함께 취해진 -X-A-B-Y가 -N(R²)C(O)NH-를 형성하고, R¹이 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 피리딘이고, R²가 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 페닐이고, R³ 및 R⁴가 H인 것이다.
- [0552] 또다른 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제자는 함께 취해진 -X-A-B-Y가 -N(R²)C(O)NH-를 형성하고, L이 직접 결합하고, R¹이 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 피리딘이고, R²가 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 페닐이고, R³ 및 R⁴가 H인 것이다.
- [0553] 또다른 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제자는 함께 취해진 -X-A-B-Y가 -N(R²)C(O)NH-를 형성하고, R¹이 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 페닐이고, R²가 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 페닐인 것이다.
- [0554] 또다른 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제자는 함께 취해진 -X-A-B-Y가 -N(R²)C(O)NH-를 형성하고, R¹이 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 페닐이고, R²가 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 페닐이고, R³ 및 R⁴가 H인 것이다.
- [0555] 또다른 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제자는 함께 취해진 -X-A-B-Y가 -N(R²)C(O)NH-를 형성하고, L이 직접 결합하고, R¹이 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 페닐이고, R²가 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 페닐이고, R³ 및 R⁴가 H인 것이다.
- [0556] 또다른 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제자는 함께 취해진 -X-A-B-Y가 -N(R²)C(O)NH-를 형성하고, R¹이 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴이고, L이 직접 결합하고, R²가 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₈알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬인 것이다.
- [0557] 또다른 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제자는 함께 취해진 -X-A-B-Y가 -N(R²)C(O)NH-를 형성하고, R¹이 치환되거나 치환되지 않은 아릴, L이 직접 결합하고, R²가 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₈알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬인 것이다.
- [0558] 또다른 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제자는 하기 화합물을 포함하지 않는다: 8,9-다이하이드로-8-옥소-9-페닐-2-(3-피리딘일)-7H-푸린-6-카복스아미드, 8,9-다이하이드로-8-옥소-9-페닐-2-(3-피리딘일)-7H-푸린-6-카복스아미드, 8,9-다이하이드로-8-옥소-9-페닐-2-(3-피리딘일)-7H-푸린-6-카복스아미드, 2-(4-시아노페닐)-8-옥소-9-페닐-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드, 2-(4-니트로페닐)-8-옥소-9-페닐-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드, 9-벤질-2-(4-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드, 2-메틸-8-옥소-9-페닐-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드, 9-벤질-9H-푸린-2,6-다이카복스아미드, 9-[2,3-비스[(벤조일옥시)메틸]사이클로부틸]-2-메틸-9H-푸린-6-카복스아미드, 9-벤질-2-메틸-9H-푸린-6-카복스아미드, 9-(2-하이드록시에틸)-2-메틸-9H-푸린-6-카복스아미드, 9-(2-하이드록시에틸)-2-(트라이플루오로메틸)-9H-푸린-6-카복스아미드, 9-(2-하이드록시에틸)-2-(프로프-1-엔일)-9H-푸린-6-카복스아미드, 9-(2-하이드록시에틸)-2-페닐-9H-푸린-6-카복스아미드, 9-(3-하이드록시프로필)-2-메틸-9H-푸린-6-카복스아미드, 9-(3-하이드록시프로필)-2-(트라이플루오로메틸)-9H-푸린-6-카복스아미드, 2-메틸-9-페닐메틸-9H-푸린-6-카복스아미드 또는 2-메틸-9-β-D-리보푸라노실-9H-푸린-6-카복스아미드.
- [0559] 또다른 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제자는 R²가 치환된 푸라노시드인 화합물을 포함하지 않는다.
- [0560] 또다른 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제자는 R²가 치환되거나 치환되지 않은 푸라노시드인 화합물을 포함하지 않는다.
- [0561] 또다른 실시양태에서, 화학식 II의 TOR 키나제 억제자는 (2'R)-2'-데옥시-2'-플루오로-2'-C-메틸 뉴클레오시드를 포함하지 않는다.

[0562] 한 실시양태에서, TOR 키나제 억제자는 하기 화학식 IIa의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 포접화합물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체 및 전구 약물을 포함하지 않는다:

[0563] [화학식 IIa]



[0564]

[0565] 상기 식에서,

[0566] R¹은 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₈알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬이고;

[0567] R²는 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₈알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬이고;

[0568] R³ 및 R⁴는 독립적으로 H 또는 C₁₋₈알킬이다.

[0569] 한 실시양태에서, 화학식 IIa의 TOR 키나제 억제자는 R¹이 치환된 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 예컨대 치환된 페닐인 것이다.

[0570] 또다른 실시양태에서, 화학식 IIa의 TOR 키나제 억제자는 R¹이 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 피리딘, 치환되거나 치환되지 않은 인돌 또는 치환되거나 치환되지 않은 퀴놀린인 것이다.

[0571] 또다른 실시양태에서, 화학식 IIa의 TOR 키나제 억제자는 R¹이 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 사이클로펜틸인 것이다.

[0572] 또다른 실시양태에서, 화학식 IIa의 TOR 키나제 억제자는 R²가 치환된 C₁₋₈알킬, 예컨대 -CH₂C₆H₅인 것이다.

[0573] 또다른 실시양태에서, 화학식 IIa의 TOR 키나제 억제자는 R²가 치환되지 않은 C₁₋₈알킬, 예컨대 치환되지 않은 메틸인 것이다.

[0574] 또다른 실시양태에서, 화학식 IIa의 TOR 키나제 억제자는 R²가 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 페닐인 것이다.

[0575] 또다른 실시양태에서, 화학식 IIa의 TOR 키나제 억제자는 R²가 치환된 아릴, 예컨대 할로, 할로알킬 또는 알콕시 치환된 페닐인 것이다.

[0576] 또다른 실시양태에서, 화학식 IIa의 TOR 키나제 억제자는 R²가 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 사이클로헥실 또는 치환되거나 치환되지 않은 사이클로헵틸인 것이다.

[0577] 또다른 실시양태에서, 화학식 IIa의 TOR 키나제 억제자는 R²가 치환된 헤테로사이클릴알킬, 예컨대 치환된 피페리딘인 것이다.

[0578] 또다른 실시양태에서, 화학식 IIa의 TOR 키나제 억제자는 R³ 및 R⁴가 H인 것이다.

[0579] 또다른 실시양태에서, 화학식 IIa의 TOR 키나제 억제자는 하기 화합물을 포함하지 않는다: 8,9-다이하이드로-8-

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

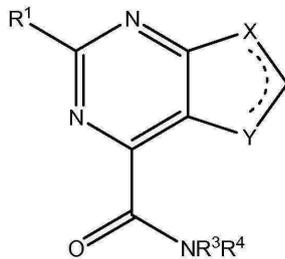
[0580] 또다른 실시양태에서, 화학식 IIa의 TOR 키나제 억제자는 R²가 치환된 푸라노시드인 화합물을 포함하지 않는다.

[0581] 또다른 실시양태에서, 화학식 IIa의 TOR 키나제 억제자는 R²가 치환되거나 치환되지 않은 푸라노시드인 화합물을 포함하지 않는다.

[0582] 또다른 실시양태에서, 화학식 IIa의 TOR 키나제 억제자는 (2'R)-2'-데옥시-2'-플루오로-2'-C-메틸 뉴클레오시드를 포함하지 않는다.

[0583] 한 실시양태에서, TOR 키나제 억제자는 하기 화학식 IIb의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 포접화합물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체 및 전구 약물을 포함한다:

[0584] [화학식 IIb]



[0585]

[0586] 상기 식에서,

[0587] $-X \text{---} Y-$ 는 $-C(R^2)=CH-NH-$ 또는 $-N(R^2)-CH=N-$ 이고;

[0588] R¹은 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₈알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬이고;

[0589] R²는 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₈알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬이고;

[0590] R³ 및 R⁴는 독립적으로 H 또는 C₁₋₈알킬이다.

[0591] 한 실시양태에서, 화학식 IIb의 TOR 키나제 억제자는 R¹이 치환된 아릴, 예컨대 치환된 페닐인 것이다.

[0592] 또다른 실시양태에서, 화학식 IIb의 TOR 키나제 억제자는 R¹이 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 피리딘, 치환되거나 치환되지 않은 인돌 또는 치환되거나 치환되지 않은 퀴놀린인 것이다.

[0593] 또다른 실시양태에서, 화학식 IIb의 TOR 키나제 억제자는 R¹이 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 사이클로펜틸인 것이다.

[0594] 또다른 실시양태에서, 화학식 IIb의 TOR 키나제 억제자는 R²가 치환된 C₁₋₈알킬, 예컨대 -CH₂C₆H₅인 것이다.

[0595] 또다른 실시양태에서, 화학식 IIb의 TOR 키나제 억제자는 R²가 치환되지 않은 C₁₋₈알킬, 예컨대 치환되지 않은 메틸인 것이다.

[0596] 또다른 실시양태에서, 화학식 IIb의 TOR 키나제 억제자는 R²가 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 예컨대 치환되

거나 치환되지 않은 페닐인 것이다.

[0597] 또다른 실시양태에서, 화학식 IIb의 TOR 키나제 억제자는 R^2 가 치환된 아릴, 예컨대 할로, 할로알킬 또는 알콕시 치환된 페닐인 것이다.

[0598] 또다른 실시양태에서, 화학식 IIb의 TOR 키나제 억제자는 R^2 가 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 사이클로헥실 또는 치환되거나 치환되지 않은 사이클로헵탈인 것이다.

[0599] 또다른 실시양태에서, 화학식 IIb의 TOR 키나제 억제자는 R^2 가 치환된 헤테로사이클릴알킬, 예컨대 치환된 피페리딘인 것이다.

[0600] 또다른 실시양태에서, 화학식 IIb의 TOR 키나제 억제자는 R^3 및 R^4 가 H인 것이다.

[0601] 또다른 실시양태에서, 화학식 IIb의 TOR 키나제 억제자는  가 $-C(R^2)=CH-NH-$ 이고, R^2 가 치환된 아릴, 예컨대 치환된 페닐인 것이다.

[0602] 또다른 실시양태에서, 화학식 IIb의 TOR 키나제 억제자는  가 $-N(R^2)-CH=N-$ 이고, R^2 가 치환된 아릴, 예컨대 치환된 페닐인 것이다.

[0603] 또다른 실시양태에서, 화학식 IIb의 TOR 키나제 억제자는 R^1 이 치환된 아릴, 예컨대 페닐이고, R^2 가 치환된 아릴, 예컨대 치환된 페닐인 것이다.

[0604] 또다른 실시양태에서, 화학식 IIb의 TOR 키나제 억제자는 하기 화합물을 포함하지 않는다: 9-벤질-9H-푸린-2,6-다이카복사아미드, 9-[2,3-비스[(벤조일옥시)메틸]사이클로부틸]-2-메틸-9H-푸린-6-카복사아미드, 9-벤질-2-메틸-9H-푸린-6-카복사아미드, 9-(2-하이드록시에틸)-2-메틸-9H-푸린-6-카복사아미드, 9-(2-하이드록시에틸)-2-(트라이플루오로메틸)-9H-푸린-6-카복사아미드, 9-(2-하이드록시에틸)-2-(프로프-1-엔일)-9H-푸린-6-카복사아미드, 9-(2-하이드록시에틸)-2-페닐-9H-푸린-6-카복사아미드, 9-(3-하이드록시프로필)-2-메틸-9H-푸린-6-카복사아미드, 9-(3-하이드록시프로필)-2-(트라이플루오로메틸)-9H-푸린-6-카복사아미드, 9-페닐메틸-9H-푸린-2,6-다이카복사아미드, 2-메틸-9-페닐메틸-9H-푸린-6-카복사아미드 또는 2-메틸-9-β-D-리보푸라노실-9H-푸린-6-카복사아미드.

[0605] 또다른 실시양태에서, 화학식 IIb의 TOR 키나제 억제자는  가 $-N(R^2)-CH=N-$ 인 경우 R^2 가 치환된 사이클로부틸인 화합물을 포함하지 않는다.

[0606] 또다른 실시양태에서, 화학식 IIb의 TOR 키나제 억제자는  가 $-N(R^2)-CH=N-$ 인 경우 R^2 가 치환된 푸라노시드인 화합물을 포함하지 않는다.

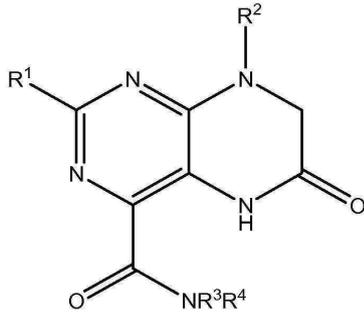
[0607] 또다른 실시양태에서, 화학식 IIb의 TOR 키나제 억제자는  가 $-C(R^2)=CH-NH-$ 인 경우 R^2 가 치환된 피리미딘인 화합물을 포함하지 않는다.

[0608] 또다른 실시양태에서, 화학식 IIb의 TOR 키나제 억제자는  가 $-N(R^2)-CH=N-$ 인 경우 R^2 가 치환된 옥세탄인 화합물을 포함하지 않는다.

[0609] 또다른 실시양태에서, 화학식 IIb의 TOR 키나제 억제자는  가 $-N(R^2)-CH=N-$ 인 경우 R^2 가 치환된 사이클로펜틸 또는 헤테로사이클로펜틸인 화합물을 포함하지 않는다.

[0610] 한 실시양태에서, TOR 키나제 억제자는 하기 화학식 IIc의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 포접화합물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체 및 전구 약물을 포함한다:

[0611] [화학식 IIc]



[0612]

[0613] 상기 식에서,

[0614] R^1 은 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-8} 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬이고;

[0615] R^2 는 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-8} 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬이고;

[0616] R^3 및 R^4 는 독립적으로 H 또는 C_{1-8} 알킬이다.

[0617] 한 실시양태에서, 화학식 IIc의 TOR 키나제 억제자는 R^1 이 치환된 아릴, 예컨대 치환된 페닐인 것이다.

[0618] 또다른 실시양태에서, 화학식 IIc의 TOR 키나제 억제자는 R^1 이 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 피리딘, 치환되거나 치환되지 않은 인돌 또는 치환되거나 치환되지 않은 퀴놀린인 것이다.

[0619] 또다른 실시양태에서, 화학식 IIc의 TOR 키나제 억제자는 R^1 이 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 사이클로펜틸인 것이다.

[0620] 또다른 실시양태에서, 화학식 IIc의 TOR 키나제 억제자는 R^2 가 치환된 C_{1-8} 알킬, 예컨대 $-CH_2C_6H_5$ 인 것이다.

[0621] 또다른 실시양태에서, 화학식 IIc의 TOR 키나제 억제자는 R^2 가 치환되지 않은 C_{1-8} 알킬, 예컨대 치환되지 않은 메틸인 것이다.

[0622] 또다른 실시양태에서, 화학식 IIc의 TOR 키나제 억제자는 R^2 가 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 페닐인 것이다.

[0623] 또다른 실시양태에서, 화학식 IIc의 TOR 키나제 억제자는 R^2 가 치환된 아릴, 예컨대 할로, 할로알킬 또는 알콕시 치환된 페닐인 것이다.

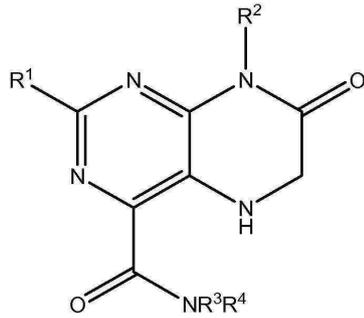
[0624] 또다른 실시양태에서, 화학식 IIc의 TOR 키나제 억제자는 R^2 가 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 사이클로헥실 또는 치환되거나 치환되지 않은 사이클로헵틸인 것이다.

[0625] 또다른 실시양태에서, 화학식 IIc의 TOR 키나제 억제자는 R^2 가 치환된 헤테로사이클릴알킬, 예컨대 치환된 피페리딘인 것이다.

[0626] 또다른 실시양태에서, 화학식 IIc의 TOR 키나제 억제자는 R^3 및 R^4 가 H인 것이다.

[0627] 한 실시양태에서, TOR 키나제 억제자는 하기 화학식 IIId의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 포집화합물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체 및 전구 약물을 포함한다:

[0628] [화학식 IIId]



[0629]

[0630]

상기 식에서,

[0631]

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

[0632]

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

[0633]

R³ 및 R⁴는 독립적으로 H 또는 C₁₋₈알킬이다.

