



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년05월09일
(11) 등록번호 10-2803763
(24) 등록일자 2025년04월29일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 417/12 (2006.01) A61K 31/427 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) A61P 15/08 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) A61P 9/10 (2006.01)
C07D 277/40 (2006.01) C07D 285/08 (2006.01)
C07D 285/12 (2006.01) C07D 417/04 (2006.01)
C07D 417/10 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 417/12 (2013.01)
A61K 31/427 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7032483
- (22) 출원일자(국제) 2019년04월09일
심사청구일자 2022년04월06일
- (85) 번역문제출일자 2020년11월10일
- (65) 공개번호 10-2020-0142549
- (43) 공개일자 2020년12월22일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2019/026646
- (87) 국제공개번호 WO 2019/199874
국제공개일자 2019년10월17일
- (30) 우선권주장
62/655,723 2018년04월10일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
W02017210545 A1
W02017140843 A1

- (73) 특허권자
뉴로포레 테라피스, 인코포레이티드
미국 캘리포니아 92121 샌 디에고 스위트 230 로드 투 더 큐어 10835
- (72) 발명자
스토킹, 에밀리 엠.
미국 캘리포니아 92121 샌 디에고 스위트 230 로드 투 더 큐어 10835 뉴로포레 테라피스, 인코포레이티드 내
라시들로, 볼프강 제이.
미국 캘리포니아 92121 샌 디에고 스위트 230 로드 투 더 큐어 10835 뉴로포레 테라피스, 인코포레이티드 내
- (74) 대리인
박장원

전체 청구항 수 : 총 32 항

심사관 : 이기철

(54) 발명의 명칭 VPS34의 억제제로서의 모르폴린 유도체

(57) 요약

본 발명은 티아졸- 또는 디아티아졸- 치환된 아릴 및 헤테로아릴 화합물, 이들을 함유하는 의약 조성물, 및 Vps34/ PI3K III 신호전달 경로의 조절과 관련된 장애 또는 질병의 치료를 비롯하여, 이들을 이용하는 방법에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

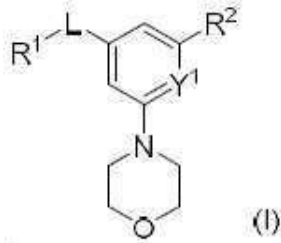
A61K 31/5377 (2013.01)
A61P 15/08 (2018.01)
A61P 3/10 (2018.01)
A61P 35/00 (2018.01)
A61P 9/10 (2018.01)
C07D 277/40 (2013.01)
C07D 285/08 (2013.01)
C07D 285/12 (2013.01)
C07D 417/04 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

다음 화학식 I의 화합물



또는 약학적으로 허용가능한 그의 염:

식 중

R¹은 C₆-C₁₄ 아릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, C₃-C₆ 시클로알킬, 또는 4- 내지 10-원 헤테로시클로알킬이고, 여기서 R¹의 C₆-C₁₄ 아릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, C₃-C₆ 시클로알킬, 또는 4- 내지 10-원 헤테로시클로알킬은 각각 비치환되거나 또는 할로겐, -CN, -NO₂, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로 알킬, -OR^a, -SR^a, -S(O)₂R^a, -NR^bR^c, -C(O)R^a, -OC(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^bR^c, -OC(O)NR^bR^c, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)OR^b, 치환 또는 비치환된 C₃-C₆ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₆ 시클로알케닐, 치환 또는 비치환된 C₆-C₁₄ 아릴, 치환 또는 비치환된 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 및 치환 또는 비치환된 4- 내지 10-원 헤테로시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 치환되며;

L은 -S(O)₂-, -O-, -C(O)- 또는 -CH₂-;

Y¹는 CH 또는 N;

R²는 5-원 헤테로아릴 또는 5-원 헤테로시클로알킬이고, 여기서 R²의 5-원 헤테로아릴 및 5-원 헤테로시클로알킬은 각각 비치환되거나 또는 할로겐, -CN, -NO₂, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로 알킬, -OR^d, -SR^d, -S(O)₂R^d, -NR^eR^f, -C(O)R^d, -OC(O)R^d, -C(O)OR^d, -C(O)NR^eR^f, -OC(O)NR^eR^f, -NR^dC(O)R^e, -NR^dC(O)OR^e, 치환 또는 비치환된 C₃-C₆ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₆ 시클로알케닐, 치환 또는 비치환된 C₆-C₁₄ 아릴, 치환 또는 비치환된 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 및 치환 또는 비치환된 4- 내지 10-원 헤테로시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 치환되고;

R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, 및 R^f는 각각 독립적으로 H 또는 C₁₋₄ 알킬이며;

여기서 L이 -S(O)₂-이고 Y¹이 N이면, R¹은 4,4-디플루오로-피페리딘-1-일이 아니며,

여기서 치환된 경우 각 치환기는 달리 언급되지 않는 한, 알콕시, 아실, 아실옥시, 카르보닐알콕시, 아실아미노, 아미노, 아미노아실, 아미노카르보닐아미노, 아미노카르보닐옥시, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 아릴옥시, 시아노, 아지도, 할로, 히드록실, 니트로, 카르복실, 티올, 티오알킬, 시클로알킬, 시클로알케닐, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로시클릴, 아르알킬, 아미노설포닐, 설포닐아미노, 설포닐, 옥소, 및 카르보닐알킬렌알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

청구항 2

제1항에 있어서, R^1 은 C_6-C_{14} 아릴 또는 4- 내지 10-원 헤테로시클로알킬인 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염.

청구항 3

제1항에 있어서, R^1 은 페닐인 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염.

청구항 4

제1항에 있어서, R^1 은 5- 또는 6-원 헤테로시클로알킬인 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염.

청구항 5

제1항에 있어서, R^1 은 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 또는 모르폴리닐인 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염.

청구항 6

제5항에 있어서, R^1 은 테트라히드로푸란-3-일인 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염.

청구항 7

제5항에 있어서, R^1 은 테트라히드로피란-4-일인 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염.

청구항 8

제1항에 있어서, L은 $-S(O)_2-$ 인 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염.

청구항 9

제1항에 있어서, L은 $-O-$ 인 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염.

청구항 10

제1항에 있어서, L은 $-C(O)-$ 인 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염.

청구항 11

제1항에 있어서, L은 $-CH_2-$ 인 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염.

청구항 12

제1항에 있어서, Y^1 은 CH인 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염.

청구항 13

제1항에 있어서, Y^1 은 N인 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염.

청구항 14

제1항에 있어서, R^2 는 5-원 헤테로아릴 고리인 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염.

청구항 15

제1항에 있어서, R^2 는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로 알킬 및 NR^fR^f 로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의

해 치환된 5-원 헤테로아릴 고리이고, 여기서 R^e 및 R^f 는 독립적으로 H 또는 C_{1-4} 알킬인 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염.

청구항 16

제1항에 있어서, R^2 는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로 알킬 및 NR^eR^f 로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 치환된 티아졸릴 또는 티아디아졸릴이고, 여기서 R^e 및 R^f 는 독립적으로 H 또는 C_{1-4} 알킬인 화합물.

청구항 17

제1항에 있어서, R^2 는 메틸, CF_3 및 NH_2 로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 치환된 티아졸릴 또는 티아디아졸릴인 화합물.

청구항 18

제1항에 있어서, R^2 는:



이고,

여기서

G^1 은 S 또는 N;

G^2 는 CR^3 , S, 또는 N;

R^3 는 H, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 할로알킬이며;

R^e 및 R^f 는 독립적으로 H 또는 C_{1-4} 알킬

인 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염.

청구항 19

제18항에 있어서, G^1 은 S이고 G^2 는 CR^3 인 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염.

청구항 20

제19항에 있어서, R^3 는 H인 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염.

청구항 21

제19항에 있어서, R^3 는 C_{1-6} 알킬인 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염.

청구항 22

제19항에 있어서, R^3 는 C_{1-6} 할로알킬인 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염.

청구항 23

제18항에 있어서, G^1 은 N이고 G^2 은 S인 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염.

청구항 24

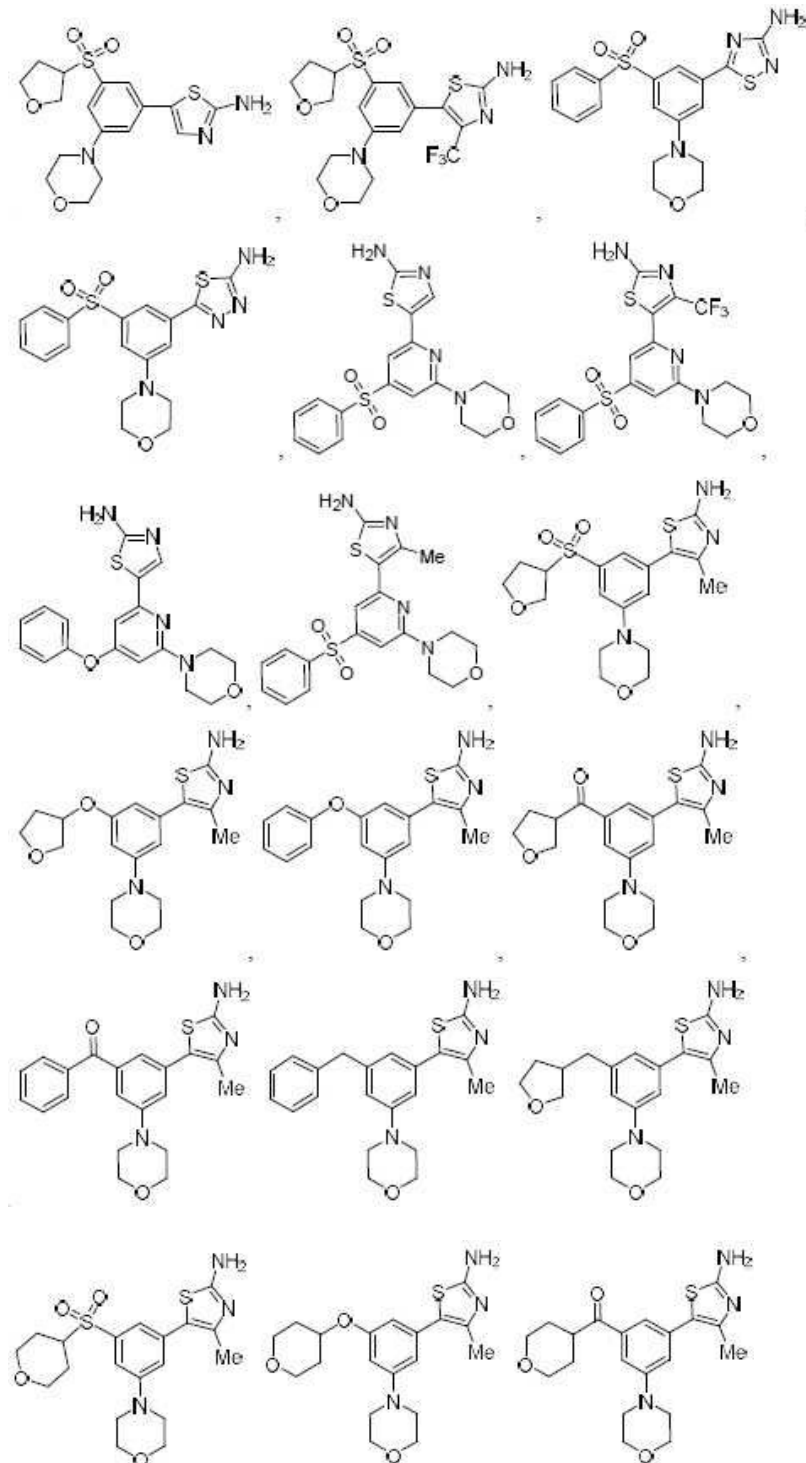
제18항에 있어서, G^1 은 S이고 G^2 은 N인 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염.

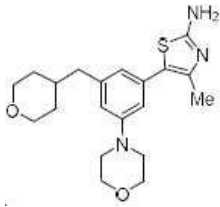
청구항 25

제1항에 있어서, R^6 및 R^7 는 양자 모두 H인 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염.

청구항 26

다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물:

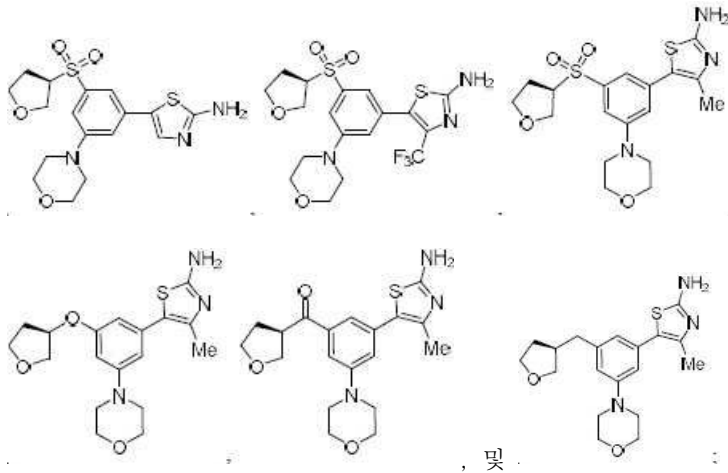




및 ; 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염.