[0634]

한 실시양태에서, 화학식 IIId의 TOR 키나제 억제자는 R¹이 치환된 아릴, 예컨대 치환된 페닐인 것이다.

[0635]

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

[0636]

또다른 실시양태에서, 화학식 IIId의 TOR 키나제 억제자는 R¹이 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 사이클로펜틸인 것이다.

[0637]

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

[0638]

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

[0639]

또다른 실시양태에서, 화학식 IIId의 TOR 키나제 억제자는 R²가 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 페닐인 것이다.

[0640]

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

[0641]

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

[0642]

또다른 실시양태에서, 화학식 IIId의 TOR 키나제 억제자는 R²가 치환된 헤테로사이클릴알킬, 예컨대 치환된 피페리딘인 것이다.

[0643]

또다른 실시양태에서, 화학식 IIId의 TOR 키나제 억제자는 R³ 및 R⁴가 H인 것이다.

[0644]

대표적인 화학식 II의 TOR 키나제 억제자는 하기 화합물을 포함한다:

[0645]

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

[0646]

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

- [0647] 8-옥소-9-페닐-2-(피리딘-2-일)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0648] 2-(2-클로로피리딘-3-일)-8-옥소-9-페닐-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0649] 2-(2-메톡시피리딘-3-일)-8-옥소-9-페닐-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0650] N,N-다이메틸-8-옥소-9-페닐-2-(피리딘-3-일)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0651] 9-메틸-8-옥소-2-(피리딘-3-일)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0652] 2-(4-하이드록시페닐)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0653] 2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-9-o-톨릴-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0654] 2-(1H-인돌-4-일)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0655] 2-(1H-인돌-6-일)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0656] 2-(3-하이드록시페닐)-9-(4-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0657] 2-(2-하이드록시피리딘-4-일)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0658] 9-(2-클로로페닐)-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0659] 9-(2-플루오로페닐)-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0660] 9-(2,6-다이플루오로페닐)-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0661] 9-사이클로헥실-8-옥소-2-(피리딘-3-일)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0662] 9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-2-(퀴놀린-5-일)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0663] 2-사이클로펜틸-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0664] 9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-2-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0665] 9-(2-메톡시페닐)-2-(6-메톡시피리딘-3-일)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0666] 2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-9-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0667] 9-벤질-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0668] 2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-9-(2-(트라이플루오로메톡시)페닐)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0669] 9-(2,4-다이클로로페닐)-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0670] 9-(2-메톡시페닐)-2-(3-니트로페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0671] 2-(3-시아노페닐)-8-옥소-9-페닐-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0672] 9-(3-플루오로페닐)-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0673] 9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-2-(2-(트라이플루오로메틸)페닐)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0674] 2-(5-플루오로피리딘-3-일)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0675] 2-(1-벤질피페리딘-4-일)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0676] 벤질 4-(6-카바모일-8-옥소-2-(피리딘-3-일)-7H-푸린-9(8H)-일)피페리딘-1-카복시레이트;
- [0677] 9-사이클로헥실-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0678] 9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-2-(3-(트라이플루오로메톡시)페닐)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0679] 9-페닐-2-(피리딘-3-일)-9H-푸린-6-카복스아미드;
- [0680] 6-옥소-8-페닐-2-(피리딘-3-일)-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-4-카복스아미드;
- [0681] 6-옥소-8-페닐-2-(피리딘-4-일)-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-4-카복스아미드;
- [0682] 2-(3-아미노페닐)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;

- [0683] 2-(3-하이드록시페닐)-9-(2-메톡시페닐)-9H-푸린-6-카복스아미드;
- [0685] 9-사이클로펜틸-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0686] 9-tert-부틸-2-(3-하이드록시-페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0687] [2-(3-하이드록시페닐)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소(7-하이드로푸린-6-일)]-N-메틸카복스아미드;
- [0688] 2-페닐-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-4-카복스아미드;
- [0689] [2-(3-하이드록시페닐)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소(7-하이드로푸린-6-일)]-N,N-다이메틸 카복스아미드;
- [0690] 2-(3-하이드록시페닐아미노)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0691] 2-(4-하이드록시페닐아미노)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0692] 9-(트랜스-4-하이드록시사이클로헥실)-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0693] 9-(트랜스-4-하이드록시사이클로헥실)-8-옥소-2-(피리딘-3-일)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0694] 9-(트랜스-4-하이드록시사이클로헥실)-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0695] 9-(트랜스-4-하이드록시사이클로헥실)-8-옥소-2-(피리딘-3-일)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0696] 2-(3-하이드록시페닐아미노)-9-(2-메톡시페닐)-9H-푸린-6-카복스아미드;
- [0697] 9-이소프로필-2-(3-하이드록시-페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0698] 메틸 4-(6-카바모일-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-2-일) 벤조에이트;
- [0699] 2-(2-클로로-3-하이드록시페닐)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0700] 2-(3-시아노페닐)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0701] 2-(2-하이드록시페닐아미노)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0702] 2-(3-하이드록시페닐)-9-(4-메톡시-2-메틸페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0703] 2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-9-(2-(트라이플루오로메틸)페닐)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0704] 2-(4-시아노-페닐)-9-(2-메톡시-페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0705] 4-[6-카바모일-9-(2-메톡시-페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-2-일]-벤조산;
- [0706] 메틸 3-(6-카바모일-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-2-일)벤조에이트;
- [0707] 3-(6-카바모일-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-2-일)벤조산;
- [0708] 2-(3-하이드록시페닐)-9-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0709] 2-(1H-인다졸-6-일)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0710] 2-(4-카바모일페닐)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0711] 9-(2-에틸페닐)-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0712] 9-(2,5-다이클로로페닐)-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0713] 2-(3-카바모일페닐)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0715] 9-(2,6-다이클로로페닐)-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0716] 2-(2-하이드록시페닐)-9-(2-메톡시페닐)푸린-6-카복스아미드;
- [0717] 2-(1H-인다졸-5-일)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0718] 9-(2,3-다이클로로페닐)-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;

- [0719] 2-[4-(하이드록시메틸)페닐]-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0720] 2-[3-(하이드록시메틸)페닐]-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0721] 9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-2-(피리딘-4-일)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0722] 2-(4-플루오로-3-하이드록시페닐)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0723] 2-(2-플루오로-3-하이드록시페닐)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0724] 2-[4-(1-하이드록시-이소프로필)페닐]-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0725] 2-[3-(1-하이드록시-이소프로필)페닐]-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0726] 9-(2-메톡시페닐)-2-(2-니트로페닐)-8-옥소-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0727] 9-(2-메톡시페닐)-2-(4-니트로페닐)-8-옥소-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0728] 9-(2-메톡시페닐)-2-(2-니트로페닐)-8-옥소-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0729] 9-(2,4-다이플루오로페닐)-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0730] 9-(2-메톡시페닐)-2-{3-[(메틸설포닐)아미노]페닐}-8-옥소-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0731] 9-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0732] 9-(2-클로로페닐)-8-옥소-2-(3-피리딜)-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0733] 8-옥소-2-(3-피리딜)-9-[2-(트라이플루오로메틸)페닐]-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0734] 9-(3-클로로-2-플루오로페닐)-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0735] 9-(2-플루오로-3-트라이플루오로메틸페닐)-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0736] 9-(2,3,4-트라이플루오로페닐)-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0737] 2-(1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0738] 2-[3-(아세틸아미노)페닐]-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0739] 2-(3-하이드록시페닐)-8-(2-메톡시페닐)-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-4-카복스아미드;
- [0740] 9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-2-피라졸-4-일-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0741] 9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-2-피라졸-3-일-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0742] 9-(4-아미노사이클로헥실)-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0743] 2-[3-(다이플루오로메틸)페닐]-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0744] 2-[5-(다이플루오로메틸)-2-플루오로페닐]-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0745] 2-(1H-벤조[d]이미다졸-4-일)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0746] 2-(6-하이드록시피리딘-3-일)-8-옥소-9-(2-(트라이플루오로메틸)페닐)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0747] 2-(1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-9-(2-플루오로페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0748] 2-벤즈이미다졸-6-일-8-옥소-9-[2-(트라이플루오로메틸)페닐]-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0749] 2-(5-클로로피리딘-3-일)-8-옥소-9-(2-(트라이플루오로메틸)페닐)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0750] 트랜스-4-(6-카바모일-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-2-일아미노) 사이클로헥실 카바메이트;
- [0751] (R)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-2-(피롤리딘-3-일아미노)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0752] (S)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-2-(피롤리딘-3-일아미노)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;

- [0753] (시스)-4-(6-카바모일-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-2-일아미노) 사이클로헥실 카바메이트;
- [0754] 2-(트랜스-4-하이드록시사이클로헥실아미노)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복사미드;
- [0755] 2-(4-클로로피리딘-3-일)-8-옥소-9-(2-(트라이플루오로메틸)페닐)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복사미드;
- [0756] 2-(시스-4-하이드록시사이클로헥실아미노)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복사미드;
- [0758] 2-(4-((1H-이미다졸-1-일)메틸)페닐아미노)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복사미드;
- [0759] 2-(4-하이드록시피리딘-3-일)-8-옥소-9-(2-(트라이플루오로메틸)페닐)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복사미드;
- [0760] (R)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-2-(피롤리딘-2-일메틸아미노)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복사미드;
- [0761] (S)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-2-(피롤리딘-2-일메틸아미노)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복사미드;
- [0762] 2-(4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-7-하이드로푸린-6-카복사미드;
- [0763] 2-(2-하이드록시에틸아미노)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복사미드 ;
- [0764] 9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-2-(2-(트라이플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복사미드;
- [0765] 2-(3-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-7-하이드로푸린-6-카복사미드;
- [0766] 9-(바이페닐-2-일)-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복사미드;
- [0767] 2-(4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-9-(2-플루오로페닐)-8-옥소-7-하이드로푸린-6-카복사미드;
- [0768] 2-(4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-9-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복사미드;
- [0769] 9-(2-메톡시페닐)-2-(2-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복사미드;
- [0770] 2-(3-(하이드록시메틸)페닐아미노)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복사미드;
- [0771] 2-(2-(하이드록시메틸)페닐아미노)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복사미드;
- [0772] 9-(2-tert-부틸페닐)-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복사미드;
- [0773] 2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-9-(2-페녹시페닐)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복사미드;
- [0774] 2-(1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-9-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복사미드;
- [0775] 2-(1H-인다졸-4-일)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복사미드;
- [0776] 2-(2-하이드록시피리딘-3-일)-8-옥소-9-(2-(트라이플루오로메틸)페닐)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복사미드;
- [0777] 2-(1H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복사미드;
- [0778] 2-(4-(1H-이미다졸-1-일)페닐)-9-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복사미드;
- [0779] 9-(2-사이클로헥실페닐)-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복사미드;
- [0780] 2-(4-(1H-이미다졸-2-일)페닐)-9-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복사미드;
- [0781] 2-(1H-벤조[d]이미다졸-1-일)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복사미드;
- [0782] 2-(1H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-9-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복사미드;
- [0783] 9-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-2-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복사미드;

- [0784] 2-(1H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-8-옥소-9-(2-(트라이플루오로메틸)페닐)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0785] 9-(2-메톡시페닐)-2-(2-(메틸티오)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0786] 2-(1H-인돌-5-일)-9-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0787] 9-(사이클로헥실메틸)-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0788] 9-(2,3-다이하이드로-1H-인텐-1-일)-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0789] 2-(3-하이드록시페닐)-9-이소부틸-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0790] 9-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0791] 9-(시스-4-메톡시사이클로헥실)-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0792] 2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-9-(5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-1-일)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0793] 2-(4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-9-사이클로헥실-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0794] 2-(3-하이드록시페닐)-9-(1H-인돌-4-일)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0795] 9-(2-플루오로-3-메톡시페닐)-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0796] 9-(2-플루오로-5-메톡시페닐)-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0797] 9-사이클로헥실-2-(1H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0798] 2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-9-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0799] 2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-9-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0800] 9-(2-사이클로펜틸페닐)-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0801] 2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-9-(피페리딘-4-일)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0802] 9-(2-플루오로-4-메톡시페닐)-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0803] 2-(1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-9-사이클로헥실-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0804] 2-벤즈이미다졸-6-일-9-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-8-옥소-7-하이드로푸린-6-카복스아미드;
- [0805] 2-(4-(아미노메틸)페닐)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0806] 2-(3-하이드록시페닐)-9-(시스-4-(메톡시메틸)사이클로헥실)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0807] 9-(트랜스-4-아미노사이클로헥실)-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0808] 2-(3-하이드록시페닐)-9-(2-이소부틸페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0809] (R)-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-9-(테트라하이드로푸란-3-일)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0810] (S)-2-(3-하이드록시페닐)-8-옥소-9-(테트라하이드로푸란-3-일)-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0811] 2-(3-(아미노메틸)페닐)-9-(2-메톡시페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0812] 2-(4-(1H-1,2,3-트리아졸-5-일)페닐)-9-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0813] 2-(4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-9-(시스-4-메톡시사이클로헥실)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;
- [0814] 2-(1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-9-(시스-4-메톡시사이클로헥실)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;

[0815] 2-(1H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-9-(시스-4-메톡시사이클로헥실)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드;

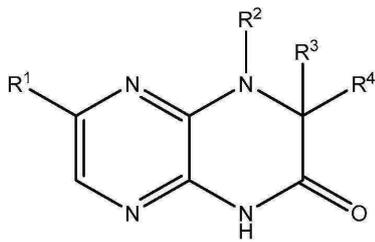
[0816] 2-(3-하이드록시페닐)-9-((1r,4r)-4-(메톡시메틸)사이클로헥실)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드; 및

[0817] 9-(2-이소프로필페닐)-2-(4-(5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-8-옥소-8,9-다이하이드로-7H-푸린-6-카복스아미드,

[0818] 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 포접화합물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체 및 전구 약물.

[0819] 한 실시양태에서, TOR 키나제 억제자는 하기 화학식 III의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 포접화합물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체 및 전구 약물을 포함한다:

[0820] [화학식 III]



[0821]

[0822] 상기 식에서,

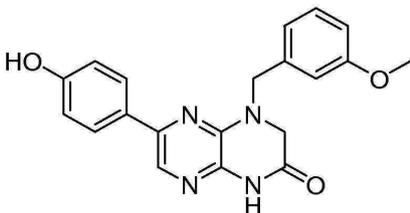
[0823] R¹은 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₈알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬이고;

[0824] R²는 H, 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₈알킬, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아랄킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬알킬이고;

[0825] R³ 및 R⁴는 각각 독립적으로 H, 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₈알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아랄킬, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬알킬이거나, R³ 및 R⁴는 이들이 부착된 원자와 함께 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴을 형성하고; 또는

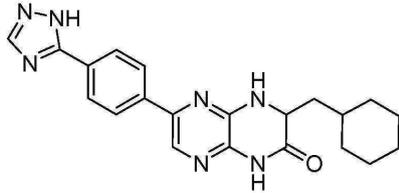
[0826] R² 및, R³ 및 R⁴ 중 하나는 이들이 부착된 원자와 함께 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴을 형성하되,

[0827] 특정 실시양태에서, TOR 키나제 억제자는 하기 화합물을 포함하지 않는다:



[0828]

[0829] 6-(4-하이드록시페닐)-4-(3-메톡시벤질)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;



[0830]

[0831] 6-(4-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)페닐)-3-(사이클로헥실메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

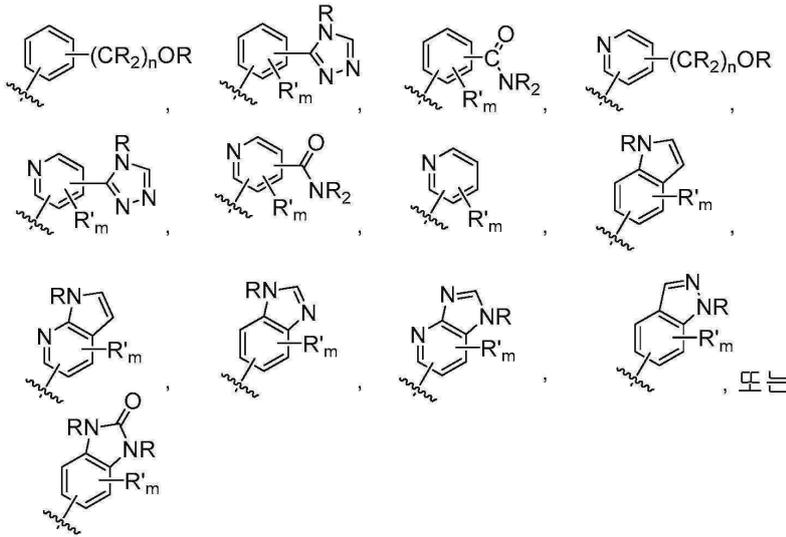


[0832]

[0833] (R)-6-(4-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)페닐)-3-(사이클로헥실메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온.

[0834] 화학식 III의 화합물의 일부 실시양태에서, R¹이 치환되거나 치환되지 않은 아릴 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴이다. 한 실시양태에서, R¹이 각각 임의적으로 치환된, 페닐, 피리딜, 피리미딜, 벤즈이미다졸릴, 인돌릴, 인다졸릴, 1H-피롤로[2,3-b]피리딜, 1H-이미다조[4,5-b]피리딜, 1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2(3H)-온일, 3H-이미다조[4,5-b]피리딜 또는 피라졸릴이다. 일부 실시양태에서, R¹이 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₈알킬(예를 들어 메틸), 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴(예를 들어 치환되거나 치환되지 않은 트리아졸릴 또는 피라졸릴), 할로겐(예를 들어 불소), 아미노카보닐, 시아노, 하이드록시알킬(예를 들어 하이드록시프로필) 및 하이드록시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환된 페닐이다. 다른 실시양태에서, R¹이 피리딜 치환된 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₈알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴(예를 들어 치환되거나 치환되지 않은 트리아졸릴), 할로겐, 아미노카보닐, 시아노, 하이드록시알킬, -OR, 및 -NR₂(각각의 R은 독립적으로 H 또는 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₄알킬임)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 피리딜이다. 또다른 실시양태에서, R¹이 각각 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₈알킬 및 -NR₂(각각의 R은 독립적으로 H 또는 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₄알킬임)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환된, 1H-피롤로[2,3-b]피리딜 또는 벤즈이미다졸릴이다.

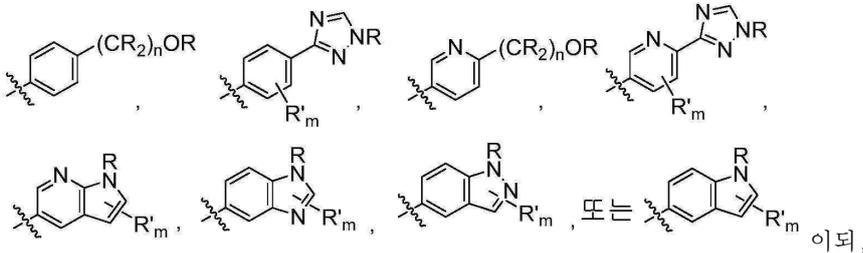
[0835] 화학식 III의 화합물의 일부 실시양태에서, R¹이



[0836] 이되,

[0837] R은 각각의 경우에서 독립적으로 H 또는 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₄알킬(예를 들어 메틸)이고; R'은 각각의 경우에서 독립적으로 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₄알킬, 할로젠(예를 들어 불소), 시아노, -OR 또는 -NR₂이고; m은 0 내지 3이고; n은 0 내지 3이다. 임의의 치환기 R'이 융합 고리 시스템 내 임의의 고리의 임의의 적절한 원자에 부착될 수 있음을 당업자는 이해할 수 있다. 또한, R¹의 연결된 결합(이등분하는 물결선으로 표시됨)이 융합 고리 시스템 내 임의의 고리의 임의의 원자에 부착될 수 있음을 당업자는 이해할 수 있다.

[0838] 화학식 III의 화합물의 일부 실시양태에서, R¹이

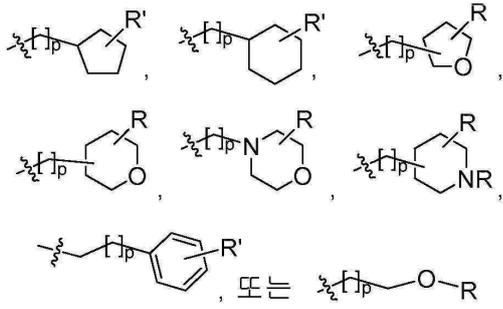


[0839] 이되,

[0840] R은 각각의 경우에서 독립적으로 H 또는 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₄알킬이고; R'은 각각의 경우에서 독립적으로 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₄알킬, 할로젠, 시아노, -OR 또는 -NR₂이고; m은 0 내지 3이고; n은 0 내지 3이다.

[0841] 화학식 III의 화합물의 일부 실시양태에서, R²가 H, 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₈알킬, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴, 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₄알킬-헤테로사이클릴, 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₄알킬-아릴 또는 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₄알킬-사이클로알킬이다. 예를 들어, R²가 각각 임의적으로 치환된, H, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, sec-부틸, 이소부틸, tert-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 테트라하이드로푸란일, 테트라하이드로피란일, (C₁₋₄알킬)-페닐, (C₁₋₄알킬)-사이클로프로필, (C₁₋₄알킬)-사이클로부틸, (C₁₋₄알킬)-사이클로펜틸, (C₁₋₄알킬)-사이클로헥실, (C₁₋₄알킬)-피롤리딜, (C₁₋₄알킬)-피페리딜, (C₁₋₄알킬)-피페라진일, (C₁₋₄알킬)-모폴린일, (C₁₋₄알킬)-테트라하이드로푸란일 또는 (C₁₋₄알킬)-테트라하이드로피란일이다.

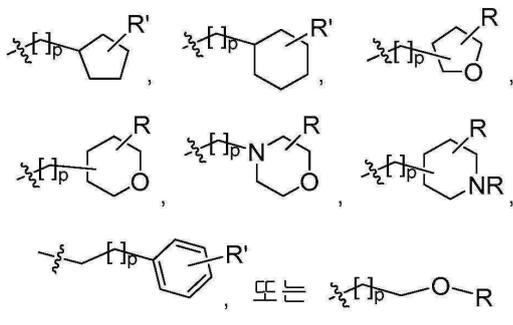
[0842] 다른 실시양태에서, R²가 H, C₁₋₄알킬, (C₁₋₄알킬)(OR),



[0843] 이되,

[0844] R은 각각의 경우에서 독립적으로 H 또는 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₄알킬(예를 들어 메틸)이고; R'은 각각의 경우에서 독립적으로 H, -OR, 시아노 또는 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₄알킬(예를 들어 메틸)이고; p는 0 내지 3이다.

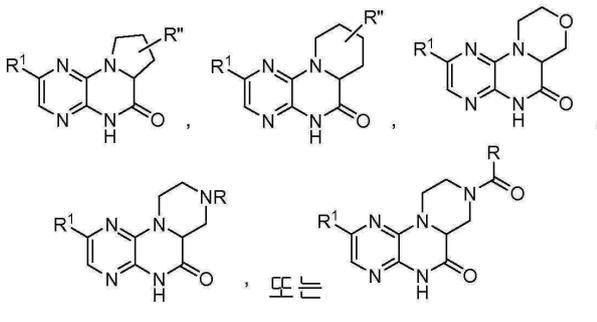
[0845] 일부 이러한 실시양태에서, R²가 H, C₁₋₄알킬, (C₁₋₄알킬)(OR),



[0846] 이되,

[0847] R은 각각의 경우에서 독립적으로 H 또는 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₂알킬이고; R'은 각각의 경우에서 독립적으로 H, -OR, 시아노 또는 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₂알킬이고; p는 0 내지 1이다.

[0848] 화학식 III의 화합물의 일부 다른 실시양태에서, R² 및 R³ 및 R⁴ 중 하나는 이들이 부착된 원자와 함께 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴을 형성한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 화학식 III의 화합물은



[0849] 이되,

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

[0851] 화학식 III의 화합물의 일부 실시양태에서, R³ 및 R⁴가 둘다 H이다. 다른 실시양태에서, R³ 및 R⁴ 중 하나는 H 이고, 나머지 하나는 H 이외의 것이다. 또다른 실시양태에서, R³ 및 R⁴ 중 하나는 C₁₋₄알킬(예를 들어 메틸)이고, 나머지 하나는 H이다. 또다른 실시양태에서, R³ 및 R⁴ 둘다가 C₁₋₄알킬(예를 들어 메틸)이다.

[0852] 상기에 개시된 일부 이러한 실시양태에서, R¹이 치환되거나 치환되지 않은 아릴 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴이다. 예를 들어, R¹이 각각 임의적으로 치환된, 페닐, 피리딜, 피리미딜, 벤즈이미다졸릴, 인돌릴,

인다졸릴, 1H-피롤로[2,3-b]피리딘, 1H-이미다조[4,5-b]피리딘, 1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2(3H)-온일, 3H-이미다조[4,5-b]피리딘 또는 피라졸릴이다. 일부 실시양태에서, R¹이 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₈알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴, 할로젠, 아미노카보닐, 시아노, 하이드록시알킬 및 하이드록시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 페닐이다. 다른 실시양태에서, R¹이 시아노, 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₈알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴, 하이드록시알킬, 할로젠, 아미노카보닐, -OR 및 -NR₂(각각의 R은 독립적으로 H 또는 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₄알킬임)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 피리딘이다. 다른 실시양태에서, R¹이 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₈알킬 및 -NR₂(R이 독립적으로 H 또는 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₄알킬임)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환된, 1H-피롤로[2,3-b]피리딘 또는 벤즈이미다졸릴이다.

- [0853] 특정 실시양태에서, 화학식 III의 화합물은 본원에 개시된 R¹ 기 및 본원에 개시된 R² 기를 갖는다.
- [0854] 화학식 III의 화합물의 일부 실시양태에서, 10 μM 농도에서 화합물은 mTOR, DNA-PK, PI3K 또는 이들의 조합물을 약 50 % 이상으로 억제한다. 화학식 III의 화합물은 임의의 적절한 분석 시스템으로 상기 키나제의 억제자임을 나타낼 수 있다.
- [0855] 대표적인 화학식 III의 TOR 키나제 억제자는 하기 화합물을 포함한다:
- [0856] 6-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0857] 6-(4-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0858] 6-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-((트랜스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0859] 6-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-((시스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0860] 6-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-((트랜스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0861] 6-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-((트랜스-4-하이드록시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0862] 6-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-((시스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0863] 6-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-((트랜스-4-하이드록시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0864] 6-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-(시스-4-하이드록시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0865] 6-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-((시스-4-하이드록시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0866] 6-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0867] 6-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0868] 6-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-(트랜스-4-하이드록시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0869] 6-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-((시스-4-하이드록시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이

하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

- [0870] 6-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-(시스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0871] 6-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-(2-메톡시에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0872] 6-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-이소프로필-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0873] 6-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(시스-4-하이드록시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0874] 6-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(시스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0875] 6-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(2-메톡시에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0876] 6-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0877] 6-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-에틸-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0878] 6-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(트랜스-4-하이드록시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0879] 6-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0880] 6-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-이소프로필-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0881] 4-에틸-6-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0882] 6-(3-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0883] 6-(3-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(시스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0884] 6-(3-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0885] 4-(2-메톡시에틸)-6-(4-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0886] 6-(3-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)페닐)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0887] 5-(8-(2-메톡시에틸)-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)-4-메틸피롤린아미드;
- [0888] 3-(6-옥소-8-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-5,6,7,8-테트라하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)벤조아미드;
- [0890] 3-(6-옥소-8-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-5,6,7,8-테트라하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)벤조니트릴;
- [0891] 5-(8-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)-4-메틸피롤

린아미드;

- [0892] 6-(1H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0893] 6-(1H-인다졸-6-일)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0894] 4-((1R,3S)-3-메톡시사이클로펜틸)-6-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0895] 4-((1S,3R)-3-메톡시사이클로펜틸)-6-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0896] 4-((1R,3R)-3-메톡시사이클로펜틸)-6-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0897] 4-((1S,3S)-3-메톡시사이클로펜틸)-6-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0898] 4-에틸-6-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0899] 6-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0900] 6-(1H-인돌-6-일)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0901] 6-(1H-인돌-5-일)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0902] 4-(((1R,3S)-3-메톡시사이클로펜틸)메틸)-6-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0903] 4-(((1S,3R)-3-메톡시사이클로펜틸)메틸)-6-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0904] 6-(3-플루오로-2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0905] 6-(3-플루오로-2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(2-메톡시에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0906] 3,3-다이메틸-6-(4-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0907] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-((1R,3S)-3-메톡시사이클로펜틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0908] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-((1S,3R)-3-메톡시사이클로펜틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0909] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(((1S,3S)-3-메톡시사이클로펜틸)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0910] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(((1R,3R)-3-메톡시사이클로펜틸)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0911] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-((1S,3S)-3-메톡시사이클로펜틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0912] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-((1R,3R)-3-메톡시사이클로펜틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

-b]피라진-2(1H)-온;

- [0913] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(((1R,3S)-3-메톡시사이클로펜틸)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0914] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(((1S,3R)-3-메톡시사이클로펜틸)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0915] 6-(3-플루오로-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(2-메톡시에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0916] 6-(3-플루오로-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0917] 7'-(2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1'-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1'H-스피로[사이클로펜탄-1,2'-피라지노[2,3-b]피라진]-3'(4'H)-온;
- [0918] 7'-(2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1'-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1'H-스피로[사이클로부탄-1,2'-피라지노[2,3-b]피라진]-3'(4'H)-온;
- [0919] 4-(사이클로프로필메틸)-6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0920] 7'-(2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1'H-스피로[사이클로펜탄-1,2'-피라지노[2,3-b]피라진]-3'(4'H)-온;
- [0921] 7'-(2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1'H-스피로[사이클로부탄-1,2'-피라지노[2,3-b]피라진]-3'(4'H)-온;
- [0922] 7'-(2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1'H-스피로[사이클로프로판-1,2'-피라지노[2,3-b]피라진]-3'(4'H)-온;
- [0923] (R)-6-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-((테트라하이드로푸란-2-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0924] (S)-6-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-((테트라하이드로푸란-2-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0925] 6-(1H-인다졸-5-일)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0926] 4-(6-옥소-8-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-5,6,7,8-테트라하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)벤즈아미드;
- [0927] 4-(2-메톡시에틸)-3,3-다이메틸-6-(2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0928] 4-에틸-3,3-다이메틸-6-(2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0929] 6-(2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0930] 3,3-다이메틸-6-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0931] (R)-6-(6-(1-하이드록시에틸)피리딘-3-일)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0932] 3,3-다이메틸-6-(2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0933] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)-4-메틸피리딘-3-일)-4-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

- [0934] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)-4-메틸피리딘-3-일)-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0935] 3,3-다이메틸-6-(2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0936] 3,3-다이메틸-6-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0937] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)-2-메틸피리딘-3-일)-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0938] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)-2-메틸피리딘-3-일)-4-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0939] (S)-6-(6-(1-하이드록시에틸)피리딘-3-일)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0940] 3,3-다이메틸-6-(2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0941] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-3,3-다이메틸-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0942] 6-(4-(2-하이드록시프로판-2-일)페닐)-4-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0943] 6-(4-(2-하이드록시프로판-2-일)페닐)-4-((트랜스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0944] 4-(시스-4-메톡시사이클로헥실)-6-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0945] 4-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-6-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0946] 6-(4-(2-하이드록시프로판-2-일)페닐)-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0947] 4-(2-메톡시에틸)-6-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0948] 9-(6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-3-피리딜)-6,11,4a-트라이하이드로모폴리노[4,3-e]피라지노[2,3-b]피라진-5-온;
- [0949] 6-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0950] 5-(8-(시스-4-메톡시사이클로헥실)-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)-6-메틸피롤리노니트릴;
- [0951] 6-(6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0952] 9-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸페닐)-3-(2-메톡시아세틸)-6,11,4a-트라이하이드로피페라지노[1,2-e]피라지노[2,3-b]피라진-5-온;
- [0953] 9-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸페닐)-6,11,4a-트라이하이드로피페라지노[1,2-e]피라지노[2,3-b]피라진-5-온;
- [0954] 9-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸페닐)-3-(2-메톡시에틸)-6,11,4a-트라이하이드로피페라지노[1,2-e]피라지노[2,3-b]피라진-5-온;