청구항 27

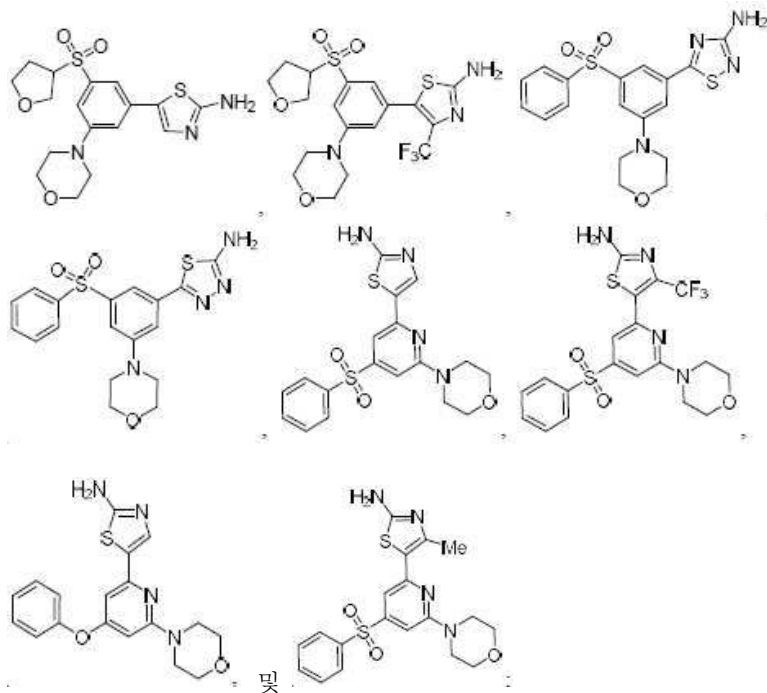
제26항에 있어서, 화합물은:



또는 약학적으로 허용가능한 그의 염
 으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 28

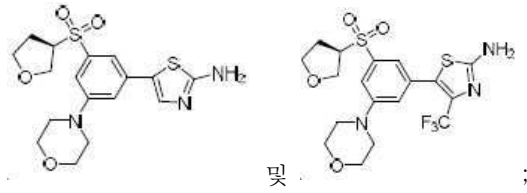
다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물:



또는 약학적으로 허용가능한 그의 염.

청구항 29

제28항에 있어서, 화합물은:



또는 약학적으로 허용가능한 그의 염

으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 30

(a) 제1항 내지 제29항 중 어느 하나의 항에 기재된 적어도 1종의 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 및 (b) 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는, Vps34/ PI3K III 신호전달 경로의 조절과 관련된 질병 또는 의학적 병태의 치료를 위한 의약 조성물로서, 상기 질병 또는 의학적 병태는 당뇨병, 다낭성 난소 증후군, 당뇨병-관련 심혈관 질환, 암, 신경-염증 또는 허혈성 뇌졸중인 의약 조성물.

청구항 31

제30항에 있어서, 질병 또는 의학적 병태는 암이고, 상기 암은 교모세포종, 신장 세포 암종, 또는 흑색종인 의약 조성물.

청구항 32

세포를, 제1항 내지 제29항 중 어느 하나의 항에 기재된 적어도 1종의 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염의 유효량과 접촉시키는 것을 포함하는, 세포에서 Vps34/ PI3K III 신호전달 경로를 간섭하거나, 또는 세포에서 Vps34/ PI3K III 신호전달 경로를 조절, 예방, 둔화, 역전 또는 억제하는 방법으로서, 상기 접촉은 시험관내 (*in vitro*), 또는 생체외(*ex vivo*)에서 수행되는 방법.

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원의 상호-참조

[0002] [0001] 이 출원은 발명의 명칭이 "VPS34의 억제제로서의 티아졸 또는 티아디아졸 치환된 아릴 및 헤테로아릴 유도체"인 2018년 4월 10일자 미국 가특허출원 제62/655,723호에 기초한 우선권 주장 출원으로, 상기 출원의 내용은 그 전체가 본 발명에 참조 병합된다.

[0003] 기술 분야

[0004] [0002] 본 발명은 티아졸- 또는 디아티아졸- 치환된 아릴 및 헤테로아릴 화합물, 이들을 함유하는 의약 조성물, 및 Vps34/PI3K III 신호전달 경로의 조절과 관련된 장애 또는 질병을 치료하는 방법을 비롯한, 이들의 이용 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] [0003] Vps34 (혈관 단백질 분류 34)는 지질 키나제의 PI3K (포스파티딜이노시톨 3- 키나제) 패밀리의 클래스 III 멤버로서 수많은 세포 기능의 조절에 관여한다. Vps34는 모든 진핵 세포에서 발견되는 유일한 PI3- 키나제이다. 효모에서 처음 확인되었으며 포유동물을 통해 진화적으로 보존된 것으로 밝혀졌다. 인간에서 hVPS34는 PIK3C3 유전자에 의해 암호화된다. Vps34는 포스파티딜이노시톨(PI)을 인산화하여 프리-오토파고솜(pre-autophagosome: 예비-자가포식소체) 또는 엔도솜에서 포스파티딜 이노시톨 3-포스페이트(PI3P)를 형성하여 FYVE 및 PX 도메인 함유 단백질 (Hawkins PT, Stephens LR PI3K 신호 전달)을 동원한다 (Hawkins P.T., Stephens L. R. PI3K signaling in inflammation. *Biochim. Biophys. Acta.* 2015; 1851:882-897; Okkenhaug K. Signaling by the phosphoinositide 3-kinase family in immune cells. *Annu. Rev. Immunol.* 2013; 31:675-704; Backer J. M. *Biochem. J.* 2008; 410:1-17). Vps34는 다른 단백질 복합체에서 단백질 키나제 Vps15와 연관되며, 막 수송(membrane trafficking) 및 단백질 분류 경로에서 중요한 역할을 한다. 다른 PI3K와 달리 Vps34의 기질 특이성은 포스파티딜이노시톨로 국한된다. 이 특성으로 인해 이것은 클래스 I 및 II 효소와 구별되며, 이소폼에 따라 더 광범위하게 인산화 가능하다. Vps34에 의해 생산된 PI3P는 오토파고솜(autophagosome: 자가포식체) 및 파고솜(phagosome: 포식체) 성숙뿐만 아니라 NOX2 매개 ROS 생산에 중요하며, 따라서 오토파지 뿐만 아니라 타고난 면역 세포에 의한 병원체 흡수 및 사멸에 중요한 역할을 한다.

[0006] [0004] Vps34의 초기 기능은 세포내 막에 대한 결합 모티프를 함유하는, 단백질의 동원에 관여하는 엔도솜/리소솜에서의 소포 수송을 조절하는 것이다. Vps34를 억제하면 리소솜 기능이 손상되어 후기 엔도솜과 리소솜 사이의 소포 수송에 영향을 미칠 수 있다 (Pasquier B. *Autophagy.* 2015; 11:725-726). Vps34 활성화는 효모의 오토파지에 필요하며 포유동물에서 이 과정에도 강하게 연관되어 왔다. 오토파지는 세포 구성 요소가 이중-막 소포에 삼켜져서 분해되는 과정(오토파고솜)으로서 산화 손상에 대한 반응에 있어서 중요한 역할을 한다. Vps34와 오토파지 유전자 *beclin1*의 상호작용은 오토파고솜 생합성, 성숙 및 세포자멸사(apoptosis)에 있어 중요하다. Vps34 억제제로 이 단계를 억제하면 오토파지 소포의 형성을 방지할 수 있다 (Chude, C. I. 등 (2017). *Targeting Autophagy in Cancer: Update on Clinical Trials and Novel Inhibitors.* *Int. J. Mol. Sci.*, 18(6): 1279-1289 페이지). Vps34는 또한 아미노산 감지와 연루되어져 왔고 포유동물 세포 배양에서 mTOR을 조절하는 것으로 제안되어져 왔다 (Goberdhan, D. C. I.; 등 (2009). *Biochem. Soc. Trans.*; 37(Pt 1): 248-252 페이지).

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] [0005] PI3-키나제의 비정상적인 활성화는 당뇨병, 당뇨병 관련 심혈관 질환, 다낭성 난소 증후군, 암, 신경 염증 및 허혈성 뇌졸중을 포함하는 수많은 인간 병리학적 병태에서 관찰된다. 잠재적인 당뇨병 치료법으로서 Vps34의 억제제는 간에서 포도당 생산을 줄이고 근육에서 포도당 섭취를 자극하여 포도당 내성과 인슐린 감수성을 향상시킬 수 있다. 시험관 내에서(*In vitro*), Vps34 억제제로 근관(myotubes), 간세포 및 근육모세포를 처리하면 AMPK 경로가 활성화되어 (pAMPK^{T172} 및 pACC^{S7} 수준 증가) 세포 에너지 항상성이 영향을 받는다. 생체 내에서, 선

택적 Vps34 길항제로 HFD를 먹인 마우스를 치료하면 포도당 내성과 인슐린 감수성 모두가 개선되는 것으로 나타났다(GIT 및 ITT에 의해 평가됨). (Bilanges, B. 등, (2017). Vps34 PI 3-Kinase Inactivation Enhances Insulin Sensitivity Through Reprogramming of Mitochondrial Metabolism. Nature Comm. 8 (1): Article no.: 1804). 오토파지를 유도하는 PI3K 클래스 I 및 II 효소 억제제와 달리, Vps34 억제제는 오토파지의 폐지로 이어지기 때문에 암에서, Vps34 억제제는 유용할 수 있다. 오토파지는 대사 스트레스로부터 세포를 보호함으로써 세포자멸사에 있어 결함이 있는 암세포의 생존을 연장할 수 있다. 오토파지를 억제하고 대사성 스트레스에 대한 세포자멸사-내성 세포를 민감화시키는 것은 종양 치료 요법으로서 잠재력이 있다 (Mathew 등, (2007). Role of autophagy in cancer. Nat Rev Cancer, (12), 961-967 페이지; Stein 등, (2001). Prospects for phosphoinositide 3-kinase inhibition as a cancer treatment. Endocrine-Related Cancer (8), 페이지 237-248). Vps34 억제제는 또한 허혈-재관류와 같은 스트레스가 많은 조건에서 세포를 보호할 수 있다. 3-메틸아데닌 (3MA)을 이용한 약리학적 억제에 의한, 우성-음성 Vps34의 형질전환 발현에 의한, Vps34/포스파티딜-이노시톨-3-포스페이트 키나제 (PI3K) III 신호전달 경로의 불활성화는 오토파지의 발병을 방지하고 H₂O₂ 독성으로부터 도파민성 신경모세포종을 보호하였다 (Castino 등, 2010. Inhibition of PI3k Class III-Dependent Autophagy Prevents Apoptosis and Necrosis by Oxidative Stress in Dopaminergic Neuroblastoma Cells. Toxicological Sciences, (117), 1, 152-162 페이지).

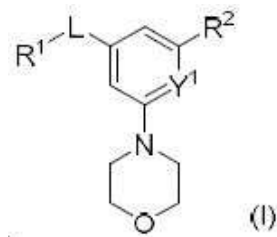
과제의 해결 수단

[0008]

발명의 개요

[0009]

[0006] 일 태양에서, 화학식 I의 화합물



[0010]

또는 약학적으로 허용가능한 그의 염이 제공되며;

[0011]

식 중

[0012]

[0013]

R¹은 C₆-C₁₄ 아릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, C₃-C₆ 시클로알킬, 또는 4- 내지 10-원 헤테로시클로알킬이고, 여기서 R¹의 C₆-C₁₄ 아릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, C₃-C₆ 시클로알킬, 또는 4- 내지 10-원 헤테로시클로알킬은 각각 비치환되거나 또는 할로겐, -CN, -NO₂, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로 알킬, -OR^a, -SR^a, -S(O)₂R^a, -NR^bR^c, -C(O)R^a, -OC(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^bR^c, -OC(O)NR^bR^c, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)OR^b, 치환 또는 비치환된 C₃-C₆ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₆ 시클로알케닐, 치환 또는 비치환된 C₆-C₁₄ 아릴, 치환 또는 비치환된 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 및 치환 또는 비치환된 4- 내지 10-원 헤테로시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 치환되며;

[0014]

L은 -S(O)₂-, -O-, -C(O)- 또는 -CH₂-;

[0015]

Y¹은 CH 또는 N;

[0016]

R²는 5-원 헤테로아릴 또는 5-원 헤테로시클로알킬이고, 여기서 R²의 5-원 헤테로아릴 및 5-원 헤테로시클로알킬은 각각 비치환되거나 또는 할로겐, -CN, -NO₂, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로 알킬, -OR^d, -SR^d, -S(O)₂R^d, -NR^eR^f, -C(O)R^d, -OC(O)R^d, -C(O)OR^d, -C(O)NR^eR^f, -OC(O)NR^eR^f, -NR^dC(O)R^e, -NR^dC(O)OR^e, 치환 또는 비치환된 C₃-C₆ 시클로알킬, 치환 또는

비치환된 C₃-C₆ 시클로알케닐, 치환 또는 비치환된 C₆-C₁₄ 아릴, 치환 또는 비치환된 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 및 치환 또는 비치환된 4- 내지 10-원 헤테로시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 치환되고; 및

[0017] R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, 및 R^f는 각각 독립적으로 H 또는 C₁₋₄ 알킬이며;

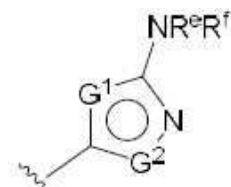
[0018] 여기서 L이 -S(O)₂-이고 Y¹이 N이면, R¹은 4,4-디플루오로-피페리딘1-일이 아니다.

[0019] [0007] 화학식 (I)의 화합물의 일부 구체예에서, R¹은 C₆-C₁₄ 아릴 또는 4- 내지 10-원 헤테로시클로알킬이다. 일부 구체예에서, R¹은 페닐이다. 일부 구체예에서, R¹은 5- 또는 6-원 헤테로시클로알킬 헤테로시클로알킬이다. 일부 구체예에서, R¹은 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 또는 모르폴리닐이다. 일부 구체예에서, R¹은 테트라히드로푸라닐이다. 일부 구체예에서, R¹은 테트라히드로피라닐이다. 일부 구체예에서, R¹은 테트라히드로푸란-3-일이다. 또 다른 구체예에서, R¹은 테트라히드로피란-4-일이다.

[0020] [0008] 화학식 (I)의 화합물의 일부 구체예에서, L은 -S(O)₂-이다. 일부 구체예에서, L은 -O-이다. 일부 구체예에서, L은 -C(O)-이다. 일부 구체예에서, L은 -CH₂-이다. 일부 구체예에서, Y¹은 CH이다. 일부 구체예에서, Y¹은 N이다.

[0021] [0009] 화학식 (I)의 화합물의 일부 구체예에서, R²는 5-원 헤테로아릴 고리이고, 여기서 5-원 헤테로아릴 고리는 C₁₋₆알킬, C₁₋₆ 할로 알킬 및 NR^eR^f로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 치환되되, 여기서 R^e 및 R^f는 독립적으로 H 또는 C₁₋₄ 알킬이다. 일부 구체예에서, R²는 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로 알킬 및 NR^eR^f로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 치환된 티아졸릴 또는 티아디아졸릴로서, 여기서 R^e 및 R^f는 독립적으로 H 또는 C₁₋₄ 알킬이다. 특정 구체예에서, R²는 메틸, CF₃ 및 NH₂ 로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 치환된 티아졸릴 또는 티아디아졸릴이다.