- [0955] 4-(사이클로헥실메틸)-6-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0956] 9-(6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸-3-피리딘)-6,11,4a-트라이하이드로모폴리노[4,3-e]피라지노[2,3-b]피라진-5-온;
- [0957] 4-(트랜스-4-하이드록시사이클로헥실)-6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0958] 4-(시스-4-하이드록시사이클로헥실)-6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0959] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-((테트라하이드로푸란-3-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0960] 4-(사이클로헥실메틸)-6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0961] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-네오헥틸-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0962] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-이소부틸-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0963] 3-메틸-6-(2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0964] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(피페리딘-4-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0965] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-3-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0966] 8-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸페닐)(3aS,2R)-2-메톡시-5,10,3a-트라이하이드로피라지노[2,3-b]피롤리디노[1,2-e]피라진-4-온;
- [0967] 8-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸페닐)(2R,3aR)-2-메톡시-5,10,3a-트라이하이드로피라지노[2,3-b]피롤리디노[1,2-e]피라진-4-온;
- [0968] 8-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸페닐)(2S,3aR)-2-메톡시-5,10,3a-트라이하이드로피라지노[2,3-b]피롤리디노[1,2-e]피라진-4-온;
- [0969] 8-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸페닐)(2S,3aS)-2-메톡시-5,10,3a-트라이하이드로피라지노[2,3-b]피롤리디노[1,2-e]피라진-4-온;
- [0970] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(3-메톡시프로필)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0971] (S)-6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-((테트라하이드로푸란-2-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0972] (R)-6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-((테트라하이드로푸란-2-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0973] 6-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0974] 9-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸페닐)-3-메틸-6,11,4a-트라이하이드로피페라지노[1,2-e]피라지노[2,3-b]피라진-5-온;
- [0975] 9-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-6,11,4a-트라이하이드로모폴리노[4,3-e]피라지노[2,3-b]피라진-5-온;
- [0976] 9-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸페닐)-6,11,4a-트라이하이드로피페리디노[1,2-e]피라지노[2,3-b]피라진-5-온;

- [0977] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0978] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(시스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0979] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(2-모폴리노에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0980] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-페네틸-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0981] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0982] 4-(사이클로헥실메틸)-6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0983] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-((트랜스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0984] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-((시스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0985] (R)-6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(테트라하이드로푸란-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0986] (S)-6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(테트라하이드로푸란-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0987] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-페닐-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0988] (S)-6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-3-메틸-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0989] 9-[6-(1-하이드록시-이소프로필)-3-피리딘]-6,11,4a-트라이하이드로모폴리노[4,3-e]피라지노[2,3-b]피라진-5-온;
- [0990] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0991] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(2-메톡시에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0992] 6-(2-아미노-7-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-4-(3-(트라이플루오로메틸)벤질)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0993] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(3-(트라이플루오로메틸)벤질)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0994] 9-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸페닐)-6,11,4a-트라이하이드로모폴리노[4,3-e]피라지노[2,3-b]피라진-5-온;
- [0995] 6-(4-메틸-2-(메틸아미노)-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0996] 8-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸페닐)-5,10,3a-트라이하이드로피라지노[2,3-b]피롤리디노[1,2-e]피라진-4-온;
- [0997] 6-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-에틸-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0998] 6-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

[0999] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

[1000] 6-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(2-메톡시에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

[1001] 6-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

[1002] 6-(2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

[1003] 6-(4-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

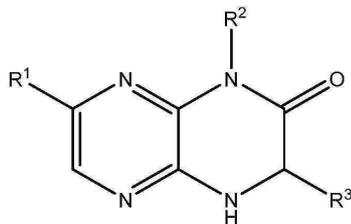
[1004] 6-(4-(2-하이드록시프로판-2-일)페닐)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온; 및

[1005] 6-(4-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)페닐)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온,

[1006] 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 포접화합물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체 및 전구 약물.

[1007] 한 실시양태에서, TOR 키나제 억제자는 하기 화학식 IV의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 포접화합물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체 및 전구 약물을 포함한다:

[1008] [화학식 IV]



[1009]

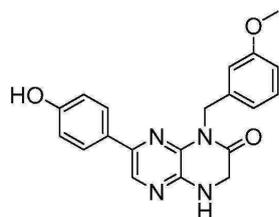
[1010] 상기 식에서,

[1011] R¹은 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₈알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬이고;

[1012] R²는 H, 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₈알킬, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴 또는 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬알킬이고;

[1013] R³는 H 또는 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₈알킬이되,

[1014] 특정 실시양태에서, TOR 키나제 억제자는 하기에 나타낸 7-(4-하이드록시페닐)-1-(3-메톡시벤질)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온을 포함하지 않는다:

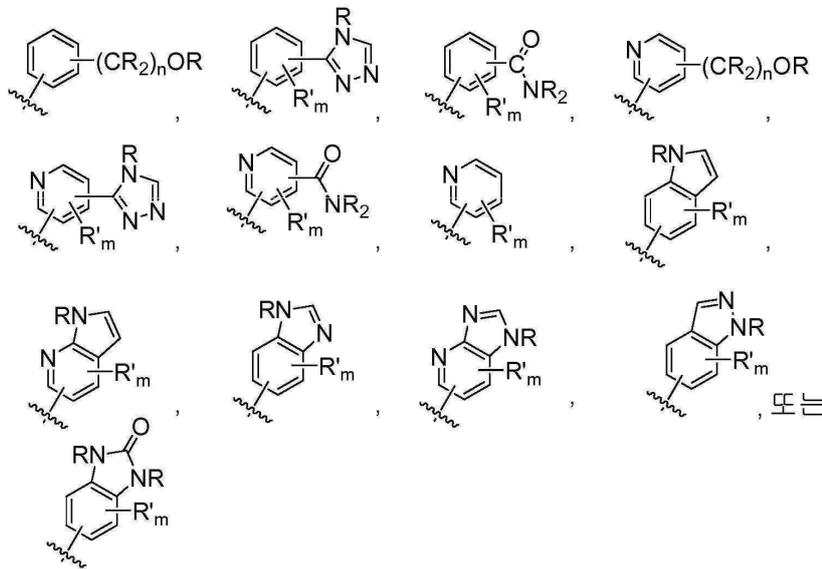


[1015]

[1016] 화학식 IV의 일부 실시양태에서, R¹이 치환되거나 치환되지 않은 아릴 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴이다. 예를 들어, R¹이 임의적으로 치환된, 페닐, 피리딜, 피리미딜, 벤즈이미다졸릴, 1H-피롤로[2,3-b]피리

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

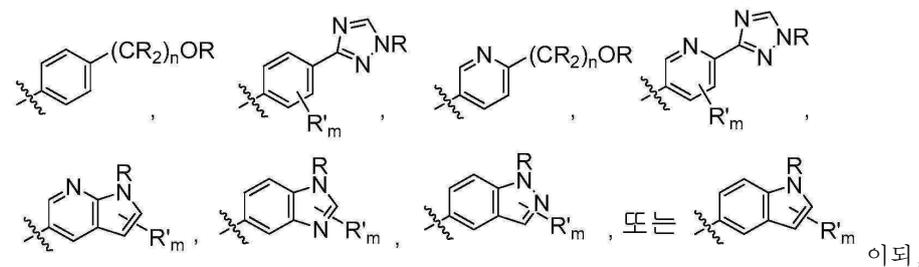
[1017] 일부 실시양태에서, R¹이



[1018] 이되,

[1019] R은 각각의 경우에서 독립적으로 H 또는 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₄알킬(예를 들어 메틸)이고; R'은 각각의 경우에서 독립적으로 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₄알킬(예를 들어 메틸), 할로겐(예를 들어 플루오로), 시아노, -OR 또는 -NR₂이고; m은 0 내지 3이고; n은 0 내지 3이다. 임의의 치환기 R'이 융합 고리 시스템 내 임의의 고리의 임의의 적절한 원자에 부착될 수 있음을 당업자는 이해할 수 있다.

[1020] 화학식 IV의 일부 실시양태에서, R¹이

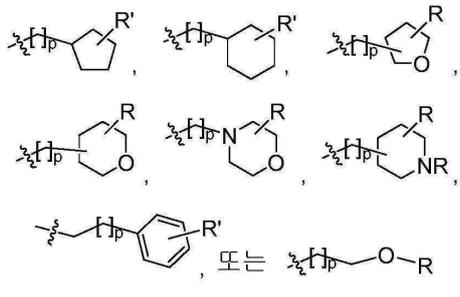


[1021] 이되,

[1022] R은 각각의 경우에서 독립적으로 H 또는 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₄알킬이고; R'은 각각의 경우에서 독립적으로 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₄알킬, 할로겐, 시아노, -OR 또는 -NR₂이고; m은 0 내지 3이고; n은 0 내지 3이다.

[1023] 화학식 IV의 일부 실시양태에서, R^2 가 H, 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-8} 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴, 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-4} 알킬-헤테로사이클릴, 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-4} 알킬-아릴 또는 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-4} 알킬-사이클로알킬이다. 예를 들어, R^2 가 각각 임의적으로 치환된, H, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, sec-부틸, 이소부틸, tert-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 테트라하이드로푸란일, 테트라하이드로피란일, (C_{1-4} 알킬)-페닐, (C_{1-4} 알킬)-사이클로프로필, (C_{1-4} 알킬)-사이클로부틸, (C_{1-4} 알킬)-사이클로펜틸, (C_{1-4} 알킬)-사이클로헥실, (C_{1-4} 알킬)-피롤리딜, (C_{1-4} 알킬)-피페리딜, (C_{1-4} 알킬)-피페라진일, (C_{1-4} 알킬)-모폴린일, (C_{1-4} 알킬)-테트라하이드로푸란일 또는 (C_{1-4} 알킬)-테트라하이드로피란일이다.

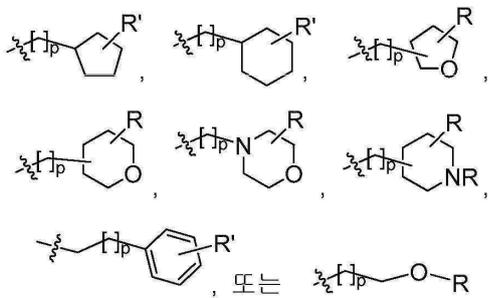
[1024] 다른 실시양태에서, R^2 가 H, C_{1-4} 알킬, (C_{1-4} 알킬)(OR),



[1025] 이되,

[1026] R은 각각의 경우에서 독립적으로 H 또는 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-4} 알킬(예를 들어 메틸)이고; R'은 각각의 경우에서 독립적으로 H, -OR, 시아노 또는 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-4} 알킬(예를 들어 메틸)이고; p는 0 내지 3이다.

[1027] 화학식 IV의 화합물의 다른 실시양태에서, R^2 가 H, C_{1-4} 알킬, (C_{1-4} 알킬)(OR),



[1028] 이되,

[1029] R은 각각의 경우에서 독립적으로 H 또는 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-2} 알킬이고; R'은 각각의 경우에서 독립적으로 H, -OR, 시아노 또는 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-2} 알킬이고; p는 0 내지 1이다.

[1030] 화학식 IV의 화합물의 다른 실시양태에서, R^3 가 H이다.

[1031] 본원에 개시된 일부 이러한 실시양태에서, R^1 이 치환되거나 치환되지 않은 아릴 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴이다. 예를 들어, R^1 이 각각 임의적으로 치환된, 페닐, 피리딜, 피리미딜, 벤즈이미다졸릴, 1H-피롤로[2,3-b]피리딜, 인다졸릴, 인돌릴, 1H-이미다조[4,5-b]피리딘, 피리딜, 1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2(3H)-온일, 3H-이미다조[4,5-b]피리딘 또는 피라졸릴이다. 일부 실시양태에서, R^1 이 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-8} 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴, 아미노카보닐, 할로젠, 시아노, 하이드록시알킬 및 하이드록시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 페닐이다. 다른 실시양태에서, R^1 이 C_{1-8} 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴, 할로젠, 아미노카보닐,

시아노, 하이드록시알킬, -OR 및 -NR₂(각각의 R은 독립적으로 H 또는 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₄알킬임)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 피리딘이다. 또다른 실시양태에서, R¹이 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₈알킬 및 -NR₂(R은 독립적으로 H 또는 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₄알킬임)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환된 1H-피롤로[2,3-b]피리딘 또는 벤즈이미다졸틸이다.

- [1032] 특정 실시양태에서, 화학식 IV의 화합물은 본원에 개시된 R¹ 기 및 본원에 개시된 R² 기를 갖는다.
- [1033] 화학식 IV의 일부 실시양태에서, 10 μM 농도에서 화합물은 mTOR, DNA-PK, PI3K 또는 이들의 조합물을 약 50 % 이상으로 억제한다. 화학식 IV의 화합물은 임의의 적절한 분석 시스템으로 상기 키나제의 억제자임을 나타낼 수 있다.
- [1034] 대표적인 화학식 IV의 TOR 키나제 억제자는 하기 화합물을 포함한다.
- [1035] 7-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-((트랜스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1036] 7-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-(시스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1037] 7-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1038] 7-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-((시스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1039] 1-에틸-7-(1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1040] 7-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-((시스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1041] 7-(1H-벤조[d]이미다졸-4-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1042] 7-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1043] 7-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-((트랜스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1044] 7-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-((트랜스-4-하이드록시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1045] 7-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-(시스-4-하이드록시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1046] 7-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(시스-4-하이드록시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1047] 7-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1048] 7-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-(2-메톡시에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1049] 7-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-에틸-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1050] 7-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-((시스-4-하이드록시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1051] 7-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3,4-다이하이드로

피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

- [1052] 7-(1H-인돌-4-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1053] 7-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-((트랜스-4-하이드록시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1054] 7-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-((시스-4-하이드록시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1055] 7-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-(트랜스-4-하이드록시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1056] 7-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1057] 7-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-이소프로필-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1058] 7-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1059] 7-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(트랜스-4-하이드록시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1060] 7-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(2-메톡시에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1061] 7-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-이소프로필-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1062] 1-에틸-7-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1063] 7-(2-하이드록시피리딘-4-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1064] 1-이소프로필-7-(4-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1065] 5-(8-이소프로필-7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)-4-메틸피롤린아미드;
- [1066] 7-(1H-인다졸-4-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1067] 7-(2-아미노피리미딘-5-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1068] 7-(2-아미노피리딘-4-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1069] 7-(6-(메틸아미노)피리딘-3-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1070] 7-(6-하이드록시피리딘-3-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1071] 7-(4-(1H-피라졸-3-일)페닐)-1-(2-메톡시에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1072] 7-(피리딘-3-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1073] 7-(1H-인다졸-4-일)-1-(2-메톡시에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

- [1074] 7-(1H-인다졸-6-일)-1-(2-메톡시에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1075] 7-(피리미딘-5-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1076] 7-(6-메톡시피리딘-3-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1077] 1-(2-메톡시에틸)-7-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1078] 1-에틸-7-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1079] 1-에틸-7-(1H-인다졸-4-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1080] 7-(피리딘-4-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1081] 7-(6-아미노피리딘-3-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1082] 1-메틸-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1083] 2-(2-하이드록시프로판-2-일)-5-(8-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)피리딘 1-옥사이드;
- [1084] 4-메틸-5-(7-옥소-8-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-5,6,7,8-테트라하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)피롤린아미드;
- [1085] 5-(8-(시스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)-4-메틸피롤린아미드;
- [1086] 7-(1H-피라졸-4-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1087] 1-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-7-(4-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1088] 3-((7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-2-옥소-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-1(2H)-일)메틸)벤조니트릴;
- [1089] 1-((트랜스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-7-(4-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1090] 3-(7-옥소-8-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-5,6,7,8-테트라하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)벤즈아미드;
- [1091] 5-(8-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)-4-메틸피롤린아미드;
- [1093] 3-((7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-2-옥소-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-1(2H)-일)메틸)벤조니트릴;
- [1094] 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-((1R,3R)-3-메톡시사이클로펜틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1095] 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-((1S,3R)-3-메톡시사이클로펜틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1096] 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-((1S,3S)-3-메톡시사이클로펜틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1097] 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-((1R,3S)-3-메톡시사이클로펜틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3

-b] 피라진-2(1H)-온;

- [1098] 7-(1H-인다졸-6-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1099] 7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-(2-모폴리노에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1101] 1-(트랜스-4-하이드록시사이클로헥실)-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1102] 1-(시스-4-하이드록시사이클로헥실)-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1103] 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-(2-모폴리노에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1104] 1-이소프로필-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1105] 7-(1H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1106] 1-((시스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-7-(2-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1107] 1-(트랜스-4-하이드록시사이클로헥실)-7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1108] 1-(시스-4-하이드록시사이클로헥실)-7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1109] 4-(7-옥소-8-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-5,6,7,8-테트라하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)벤즈아미드;
- [1110] 7-(1H-인다졸-5-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1111] 7-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1112] 7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1113] 1-((1S,3R)-3-메톡시사이클로펜틸)-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1114] 1-((1R,3R)-3-메톡시사이클로펜틸)-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1115] 1-((1R,3S)-3-메톡시사이클로펜틸)-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1116] 1-((1S,3S)-3-메톡시사이클로펜틸)-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1117] 7-(1H-인돌-5-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1118] 1-에틸-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

- [1119] 7-(1H-인돌-6-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1120] 7-(4-(2-하이드록시프로판-2-일)페닐)-1-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1121] 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1122] 1-((트랜스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-7-(2-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1123] 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-((시스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1124] 1-(2-메톡시에틸)-7-(4-메틸-2-(메틸아미노)-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1125] 7-(7-메틸-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1126] 7-(2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1127] 1-(2-메톡시에틸)-7-(4-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1128] 1-벤질-7-(2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1129] 7-(3-플루오로-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(2-메톡시에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1130] 7-(3-플루오로-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1131] 7-(3-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(2-메톡시에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1132] 1-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1133] 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1134] 7-(5-플루오로-2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1135] 7-(3-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1136] 1-(2-메톡시에틸)-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1137] 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-((트랜스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1138] 1-(사이클로헥틸메틸)-7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1139] 7-(4-(2-하이드록시프로판-2-일)페닐)-1-(2-메톡시에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1140] (S)-7-(6-(1-하이드록시에틸)피리딘-3-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

- [1141] (R)-7-(6-(1-하이드록시에틸)피리딘-3-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노 [2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1142] 7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노 [2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1143] 7-(4-(2-하이드록시프로판-2-일)페닐)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노 [2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1144] 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)-3,4-다이하이드로피라지노 [2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1145] 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-(3-(트라이플루오로메틸)벤질)-3,4-다이하이드로피라지노 [2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1146] 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-(3-메톡시프로필)-3,4-다이하이드로피라지노 [2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1147] 7-(4-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노 [2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1148] 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-(2-메톡시에틸)-3,4-다이하이드로피라지노 [2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1149] 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노 [2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1150] 7-(4-메틸-2-(메틸아미노)-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노 [2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1151] 7-(2-아미노-4-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노 [2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1152] 7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노 [2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1153] (R)-7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-3-메틸-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노 [2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1154] (S)-7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-3-메틸-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노 [2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1155] 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-3,3-다이메틸-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노 [2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1156] 7-(2-아미노-4-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노 [2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1157] 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노 [2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1158] 7-(2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노 [2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1159] 7-(4-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)페닐)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노 [2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [1160] 1-(1-하이드록시프로판-2-일)-7-(2-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노 [2,3-b]피라진-2(1H)-온; 및
- [1161] 1-(2-하이드록시에틸)-7-(2-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노 [2,3-b]피라진-2(1H)-온;

[1162] 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 포접화합물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체 및 전구 약물.

[1163] **3. TOR 키나제 억제자의 제조 방법**

[1164] TOR 키나제 억제자는 공지된 표준 합성 방법론을 통해 획득될 수 있다(예를 들어 문헌[March, J. Advanced Organic Chemistry; Reactions Mechanisms, and Structure, 4th ed., 1992] 참조). 화학식 III의 화합물 및 이의 중간체를 제조하는데 유용한 출발 물질은 시판중이거나 공지된 합성 방법 및 시약을 사용하여 시판중인 물질로부터 제조될 수 있다.

[1165] 화학식 I의 화합물의 특정 제조 방법이, 전체 내용이 본원에 참고로 포함된, 2011년 7월 19일에 출원된, 미국 특허 제7,981,893호에 개시되어 있다. 화학식 II의 화합물의 특정 제조 방법이, 전체 내용이 본원에 참고로 포함된, 2011년 6월 28일에 출원된 미국특허 제7,968,556호에 개시되어 있다. 화학식 III 및 IV의 화합물의 특정 제조 방법이, 전체 내용이 본원에 참고로 포함된, 2012년 2월 7일에 출원된 미국특허 제8,110,578호, 및 2010년 10월 25일에 출원된 미국특허공개 제2011/0137028호에 개시되어 있다.

[1166] **4. 사용 방법**

[1167] 본원은 유효량의 TOR 키나제 억제자를 두경부 편평 상피 세포암 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 두경부 편평 상피 세포암(HNSCC로도 공지됨)의 치료 또는 예방 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, TOR 키나제 억제자는 치료력 수술적 절제술을 받아 들일 수 없는, 국소적으로 진행된, 재발되는 또는 전이성의 두경부 편평 상피 세포암 환자에게 투여된다. 또다른 실시양태에서, TOR 키나제 억제자는 백금-계 화학 요법의 이전 라인 중 하나 이상을 받아들이는 환자에게 투여된다. 일부 실시양태에서, TOR 키나제 억제자는 DNA-PK 과발현을 나타내는 종양을 지닌 환자에게 투여된다.

[1168] 한 실시양태에서, 본원은 유효량의 TOR 키나제 억제자를 전이된 두경부 편평 상피 세포암 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 전이된 두경부 편평 상피 세포암의 치료 또는 예방 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 전이된 두경부 편평 상피 세포암은 겨드랑이 결절, 구개, 경부 림프절, 폐, 위 구역, 코 통로, 경부, 두개골, 자궁경, 흉벽, 흉수, 광배근, 편도 또는 표 3에 기재된 부위에 전이된다.

[1169] 일부 실시양태에서, 본원은 치료가 그중에서도 질병 진행의 억제, 종양 성장의 억제, 1차 종양의 감소, 종양-관련 증상의 완화, 종양-분비 인자의 억제(종양-분비 호르몬, 예컨대 카르시노이드 증후군에 기여하는 것을 포함), 1차 또는 2차 종양의 지연된 출현, 1차 또는 2차 종양의 느려진 발달, 1차 또는 2차 종양의 감소된 발생, 질병의 2차 효과의 느려지거나 감소된 중증도, 저지된 종양 성장 및 종양의 퇴행, 증가된 진행 시간(Time To Progression, TTP), 증가된 진행 없는 생존(Progression Free Survival, PFS) 및/또는 증가된 전체 생존(Overall Survival, OS) 중 하나 이상을 야기하는, 유효량의 TOR 키나제 억제자를 두경부 편평 상피 세포암 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 두경부 편평 상피 세포암의 치료 방법을 제공한다.

[1170] 한 실시양태에서, 본원은 유효량의 TOR 키나제 억제자를 두경부 편평 상피 세포암 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 두경부 편평 상피 세포암의 전이의 예방 방법을 제공한다.

[1171] 한 실시양태에서, 본원은 유효량의 TOR 키나제 억제자를 두경부 편평 상피 세포암 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 환자의 고형 종양의 응답 평가 기준(RECIST 1.1)(문헌[Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J., et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). European J. Cancer; 2009; (45) 228?247] 참조)의 개선 방법을 제공한다.

[1172] 한 실시양태에서, 본원은 유효량의 TOR 키나제 억제자를 두경부 편평 상피 세포암 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 S6RP, 4E-BP1 및/또는 AKT의 인산화의 억제 방법을 제공한다. 일부 이러한 실시양태에서, 인산화의 억제는 환자의 생물학적 샘플, 예컨대 순환 혈액 및/또는 종양 세포, 피부 조직 검사 및/또는 종양 조직 검사 또는 흡인물에서 평가된다. 이러한 실시양태에서, 인산화의 억제의 양은 TOR 키나제 억제자의 투여 이전 및 이후 인산- S6RP, 4E-BP1 및/또는 AKT의 양의 비교에 의해 평가된다. 특정 실시양태에서, 본원은 유효량의 TOR 키나제 억제자를 두경부 편평 상피 세포암 환자에게 투여하는 단계, 상기 환자에서 인산화된 S6RP, 4E-BP1 및/또는 AKT의 양을 측정하는 단계, 및 상기 인산화된 S6RP, 4E-BP1 및/또는 AKT의 양을 유효량의 TOR 키나제 억제자의 투여 이전에 환자의 것과 비교하는 단계를 포함하는, 두경부 편평 상피 세포암 환자에서 S6RP, 4E-BP1 또는 AKT의 인산화의 억제의 측정 방법을 제공한다.

[1173] 특정 실시양태에서, 본원은 유효량의 TOR 키나제 억제자를 두경부 편평 상피 세포암 환자에게 투여하는 단계, 및 상기 TOR 키나제 억제자의 투여 이전 및 이후에 획득된 환자의 생물학적 샘플에서 인산화된 S6RP, 4E-BP1 및

/또는 AKT의 양을 비교하는 단계를 포함하되, 상기 TOR 키나제 억제자의 투여 이전 취득된 상기 생물학적 샘플에서 인산화된 S6RP, 4E-BP1 및/또는 AKT의 양에 관해 상기 TOR 키나제 억제자의 투여 이후 취득된 상기 생물학적 샘플에서 덜 인산화된 S6RP, 4E-BP1 및/또는 AKT가 억제를 시사하는, 두경부 편평 상피 세포암 환자의 생물학적 샘플에서 S6RP, 4E-BP1 및/또는 AKT의 인산화의 억제 방법을 제공한다.

[1174] 한 실시양태에서, 본원은 유효량의 TOR 키나제 억제자를 두경부 편평 상피 세포암 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 DNA-의존성 단백질 키나제(DNA-PK) 활성의 억제 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, DNA-PK 억제는 두경부 편평 상피 세포암 환자의 피부에서, 한 예로는 상기 환자의 UV 광-조사된 피부 샘플에서 평가된다. 또 다른 실시양태에서, DNA-PK 억제는 두경부 편평 상피 세포암 환자의 종양 조직 검사 또는 흡인물에서 평가된다. 한 실시양태에서, 억제는 TOR 키나제 억제자의 투여 이전 및 이후 인산화된 DNA-PK S2056(pDNA-PK S2056으로도 공지됨)의 양을 측정함으로써 평가된다. 특정 실시양태에서, 본원은 유효량의 TOR 키나제 억제자를 두경부 편평 상피 세포암 환자에게 투여하는 단계, 피부 샘플에 존재하는 인산화된 DNA-PK S2056의 양을 측정하는 단계, 및 상기 인산화된 DNA-PK S2056의 양을 유효량의 TOR 키나제 억제자의 투여 이전에 환자로부터 취득한 피부 샘플에서의 것과 비교하는 단계를 포함하는, 두경부 편평 상피 세포암 환자의 피부 샘플에서 DNA-PK S2056의 인산화의 억제의 측정 방법을 제공한다. 한 실시양태에서, 피부 샘플은 UV 광으로 조사된다.

[1175] 특정 실시양태에서, 본원은 유효량의 TOR 키나제 억제자를 두경부 편평 상피 세포암 환자에게 투여하는 단계, 및 상기 TOR 키나제 억제자의 투여 이전 및 이후에 취득된 환자의 생물학적 샘플에서 인산화된 DNA-PK의 양을 비교하는 단계를 포함하되, 상기 TOR 키나제 억제자의 투여 이전 취득된 상기 생물학적 샘플에서 인산화된 DNA-PK의 양에 관해 상기 TOR 키나제 억제자의 투여 이후 취득된 상기 생물학적 샘플에서 덜 인산화된 DNA-PK가 억제를 시사하는, 두경부 편평 상피 세포암 환자의 피부 샘플에서 DNA-의존성 단백질 키나제(DNA-PK) 활성의 억제 방법을 제공한다.

[1176] 일부 실시양태에서, TOR 키나제 억제자는 본원에 개시된 화합물이다. 한 실시양태에서, TOR 키나제 억제자는 화합물 1(분자식 $C_{16}H_{16}N_8O$ 를 갖는 본원에 개시된 TOR 키나제 억제자)이다. 한 실시양태에서, 화합물 1은 1-에틸-7-(2-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온이다.

[1177] TOR 키나제 억제자는 방사선 요법 또는 수술과 조합될 수 있다. 특정 실시양태에서, TOR 키나제 억제자는 방사선 요법 중이거나 이전에 방사선 요법을 받았거나 방사선 요법을 받을 환자에 투여된다. 특정 실시양태에서, TOR 키나제 억제자가 종양 제거 수술을 받았던 환자에게 투여된다.

[1178] 또한, 본원은 사전에 두경부 편평 상피 세포암을 치료 받지 않았지만 표준 치료법에 비반응성인 환자뿐만 아니라 사전에 두경부 편평 상피 세포암을 치료 받은 환자의 치료 방법을 제공한다. 또한, 본원은 문제의 질환을 치료하기 위해 수술 받지 않았던 환자뿐만 아니라 문제의 질환을 치료하기 위해 수술 받았던 환자의 치료 방법을 제공한다. 두경부 편평 상피 세포암 환자가 이질적인 임상적 징후 및 다양한 임상적 결과를 갖기 때문에, 환자에 제공된 치료는 치료 대상의 예후에 따라 다양할 수 있다. 숙련된 임상가는 과도한 실험없이 개별적인 두경부 편평 상피 세포암 환자를 치료하는데 효과적으로 사용될 수 있는, 특정 제2제, 수술의 종류, 및 비약물 기반 표준 치료법의 종류를 쉽게 결정할 수 있을 것이다.

[1179] 한 실시양태에서, 두경부 편평 상피 세포암에서 PI3K/mTOR 경로가 활성화된다. 특정 실시양태에서, PTEN 손실, PIK3Ca 돌연변이, EGFR 과발현 또는 이들의 조합 때문에 두경부 편평 상피 세포암에서 PI3K/mTOR 경로가 활성화된다.

[1180] **5. 약학적 조성물 및 투여 경로**

[1181] 본원은 TOR 키나제 억제자의 유효량을 포함하는 조성물, 및 TOR 키나제 억제자 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 비히클을 포함하는 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 경구, 비경구, 점막, 경피 또는 국소 투여에 적합하다.

[1182] TOR 키나제 억제자는 종래 제제의 형태, 예컨대 캡슐, 마이크로캡슐, 정제, 과립, 분말, 트로키제, 알약, 좌약, 주사, 현탁액 및 시럽으로 경구 또는 비경구로 환자에게 투여할 수 있다. 적합한 제형은 종래의 유기 또는 무기 첨가제, 예컨대 부형제(예를 들어 수크로스, 전분, 만니톨, 소르비톨, 락토스, 글루코스, 셀룰로스, 활석, 인산 칼슘 또는 탄산 칼슘), 결합제(예를 들어 셀룰로스, 메틸셀룰로스, 하이드록시메틸셀룰로스, 폴리프로필릴롤리돈, 폴리비닐피롤리돈, 젤라틴, 아라비아 검, 폴리에틸렌글리콜, 수크로스 또는 전분), 봉해제(예를 들어 전분, 카복시메틸셀룰로스, 하이드록시프로필전분, 저치환된 하이드록시프로필셀룰로스, 중탄산 나트륨, 인산 칼슘 또는 시트르산 칼슘), 윤활제(스테아르산 마그네슘, 경질 무수 규산, 활석 또는 나트륨 라우릴 설페이트),

항미제(예를 들어 시트르산, 멘톨, 글리신 또는 오렌지 분말), 방부제(예를 들어 벤조산 나트륨, 아황산 수소 나트륨, 메틸파라벤 또는 프로필파라벤), 안정화제(예를 들어 시트르산, 시트르산 나트륨 또는 아세트산), 현탁제(예를 들어 메틸셀룰로스, 폴리비닐 피롤리돈 또는 스테아르산 알루미늄), 분산제(예를 들어 하이드록시프로필메틸셀룰로스), 희석제(예를 들어 물) 및 베이스 왁스(예를 들어 코코아 버터, 백색 바셀린 또는 폴리에틸렌 글리콜)를 사용하여 통상적으로 사용되는 방법으로 제조될 수 있다. 약학적 조성물에서 TOR 키나제 억제자의 유효량은 목적하는 효과를 발휘하는 수준, 예를 들어 경구 및 비경구 투여 둘 다를 위한 단위 투여량 중 환자 체중의 약 0.005 내지 약 10 mg/kg일 수 있다.