[0022] [0010] 일부 구체예에서, R²는:



[0023] 이고,

[0024] 식 중

[0025] G¹은 S 또는 N;

[0026] G²는 CR³, S, 또는 N;

[0027] R³는 H, C₁₋₆ 알킬 또는 C₁₋₆ 할로 알킬; 및

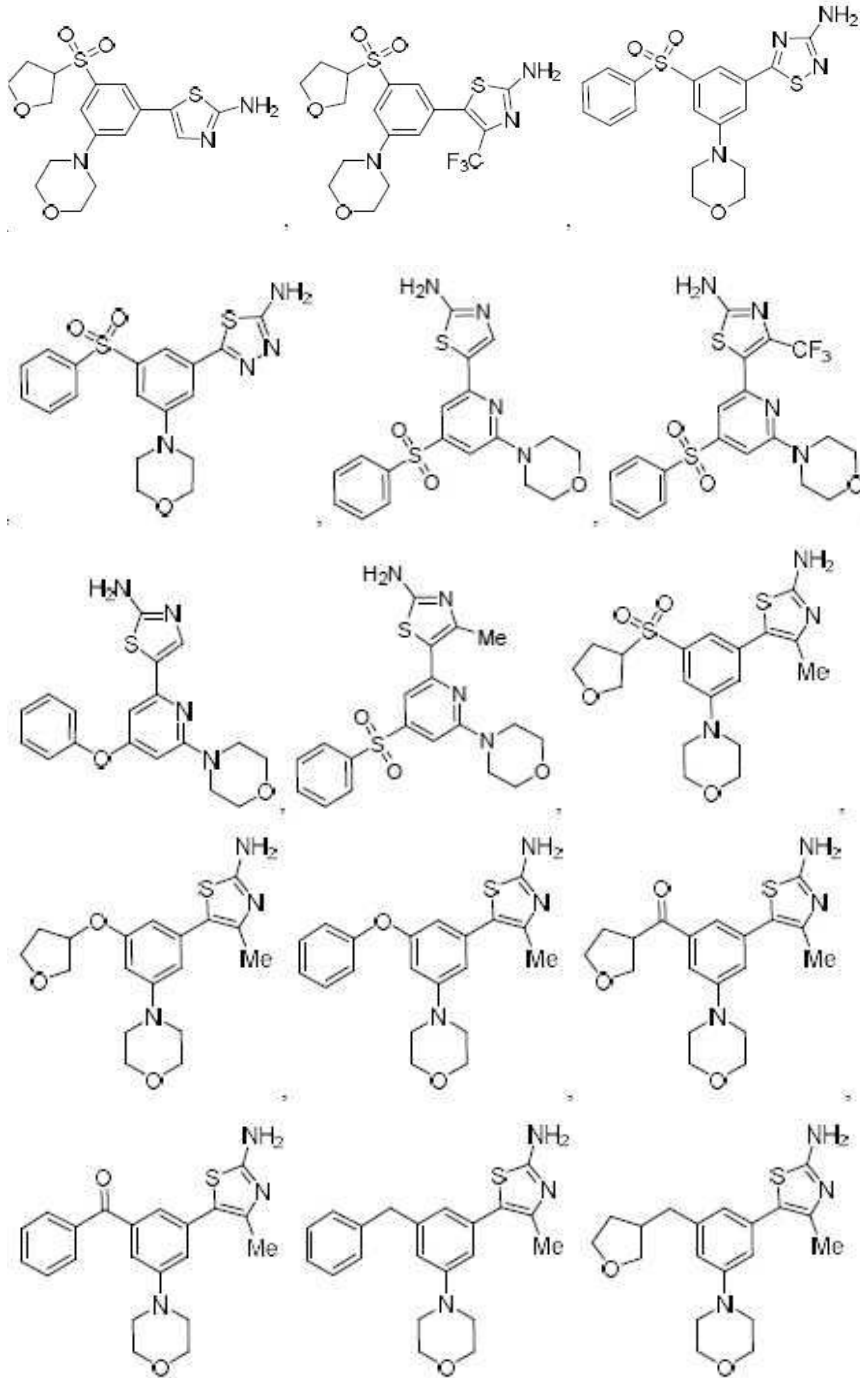
[0028] R^e 및 R^f는 독립적으로 H 또는 C₁₋₄알킬이다.

[0029] [0011] 일부 구체예에서, G¹은 S이다. 일부 구체예에서, G¹은 N이다. 일부 구체예에서, G²는 CR³이다. 일부 구체예에서, R³는 H이다. 일부 구체예에서, R³는 C₁₋₆ 알킬이다. 또 다른 구체예에서, R³는 C₁₋₆ 할로 알킬이다. 일부 구체예에서, G²는 S이다. 일부 구체예에서, G²는 N이다. 일부 구체예에서, G¹은 S이고 G²는 CR³이며, 여기서 R³는

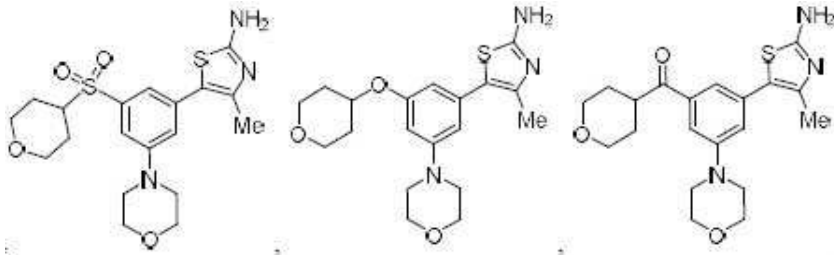
H, C₁₋₆ 알킬 또는 C₁₋₆ 할로 알킬이다. 일부 구체예에서, G¹은 S이고 G²는 CH이다. 일부 구체예에서, G¹은 S이고 G²는 CC₁₋₆ 알킬이다. 또 다른 구체예에서, G¹은 S이고 G²는 CC₁₋₆ 할로 알킬이다. 일부 구체예에서, G¹은 N이고 G²은 S이다. 또 다른 구체예에서, G¹은 S이고 G²는 N이다. 전술한 임의의 일부 구체예들에서, R^e 및 R^f는 양자 모두 H이다. 전술한 임의의 일부 구체예들에서, R^e 및 R^f 중 하나는 C₁₋₄알킬이고 다른 하나는 H이다. 또 다른 구체예에서, R^e 및 R^f는 양자 모두 C₁₋₄알킬이다.

[0030] [0012] 또한 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물:

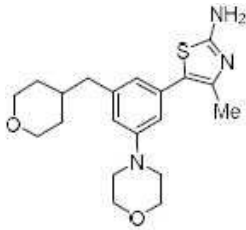
[0031]



[0032]

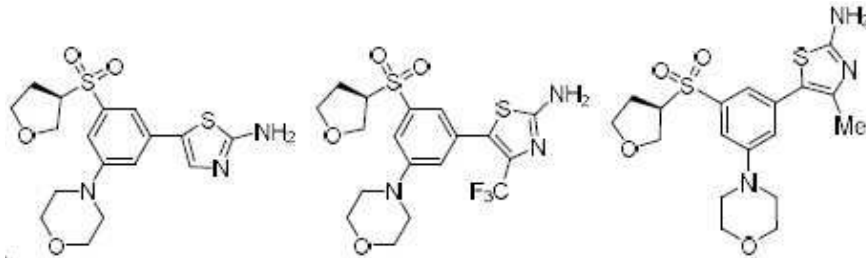


[0033]

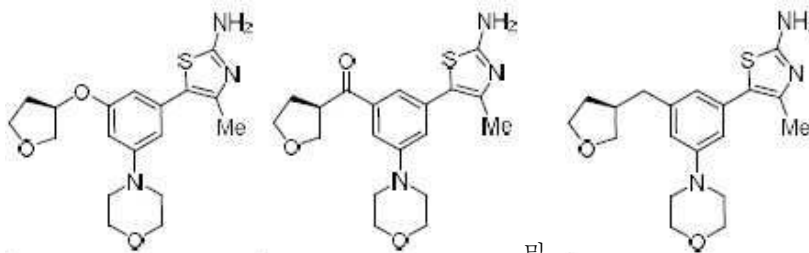


[0034] 및 ; 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염도 제공된다.

[0035] [0013] 일부 구체예에서, 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물:

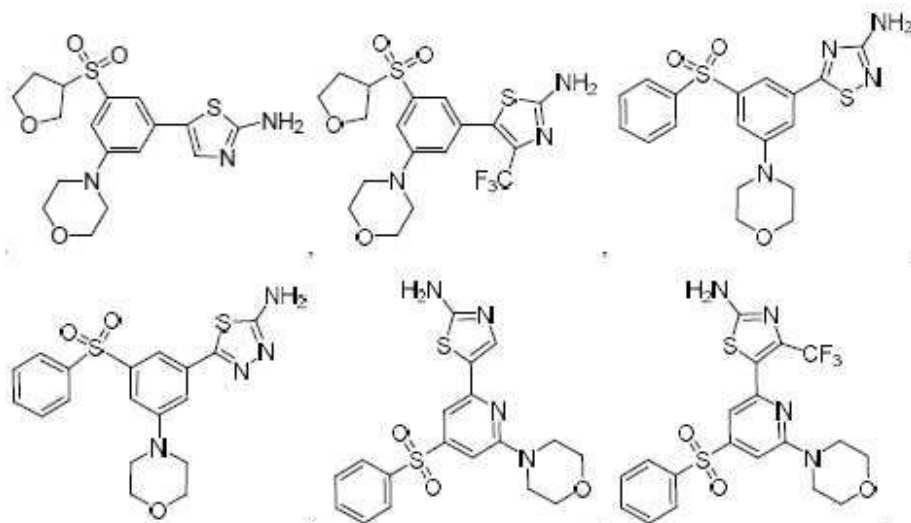


[0036]

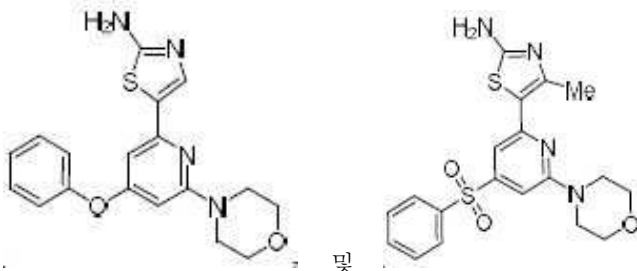


[0037] 및 ; 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염도 제공된다.

[0038] [0014] 또한 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물:

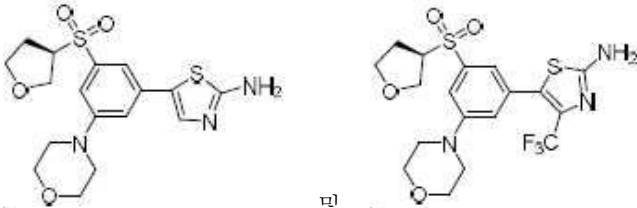


[0039]



[0040] . 및 ; 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염으로부터 선택된다.

[0041] [0015] 일부 구체예에서, 화합물은 다음으로 이루어진 군:



[0042] . 및 ; 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염으로부터 선택된다.

[0043] [0016] (a) 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 및 (b) 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 의약 조성물도 제공된다.

[0044] [0017] 또 다른 태양에 따라 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 또는 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 의약 조성물의 유효량을, 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, Vps34/ PI3K III 신호전달 경로의 조절과 관련된 질병 또는 의학적 병태를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 구체예에서, 질병 또는 의학적 병태는 당뇨병, 다낭성 난소 증후군, 당뇨병-관련 심혈관 질환, 암, 신경-염증 또는 허혈성 뇌졸중이다. 본 발명에서 제공된 방법의 일부 구체예에서, 질병 또는 의학적 병태는 암이고, 상기 암은 교모세포종, 신장 세포 암종, 또는 흑색종이다.

[0045] [0018] 일부 태양에서, 임의의 화학식 (I)의 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 또는 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 의약 조성물은, Vps34/ PI3K III 신호전달 경로의 조절과 관련된 질병 또는 의학적 병태를 치료하는데 사용된다. 일부 구체예에서, 질병 또는 의학적 병태는 당뇨병, 다낭성 난소 증후군, 당뇨병-관련 심혈관 질환, 암, 신경-염증 또는 허혈성 뇌졸중이다. 본 발명에서 제공되는 용도의 일부 구체예에서, 질병 또는 의학적 병태는 암이고, 상기 암은 교모세포종, 신장 세포 암종, 또는 흑색종이다.

[0046] [0019] 또한 본 발명에 따라 Vps34/ PI3K III 신호전달 경로의 조절과 관련된 질병 또는 의학적 병태의 치료용 약제를 제조하는데 있어서, 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 또는 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물을 함유하는 의약 조성물의 용도도 제공된다. 일부 구체예에서, 질병 또는 의학적 병태는 당뇨병, 다낭성 난소 증후군, 당뇨병-관련 심혈관 질환, 암, 신경-염증 또는 허혈성 뇌졸중이다. 본 발명에서 제공되는 용도의 일부 구체예에서, 질병 또는 의학적 병태는 암이고, 상기 암은 교모세포종, 신장 세포 암종, 또는 흑색종이다.

[0047] [0020] 또 다른 태양에서, 세포에서 Vps34/ PI3K III 신호전달 경로를 간섭하거나, 또는 세포에서 Vps34/ PI3K III 신호전달 경로를 조절, 예방, 둔화, 역전 또는 억제하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 세포를 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 염, 및/또는 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 적어도 1종의 의약 조성물의 유효량과 접촉시키는 것을 포함하되, 상기 접촉은 시험관내(*in vitro*), 생체외(*ex vivo*), 또는 생체내(*in vivo*)에서 수행되는 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0048] 상세한 설명

[0049] [0021] 본 발명은 티아졸- 또는 디아티아졸-치환된 아릴 및 헤테로아릴 화합물, 이들을 함유하는 의약 조성물, 및 Vps34/ PI3K III 신호전달 경로의 조절과 관련된 장애 또는 질병의 치료를 비롯한, 이들의 이용 방법에 관한 것이다.