- [1183] 환자에게 투여될 TOR 키나제 억제자의 투여량은 매우 다양할 수 있고 전문 건강 관리 종사자(health-care practitioner)의 판단에 따를 수 있다. 일반적으로, TOR 키나제 억제자는 환자에서 환자 체중의 약 0.005 내지 약 10 mg/kg의 투여량으로 1일 1 내지 4회 투여될 수 있지만, 상기 투여량은 나이, 체중 및 환자의 의학적 상태 및 투여 형태에 따라 적절하게 달라질 수 있다. 한 실시양태에서, 투여량은 환자 체중의 약 0.01 내지 약 5 mg/kg, 환자 체중의 약 0.05 내지 약 1 mg/kg, 환자 체중의 약 0.1 내지 약 0.75 mg/kg, 환자 체중의 약 0.25 내지 약 0.5 mg/kg 또는 환자 체중의 약 0.007 내지 약 1.7 mg/kg이다. 한 실시양태에서, 1회 투여량은 하루 단위로 주어진다. 또다른 실시양태에서, 2회 투여량은 하루 단위로 주어진다. 임의의 소정의 경우, 투여되는 TOR 키나제 억제자의 양은 활성 성분의 용해도, 사용되는 제형 및 투여 경로와 같은 요인에 의존적일 것이다.
- [1184] 또다른 실시양태에서, 본원은 약 0.375 내지 약 750 mg/일, 약 0.75 내지 약 375 mg/일, 약 3.75 내지 약 75 mg/일, 약 7.5 내지 약 55 mg/일, 약 18 내지 약 37 mg/일, 약 0.5 내지 약 60 mg/일 또는 약 0.5 내지 약 128 mg/일의 TOR 키나제 억제자를 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는, 두경부 편평 상피 세포암의 치료 또는 예방 방법을 제공한다. 또다른 실시양태에서, 본원은 약 0.5 내지 약 1200 mg/일, 약 10 내지 약 1200 mg/일, 약 100 내지 약 1200 mg/일, 약 400 내지 약 1200 mg/일, 약 600 내지 약 1200 mg/일, 약 400 내지 약 800 mg/일 또는 약 600 내지 약 800 mg/일의 TOR 키나제 억제자를 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는, 두경부 편평 상피 세포암의 치료 또는 예방 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 방법은 0.5, 1, 2, 4, 8, 16, 20, 25, 30, 45, 60, 90, 120 또는 128 mg/일의 TOR 키나제 억제자를 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함한다.
- [1185] 또다른 실시양태에서, 본원은 약 0.1 내지 약 2000 mg, 약 1 내지 200 mg, 약 35 내지 약 1400 mg, 약 125 내지 약 1000 mg, 약 250 내지 약 1000 mg 또는 약 500 내지 약 1000 mg의 TOR 키나제 억제자를 포함하는 단위 투여량 제형을 제공한다.
- [1186] 특정 실시양태에서, 본원은 약 0.1, 0.25, 0.5, 1, 5, 7.5, 10, 15, 20, 30, 45, 50, 60, 75, 100, 125, 150, 200, 250, 300, 400, 600 또는 800 mg의 TOR 키나제 억제자를 포함하는 단위 투여량 제형을 제공한다.
- [1187] 또다른 실시양태에서, 0.1, 0.25, 0.5, 1, 2.5, 5, 10, 15, 20, 30, 35, 50, 70, 100, 125, 140, 175, 200, 250, 280, 350, 500, 560, 700, 750, 1000 또는 1400 mg의 TOR 키나제 억제자를 포함하는 단위 투여량 제형을 제공한다. 특정 실시양태에서, 본원은 5, 7.5, 10, 15, 20, 30, 45 또는 60 mg의 TOR 키나제 억제자를 포함하는 단위 투여 제형을 제공한다.
- [1188] TOR 키나제 억제자는 1일 1, 2, 3, 4회 또는 그 이상 투여될 수 있다.
- [1189] TOR 키나제 억제자는 편의를 위해 경구로 투여될 수 있다. 한 실시양태에서, 경구로 투여되는 경우, TOR 키나제 억제자는 식사 및 물과 함께 투여된다. 또다른 실시양태에서, TOR 키나제 억제자는 물 또는 주스(예를 들어 사과 주스 또는 오렌지 주스)에 분산되고 현탁액으로 경구로 투여된다. 또다른 실시양태에서, 경구로 투여되는 경우, TOR 키나제 억제자는 단식 상태에서 투여된다.
- [1190] 또한, TOR 키나제 억제자는 귀, 코, 눈 또는 피부에 피내, 근육내, 복강내, 피부경유, 정맥내, 피하, 비강내, 경막외, 설하, 대뇌내, 질내, 경피, 직장, 점막, 흡입제로 또는 국소 투여된다. 투여의 방식은 건강 관리 종사자의 재량이고, 부분적으로 질병 부위에 따라 달라질 수 있다.
- [1191] 한 실시양태에서, 본원은 추가적 담체, 부형제 또는 비히클없이 TOR 억제자를 함유하는 캡슐을 제공한다.
- [1192] 또다른 실시양태에서, 본원은 TOR 키나제 억제자의 유효량, 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 비히클을 포함하는 조성물을 제공하되, 여기서 약학적으로 허용가능한 담체 또는 비히클은 부형제, 희석제 또는 이들의 혼합물을 포함할 수 있다. 한 실시양태에서, 조성물은 약학적 조성물이다.
- [1193] 조성물은 정제, 츠어블 정제, 캡슐, 용액, 비경구 용액, 트로키제, 좌제, 현탁액 등의 형태일 수 있다. 조성물

은 투여량 단위로 일일 투여량 또는 편리한 일일 투여량 분획을 포함하도록 제형화될 수 있고, 이는 단일 정제 또는 캡슐 또는 편리한 부피 액체일 수 있다. 한 실시양태에서, 액체는 수용성 염, 예컨대 염산 염으로부터 제조된다. 일반적으로 모든 조성물은 약화학에서 공지된 방법에 따라 제조된다. 캡슐은 TOR 키나제 억제자를 적합한 담체 또는 희석제와 혼합하고 캡슐에 적절한 양의 혼합물을 충전시켜 제조될 수 있다. 통상의 담체 및 희석제는 불활성의 분말화된 물질, 예컨대 다양한 종류의 전분, 분말화된 셀룰로스, 특히 결정질 및 미세결정질 셀룰로스, 당, 예컨대 프럭토스, 만니톨 및 수크로스, 곡분 및 유사한 식용 분말을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[1194] 정제는 직접 압축, 습식 제립법 또는 건식 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, 예컨대 염화 나트륨 및 분말화된 당을 포함한다. 또한, 분말화된 셀룰로스 유도체가 유용하다. 한 실시양태에서, 약학적 조성물은 락토스를 미함유한다. 전형적인 정제 결합제는 예컨대 전분, 젤라틴 및 당, 예컨대 락토스, 프럭토스, 글루코스 등과 같은 물질이다. 또한, 예컨대 아카시아, 알기네이트, 메틸셀룰로스, 폴리비닐피롤리딘 등을 포함하는 천연 및 합성 고무가 편리하다. 또한, 폴리에틸렌 글리콜, 에틸셀룰로스 및 왁스가 결합제로서 작용할 수 있다.

[1195] 윤활제는 정제 및 펀치(punch)가 주형에 달라붙는 것을 예방하기 위해 정제 제형에 필요할 수 있다. 윤활제는 활석, 마그네슘 및 스테아르산 칼슘, 스테아르산 및 수소화된 식물성 오일과 같은 미끄러운 고체로부터 선택될 수 있다. 정제 붕해제는 젖으면 부풀어서 정제를 깨뜨려 화합물을 방출하는 물질이다. 붕해제는 전분, 점토, 셀룰로스, 알긴 및 검를 포함한다. 더욱 특히 예를 들어 옥수수 및 감자 전분, 메틸셀룰로스, 한천, 벤토나이트, 나무 셀룰로스, 분말화된 천연 스폰지, 양이온 교환 수지, 알긴산, 구아 검, 시트러스 펄프 및 카복시메틸 셀룰로스 뿐만 아니라 나트륨 라우릴 설페이트가 사용될 수 있다. 정제는 향미제 및 밀폐제로서 당과 함께, 또는 정제의 분해 특성을 변경하기 위해 막 형성 보호제와 함께 코팅될 수 있다. 또한, 조성물은 예컨대 제형 내에 만니톨과 같은 물질을 사용하여 chewable 정제로 제형화될 수 있다.

[1196] TOR 키나제 억제자를 좌약으로서 투여하는 것이 바람직한 경우, 전형적인 베이스가 사용될 수 있다. 코코아 버터는 전통적인 좌약 베이스이고, 이는 왁스 첨가에 의해 변경되어 그 용융점을 약간 상승시킬 수 있다. 특히 다양한 분자량의 폴리에틸렌 글리콜을 포함하는 물 혼합성 좌약 베이스가 널리 사용된다.

[1197] 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. 또한, 기술은 몇몇 상이한 분해 속도의 펠렛의 제조 및 펠렛의 혼합물로 캡슐의 충전을 포함한다. 정제 또는 캡슐은 예측 가능한 기간 동안 분해에 견딜 수 있는 막으로 코팅될 수 있다. 비경구 제제일지라도 TOR 키나제 억제자를 오일 성 또는 유화된 비히클에 용해 또는 현탁시킴으로써 TOR 키나제 억제자가 혈청에 천천히 분산되게 하여 오래 작용하도록 만들 수 있다.

[1198] **6. 키트(kit)**

[1199] 특정 실시양태에서, 본원은 TOR 키나제 억제자를 포함하는 키트를 제공한다.

[1200] 다른 실시양태에서, 본원은 TOR 키나제 억제자, 및 상기 TOR 키나제 억제자의 투여에 대한 환자 응답을 모니터링하기 위한 수단을 포함하는 키트를 제공한다. 특정 실시양태에서, 환자는 두경부 편평 상피 세포암을 앓고 있다. 특정 실시양태에서, 환자 응답은 질병 진행의 억제, 종양 성장의 억제, 1차 및/또는 2차 종양의 감소, 종양-관련 증상의 완화, 삶의 질 개선, 1차 및/또는 2차 종양의 지연된 출현, 1차 및/또는 2차 종양의 느려진 발달, 1차 및/또는 2차 종양의 감소된 발생, 질병의 2차 효과의 느려지거나 감소된 중증도, 저지된 종양 성장 및/또는 종양의 퇴행에 의해 측정된다.

[1201] 다른 실시양태에서, 본원은 TOR 키나제 억제자, 및 환자에서 S6RP, 4E-BP1 및/또는 AKT의 인산화의 억제의 양을 측정하기 위한 수단을 포함하는 키트를 제공한다. 특정 실시양태에서, 키트는 환자의 순환 혈액 또는 종양 세포 및/또는 피부 조직 검사 또는 종양 조직 검사/흡인물에서 S6RP, 4E-BP1 및/또는 AKT의 인산화의 억제를 측정하기 위한 수단을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원은 TOR 키나제 억제자, 및 TOR 키나제 억제자의 투여 이전, 투여 중 및/또는 투여 후 인산-S6RP, 4E-BP1 및/또는 AKT의 양의 비교에 의해 측정된 인산화의 억제의 양을 측정하기 위한 수단을 포함하는 키트를 제공한다. 특정 실시양태에서, 환자는 두경부 편평 상피 세포암을 앓는다.

[1202] 다른 실시양태에서, 본원은 TOR 키나제 억제자, 및 환자에서 DNA-의존성 단백질 키나제(DNA-PK)의 억제의 양을

측정하기 위한 수단을 포함하는 키트를 제공한다. 특정 실시양태에서, 키트는 환자의 피부 샘플 및/또는 종양 조직 검사/흡인물에서 DNA-의존성 단백질 키나제(DNA-PK) 활성의 억제의 양을 측정하기 위한 수단을 포함한다. 한 실시양태에서, 키트는 환자의 피부 샘플 및/또는 종양 조직 검사/흡인물에서 pDNA-PK S2056의 양을 측정하기 위한 수단을 포함한다. 한 실시양태에서, 피부 샘플은 UV 광에 의해 조사된다. 특정 실시양태에서, 본원은 TOR 키나제 억제자, 및 TOR 키나제 억제자의 투여 이전, 투여 중 및/또는 투여 이후 DNA-의존성 단백질 키나제(DNA-PK) 활성의 억제의 양을 측정하기 위한 수단을 포함하는 키트를 제공한다. 특정 실시양태에서, 본원은 TOR 키나제 억제자, 및 TOR 키나제 억제자의 투여 이전, 투여 중 및/또는 투여 이후 인산화된 DNA-PK S2056의 양을 측정하기 위한 수단을 포함하는 키트를 제공한다. 특정 실시양태에서, 환자는 두경부 편평 상피 세포암을 앓는다.

[1203] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 키트는 두경부 편평 상피 세포암의 치료 또는 예방에 효과적인 TOR 키나제 억제자의 양을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 키트는 분자식 $C_{16}H_{16}N_8O$ 의 TOR 키나제 억제자를 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 키트는 화합물 1을 포함한다.

[1204] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 키트는 사용, 예컨대 TOR 키나제 억제자를 투여 및/또는 TOR 키나제 억제자의 투여에 대한 환자 응답을 모니터링을 위한 지침을 추가로 포함한다.

[1205] **7. 실시예**

[1206] **7.1 생물학적 실시예**

[1207] **7.1.1 생화학적 분석**

[1208] mTOR HTR-FRET 분석

[1210] 다음은 시험 화합물의 TOR 키나제 억제 활성을 측정하는데 사용될 수 있는 분석의 실시예이다. TOR 키나제 억제자를 DMSO에 용해시키고 10 mM 저장물로 제조하고 실험 동안 적절히 희석시켰다. 시약을 하기와 같이 제조하였다:

[1211] "단순 TOR 완충용액"(높은 글리세롤 TOR 분획을 희석시키기 위해 사용됨): 10 mM 트리스 pH 7.4, 100 mM NaCl, 0.1 % 트윈-20, 1 mM DTT. 인비트로젠(Invitrogen) mTOR(카탈로그 번호 PV4753)을 0.200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 분석 농도로 이 완충용액에 희석시켰다.

[1212] ATP/기질 용액: 0.075 mM ATP, 12.5 mM MnCl_2 , 50 mM 헤페스(HEPES), pH 7.4, 50 mM β -GOP, 250 nM 마이크로시스틴(Microcystin) LR, 0.25 mM EDTA, 5 mM DTT 및 3.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ GST-p70S6.

[1213] 검출 시약 용액: 50 mM 헤페스, pH 7.4, 0.01 % 트리톤(Triton) X-100, 0.01 % BSA, 0.1 mM EDTA, 12.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ Cy5- α GST 아머샴(Amersham)(카탈로그 번호 PA92002V), 9 ng/mL α -포스포 p70S6(Thr389)(셀 시그널링 마우스 모노클로날(Cell Signaling Mouse Monoclonal) 번호 9206L), 627 ng/mL α -마우스 란스 에우(Lance Eu)(퍼킨 엘머(Perkin Elmer) 카탈로그 번호 AD0077).

[1214] 단순 mTOR 완충용액(20 μL)에 DMSO 중 시험 화합물(0.5 μL)을 첨가하였다. 반응을 개시하기 위해 ATP/기질 용액(5 μL)을 단순 TOR 완충 용액(20 μL , 대조군) 및 상기에서 제조된 화합물 용액에 첨가하였다. 60분 후에 EDTA 용액(60 mM, 5 μL)을 첨가하여 분석을 정지시켰다. 검출 시약 용액(10 μL)을 첨가한 후, 혼합물을 란스 에우 TR-FRET(320 nm에서 여기 및 495/520 nm에서 방출)을 검출하기 위해 설치된 퍼킨 엘머 인비전 마이크로플레이트 리더(Envision Microplate Reader) 상에서 관독하기 전에 2시간 이상 동안 놓아두었다.

[1215] TOR 키나제 억제자를 mTOR HTR-FRET 분석에서 시험하여 분석에서 특정 화합물이 10 μM 미만의 IC_{50} , 일부 화합물이 0.005 내지 250 nM의 IC_{50} , 다른 화합물이 250 내지 500 nM의 IC_{50} , 다른 화합물이 500 nM 내지 1 μM 의 IC_{50} , 다른 화합물이 1 내지 10 μM 의 IC_{50} 을 갖는 활성이 있음을 발견하였다.

[1216] DNA-PK 분석

[1217] DNA-PK 분석은 DNA-PK 분석 키트(카탈로그 번호 V7870)에 제공된 절차를 사용하여 수행하였다. DNA-PK 효소를 프로메가에서 구매하였다(프로메가 카탈로그 번호 V5811).

[1218] 1 μM 미만의 IC_{50} 을 갖는 본원에 개시된 일부 TOR 키나제 억제자 및 0.10 μM 미만의 IC_{50} 을 갖는 나머지를 포함하여, 본원에 개시된 선택된 TOR 키나제 억제자가 이 분석에서 10 μM 미만의 IC_{50} 을 가지거나 가질 것으로 예상된다.

[1219] **7.1.2 세포 기반 분석**

[1220] 두경부(HN) 암 세포주의 성장 억제 분석

[1221] 화합물 1(분자식 $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_8\text{O}$ 를 갖는 본원에 개시된 TOR 키나제 억제자)을 다이메틸 설펍사이드(DMSO)에 용해시켜 10 mM 모액을 제조하였다. 연속 적정을 수행하여 1.5 μM 내지 10 mM 범위의 작용 농도를 제조하였다. 1.5 nM 내지 10 μM 의 최종 농도를 제조하기 위한 분취물을 어쿠스틱 기계(EDC ATS-100)를 통해 빈 384-웰 플레이트에 스폿팅(spotting)하였다. 화합물 1을 플레이트 내에서 10 포인트 연속 희석 패션(3배 희석)에서 2배로 스폿팅하였다. DMSO 농도를 0.1% DMSO의 최종 분석 농도로 일정하게 유지하였다. 플레이트를 상이한 세포주 및 시험 기간과 함께 사용하기 위해 복제하였다. 화합물 플레이트 복제 후에, 모든 플레이트를 밀봉하고(애질런트 써모록(Agilent ThermoLoc)) $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 에서 1개월까지 저장하였다. 대조군 세포주(A549)에서 화합물 1의 반복 시험은 플레이트 복제 순서 또는 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 에서의 저장 시간에 무관하게 일정한 GI_{50} 및 IC_{50} 값을 야기하고, 이는 화합물 1이 1개월 이상 동안의 본 연구에서 사용되는 저장 조건하에 안정하다는 것을 시사한다. 시험의 위한 준비가 되었을 때, 시험 세포의 첨가 직전에 플레이트를 냉동고로부터 제거, 해동 및 개봉하였다. 시험 이전에, 세포를 배양 플라스크에서 성장 및 확장시켜 충분한 양의 출발 물질을 제공하였다. 이어서, 세포를 적절한 밀도로 희석하고 화합물-스폿팅된 384-웰 플레이트에 직접 첨가하였다. 세포를 $37\text{ }^{\circ}\text{C}/5\% \text{CO}_2$ 에서 72시간 동안 성장시켰다. 화합물이 첨가된 시간(t_0)에서, 초기 세포 수를 생존능 분석(셀 티터-글로(Cell Titer-Glo))을 통해 생존 세포에 존재하는 ATP에서 발생한 발광의 수준을 수량화함으로써 평가하였다. 72시간 후에, 화합물-처리된 세포의 세포 생존능을 셀 티터-글로 및 발광 측정을 통해 평가하였다. 세포주를 3개 이상의 독립적인 시험에서 화합물 1에 의한 성장 억제에 대해 평가하였다. 대조군 세포주(폐 종양 세포주, A549)를 각각의 분석에 포함시켰다. 이 대조군 세포주에 반한 화합물 응답을 면밀히 모니터링하여 분석 기간 동안 발생한 데이터의 비교를 가능케 하였다. 모든 데이터를 표준화하고 DMSO-처리된 세포의 백분율로 표시하였다. 이어서, 결과를 GI_{50} 값으로 표현하였다. GI_{50} 값을 0시간에서 세포수에 대해 보정하였다. 또한, 각각의 세포주에 대한 화합물 1의 IC_{50} 값을 계산하였다. 선택된 HN 세포주에 대한 화합물 1의 결과를 표 1에 나타냈다.

표 1

[1222]

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

SD = 표준편차
SEM = 평균의 표준오차

[1223]

HN 암 세포주의 세포사멸 분석시험 이전에, 세포를 배양 플라스크에서 성장 및 확장시켜 충분한 양의 출발 물질을 제공하였다. 이어서, 세포를 목적하는 밀도로 희석하고 화합물-스폿팅된 384-웰 플레이트에 직접 첨가하였다. 세포를 $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 에서 $5\% \text{CO}_2$ 에서 24시간 동안 성장시켰다. 세포사멸 응답을 처리된 세포 및 대조군 세포에

서 24시간에서 카스파제 3 및 카스파제 7(카스파제 3/7-글로)의 활성을 수량화함으로써 평가하였다. 모든 데이터를 정규화하고 DMSO-처리된 세포에 대한 값으로 표시하였다. 이어서, 결과를 처리 기간 동안 DMSO-처리된 세포의 것에 대해 카스파제 3/7의 수준을 2배하는데 요구되는 최소 화합물 농도인, CalX 값으로 표현하였다. 선택된 HN 암 세포주에서 세포사멸의 유도에 대한 화합물 1의 결과를 표 2에 나타냈다.

표 2

[1224]

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

[1225]

환자 종양 세포를 사용한 증식 및 세포사멸 분석저은 보존된 환자-유도 종양 세포를 액체 질소 저장으로부터 부활시키고 약물 처리 이전에 코팅된 플레이트 상에 유지하였다. 화합물의 항증식 잠재력을 화합물, 예를 들어 화합물 1의 초기 농도(30 μ M)의 3배 희석액을 첨가함으로써 평가하였다. 세포의 유사분열 활성을 S-상 동안 에틴일 다이옥시우리딘(EdU) 혼성을 측정함으로써 평가하였다. 처리되지 않은 대조군 웰이 DMSO를 함유하는 매질(각각의 화합물 및 EdU를 용해시키는데 사용되는 비히클)을 받았다. 화합물에 의한 잠재적 세포사멸 활성화는 10 μ M에서 화합물(예를 들어 화합물 1)의 초기 농도의 10배 희석액을 첨가함으로써 분석하였다. 세포의 세포사멸 활성은 카스파제 3 및 7 활성화로 인한 셀이벤트(CellEvent) 혼성을 측정함으로써 평가하였다. 처리되지 않은 대조군 웰이 DMSO를 함유하는 매질(각각의 화합물 및 세포 이벤트를 용해시키는데 사용되는 비히클)을 받았다. 조절 후에, 세포주를 2개의 96-웰 플레이트에서 3D 매트릭스 상에 플레이팅하였다. 세포를 정착시키고 48시간 동안 회전타원체 구조를 형성시켰다. 이어서, 플레이팅 48시간 후에, 세포를 화합물로 처리하였다. 증식 분석

[1226]

세포를 제1일에만 처리하였다. 처리의 마지막 48시간 동안, EdU를 세포 증식을 측정하기 위해 첨가하였다. 처리의 말에, 플레이트를 고정하고, 침투시키고 EdU 흡수(증식 마커) 및 DAPI(핵 마커)에 대해 표지하였다. 플레이트를 이미지엑스프레스 마이크로(ImageXpress Micro, 몰레큘러 디바이시스(Molecular Devices, 미국 캘리포니아주 서니베일 소재))를 사용하여 4X 확대로 이미지화하였다. 웰 당 5개의 부위에서 7개의 z-스택(stack)을 포착 및 디컨볼루팅(deconvoluting)하여 분석용 이미지를 형성하였다. 증식 분석을 위해, 이미지를 멀티 웨이브 스코어링 알고리즘(Multi Wave Scoring Algorithm, 몰레큘러 디바이시스(미국 캘리포니아주 서니베일 소재))를 사용하여 분석하여 EdU에 대한 각각의 웰의 평균 형광 강도(MFI)를 수량화하였다. 처리된 웰에 대한 EdU MFI를 처리되지 않은 웰의 것으로 정규화하여 화합물 응답 곡성을 생성하였다. 표 3에 나타낸 바와 같이, 화합물 1은 약 100 내지 1800 nM 범위의 IC₅₀ 값을 가지며, 환자 종양 셀의 증식의 억제를 나타낸다.

[1227]

세포사멸 분석

[1228]

세포를 제1일에만 처리하였다. 화합물의 처리 48시간 후에, 셀이벤트를 세포에서 세포사멸 활성을 측정하기 위해 첨가하였다. 셀이벤트로 향온처리 1시간 후에, 세포를 15분 동안 핵스트(Hoechst, 핵 염료)로 염색시켰다. 플레이트를 이미지엑스프레스 마이크로(몰레큘러 디바이시스(미국 캘리포니아주 서니베일 소재))를 사용하여 4X 확대로 이미지화하였다. 웰 당 3개의 부위에서 7개의 z-스택을 포착 및 디컨볼루팅하여 분석용 이미지를 형성하였다. 세포사멸 분석을 위해, 이미지를 멀티 웨이브스 스코어링 알고리즘(Multi Wavelength Scoring Algorithm, 몰레큘러 디바이시스(미국 캘리포니아주 서니베일 소재))를 사용하여 분석하여 셀이벤트를 사용하여 활성화된 카스파제 3 및 7에 대한 각각의 웰의 평균 형광 강도(MFI)를 수량화하였다. 처리된 웰 및 처리되지 않은 대조군의 셀이벤트 평균 형광 강도(MFI)를 평균을 내고 플롯팅하였다. 세포사멸은 0.1 내지 10 μ M 농도의 화합물로 처리된 일부 환자-유도 샘플에서 관찰되었다.

표 3

나이/성별	임상적 진단	수집 부위	Prolif IC ₅₀ (nM)
71세, 남성	편평 상피 세포 허	우측 겨드랑이 결절	317.9
77세, 남성	편평 상피 세포 H&N	우측 늑막 조직 검사	441.1
미공지	지정되지 않음	좌측 두개골	546.9
60세, 남성	편평 상피 세포 H&N	좌측 경부 림프절	498.9
67세, 남성	H&N 압	폐	341.9
70세, 남성	H&N 압	좌측 우세 부분	260.0
54세, 남성	편평 상피 암 H&N	우측 비강	240.5
54세, 여성	편평 상피 세포 H&N	자궁경 림프절	145.7
45세, 여성	허	좌측 경부 덩어리	376.8
54세, 남성	편평 상피 세포 H&N	덩어리, 두개저 적출	157.2
44세, 여성	편평 상피 세포 H&N	좌측 경부, 자궁경	428.7
74세, 여성	편평 상피 세포 H&N	우측 하부엽 폐	322.2
56세, 남성	편평 상피 암 H&N	우측 하부엽 폐	139.3
51세, 남성	편평 상피 암 H&N	경부	1717.0
44세, 남성	편평 상피 세포 H&N	좌측 흉벽	156.6
63세, 남성	편평 상피 세포 H&N	흉수	536.4
53세, 남성	후두 암	좌측 측면 경부	103.4
36세, 여성	편평 상피 세포 H&N	덩어리, 좌측 광배근	115.4
43세, 남성	편평 상피 세포 H&N	좌측 편도선	161.9

[1229]

[1230]

6.1.3 체내 분석이종이식 연구를 상이한 두경부 편평 상피 세포암(HNSCC) 종양을 지닌 마우스로 수행하였다. SCID 또는 누드 마우스를 우측 뒷다리 위의 플랭크 영역에서 HNSCC 세포로 피하 접종하였다. 동물의 접종 후에, 종양을 임의화(randomization) 전에 약 150 내지 200 mm³로 성장시켰다. 화합물 1을 수중 0.5 % CMC 및 0.25 % 트윈(Tween) 80에서 (현탁액으로서)제형화하였다. 비히클(CMC-트윈) 또는 화합물 1을 동물에 1일 1회 (QD) 26 내지 40일 동안 경구 투여하였다. 화합물 1의 투여량은 1 내지 5 mg/kg 범위일 수 있다. 종양을 캘리퍼(caliper)를 사용하여 주당 2회 측정하고, 종양 부피를 수학적 $W^2 \times L / 2$ (W = 종양 너비, L = 종양 길이)를 사용하여 계산한다. **6.1.4 임상적 연구**

[1231]

두경부 편평 상피 세포암에 걸린 개체에 경구 투여되는 화합물 1의 안전성, 내성, 약리역학 및 임시 효능을 평가하기 위한 제1A/1B상(Phase 1A/1B), 멀티-센터(Multi-Center), 오픈-라벨(Open-Label), 투여량 조사 연구

[1232]

화합물 1을 두경부 편평 상피 세포암에 걸린 개체에 경구 투여할 것이다. 인간에서 화합물 1의 안전성 및 내성 뿐만 아니라 효능을 이 연구로 평가할 것이다. 연구는 2개의 파트로 수행될 것이다: 투여량 단계적 확대(파트 A) 및 투여량 확장(파트 B). 개체를 파트 A에서 연속적으로 등록할 것이다. 파트 B에의 등록은 종양 종류에 의해 계층화될 것이다.

[1233]

화합물 1은 활성 약학적 성분만을 함유하는 젤라틴 캡슐로 존재하는 3개의 강도(0.25 mg, 1.0 mg 및 5.0 mg)로 구입가능할 것이다. 캡슐은 유도 밀봉 및 어린이 보호용 폴리프로필렌 마개를 갖춘 고밀도 폴리에틸렌(HDPE) 병에 포장될 것이다. 약사는 각각의 개체에 알맞게 채포장 및 조제할 것이다.

[1234]

30 내지 60명의 개체는 초기 독성을 수립하기 위해 설계된 파트 A에 등록될 것이다.

[1235]

파트 B는 화합물 1의 안전성 프로필을 평가하고 효능 정보를 제공하기 위해 두경부 편평 상피 세포암을 포함하는 사전 명시된 종류의 종양을 갖는 약 100명의 개체로 구성될 것이다. 종양 응답 비율은 종양 종류 및 투여량 수준에 의해 평가될 것이다. 파트 B 모집단은 파트 A 동안 관찰된 효능 및 진행중인 전임상적 연구의 데이터에 의해 정의될 것이다.

[1236]

전반적인 연구 설계는 스크리닝(Screening) 기간(제-28일 내지 제1일), 처리 및 평가 기간(종양 진행, 허용가능하지 않은 독성 또는 개체/의사의 화합물 1 투여의 중단 결정까지 28일 QD(및/또는 BID) 주기), 및 치료의 말 및 후속조치 기간(마지막 투여량의 21일 이내의 처리 절차의 말; 최종 안정성 평가를 위한 마지막 투여량 이후 28일 동안의 후속조치)을 포함할 것이다.

[1237]

개체는 주기 1의 제1일에 화합물 1 QD 또는 BID 투여(또는 다른 적절한 양생법)를 개시하고 28일 주기의 일일

치료를 받을 것이다. 중앙 진행의 증거가 있는 경우 화합물 1이 중단할 수 있지만, 개체는 연구원이 이익을 취하였다고 고려되는 동안 연구 약물 투여를 계속할 수 있다. 화합물 1 투여는 허용가능하지 않은 독성 또는 환자의 연구 철수 결정이 있는 경우 중단될 것이다.