- [0050] [0022] 본 명세서의 개시 내용은 설명된 특정 구체예에 한정되는 것이 아니라, 다양할 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 또한 본 명세서에서 사용된 용어들은 특정 구체예를 설명하려는 목적으로 사용된 것으로 이해되어야 하며 구체예를 한정하려는 의도는 없다.
- [0051] [0023] 본 명세서와 첨부된 청구범위에서, 단수 형태의 "a", "an", 및 "the"는 문맥상 명백히 반대되지 않는 한 복수 형태를 포함한다. 또한 청구범위는 임의의 선택적 요소를 배제하도록 작성되었을 수 있다. 따라서, 이 진술은 청구항 요소의 설명과 관련하여 "단독", "만"과 같은 배타적 용어의 사용 또는 "부정적" 한정어의 사용에 대한 선행 근거로 이용되도록 의도된다.
- [0052] [0024] 본 명세서에서, "비롯한", "함유하는" 및 "포함하는" 등의 표현은 이들의 개방적, 비제한적 의미로 사용된다.
- [0053] [0025] 보다 간결한 설명을 위해, 본원에 제공된 정량적 표현 중 일부는 용어 "약"으로 한정되지 않는다. 용어 "약"이 명시적으로 사용되는지 여부에 관계없이, 본원에 제공된 모든 양은 실제 주어진 값을 의미하는 것으로 이해되며, 또한 이러한 주어진 값에 대한 실험 및/또는 측정 조건으로 인한 등가물 및 근사치를 비롯하여, 당업자가 합리적으로 추론가능한 선에서 이러한 주어진 값에 대한 근사값도 의미하는 것으로 이해된다. 수율이 백분율로 주어지는 경우, 이러한 수율은 특정 화학양론적 조건에서 얻을 수 있는 동일한 항목의 최대량과 관련하여 주어지는 항목의 질량을 의미한다. 백분율로 표시되는 농도는 달리 명시되지 않는 한 질량 비를 나타낸다.
- [0054] [0026] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에 사용된 모든 기술용어 및 과학용어들은 본 발명이 속한 기술분야의 통상의 기술자에게 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본원에 설명된 것과 유사 또는 균등한 임의의 방법 및 재료 역시도 본 발명을 실시 또는 시험하는데 이용될 수 있다. 본원에 언급된 모든 간행물들은 그 간행물이 인용된 것과 관계된 방법 및/또는 재료를 개시 및 설명하는 것으로 참조 병합된다.
- [0055] [0027] 달리 설명되지 않는 한, 본 발명의 구체예의 방법 및 기술은 당업계에 잘 알려진 통상적인 방법 및 본 명세서 전반에 걸쳐 인용 및 논의된 다양한 일반적 또는 보다 구체적인 참조문헌에 설명된 바와 같이 수행된다. [예컨대 참조: Loudon, Organic Chemistry, 4th Edition, New York: Oxford University Press, 2002, pp. 360-361, 1084-1085; Smith and March, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, 및 Structure, 5th Edition, Wiley-Interscience, 2001].
- [0056] [0028] 표제 화합물을 명명하기 위해 본 발명에서 사용된 명명법은 본원의 실시예에 설명되어 있다. 이러한 명명 방식은 시판되는 ChemBioDraw Ultra 소프트웨어 (버전 14.0)을 이용하여 일반적으로 유도되었다.
- [0057] [0029] 명확성을 위해 별도의 구체예의 맥락에서 설명된 본 발명의 특정 특징은 또한 단일 구체예에서 조합되어 제공될 수 있는 것으로 이해된다. 반대로, 간결한 기재를 위해 단일 구체예의 맥락에서 설명된 본 발명의 다양한 특징은 또한 개별적으로 또는 임의의 적절한 하위 조합으로 제공될 수도 있다. 변수로 표시되는 화학 그룹에 관한 구체예의 모든 조합은 본 발명에 구체적으로 포함되며, 마치 모든 개개의 조합이, 안정한 화합물(즉, 생물학적 활성에 대해 단리, 특징화 및 검사 가능한 화합물)을 포괄하는 한도 내에서, 개별적으로 그리고 명시적으로 개시된 것처럼 간주된다. 또한, 이러한 변수를 설명하는 구체예에 열거된 화학 그룹의 모든 하위조합 역시도 본 발명에 구체적으로 포함되며, 마치 그 화학 그룹의 이러한 모든 하위조합이 개별적으로 그리고 명시적으로 본원에 개시된 것으로 간주된다.
- [0058] 용어
- [0059] [0030] 다음 용어들은 달리 언급되지 않는 한 다음의 의미를 갖는다. 정의되지 않는 용어들은 기술분야에서 인식되는 의미를 갖는다.
- [0060] [0031] "알킬"이라는 용어는 지정된 갯수의 탄소 원자(즉, C₁-C₁₀은 1 내지 10개의 탄소 원자)를 갖는, 직쇄 또는 분지쇄의 1가의 포화 탄화수소기 또는 그의 조합을 가리킨다. 알킬기의 예로는 메틸 (Me), 에틸 (Et), n-프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 2차-부틸, 3차-부틸 (tBu), 펜틸, 이소펜틸, 3차-펜틸, 헥실, 이소헥실 등의 기, 및 기술분야의 상식과 본 명세서의 개시 내용에 비추어 전술한 임의의 예시와 균등한 것으로 여겨지는 것들을 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다. 일부 경우에서, 알킬기는 C₁₋₄알킬이다.
- [0061] [0032] 본 발명에서 "알케닐"이라 함은 적어도 1개의 올레핀 불포화 개소(즉, 식 C=C의 모이더티를 적어도 한 개 가짐) 지정된 갯수의 탄소 원자(즉, C₂-C₁₀은 2 내지 10개의 탄소 원자)를 갖는, 불포화된 직쇄 또는 분지쇄의 일가 탄화수소 사슬 또는 그의 조합을 가리킨다. 알케닐기는 "시스" 또는 "트랜스" 배열 또는 방법으로 "E"

또는 "Z" 배열을 가질 수 있다. 알케닐의 예로는 에테닐 (또는 비닐), 프로프-1-에닐, 프로프-2-에닐 (또는 알릴), 2-메틸프로프-1-에닐, 부트-1-에닐, 부트-2-에닐, 부트-3-에닐, 부타-1,3-디에닐, 2-메틸부타-1,3-디에닐, 그의 상동체 및 이성질체, 등을 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다.

[0062] [0033] 본 발명에서 "알킬닐"은 적어도 한 개의 아세틸렌계 불포화 개소(즉, 식 $C\equiv C$ 의 적어도 1개의 모이어티를 가짐)를 가지고 지정된 갯수의 탄소 원자(즉, C_2-C_{10} 은 2 내지 10개의 탄소 원자)를 갖는, 불포화된 직쇄 또는 분지쇄의 탄화수소 사슬 또는 그의 조합을 의미한다. 알킬닐의 예로는 에티닐 (또는 아세틸레닐), 프로-1-피닐, 프로-2-피닐 (또는 프로파르길), 부트-1-이닐, 부트-2-이닐, 부트-3-이닐, 그의 상동체 또는 이성질체 등을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0063] [0034] "할로 알킬"은 전술한 바와 같은 알킬기로서, 알킬기 상의 하나 이상의 수소 원자가 할로기에 의해 치환된 알킬기를 가리킨다. 이러한 기의 비제한적인 예로는, 플루오로에틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로에틸, 등의 플루오로알킬기를 들 수 있다.

[0064] [0035] "아릴" 또는 "Ar"은 단일 고리 (페닐기에 존재하는 것처럼) 또는 복수개의 축합 고리들을 갖는 고리 시스템 (이러한 방향족 고리 시스템의 예로는 나프틸, 안트라닐 및 인다닐을 들 수 있다)을 갖는 6 내지 18개의 환상 탄소 원자로 된 일가의 방향족 카르보시클릭기를 가리키되, 여기서 상기 축합된 고리들은 방향족이거나 방향족이 아닐 수 있으며, 단, 결합 지점은 방향족 고리의 원자를 통한다. 이 용어는, 예컨대, 페닐 및 나프틸을 포함한다.

[0065] [0036] "시클로알킬"은 융합형, 브리지형 및 스피로형 고리 시스템을 비롯한 단일 또는 복수개의 시클릭 고리를 갖는 3 내지 10개의 환상 탄소 원자로 된 시클릭 탄화수소기를 가리킨다. 적절한 시클로알킬기의 예로는, 아다만틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로옥틸 등을 들 수 있다. 이러한 시클로알킬기의 예로는, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로옥틸, 등과 같은 단일 고리 구조, 또는 아다만틸 등과 같은 복수의 고리 구조를 들 수 있다. 일부 경우에서, 시클로알킬은 모노시클릭 고리이다. 일부 경우에서, 시클로알킬은 3- 내지 6-원 고리이다.

[0066] [0037] "시클로알케닐"은 하나 또는 복수개의 시클릭 고리를 가지고 적어도 1개의 $>C=C<$ 고리 불포화 결합을 갖는, 3 내지 10개의 환상 탄소 원자를 갖는 비-방향족 시클릭 탄화수소기를 가리킨다. 일부 구체예에서, 시클로알케닐은 1 또는 2 개소의 $>C=C<$ 고리 불포화를 갖는다. 시클로알케닐기의 예로는 시클로프로페닐, 시클로부테닐, 시클로펜테닐, 시클로헥세닐 등을 들 수 있다.

[0067] [0038] "헤테로아릴"은 헤테로사이클 하나 당 5 내지 12개의 고리 원자를 갖는, 모노시클릭, 융합된 바이시클릭 또는 융합된 폴리시클릭 방향족 헤테로사이클(질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 최대 4개의 헤테로원자 및 탄소 원자로부터 선택된 고리 원자를 갖는 고리 구조)을 가리킨다. 이러한 헤테로아릴기는 고리 시스템 내에 방향족인 고리를 적어도 한 개 포함하되, 단 결합 지점은 방향족 고리의 원자를 통한다. 특정 구체예에서, 헤테로아릴기의 질소 및/또는 황 고리 원자(들)은 선택적으로 산화되어 N-옥사이드(N→O), 설피닐, 또는 설포닐 모이어티를 제공한다. 일부 경우에서, 헤테로아릴기는 5-, 6-, 8-, 9-, 또는 10-원 고리 시스템이다.

[0068] [0039] 헤테로아릴의 예로는, 피롤, 피란, 티오펜, 이미다졸, 피라졸, 티아졸, 옥사졸, 이속사졸, 이소티아졸, 트리아졸, 옥사디아졸, 티아디아졸, 테트라졸, 피리딘, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 인돌, 벤조피란, 벤조티오펜, 인다졸, 벤즈이미다졸, 벤조티아졸, 벤즈옥사졸, 인돌리진, 이소인돌, 퓨린, 이소퀴놀린, 퀴놀린, 프탈라진, 나프틸피리딘, 퀴놀살린, 퀴나졸린, 신놀린, 프테리딘, 카르바졸, 카르볼린, 페난트리딘, 아크리딘, 페난트롤린, 이소티아졸, 페나진, 페녹사진, 페노티아진, 프탈이미드, 등을 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다.

[0069] [0040] "헤테로시클로알킬"은 융합형, 브리지형 또는 스피로형 고리 시스템을 비롯하여 단일 고리 또는 복수의 축합된 고리를 갖고 1 내지 10개의 헤테로원자를 비롯하여, 3 내지 20개의 고리 원자를 갖는 포화되거나 부분적으로 불포화된 기를 가리킨다. 이들 고리 원자는 탄소, 질소, 황, 또는 산소로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 융합된 고리 시스템 중 하나 이상의 고리는 시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴일 수 있고, 단 결합 지점은 비-방향족 고리를 통한다. 특정 구체예에서, 헤테로시클릭기의 질소 및/또는 황 원자(들)은 선택적으로 산화되어 N-옥사이드, $-S(O)-$, 또는 $-SO_2-$ 모이어티를 제공한다. 헤테로시클로알킬의 예로는, 아제티딘, 옥세탄, 테트라히드로피란, 피롤리딘, 피페라진, 피페리딘, 모르폴린, 티오모르폴린, 1,1-디옥스티오모르폴리닐, 디히드로인돌, 인다졸, 퀴놀리진, 이미다졸리딘, 이미다졸린, 인돌린, 1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린, 티아졸리딘, 등을 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다. 일부 경우에서, 헤테로시클로알킬기는 4-, 5-, 또는 6-원 고리이다.

일부 경우에서, 헤테로시클로알킬은 융합된 페닐 고리를 포함한다.