- [1238] 화합물 1을 주기 사이의 휴식 기간없이 일일 1 또는 2회 경구 투여(또는 다른 적절한 투여 양생법)할 것이다. 밤새(최소 6시간) 금식한 개체는 각각의 QD 투여량을 200 mL 이상의 물과 함께 아침에 복용할 것이다. 음식 섭취는 가정에서 화합물 1이 섭취된 날의 투여 이후 90분 이상까지 지연될 것이다. 진료소 방문 날에, 아침 화합물 1 투여량은 임의의 투여 이전 시험이 완료된 후에 진료소에서 투여될 것이다. 모든 단식 시험이 완료된 후에 음식을 섭취할 수 있지만, 어떤 경우에도 투여 후 90분 보다 이르지 않다(제15일에 투여 이후 3시간). 주기 1의 말 이후 고질적인 관련된 GI 증상, 피로 또는 다른 증상이 지속되는, 화합물 1 QD를 받은 개체에 대해, 개체가 화합물 1 투여와 마지막 음식 섭취 사이의 3시간의 분리를 유지하고 및 추가적 음식 소화 이전 90분의 지연을 유지할 수 있는 경우, 투여는 그 날 더 늦게 이동할 수 있다. 투여가 어느 날 하루 지연된 경우, 화합물 1은 12시간 까지 늦게 섭취될 수 있다; 그렇지 않으면 투여량은 생략되어야 한다.
- [1239] 화합물 1은 QD 양생법으로 초기에 투여될 것이다.
- [1240] 투여량은 낮은 투여량의 안전성 데이터의 충분한 검토 후에 단계적 확대 방식으로 투여될 것이다. 투여량 단계적 확대 사이에 제1투여량이 마지막 개체에 투여된 후 최소 28일이 있을 것이다. 각각의 코호트 이내에, 등록은 시차를 둘 것이고, 초기 독성을 평가하기 위한 각각의 개체에 대해 주기 1의 제1일 사이에 최소 24시간이 있을 것이다.
- [1241] 각각의 화합물 1의 주기가 28일 동안 지속되고, 주기 사이에 휴식 기간은 없다. 연구원에 의한 판단에 따라, 개체는 치료로부터 이익을 취하는 기간 동안 화합물 1의 투여를 계속할 수 있다. 질병 진행 또는 허용가능하지 않은 독성의 증거가 있는 경우, 또는 개체 또는 연구원의 중단 결정이 있는 경우, 화합물 1 투여는 중단 될 것이다.
- [1242] 파트 A에서, 개체의 코호트는 PK를 측정하고 MTD를 확인하기 위해 화합물의 QD 상승 투여량을 초기에 투여받을 것이다. 파트 A에서, 0.5 mg QD는 화합물 2 출발 투여량이다. 수정된 가속된 적정 설계(문헌[Simon, R., Freidlin, B., Rubinstein, L., et al. Accelerated titration designs for Phase I clinical trials in oncology, J Nat Canc Institute 1997;.89, (15): 1138-1147])는 초기 독성을 수립하기 위해 사용될 것이다. 가속된 상 동안, 제1사례의 제1주기 등급 2 또는 약물-관련으로 여겨지는 보다 높은 독성까지 하나의 개체의 초기 코호트에 화합물 1이 100 %의 투여량 증분으로 제공될 것이고, 그 지점에서 가속된 상은 중단될 것이고, 이러한 특정 코호트는 총 6개의 개체로 확장될 것이다. 그 후, 약 50 %의 투여량 증분 및 코호트 당 6명의 개체를 갖는 표준 단계적 확대 투여량 일정은 NTD 및 MTD를 수립하기 위해 개시될 것이다. 또한, 필요에 따라, 독성, PK/PD 결과 또는 중앙 조직 검사 결과를 기초로 하여 더 작은 증분 및 투여량 코호트 이내의 추가적 개체가 평가될 것이다.
- [1243] 또한, 초기 투여량 코호트의 잠정적인 PK 및 PD 결과를 기초로 하여, 일일 2회(BID) 투여 양생법이 파트 A에서 평가될 것이다. 이는 이미 허용가능한 것으로 나타난 총 일일 투여량 수준 또는 그 미만으로 6명의 개체의 코호트에서 개시될 것이지만, 약 12시간 간격으로 투여될 2개의 동일한 투여량으로 나뉘질 것이다. 그 후에, QD 및 BID 투여 코호트에 대한 투여량 단계적 확대는 독립적으로 발생할 수 있다. 또한, 비슷하거나 연속적 투여보다 더 낮은 투여량 강도의 간헐적 투여 일정은 평가로 고려될 수 있다.
- [1244] 투여량 코호트에서 6명의 평가가능한 개체 중 2명이 주기 1 동안 DLT를 경험하는 경우, 투여량은 비허용되는 것으로 간주될 것이다. NTD가 한정되는 경우, 투여량 단계적 확대는 중단될 것이다. MTD가 6명의 평가가능한 개체 중 0 또는 1명이 주기 1 동안 DLT를 경험하는 NTD 미만의 시험된 마지막 투여량으로 한정될 것이다. 생성된 PK-PD 결과가 이들이 적절할 수 있다는 것을 제안하는 경우, 중간의 투여량(즉, NTD와 NTD 이전 마지막 투여량 수준 사이에 하나) 또는 임의의 투여량 코호트 이내의 추가적 개체는 양생법을 교대로 사용한다.
- [1245] 파트 B에서, 개체는 QD 또는 BID 양생법 중에 MTD 및/또는 파트 A의 안전성, PK 및 PD 데이터를 기초로 한 더 낮은 투여량 수준에서 화합물 1을 개시할 수 있다. 파트 B에서, 약 100명의 개체가 치료법의 매 2개의 주기 이후 안정성 및 항종양 활성에 대해 평가될 수 있다.
- [1246] 하나 이상의 투여량의 화합물 1을 투여받은 모든 개체는 안전성에 대해 평가가능할 것이다. 파트 A에서, 투여량-제한 독성(DLT)에 대해 평가가능한 개체는 주기 1 투여 시작 이후 제1의 28일에서 (a) 코호트-특이 투여량에서 투여받은 화합물 1의 계획된 28개의 투여량 중 21개 이상을 투여받거나 (b) 연구 약물-관련 DLT를 경험한 개

체로 정의되고, SRC에 의한 안전성 평가에 대한 충분한 데이터를 갖는다. 평가가능하지 않은 개체는 투여 코호트에서 대체될 것이다. 파트 B에서, 중앙 응답에 대한 효능 평가가능한 개체는 하나 이상의 주기의 화합물 1을 투여받은 개체로 정의되고, 베이스 라인 및 하나 이상의 후기-베이스라인 효능 평가를 가진다.

- [1247] 파트 A 및 B에서, 투여량 감소는 주기 1을 포함하는 임의의 주기에서 허용된다. 파트 A 동안 주기 1에서 발생한 투여량 감소는 DLT가 될 것이지만, 개체는 감소된 투여량으로 연구 약물을 계속하는 것이 허용될 것이다. 부작용 보고에 대한 국립 암 연구소 공통 용어 기준(National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events(NCI CTCAE)) 버전 4(2009)가 AE를 분류하기 위해 사용될 것이다.
- [1248] 투여량 감소가 명시된 경우, 다음으로 낮은 투여량 수준이 QD에 있을 것이거나 BID 일정이 선택될 것이다. BID 투여량 감소에 대해, 10 mg BID, 8 mg BID 및 4 mg BID의 출발 투여량 미만이 선택될 것이다. 2개의 투여량 감소가 허용된다. 추가적 PK 평가는 교대하는 투여량을 가지는 개체 내 PK 프로필을 특정화하기 위해 수정된 투여량 수준에서 수행될 수 있다.
- [1249] 파트 A에서, 초기에 개체에 배정된 투여량을 넘는 개체 내 투여량 단계적 확대는 주기 1에서 허용되지 않는다. SRC에 의해 승인된 후, 주기 1 이후 화합물 1을 섭취하는 것을 계속하는 것은 대안적 투여량 수준이 이 연구의 다른 개체의 하나 이상의 코호트에 의해 제대로 허용되는 것을 나타내는 경우, 투여량 수준을 증가시킬 수 있다. 이러한 예에서, 더 높은 투여량 수준에서 추가적 PK 평가가 수행될 수 있다. 파트 B에서, MTD를 넘는 투여량 단계적 확대는 허용되지 않는다.
- [1250] 제1a/1b상 연구의 주요 목적은 성인 개체에 경구 투여되는 경우 화합물 1의 안전성, 내약성 NTD 및 MTD를 측정하는 것, 및 경구용 화합물 1의 PK 특징을 측정하는 것이다. 이차적인 목적은 mTORC1 활성화에 대한 S6RP 및/또는 4E-BP1 인산화 억제제의 정도 및 혈액, 피부 및/또는 중앙 조직 검사/흡인물에서 mTORC2 활성화에 대한 AKT 및/또는 다른 관련 있는 바이오마커를 평가하는 것, 및 중앙 종류에 의한 선택된 투여량 수준/양생법에서 화합물 1의 항중앙 활성을 조사하는 것이다. 또다른 이차적인 목적은 화합물 1 처리 이전 및 처리 동안 DNA 손상 경로에 대한 pDNA-PK S2056 및 다른 관련된 바이오마커를 사용하여, UV 광에 의해 조사된 피부 샘플 및/또는 중앙 조직 검사/흡인물에서 DNA-PK 활성화의 억제를 평가하는 것이다.
- [1251] 하기에, 필요하거나 해당되는 경우, 통계적 분석이 연구 상, 투여 양생법 및 중앙 코호트에 의해 수행될 것이다.
- [1252] 연구 모집단 정의는 이하과 같다: (a) 치료목적(Intent-to-Treat (ITT)) 모집단 - 하나 이상의 투여량의 화합물 1을 섭취한 모든 개체; (b) 안전성 모집단 -하나 이상의 투여량의 화합물 1을 섭취한 모든 개체, 이는 이 연구에 대해 ITT 모집단과 동일함; (c) 효능 평가가능한(EE) 모집단 - 자격 기준을 충족하고 화합물 1의 하나 이상의 주기를 완료하고, 베이스라인 및 하나 이상의 유효한 후기-베이스라인 효능 평가를 갖는 모든 ITT 개체.
- [1253] 20명까지의 평가가능한 개체가 각각의 중앙 종류 및 투여량 수준/양생법에서 등록된 경우, 개체 등록은 축소될 것이다. 전체적으로 파트 B에서, 샘플 크기는 통계적 계산에 기초하지 않지만, 이러한 종류의 제1상 연구에 전통적으로 사용되는 임상적, 실증적 및 현실적 고려사항에 기초한다.
- [1254] 파트 B 일부에서 모든 효능 평가가능한 개체는 효능 분석을 위해 포함될 것이다. 효능은 모든 개체가 연구로부터 철수되거나 6개의 주기를 완료한 후에 각각의 중앙 종류에 의해 분석될 것이다. 응답 비율의 2면의 95 % 신뢰 구간은 중앙 종류에 의해 제공될 것이다. 파트 A 세그먼트 동안 완전 또는 부분 응답을 나타내는 모든 개체의 개별적인 기재가 제공될 것이다. 항중앙 활성의 다른 증거의 기재된 분석이 효능의 임상적, 방사선 투과 상의 및 생물학 상의 평가를 기초로 제공될 것이다.
- [1255] 개체는 짝수의 주기 동안 효능에 대해 평가될 것이다. 주요 효능 변수는 응답 비율이다. 중앙 응답은 RECIST 1.1을 기초로 할 것이다. CTC 평가를 포함하는 다른 보충의 효능 변수는 범주형 변수에 대한 빈도표 또는 연속적 변수에 대한 기술 통계를 사용하여 요약될 것이다.
- [1256] 이러한 프로토콜의 투여량 단계적 확대 및 투여량 확장 파트에 대해, 포함 기준은 다음과 같다: (a) 임의의 연구-관련 평가/절차 이전에 통지된 동의 문서를 이해 및 자발적으로 서명해야 함; (b) 조직학적 또는 세포학적으로 확인된 두경부 편평 상피 세포암에 걸린 18세 이상의 남성 및 여성; (c) 중앙 조직 검사 스크리닝을 동의해야 함; (d) 0 또는 1의 ECOG PS; (e) 다음의 실험실 값: (1) 절대 호중구 계수(Absolute Neutrophil Count, ANC) $\geq 1.5 \times 10^9/L$; (2) 헤모글로빈(Hgb) $\geq 9 \text{ g/dl}$; (3) 혈소판(plt) $\geq 100 \times 10^9/L$; (4) 정상 한계 이내 또는 보충물로 정정가능한 칼륨; (5) AST/SGOT 및 ALT/SGPT $\leq 2.5 \times$ 정상 상한치(ULN) 또는 $\leq 5.0 \times$ ULN(간

종양이 존재하는 경우); (6) 혈청 빌리루빈 $\leq 1.5 \times \text{ULN}$; (7) 혈청 크레아티닌 $\leq 1.5 \times \text{ULN}$, 또는 24시간 클리어런스(clearance) $\geq 50 \text{ mL/분}$; 및 (8) 출산의 가능성이 있는 여성에서 연구 치료를 개시하기 이전 72시간 이내에 음성 혈청 또는 소변 임신 시험; 및 (f) 연구 방문 일정 및 다른 프로토콜 요건을 고수할 수 있어야 함.

[1257] 이러한 프로토콜의 투여량 확장 파트(파트 B)에 대해, 포함 기준은 다음과 같다: (a) 종양 블록 또는 절개/고정된 시편의, 포르말린-고정된, 파라핀-삽입된(FFPE) 기록의 종양 조직을 회수하는 것의 개체 동의; 및 (b) 조직학적으로 확인된 두경부 편평 상피 세포암(국소적으로 발견된, 반복적 또는 전이성, 치료력 수술적 절제술을 받을 수 없는 두경부 편평 상피 세포암; RECIST v1.1에 따라 측정가능한 질병; 하나 이상의 백금-계 화학 요법의 사전의 라인을 받아야 함; 코호트가 DNA-PK 과발현을 갖는 종양을 갖는 최소 5명의 개체를 등록하도록 확대될 수 있다; 및 쌍(스크리닝 및 온-처리)의 종양 조직 검사를 받는데 동의).

[1258] 이러한 프로토콜의 투여량 단계적 확대 및 투여량 확장 파트에 대해, 배제 기준은 다음과 같다: (a) 증상성 중추 신경계 전이; (b) 공지된 급성 또는 만성 췌장염; (c) 임의의 말초 신경병증 $\geq \text{NCI CTCAE}$ 등급 2; (d) 의료적 관리에도 불구하고 지속적인 설사 또는 흡수 불량 $\geq \text{NCI CTCAE}$ 등급 2. 손상된 삼키는 능력; (e) 손상된 심기능 또는 임상적으로 의미있는 심장병; (f) 적극적 치료 중인 당뇨병; (g) 허용가능하지 않은 안전성 위험 요소를 야기할 수 있거나 프로토콜을 준수하여 손상시킬 수 있는, 다른 공존하는 심각한 및/또는 조절되지 않는 수반되는 질병(예를 들어 활성 또는 조절되지 않는 감염); (h) 사전 전신 종양-직접 치료 또는 조사 양상 \leq 연구 약물의 개시 5회 반감기 또는 4주(중 더 짧은 기간) 전 또는 이러한 치료법의 부작용으로부터 회복되지 않은 사람; (i) 대수술 \leq 연구 약물의 개시 2주 전 또는 이러한 치료법의 부작용으로부터 회복되지 않은 사람; (j) 임신 또는 모유 수유; (k) 2개의 산아제한 형태를 사용하지 않는 번식 능력의 성인; (l) 공지된 HIV 감염; (m) HCC를 앓는 개체에서 공존이환이 아닌 한, 공지된 만성 B 또는 C형 간염 바이러스(HBV/HCV) 감염; (n) 캡슐을 삼킬 수 없는 것을 포함하는, 임의의 의미 있는 질병, 실험실 이상 또는 정신병, 이는 개체가 이 연구에서 참여하는 것을 예방할 것이다; (o) 실험실 이상의 존재를 포함하는 임의의 질환, 이는 개체가 연구에 참여한 경우, 개체를 허용가능하지 않은 위험에 배치한다; (p) 연구 데이터를 해석하는 능력을 혼동시키는 임의의 질환; 또는 (q) 비흑색종 피부 암 또는 자궁경부 전암 상태를 배제한, 개체가 치료받는 중인 공존하는 활성 제2암.

[1259] 이러한 프로토콜의 투여량 확장 파트(파트 B)에 대해, 배제 기준은 다음과 같다: mTOR 복합체(이중의 TORC1+TORC2 억제자) 및/또는 PI3K/AKT 경로 둘다를 표적화하는 제제를 사용하는 사전 처리. 그러나, 단리된 TORC1 억제자(예를 들어, 라파로그)를 사용하는 사전 처리는 이 연구의 둘다의 파트에서 허용된다.

[1260] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 임상적 프로토콜 중인 환자는 양성 종양 응답, 예컨대 종양 성장의 억제 또는 종양 크기의 감소를 나타낼 것이다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 임상적 프로토콜 중인 환자는 화합물 1의 유효량을 투여함 이후 완전 응답, 부분 응답 또는 안정 질병의 고형 종양의 응답 평가 기준(예를 들어 RECIST 1.1)을 달성할 것이다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 임상적 프로토콜 중인 환자는 종양 진행 없는 증가된 생존을 나타낼 것이다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 임상적 프로토콜 중인 환자는 그 중에서도 질병 진행의 억제, 종양 성장의 억제, 1차 종양의 감소, 종양-관련 증상의 완화, 종양-분비 요인(종양-분비 호르몬, 예컨대 카르시노이드 증후군에 기여하는 것 포함)의 억제, 1차 또는 2차 종양의 지연된 출현, 1차 또는 2차 종양의 느려진 발달, 1차 또는 2차 종양의 감소된 발생, 질병의 2차 효과의 느려지거나 감소된 중증도, 저지된 종양 성장 및 종양의 퇴행, 증가된 진행 시간(TTP), 증가된 진행 없는 생존(PFS) 및/또는 증가된 전체 생존(Overall Survival, OS)을 나타낼 것이다.

[1261] 많은 참고문헌이 인용되었고, 이는 본원에 전체 내용이 참고로 포함된다. 본원에 개시된 실시양태는 개시된 실시양태 및 기능적으로 동등하고 본원에 포함되는 임의의 실시양태의 일부 양상의 예시로서 의도되는 예에 개시된 특정 실시양태에 의해 범위가 제한되어서는 안된다. 또한, 본원에 개시되고 본원에 개시 및 서술된 것에 추가된 실시양태의 다양한 변형이 당업자에게 명백해질 것이고 첨부된 청구항의 범위 내에 속하는 것으로 의도된다.