- [0070] [0041] "할로" 또는 "할로젠"은 플루오로, 클로로, 브로모, 및 요오도를 가리킨다.
- [0071] [0042] 본 명세서에서, 용어 "치환된"은 표기된 기 또는 라디칼을 변형시키는데 사용될 경우, 표기된 기 또는 라디칼의 하나 이상의 수소 원자가 각각 상호 독립적으로, 하기 정의된 바와 같은 동일 또는 상이한 치환기에 의해 치환됨을 의미할 수도 있다. 치환기의 예로는 알콕시, 아실, 아실옥시, 카르보닐알콕시, 아실아미노, 아미노, 아미노아실, 아미노카르보닐아미노, 아미노카르보닐옥시, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 아릴옥시, 시아노, 아지도, 할로, 히드록실, 니트로, 카르복실, 티올, 티오알킬, 시클로알킬, 시클로알케닐, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 헤테로시클릴, 아르알킬, 아미노설포닐, 설포닐아미노, 설포닐, 옥소, 카르보닐알킬렌알콕시를 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다. "비치환" 또는 "치환되지 않은"이라는 용어는 표기된 기가 아무런 치환기를 갖지 않음을 의미한다. "선택적으로 치환된"이라는 용어는 표기된 기가 비치환되거나 또는 하나 이상의 치환기에 의해 치환됨을 의미한다. "치환된"이라는 용어는 구조적인 시스템을 설명하는데 사용되며, 치환은 상기 시스템 상에서 원자가가 허용하는(valency-allowed) 모든 위치에서 일어난다. 어떤 기 또는 모이어티가 두 개 이상의 치환기를 낼 경우, 상기 치환기들은 서로 동일 또는 상이한 것으로 이해된다. 일부 구체예에서, 치환된 기 또는 모이어티는 1 내지 5개의 치환기를 갖는다. 일부 구체예에서, 치환된 기 또는 모이어티는 하나의 치환기를 갖는다. 일부 구체예에서, 치환된 기 또는 모이어티는 두 개의 치환기를 갖는다. 일부 구체예에서, 치환된 기 또는 모이어티는 세 개의 치환기를 갖는다. 일부 구체예에서, 치환된 기 또는 모이어티는 네 개의 치환기를 갖는다. 일부 구체예에서, 치환된 기 또는 모이어티는 다섯 개의 치환기를 갖는다.
- [0072] [0043] 본원에 설명된 화학식은 어떤 것이든 그 구조식은 물론 특정한 변형체 또는 형태를 갖는 화합물을 나타내는 것으로 의도된다. 예를 들어, 본원에 개시된 화학식은 라세미 형태, 또는 하나 이상의 광학 이성질체, 부분입체 이성질체, 또는 기하 이성질체 또는 이의 혼합물을 포함하는 것으로 의도된다. 또한, 본원에 개시된 모든 화학식은 수화물, 용매화물 또는 그러한 화합물의 다형(polymorph) 또는 그의 혼합물을 칭하는 것이기도 하다.
- [0073] [0044] 본원에 개시된 모든 화학식은 또한 표지되지 않은 형태는 물론 그 화합물의 동위원소 표지된 형태도 포함한다. 동위원소 표지된 화합물은 하나 이상의 원자가 선택된 원자 질량 또는 질량 수를 갖는 원자에 의해 대체되는 것을 제외하고는 본원에 제공된 화학식으로 나타낸 구조를 갖는다. 본 발명의 화합물에 혼입될 수 있는 동위원소의 예로는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 불소, 염소 및 요오드의 동위원소, 예컨대 각각 ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F, ³⁶Cl, 및 ¹²⁵I를 들 수 있다. 동위원소로 표지된 이러한 화합물은 대사 연구(종기로는 ¹⁴C를 이용), 반응 키네틱 연구(예컨대 ²H 또는 ³H를 이용), 약물 또는 기질 조직 분포 분석, 또는 환자의 방사능 치료에 있어 검출 또는 조영 기술 [예컨대 양전자 방출 단층 촬영(PET) 또는 단일-광자 방출 컴퓨터 단층 촬영(SPECT)]에 유용하다. 특히, ¹⁸F 또는 ¹¹C 표지 화합물은 PET 또는 SPECT 연구에 특히 선호될 수 있다. PET 및 SPECT 연구는 예컨대 문헌 [Brooks, D.J., "Positron Emission Tomography and Single-Photon Emission Computed Tomography in Central Nervous System Drug Development," *NeuroRx* 2005, 2(2), 226-236] 및 이들 문헌에 인용된 참고문헌에 설명된 바와 같이 수행될 수 있다. 또한, 중수소(즉, ²H)와 같은 더 무거운 동위원소로 치환할 경우, 예컨대 증가된 생체내 반감기 또는 요구되는 투여 용량이 감소되는 것과 같은 더 큰 대사 안정성으로부터 얻어지는 어떤 치료적 이점이 얻어진다. 동위원소 표지된 본 발명의 화합물 및 그의 전구 약물은 일반적으로 하기 반응식 또는 실시예에 기재된 공정을 수행하거나 또는 동위원소로 표지되지 않은 시약을 쉽게 입수가 가능한 동위원소 표지된 시약으로 치환하는 하기 제조방법에 의해 제조할 수 있다.
- [0074] [0045] 치환기와 관련하여 "C_{i-j}"(j > i)라는 표현은, i와 j를 포함한 i 내지 j의 탄소 멤버들 각각 및 이들 모두에 대해 본 발명의 구체예가 독립적으로 구현됨을 의미한다. 예를 들어, C₁₋₃ 라는 용어는 하나의 탄소 멤버(C₁)를 갖는 구체예, 두 개의 탄소 멤버(C₂)를 갖는 구체예, 및 세 개의 탄소 멤버(C₃)를 갖는 구체예를 독립적으로 지칭한다.
- [0075] [0046] 본 발명에서 이치환기(disubstituent)라 함은 치환기가 두 개 이상 허용되는 경우 다양한 결합 가능성을 포함한다. 예를 들어, 이치환기 -A-B- (여기서, A≠B)라 함은, A는 첫 번째 치환 멤버에 결합하고 B는 두 번째 치환 멤버에 결합되어 있는 이치환기를 가리킬 뿐만 아니라, 또한 이 용어는 A는 두 번째 치환 멤버에 결합하고 B는 첫 번째 치환 멤버에 결합되어 있는 이치환기도 가리킨다.

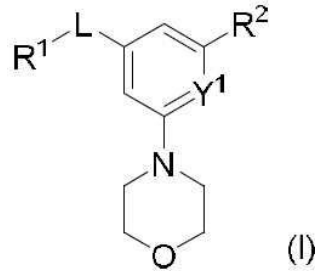
- [0076] [0047] 하나 이상의 치환기를 함유하는 본원에 개시된 임의의 기에 있어서, 그러한 기에는 물론 입체적으로 비실용적이거나 및/또는 합성적으로 실현 불가능한 임의의 치환 또는 치환 패턴이 포함되지 않는 것으로 이해된다. 또한, 대상 화합물은 이러한 화합물의 치환으로 인해 발생하는 모든 입체화학적 이성질체를 포함한다.
- [0077] [0048] 본 발명은 또한 화학식 (I)로 표시되는 화합물, 종기로는 전술한 화합물 및 본 명세서를 통해 예시된 특정 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 및 이러한 염을 포함하는 의약 조성물, 및 이러한 염을 이용하는 방법도 포함한다.
- [0078] [0049] "약학적으로 허용가능한 염"이라 함은 대상체에게 투여시 비독성이면서 생물학적으로 관용되거나 또는 달리 생물학적으로 안정한, 본 발명의 화합물의 유리 산 또는 유리 염기의 염을 의미하는 것으로 의도된다. 참조 [S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19]. 특정의 약학적으로 허용가능한 염은 과도한 독성, 자극 또는 알레르기 반응 없이 대상체의 조직과 접촉하는데 적합하고 약학적으로 효과적인 것들을 의미한다. 본 발명에 설명된 화합물은 충분히 산성인 기, 충분히 염기성인 기, 두 가지 유형 모두의 관능기 또는 각각의 유형을 두 개 이상 소지함으로써, 수 개의 무기 또는 유기 염기 및 무기 및 유기 산과 반응하여 약학적으로 허용가능한 염을 형성할 수 있다.
- [0079] [0050] 약학적으로 허용가능한 염의 예로는 설페이트, 파이로설페이트, 바이설페이트, 설페이트, 바이설페이트, 포스페이트, 모노수소-포스페이트, 이수소포스페이트, 메타포스페이트, 파이로포스페이트, 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 아세테이트, 프로피오네이트, 데카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포르메이트, 이소부티레이트, 카프로에이트, 헵타노에이트, 프로피올레이트, 옥살레이트, 말코네이트, 숙시네이트, 수베레이트, 세바세이트, 푸마레이트, 말리에이트, 부틴-1,4-디오에이트, 핵신-1,6-디오에이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로벤조에이트, 히드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 설포네이트, 메틸설포네이트, 프로필설포네이트, 베실레이트, 자일렌설포네이트, 나프탈렌-1-설포네이트, 나프탈렌-2-설포네이트, 페닐아세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트, 감마-히드록시부티레이트, 글리콜레이트, 타르트레이트 및 만델레이트를 들 수 있다. 그 밖의 적절한 약학적으로 허용가능한 염의 목록을 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th Edition, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985]에서 찾아볼 수 있다.
- [0080] [0051] 염기성 질소를 함유하는 화학식 (I)의 화합물, 약학적으로 허용가능한 염은 기술분야에 알려진 임의의 방법, 예를 들어, 유리 염기를 염산, 히드로브롬산, 황산, 설패산, 질산, 붕산, 인산, 등과 같은 무기산, 또는 아세트산, 페닐아세트산, 프로피온산, 스테아르산, 락트산, 아스코르브산, 말산, 히드록시말산, 티세티온산, 숙신산, 발레르산, 푸마르산, 말론산, 피루브산, 옥살산, 글리콜산, 살리실산, 올레산, 팔미트산, 라우르산, 피라노시딜산, 예컨대 글루루론산 또는 갈락투론산, 알파-히드록시산, 예컨대 만델산, 시트르산 또는 타르타르산, 아미노산, 예컨대 아스파르트산 또는 글루탐산, 방향족 산, 예컨대 벤조산, 2-아세톡시벤조산, 나프토산, 또는 신남산, 설패산, 예컨대 라우틸설패산, p-톨루엔설패산, 메탄설패산, 또는 에탄설패산과 같은 유기산, 또는 명세서에 예시된 산과 다른 산과의 상용가능한(compatible) 혼합물 및 통상의 기술자의 기술수준에 비추어 이들과 동등하거나 허용가능한 대체물로 간주되는 혼합물로 처리함으로써 제조될 수 있다.
- [0081] [0052] "용매화물"은 용매 분자와 용질의 분자 또는 이온과의 조합에 의해 형성된 복합체를 가리킨다. 용매는 유기 화합물, 무기 화합물, 또는 양자의 혼합물일 수 있다. 용매의 몇 가지 예로는, 메탄올, N,N-디메틸포름아미드, 테트라히드로퓨란, 디메틸설패사이드, 및 물을 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다. 용매가 물인 경우, 형성된 용매화물은 수화물이다.
- [0082] [0053] "입체이성질체" 및 "입체이성질체들"이라 함은 원자 연결성(atomic connectivity)는 동일하지만 공간에서의 원자 배치(atomic arrangement)는 상이한 화합물들을 가리킨다. 입체이성질체에는 시스-트랜스 이성질체, E 및 Z 이성질체, 광학 이성질체, 및 부분입체이성질체가 포함된다.
- [0083] [0054] "호변이성질체(Tautomer)"는 원자의 전자 결합 및/또는 양성자의 위치에서만 차이가 나는 분자들의 교번 형태, 예컨대 에놀-케토 및 이민-엔아민 호변이성질체, 또는, 피라졸, 이미다졸, 벤즈이미다졸, 트리아졸, 및 테트라졸처럼 -N=C(H)-NH- 고리 원자 배치를 함유하는 헤테로아릴기의 호변이성질체 형태를 가리킨다. 통상의 기술자라면 다른 호변이성질체 고리 원자 배치도 가능함을 인식할 것이다.
- [0084] [0055] "또는 그의 염 또는 용매화물 또는 입체이성질체"라는 용어는 본 발명의 화합물의 입체이성질체의 약학적으로 허용가능한 염의 용매화물 등과 같이, 염, 용매화물 및 입체이성질체의 모든 순열(permutations)을 포함

하도록 의도된다.

[0085] 화합물

[0056] 화합물 및 그의 염(예컨대 약학적으로 허용가능한 염)은 발명의 개요 및 첨부된 청구범위를 비롯하여, 명세서에 상술되어 있다. 또한 본 발명의 화합물의 염 및 용매화물을 비롯한, 본 발명의 모든 화합물의 용도 뿐만 아니라 이러한 화합물의 제조방법도 제공된다. 본 발명에서 설명되는 모든 화합물은 또한 약물로도 칭해진다.

[0057] 일 태양에서, 다음 화학식 (I)의 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염이 제공된다:



[0088] 식 중

[0090] R¹은 C₆-C₁₄ 아릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, C₃-C₆ 시클로알킬, 또는 4- 내지 10-원 헤테로시클로알킬이고, 여기서 R¹의 C₆-C₁₄ 아릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, C₃-C₆ 시클로알킬, 또는 4- 내지 10-원 헤테로시클로알킬은 각각 비치환되거나 또는 할로겐, -CN, -NO₂, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로 알킬, -OR^a, -SR^a, -S(O)₂R^a, -NR^bR^c, -C(O)R^a, -OC(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^bR^c, -OC(O)NR^bR^c, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)OR^b, 치환 또는 비치환된 C₃-C₆ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₆ 시클로알케닐, 치환 또는 비치환된 C₆-C₁₄ 아릴, 치환 또는 비치환된 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 및 치환 또는 비치환된 4- 내지 10-원 헤테로시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 치환되며;

[0091] L은 -S(O)₂-, -O-, -C(O)- 또는 -CH₂-;

[0092] Y¹은 CH 또는 N;

[0093] R²는 5-원 헤테로아릴 또는 5-원 헤테로시클로알킬이고, 여기서 R²의 5-원 헤테로아릴 및 5-원 헤테로시클로알킬은 각각 비치환되거나 또는 할로겐, -CN, -NO₂, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로 알킬, -OR^d, -SR^d, -S(O)₂R^d, -NR^eR^f, -C(O)R^d, -OC(O)R^d, -C(O)OR^d, -C(O)NR^eR^f, -OC(O)NR^eR^f, -NR^dC(O)R^e, -NR^dC(O)OR^e, 치환 또는 비치환된 C₃-C₆ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₆ 시클로알케닐, 치환 또는 비치환된 C₆-C₁₄ 아릴, 치환 또는 비치환된 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 및 치환 또는 비치환된 4- 내지 10-원 헤테로시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 치환되고; 및

[0094] R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, 및 R^f는 각각 독립적으로 H 또는 C₁₋₄ 알킬이며;

[0095] 여기서 L이 -S(O)₂-이고 Y¹이 N이면, R¹은 4,4-디플루오로-피페리딘1-일이 아니다.

[0058] 화학식 (I)의 일부 구체예에서, R¹은 C₆-C₁₄ 아릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, C₃-C₆ 시클로알킬, 또는 4- 내지 10-원 헤테로시클로알킬이며, 이들 각각은 할로겐, -CN, -NO₂, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환 또는

비치환된 C₂-C₆ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로 알킬, -OR^a, -SR^a, -S(O)₂R^a, -NR^bR^c, -C(O)R^a, -OC(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^bR^c, -OC(O)NR^bR^c, -NR^aC(O)R^b, 및 -NR^aC(O)OR^b로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 치환된다. 화학식 (I)의 일부 구체예에서, R¹은 C₆-C₁₄ 아릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, C₃-C₆ 시클로알킬, 또는 4- 내지 10-원 헤테로시클로알킬이며, 여기서 R¹의 C₆-C₁₄ 아릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, C₃-C₆ 시클로알킬, 또는 4- 내지 10-원 헤테로시클로알킬은 각각 비치환되거나 또는 할로젠, -CN, -NO₂, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로 알킬, -OR^a, -SR^a, -S(O)₂R^a, -NR^bR^c, -C(O)R^a, -OC(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^bR^c, -OC(O)NR^bR^c, -NR^aC(O)R^b, 및 -NR^aC(O)OR^b로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 치환된다. 화학식 (I)의 일부 구체예에서, R¹은 C₆-C₁₄ 아릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, C₃-C₆ 시클로알킬, 또는 4- 내지 10-원 헤테로시클로알킬이고, 여기서 R¹의 C₆-C₁₄ 아릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, C₃-C₆ 시클로알킬, 또는 4- 내지 10-원 헤테로시클로알킬은 각각 비치환되거나 또는 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로 알킬, 및 -NR^bR^c로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 치환된다. 화학식 (I)의 일부 구체예에서, R¹은 각각 치환되지 않은 C₆-C₁₄ 아릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, C₃-C₆ 시클로알킬, 또는 4- 내지 10-원 헤테로시클로알킬이다.

[0097] [0059] 화학식 (I)의 일부 구체예에서, R¹은 C₆ 또는 C₁₀ 아릴, 5- 내지 6-원 헤테로아릴, C₅-C₆ 시클로알킬, 또는 5- 내지 6-원 헤테로시클로알킬이며, 이들 각각은 할로젠, -CN, -NO₂, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로 알킬, -OR^a, -SR^a, -S(O)₂R^a, -NR^bR^c, -C(O)R^a, -OC(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^bR^c, -OC(O)NR^bR^c, -NR^aC(O)R^b, 및 -NR^aC(O)OR^b로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 치환된다. 화학식 (I)의 일부 구체예에서, R¹은 C₆ 또는 C₁₀ 아릴, 5- 내지 6-원 헤테로아릴, C₅-C₆ 시클로알킬, 또는 5- 내지 6-원 헤테로시클로알킬이며, 여기서 R¹의 C₆ 또는 C₁₀ 아릴, 5- 내지 6-원 헤테로아릴, C₅-C₆ 시클로알킬, 또는 5- 내지 6-원 헤테로시클로알킬은 각각 비치환되거나 또는 할로젠, -CN, -NO₂, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로 알킬, -OR^a, -SR^a, -S(O)₂R^a, -NR^bR^c, -C(O)R^a, -OC(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^bR^c, -OC(O)NR^bR^c, -NR^aC(O)R^b, 및 -NR^aC(O)OR^b로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 치환된다. 화학식 (I)의 일부 구체예에서, R¹은 C₆ 또는 C₁₀ 아릴, 5- 내지 6-원 헤테로아릴, C₅-C₆ 시클로알킬, 또는 5- 내지 6-원 헤테로시클로알킬이며, 여기서 R¹의 C₆ 또는 C₁₀ 아릴, 5- 내지 6-원 헤테로아릴, C₅-C₆ 시클로알킬, 또는 5- 내지 6-원 헤테로시클로알킬은 각각 비치환되거나 또는 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로 알킬, 및 -NR^bR^c로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 치환된다. 화학식 (I)의 일부 구체예에서, R¹은 각각 치환되지 않은 C₆ 또는 C₁₀ 아릴, 5- 내지 6-원 헤테로아릴, C₅-C₆ 시클로알킬, 또는 5- 내지 6-원 헤테로시클로알킬이다.

[0098] [0060] 화학식 (I)의 일부 구체예에서, R¹은 할로젠, -CN, -NO₂, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로 알킬, -OR^a, -SR^a, -S(O)₂R^a, -NR^bR^c, -C(O)R^a, -OC(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^bR^c, -OC(O)NR^bR^c, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)OR^b, 치환 또는 비치환된 C₃-C₆ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₆ 시클로알케닐, 치환 또는 비치환된 C₆-C₁₄ 아릴, 치환 또는 비치환된 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 및 치환 또는 비치환된 4- 내지 10-원 헤테로시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 하나

이상의 치환기에 의해 치환되거나 또는 치환되지 않은 C₆-C₁₄ 아틸이다. 일부 구체예에서, R¹은 할로젠, -CN, -NO₂, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로 알킬, -OR^a, -SR^a, -S(O)₂R^a, -NR^bR^c, -C(O)R^a, -OC(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^bR^c, -OC(O)NR^bR^c, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)OR^b, C₃-C₆ 시클로알킬, C₃-C₆ 시클로알케닐, C₆-C₁₄ 아틸, 5- 내지 10-원 헤테로아틸, 및 4- 내지 10-원 헤테로시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 치환된 페닐 또는 나프틸이다. 일부 구체예에서, R¹은 페닐이다. 일부 구체예에서, R¹은 나프틸이다.

[0099]

[0061] 일부 구체예에서, R¹은 할로젠, -CN, -NO₂, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로 알킬, -OR^a, -SR^a, -S(O)₂R^a, -NR^bR^c, -C(O)R^a, -OC(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^bR^c, -OC(O)NR^bR^c, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)OR^b, 치환 또는 비치환된 C₃-C₆ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₆ 시클로알케닐, 치환 또는 비치환된 C₆-C₁₄ 아틸, 치환 또는 비치환된 5- 내지 10-원 헤테로아틸, 및 치환 또는 비치환된 4- 내지 10-원 헤테로시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 치환되거나 또는 치환되지 않은 4- 내지 10-원 헤테로시클로알킬이다. 또 다른 구체예에서, R¹은 할로젠, -CN, -NO₂, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로 알킬, -OR^a, -SR^a, -S(O)₂R^a, -NR^bR^c, -C(O)R^a, -OC(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^bR^c, -OC(O)NR^bR^c, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)OR^b, C₃-C₆ 시클로알킬, C₃-C₆ 시클로알케닐, C₆-C₁₄ 아틸, 5- 내지 10-원 헤테로아틸, 및 4- 내지 10-원 헤테로시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 치환된 5- 내지 6-원 헤테로시클로알킬이다. 일부 구체예에서, R¹은 옥세타닐, 아제티디닐, 테트라히드로푸라닐, 피롤리디닐, 테트라히드로피라닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 1,1-디옥소티오모르폴리닐, 아제피닐, 또는 디아제피닐이며, 이들은 각각 비치환되거나 또는 할로젠, -CN, -NO₂, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로 알킬, -OR^a, -SR^a, -S(O)₂R^a, -NR^bR^c, -C(O)R^a, -OC(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^bR^c, -OC(O)NR^bR^c, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)OR^b, C₃-C₆ 시클로알킬, C₃-C₆ 시클로알케닐, C₆-C₁₄ 아틸, 5- 내지 10-원 헤테로아틸, 및 4- 내지 10-원 헤테로시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 치환된다. 일부 구체예에서, R¹은 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 또는 모르폴리닐이며, 이들 각각은 비치환되거나 또는 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로 알킬, 및 -NR^bR^c로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 치환되며, 여기서 R^b 및 R^c는 각각 독립적으로 H 또는 C₁₋₄ 알킬이다. 일부 구체예에서, R¹은 치환되지 않은 테트라히드로푸라닐이다. 일부 구체예에서, R¹은 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로 알킬, -NHC₁₋₄ 알킬, -N(C₁₋₄ 알킬)₂, 및 NH₂로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 치환된 테트라히드로푸라닐이다. 일부 구체예에서, R¹은 치환되지 않은 테트라히드로피라닐이다. 일부 구체예에서, R¹은 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로 알킬, -NHC₁₋₄ 알킬, -N(C₁₋₄ 알킬)₂, 및 NH₂로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 치환된 테트라히드로피라닐이다. 특정 구체예에서, R¹은 테트라히드로퓨란-3-일이다. 또 다른 구체예에서, R¹은 테트라히드로피란-4-일이다. 일부 구체예에서, R¹은 치환되지 않은 피페리딘이다. 일부 구체예에서, Y¹이 N이면, R¹은 치환되지 않은 피페리딘이다.

[0100]

[0062] 일부 구체예에서, L은 -S(O)₂-이다. 일부 구체예에서, L은 -O-2. 일부 구체예에서, L은 -C(O)-이다. 일부 구체예에서, L은 -CH₂-이다.

[0101]

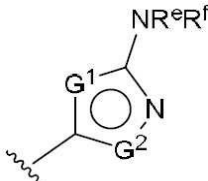
[0063] 일부 구체예에서, Y¹은 CH이다. 일부 구체예에서, Y¹은 N이다.

[0102] [0064] 화학식 (I)의 일부 구체예에서, R^2 는 할로젠, -CN, -NO₂, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로 알킬, -OR^d, -SR^d, -S(O)₂R^d, -NR^eR^f, -C(O)R^d, -OC(O)R^d, -C(O)OR^d, -C(O)NR^eR^f, -OC(O)NR^eR^f, -NR^dC(O)R^e, 및 -NR^dC(O)OR^e로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 각각 선택적으로 치환되는, 5-원 헤테로아릴 또는 5-원 헤테로시클로알킬이다. 일부 구체예에서, R^2 는 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로 알킬 및 NR^eR^f로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 각각 선택적으로 치환되는, 5-원 헤테로아릴 또는 5-원 헤테로시클로알킬이다.

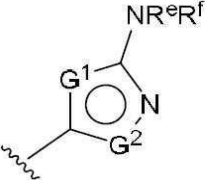
[0103] [0065] 화학식 (I)의 일부 구체예에서, R^2 는 5-원 헤테로아릴 고리로서; C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로 알킬 및 NR^eR^f로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 치환되며; 여기서 R^e 및 R^f는 독립적으로 H 또는 C₁₋₄ 알킬이다. 일부 구체예에서, R^2 는 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로 알킬, NHC₁₋₄알킬, N(C₁₋₄알킬)₂, 및 NH₂로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 치환된 5-원 헤테로아릴 고리이다. 일부 구체예에서, R^2 는 메틸, 에틸, 프로필, 이소-프로필, 부틸, 2차-부틸, 이소-부틸, 3차-부틸, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 클로로메틸, 디클로로메틸, 트리클로로메틸, 펜타플루오로에틸, 헵타플루오로프로필, 디플루오로클로로메틸, 디클로로플루오로메틸, 디플루오로에틸, 디플루오로프로필, 디클로로에틸, 디클로로프로필, NHCH₃, NH₂로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 치환된 5-원 헤테로아릴 고리이다. 또 다른 구체예에서, R^2 는 NR^eR^f에 의해 치환된 5-원 헤테로아릴 고리로서; R^e 및 R^f는 독립적으로 수소 또는 메틸이다. 또 다른 구체예에서, R^2 는 NH₂에 의해 치환된 5-원 헤테로아릴 고리이다. 일부 구체예에서, R^2 는 C₁₋₆ 할로 알킬에 의해 치환된 5-원 헤테로아릴 고리이다. 일부 구체예에서, R^2 는 트리플루오로메틸 또는 디플루오로에틸에 의해 치환된 5-원 헤테로아릴 고리이다. 일부 구체예에서, R^2 는 트리플루오로메틸에 의해 치환된 5-원 헤테로아릴 고리이다. 일부 구체예에서, R^2 는 C₁₋₆ 알킬에 의해 치환된 5-원 헤테로아릴 고리이다. 일부 구체예에서, R^2 는 C₁₋₆ 알킬 및 NR^eR^f에 의해 치환된 5-원 헤테로아릴 고리로서, 여기서 R^e 및 R^f는 양자 모두 H이다. 일부 구체예에서, R^2 는 C₁₋₆ 할로 알킬 및 NR^eR^f에 의해 치환된 5-원 헤테로아릴 고리로서; 여기서 R^e 및 R^f는 양자 모두 H이다. 일부 구체예에서, R^2 는 N, S, 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는, 5-원 헤테로아릴 고리이다. 일부 구체예에서, R^2 는 하나 또는 두개의 질소 고리 멤버를 포함하는 5-원 헤테로아릴 고리이다. 일부 구체예에서, R^2 는 황 원자를 포함하는 5-원 헤테로아릴 고리이다. 일부 구체예에서, R^2 는 1개의 질소 고리 멤버를 포함하는 5-원 헤테로아릴이다. 일부 구체예에서, R^2 는 피롤릴, 퓨라닐, 티오펜일, 이미다졸릴, 피라졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 테트라졸릴, 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 벤조퓨라닐, 벤조티오펜일, 벤즈이미다졸릴, 벤조티아졸릴, 또는 벤족사졸릴로부터 선택되며, 이들 각각은 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로 알킬 및 NR^eR^f로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 선택적으로 치환된다. 일부 구체예에서, R^2 는 티아졸 또는 티아디아졸이며, 이들 각각은 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로 알킬 및 NR^eR^f로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 선택적으로 치환된다. 일부 구체예에서, R^2 는 메틸, CF₃ 및 NH₂로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 치환된 티아졸릴 또는 티아디아졸릴이다. 일부 구체예에서, R^2 는 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로 알킬 및 NR^eR^f로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 치환된 티아졸릴이다. 일부 구체예에서, R^2 는 메틸, CF₃ 및 NH₂로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 치환된 1,3-티아졸이다. 일부 구체예에서, R^2 는 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로 알킬 및 NR^eR^f로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 치환된 티아디아졸릴이다. 일부 구체예에서, R^2 는 1,2,3-티아디

아졸, 1,2,4-티아디아졸, 1,2,5-티아디아졸, 또는 1,3,4-티아디아졸이며, 이들 각각은 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로 알킬 및 NR^eR^f로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 선택적으로 치환된다. 일부 구체예에서, R²는 메틸, CF₃ 및 NH₂로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 치환된 1,3,4-티아디아졸이다.

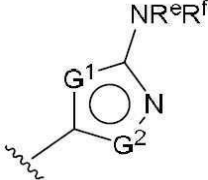
[0104]

[0066] 일부 구체예에서, R²는  이고, 여기서 G¹은 S 또는 N; G²는 CR³, S, 또는 N; R³는 H, C₁₋₆ 알킬 또는 C₁₋₆ 할로 알킬이며; R^e 및 R^f는 독립적으로 H 또는 C₁₋₄ 알킬이다. 일부 구체예에서, G¹은 S이다. 일부 구체예에서, G¹은 N이다. 일부 구체예에서, G²는 CR³이고, 여기서 R³는 C₁₋₆ 알킬 또는 C₁₋₆ 할로 알킬이다. 일부 구체예에서, G²는 CH이다. 또 다른 구체예에서, G²는 CR³이고, 여기서 R³는 C₁₋₆ 알킬이다. 또 다른 구체예에서, G²는 CR³이고, 여기서 R³는 C₁₋₆ 할로 알킬이다. 일부 구체예에서, G²는 S이다. 일부 구체예에서, G²는 N이다.

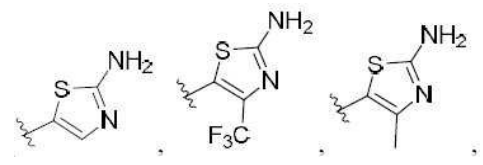
[0105]

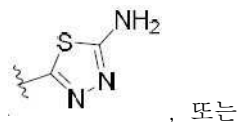
[0067] 일부 구체예에서, R²는  이고, 여기서 R^e 및 R^f 중 하나는 H이고 다른 하나는 C₁₋₄ 알킬이다. 일부 구체예에서, R^e 및 R^f는 양자 모두 C₁₋₄ 알킬이다. 일부 구체예에서, R^e 및 R^f는 양자 모두 H이다.

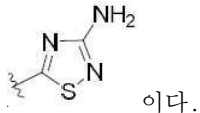
[0106]

[0068] 일부 구체예에서, R²는  이고, 여기서 G¹은 S, G²는 CR³, S, 또는 N이며; 여기서 R³는 H, C₁₋₆ 알킬 또는 C₁₋₆ 할로 알킬이고, R^a 및 R^b는 양자 모두 H이다. 일부 구체예에서, G¹은 N, G²는 CR³, S, 또는 N이고; 여기서 R³는 H, C₁₋₆ 알킬 또는 C₁₋₆ 할로 알킬이고, R^a 및 R^b는 양자 모두 H이다. 일부 구체예에서, R²는

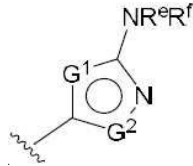


R^e 및 R^f는 독립적으로 H 또는 C₁₋₄ 알킬이다. 일부 구체예에서, R²는 



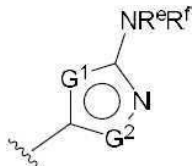


[0107]



[0108]

[0069] 일부 구체예에서, R^2 는 이고, 여기서 G^1 은 S 또는 N, G^2 는 CR^3 ; R^3 는 H, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 할로 알킬이고, 및 R^e 및 R^f 는 양자 모두 H이다. 일부 구체예에서, G^1 은 S 또는 N, G^2 은 S이고, R^e 및 R^f 는 각각 독립적으로 H 또는 C_{1-4} 알킬이다. 일부 구체예에서, G^1 은 S 또는 N, G^2 는 N이고, R^e 및 R^f 는 각각 독립적으로 H 또는 C_{1-4} 알킬이다.



[0109]

[0070] 일부 구체예에서, R^2 는 이고, 여기서 G^1 은 S 또는 N, G^2 는 CR^3 ; R^3 는 H이며, R^a 및 R^b 는 각각 독립적으로 H 또는 C_{1-4} 알킬이다. 일부 구체예에서, G^1 은 S 또는 N, G^2 는 CR^3 이고; 여기서 R^3 는 C_{1-6} 알킬이고, R^e 및 R^f 는 각각 독립적으로 H 또는 C_{1-4} 알킬이다. 일부 구체예에서, G^1 은 S 또는 N, G^2 는 CR^3 이고; 여기서 R^3 는 C_{1-6} 할로 알킬이며, R^e 및 R^f 는 각각 독립적으로 H 또는 C_{1-4} 알킬이다.

[0110]

[0071] 화학식 (I)의 일부 구체예에서, R^1 은 C_6-C_{14} 아릴이고 R^2 는 5-원 헤테로아릴이며, 여기서 R^1 은 비치환되거나 또는 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로 알킬, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(O)_2R^a$, $-NR^bR^c$, $-C(O)R^a$, $-OC(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^bR^c$, $-OC(O)NR^bR^c$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 시클로알케닐, 치환 또는 비치환된 C_6-C_{14} 아릴, 치환 또는 비치환된 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 및 치환 또는 비치환된 4- 내지 10-원 헤테로시클로알킬이고 R^2 는 비치환되거나 또는 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로 알킬, $-OR^d$, $-SR^d$, $-S(O)_2R^d$, $-NR^eR^f$, $-C(O)R^d$, $-OC(O)R^d$, $-C(O)OR^d$, $-C(O)NR^eR^f$, $-OC(O)NR^eR^f$, $-NR^dC(O)R^e$, $-NR^dC(O)OR^e$, 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 시클로알케닐, 치환 또는 비치환된 C_6-C_{14} 아릴, 치환 또는 비치환된 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 및 치환 또는 비치환된 4- 내지 10-원 헤테로시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환된다.

[0111]

[0072] 일부 구체예에서, R^1 은 5- 내지 10-원 헤테로아릴이고 R^2 는 5-원 헤테로아릴이며, 여기서 R^1 은 비치환되거나 또는 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로 알킬, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(O)_2R^a$, $-NR^bR^c$, $-C(O)R^a$, $-OC(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^bR^c$, $-OC(O)NR^bR^c$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 시클로알케닐, 치환 또는 비치환된 C_6-C_{14} 아릴, 치환 또는 비치환된 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 및 치환 또는 비치환된 4- 내지 10-원 헤테로시클로알킬이고 R^2 는 비치환되거나 또는 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로 알킬,

$-OR^d$, $-SR^d$, $-S(O)_2R^d$, $-NR^eR^f$, $-C(O)R^d$, $-OC(O)R^d$, $-C(O)OR^d$, $-C(O)NR^eR^f$, $-OC(O)NR^eR^f$, $-NR^dC(O)R^e$, $-NR^dC(O)OR^e$, 치환 또는 비치환된 C₃-C₆ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₆ 시클로알케닐, 치환 또는 비치환된 C₆-C₁₄ 아릴, 치환 또는 비치환된 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 및 치환 또는 비치환된 4- 내지 10-원 헤테로시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환된다.

[0112] [0073] 일부 구체예에서, R¹은 C₃-C₆ 시클로알킬이고 R²는 5-원 헤테로아릴이며, 여기서 R¹은 비치환되거나 할로젠, -CN, -NO₂, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로 알킬, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(O)_2R^a$, $-NR^bR^c$, $-C(O)R^a$, $-OC(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^bR^c$, $-OC(O)NR^bR^c$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, 치환 또는 비치환된 C₃-C₆ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₆ 시클로알케닐, 치환 또는 비치환된 C₆-C₁₄ 아릴, 치환 또는 비치환된 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 및 치환 또는 비치환된 4- 내지 10-원 헤테로시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되고, R²는 비치환되거나 또는 할로젠, -CN, -NO₂, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로 알킬, $-OR^d$, $-SR^d$, $-S(O)_2R^d$, $-NR^eR^f$, $-C(O)R^d$, $-OC(O)R^d$, $-C(O)OR^d$, $-C(O)NR^eR^f$, $-OC(O)NR^eR^f$, $-NR^dC(O)R^e$, $-NR^dC(O)OR^e$, 치환 또는 비치환된 C₃-C₆ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₆ 시클로알케닐, 치환 또는 비치환된 C₆-C₁₄ 아릴, 치환 또는 비치환된 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 및 치환 또는 비치환된 4- 내지 10-원 헤테로시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환된다.

[0113] [0074] 일부 구체예에서, R¹은 4- 내지 10-원 헤테로시클로알킬이고 R²는 5-원 헤테로아릴이며, 여기서 R¹은 비치환되거나 또는 할로젠, -CN, -NO₂, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로 알킬, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(O)_2R^a$, $-NR^bR^c$, $-C(O)R^a$, $-OC(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^bR^c$, $-OC(O)NR^bR^c$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, 치환 또는 비치환된 C₃-C₆ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₆ 시클로알케닐, 치환 또는 비치환된 C₆-C₁₄ 아릴, 치환 또는 비치환된 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 및 치환 또는 비치환된 4- 내지 10-원 헤테로시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되고 R²는 비치환되거나 또는 할로젠, -CN, -NO₂, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로 알킬, $-OR^d$, $-SR^d$, $-S(O)_2R^d$, $-NR^eR^f$, $-C(O)R^d$, $-OC(O)R^d$, $-C(O)OR^d$, $-C(O)NR^eR^f$, $-OC(O)NR^eR^f$, $-NR^dC(O)R^e$, $-NR^dC(O)OR^e$, 치환 또는 비치환된 C₃-C₆ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₆ 시클로알케닐, 치환 또는 비치환된 C₆-C₁₄ 아릴, 치환 또는 비치환된 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 및 치환 또는 비치환된 4- 내지 10-원 헤테로시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환된다.

[0114] [0075] 화학식 (I)의 일부 구체예에서, R¹은 C₆-C₁₄ 아릴이고 R²는 5-원 헤테로시클로알킬이며, 여기서 R¹은 비치환되거나 또는 할로젠, -CN, -NO₂, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로 알킬, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(O)_2R^a$, $-NR^bR^c$, $-C(O)R^a$, $-OC(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^bR^c$, $-OC(O)NR^bR^c$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, 치환 또는 비치환된 C₃-C₆ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₆ 시클로알케닐, 치환 또는 비치환된 C₆-C₁₄ 아릴, 치환 또는 비치환된 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 및 치환 또는 비치환된 4- 내지 10-원 헤테로시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되고, R²는 비치환되거나 또는 할로젠, -CN, -NO₂, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로 알킬, $-OR^d$, $-SR^d$, $-S(O)_2R^d$, $-NR^eR^f$, $-C(O)R^d$,

$-OC(O)R^d$, $-C(O)OR^d$, $-C(O)NR^eR^f$, $-OC(O)NR^eR^f$, $-NR^dC(O)R^e$, $-NR^dC(O)OR^e$, 치환 또는 비치환된 C₃-C₆ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₆ 시클로알케닐, 치환 또는 비치환된 C₆-C₁₄ 아릴, 치환 또는 비치환된 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 및 치환 또는 비치환된 4- 내지 10-원 헤테로시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환된다.

[0115] [0076] 일부 구체예에서, R¹은 5- 내지 10-원 헤테로아릴이고 R²는 5-원 헤테로시클로알킬이며, 여기서 R¹은 비치환되거나 또는 할로젠, -CN, -NO₂, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로 알킬, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(O)_2R^a$, $-NR^bR^c$, $-C(O)R^a$, $-OC(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^bR^c$, $-OC(O)NR^bR^c$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, 치환 또는 비치환된 C₃-C₆ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₆ 시클로알케닐, 치환 또는 비치환된 C₆-C₁₄ 아릴, 치환 또는 비치환된 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 및 치환 또는 비치환된 4- 내지 10-원 헤테로시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되고, R²는 비치환되거나 또는 할로젠, -CN, -NO₂, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로 알킬, $-OR^d$, $-SR^d$, $-S(O)_2R^d$, $-NR^eR^f$, $-C(O)R^d$, $-OC(O)R^d$, $-C(O)OR^d$, $-C(O)NR^eR^f$, $-OC(O)NR^eR^f$, $-NR^dC(O)R^e$, $-NR^dC(O)OR^e$, 치환 또는 비치환된 C₃-C₆ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₆ 시클로알케닐, 치환 또는 비치환된 C₆-C₁₄ 아릴, 치환 또는 비치환된 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 및 치환 또는 비치환된 4- 내지 10-원 헤테로시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환된다.

[0116] [0077] 일부 구체예에서, R¹은 C₃-C₆ 시클로알킬이고 R²는 5-원 헤테로시클로알킬이며, 여기서 R¹은 비치환되거나 또는 할로젠, -CN, -NO₂, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로 알킬, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(O)_2R^a$, $-NR^bR^c$, $-C(O)R^a$, $-OC(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^bR^c$, $-OC(O)NR^bR^c$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, 치환 또는 비치환된 C₃-C₆ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₆ 시클로알케닐, 치환 또는 비치환된 C₆-C₁₄ 아릴, 치환 또는 비치환된 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 및 치환 또는 비치환된 4- 내지 10-원 헤테로시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되고, R²는 비치환되거나 또는 할로젠, -CN, -NO₂, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로 알킬, $-OR^d$, $-SR^d$, $-S(O)_2R^d$, $-NR^eR^f$, $-C(O)R^d$, $-OC(O)R^d$, $-C(O)OR^d$, $-C(O)NR^eR^f$, $-OC(O)NR^eR^f$, $-NR^dC(O)R^e$, $-NR^dC(O)OR^e$, 치환 또는 비치환된 C₃-C₆ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₆ 시클로알케닐, 치환 또는 비치환된 C₆-C₁₄ 아릴, 치환 또는 비치환된 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 및 치환 또는 비치환된 4- 내지 10-원 헤테로시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환된다.

[0117] [0078] 일부 구체예에서, R¹은 4- 내지 10-원 헤테로시클로알킬이고 R²는 5-원 헤테로시클로알킬이며, 여기서 R¹은 비치환되거나 또는 할로젠, -CN, -NO₂, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로 알킬, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(O)_2R^a$, $-NR^bR^c$, $-C(O)R^a$, $-OC(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^bR^c$, $-OC(O)NR^bR^c$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, 치환 또는 비치환된 C₃-C₆ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₆ 시클로알케닐, 치환 또는 비치환된 C₆-C₁₄ 아릴, 치환 또는 비치환된 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 및 치환 또는 비치환된 4- 내지 10-원 헤테로시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되고, R²는 비치환되거나 또는 할로젠, -CN, -NO₂, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로 알킬, $-OR^d$, $-SR^d$, $-S(O)_2R^d$, $-NR^eR^f$, $-C(O)R^d$,

$-OC(O)R^d$, $-C(O)OR^d$, $-C(O)NR^eR^f$, $-OC(O)NR^eR^f$, $-NR^dC(O)R^e$, $-NR^dC(O)OR^e$, 치환 또는 비치환된 C₃-C₆ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₆ 시클로알케닐, 치환 또는 비치환된 C₆-C₁₄ 아릴, 치환 또는 비치환된 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 및 치환 또는 비치환된 4- 내지 10-원 헤테로시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환된다.

[0118] [0079] 일부 구체예에서, R¹은 C₆-C₁₄ 아릴, L은 $-S(O)_2-$, Y¹은 CH이고, R²는 5-원 헤테로아릴 고리이며; C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로 알킬 및 NR^aR^b; 여기서 R^a 및 R^b는 독립적으로 H 또는 C₁₋₄ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환된다. 일부 구체예에서, R¹은 C₆-C₁₄ 아릴, L은 -O-, Y¹은 CH이고, R²는 5-원 헤테로아릴 고리이며; C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로 알킬 및 NR^aR^b로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되고; 여기서 R^a 및 R^b는 독립적으로 H 또는 C₁₋₄ 알킬이다. 일부 구체예에서, R¹은 C₆-C₁₄ 아릴, L은 $-C(O)-$, Y¹은 CH이고, R²는 5-원 헤테로아릴 고리이며; C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로 알킬 및 NR^aR^b로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되고; 여기서 R^a 및 R^b는 독립적으로 H 또는 C₁₋₄ 알킬이다. 일부 구체예에서, R¹은 C₆-C₁₄ 아릴, L은 $-CH_2-$, Y¹은 CH이고, R²는 5-원 헤테로아릴 고리이며; C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로 알킬 및 NR^aR^b로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되고; 여기서 R^a 및 R^b는 독립적으로 H 또는 C₁₋₄ 알킬이다.

[0119] [0080] 일부 구체예에서, R¹은 페닐 또는 나프틸, L은 $-S(O)_2-$, Y¹은 CH이고, R²는 티아졸릴 또는 티아디아졸릴이며; C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로 알킬 및 NR^aR^b로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되고; 여기서 R^a 및 R^b는 독립적으로 H 또는 C₁₋₄ 알킬이다. 일부 구체예에서, R¹은 페닐 또는 나프틸, L은 -O-, Y¹은 CH, R²는 티아졸릴 또는 티아디아졸릴이고; C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로 알킬 및 NR^aR^b로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되며; 여기서 R^a 및 R^b는 독립적으로 H 또는 C₁₋₄ 알킬이다. 일부 구체예에서, R¹은 페닐 또는 나프틸, L은 $-C(O)-$, Y¹은 CH이고, R²는 티아졸릴 또는 티아디아졸릴이며; C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로 알킬 및 NR^aR^b로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되고; 여기서 R^a 및 R^b는 독립적으로 H 또는 C₁₋₄ 알킬이다. 일부 구체예에서, R¹은 페닐 또는 나프틸, L은 $-CH_2-$, Y¹은 CH이고, R²는 티아졸릴 또는 티아디아졸릴이며; C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로 알킬 및 NR^aR^b로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되고; 여기서 R^a 및 R^b는 독립적으로 H 또는 C₁₋₄ 알킬이다.

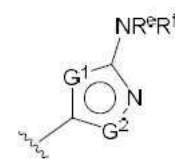
[0120] [0081] 일부 구체예에서, R¹은 C₆-C₁₄ 아릴, L은 $-S(O)_2-$, Y¹은 N이고, R²는 5-원 헤테로아릴 고리이며; C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로 알킬 및 NR^aR^b로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되고; 여기서 R^a 및 R^b는 독립적으로 H 또는 C₁₋₄ 알킬이다. 일부 구체예에서, R¹은 C₆-C₁₄ 아릴, L은 -O-, Y¹은 N이고, R²는 5-원 헤테로아릴 고리이며; C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로 알킬 및 NR^aR^b로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되고; 여기서 R^a 및 R^b는 독립적으로 H 또는 C₁₋₄ 알킬이다. 일부 구체예에서, R¹은 C₆-C₁₄ 아릴, L은 $-C(O)-$, Y¹은 N이고, R²는 5-원 헤테로아릴 고리이며; C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로 알킬 및 NR^aR^b로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되고; 여기서 R^a 및 R^b는 독립적으로 H 또는 C₁₋₄ 알킬이다. 일부 구체예에서, R¹은 C₆-C₁₄ 아릴, L은 $-CH_2-$, Y¹은 N이고, R²는 5-원 헤테로아릴 고리이며; C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로 알킬 및 NR^aR^b로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되고; 여기서 R^a 및 R^b는 독립적으로 H 또는 C₁₋₄ 알킬이다.

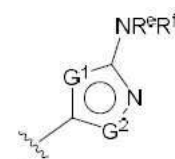
- [0121] [0082] 일부 구체예에서, R^1 은 페닐 또는 나프틸, L 은 $-S(O)_2-$, Y^1 은 N이고, R^2 는 티아졸릴 또는 티아디아졸릴이며; C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로 알킬 및 NR^aR^b 로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되고; 여기서 R^a 및 R^b 는 독립적으로 H 또는 C_{1-4} 알킬이다. 일부 구체예에서, R^1 은 페닐 또는 나프틸, L 은 $-O-$, Y^1 은 N, R^2 는 티아졸릴 또는 티아디아졸릴이고; C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로 알킬 및 NR^aR^b 로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되며; 여기서 R^a 및 R^b 는 독립적으로 H 또는 C_{1-4} 알킬이다. 일부 구체예에서, R^1 은 페닐 또는 나프틸, L 은 $-C(O)-$, Y^1 은 N이고, R^2 는 티아졸릴 또는 티아디아졸릴이며; C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로 알킬 및 NR^aR^b 로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되고; 여기서 R^a 및 R^b 는 독립적으로 H 또는 C_{1-4} 알킬이다. 일부 구체예에서, R^1 은 페닐 또는 나프틸, L 은 $-CH_2-$, Y^1 은 N이고, R^2 는 티아졸릴 또는 티아디아졸릴이고; C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로 알킬 및 NR^aR^b 로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되며; 여기서 R^a 및 R^b 는 독립적으로 H 또는 C_{1-4} 알킬이다.
- [0122] [0083] 일부 구체예에서, R^1 은 5- 또는 6-원 헤테로시클로알킬, L 은 $-S(O)_2-$, Y^1 는 CH이고, R^2 는 5-원 헤테로아릴 고리이며; C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로 알킬 및 NR^aR^b 로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되고; 여기서 R^a 및 R^b 는 독립적으로 H 또는 C_{1-4} 알킬이다. 일부 구체예에서, R^1 은 5- 또는 6-원 헤테로시클로알킬 L 은 $-O-$, Y^1 는 CH이고, R^2 는 5-원 헤테로아릴 고리이며; C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로 알킬 및 NR^aR^b 로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되고; 여기서 R^a 및 R^b 는 독립적으로 H 또는 C_{1-4} 알킬이다. 일부 구체예에서, R^1 은 5- 또는 6-원 헤테로시클로알킬 L 은 $-C(O)-$, Y^1 는 CH이고, R^2 는 5-원 헤테로아릴 고리이며; C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로 알킬 및 NR^aR^b 로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되고; 여기서 R^a 및 R^b 는 독립적으로 H 또는 C_{1-4} 알킬이다. 일부 구체예에서, R^1 은 5- 또는 6-원 헤테로시클로알킬 L 은 $-CH_2-$, Y^1 는 CH이고, R^2 는 5-원 헤테로아릴 고리이며; C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로 알킬 및 NR^aR^b 로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되고; 여기서 R^a 및 R^b 는 독립적으로 H 또는 C_{1-4} 알킬이다.
- [0123] [0084] 일부 구체예에서, R^1 은 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 또는 모르폴리닐, L 은 $-S(O)_2-$, Y^1 은 CH이고, R^2 는 티아졸릴 또는 티아디아졸릴이고; C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로 알킬 및 NR^aR^b 로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되며; 여기서 R^a 및 R^b 는 독립적으로 H 또는 C_{1-4} 알킬이다. 일부 구체예에서, R^1 은 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 또는 모르폴리닐, L 은 $-O-$, Y^1 은 CH, R^2 는 티아졸릴 또는 티아디아졸릴이고; C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로 알킬 및 NR^aR^b 로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되며; 여기서 R^a 및 R^b 는 독립적으로 H 또는 C_{1-4} 알킬이다. 일부 구체예에서, R^1 은 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 또는 모르폴리닐, L 은 $-C(O)-$, Y^1 은 CH, R^2 는 티아졸릴 또는 티아디아졸릴이고; C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로 알킬 및 NR^aR^b 로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되며; 여기서 R^a 및 R^b 는 독립적으로 H 또는 C_{1-4} 알킬이다. 일부 구체예에서, R^1 은 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 또는 모르폴리닐, L 은 $-CH_2-$, Y^1 은 CH, R^2 는 티아졸릴 또는 티아디아졸릴이고; C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로 알킬 및 NR^aR^b 로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되며; 여기서 R^a 및 R^b 는 독립적으로 H 또는 C_{1-4} 알킬이다.

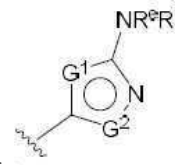
- [0124] [0085] 일부 구체예에서, R^1 은 5- 또는 6-원 헤테로시클로알킬, L은 $-S(O)_2-$, Y^1 은 N이고, R^2 는 5-원 헤테로아릴 고리이며; C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로 알킬 및 NR^aR^b 로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되고; 여기서 R^a 및 R^b 는 독립적으로 H 또는 C_{1-4} 알킬이다. 일부 구체예에서, R^1 은 5- 또는 6-원 헤테로시클로알킬 L은 $-O-$, Y^1 은 N이고, R^2 는 5-원 헤테로아릴 고리이며; C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로 알킬 및 NR^aR^b 로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되고; 여기서 R^a 및 R^b 는 독립적으로 H 또는 C_{1-4} 알킬이다. 일부 구체예에서, R^1 은 5- 또는 6-원 헤테로시클로알킬 L은 $-C(O)-$, Y^1 은 N이고, R^2 는 5-원 헤테로아릴 고리이며; C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로 알킬 및 NR^aR^b 로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되고; 여기서 R^a 및 R^b 는 독립적으로 H 또는 C_{1-4} 알킬이다. 일부 구체예에서, R^1 은 5- 또는 6-원 헤테로시클로알킬 L은 $-CH_2-$, Y^1 은 N이고, R^2 는 5-원 헤테로아릴 고리이며; C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로 알킬 및 NR^aR^b 로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되고; 여기서 R^a 및 R^b 는 독립적으로 H 또는 C_{1-4} 알킬이다.
- [0125] [0086] 일부 구체예에서, R^1 은 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 또는 모르폴리닐, L은 $-S(O)_2-$, Y^1 은 N이고, R^2 는 티아졸릴 또는 티아디아졸릴이며; C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로 알킬 및 NR^aR^b 로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되고; 여기서 R^a 및 R^b 는 독립적으로 H 또는 C_{1-4} 알킬이다. 일부 구체예에서, R^1 은 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 또는 모르폴리닐, L은 $-O-$, Y^1 은 N, R^2 는 티아졸릴 또는 티아디아졸릴이고; C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로 알킬 및 NR^aR^b 로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되며; 여기서 R^a 및 R^b 는 독립적으로 H 또는 C_{1-4} 알킬이다. 일부 구체예에서, R^1 은 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 또는 모르폴리닐이고, L은 $-C(O)-$, Y^1 은 N, R^2 는 티아졸릴 또는 티아디아졸릴이고; C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로 알킬 및 NR^aR^b 로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되며; 여기서 R^a 및 R^b 는 독립적으로 H 또는 C_{1-4} 알킬이다. 일부 구체예에서, R^1 은 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 또는 모르폴리닐, L은 $-CH_2-$, Y^1 은 N, R^2 는 티아졸릴 또는 티아디아졸릴이고; C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로 알킬 및 NR^aR^b 로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되며 여기서 R^a 및 R^b 는 독립적으로 H 또는 C_{1-4} 알킬이다.
- [0126] [0087] 일부 구체예에서, R^1 은 테트라히드로푸라닐, L은 $-S(O)_2-$, Y^1 은 CH이고, R^2 는 5-원 헤테로아릴 고리이며; C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로 알킬 및 NR^aR^b 로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되고; 여기서 R^a 및 R^b 는 독립적으로 H 또는 C_{1-4} 알킬이다. 일부 구체예에서, R^1 은 테트라히드로푸라닐, L은 $-O-$, Y^1 은 CH이고, R^2 는 5-원 헤테로아릴 고리이며; C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로 알킬 및 NR^aR^b 로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되고; 여기서 R^a 및 R^b 는 독립적으로 H 또는 C_{1-4} 알킬이다. 일부 구체예에서, R^1 은 테트라히드로푸라닐, L은 $-C(O)-$, Y^1 은 CH이고, R^2 는 5-원 헤테로아릴 고리이며; C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로 알킬 및 NR^aR^b 로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되고; 여기서 R^a 및 R^b 는 독립적으로 H 또는 C_{1-4} 알킬이다. 일부 구체예에서, R^1 은 테트라히드로푸라닐, L은 $-CH_2-$, Y^1 은 CH이고, R^2 는 5-원 헤테로아릴 고리이며; C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로 알킬 및 NR^aR^b 로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되고; 여기서 R^a 및 R^b 는 독립적으로 H 또는 C_{1-4} 알킬이다. 일부 구체예에서, R^1

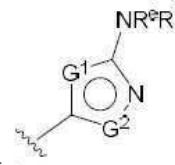
은 테트라히드로피라닐, L은 $-S(O)_2-$, Y^1 은 N이고, R^2 는 5-원 헤테로아릴 고리이며; C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로 알킬 및 NR^aR^b 로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되고; 여기서 R^a 및 R^b 는 독립적으로 H 또는 C_{1-4} 알킬이다. 일부 구체예에서, R^1 은 테트라히드로피라닐, L은 $-O-$, Y^1 은 N, R^2 는 5-원 헤테로아릴 고리이며; C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로 알킬 및 NR^aR^b 로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되고; 여기서 R^a 및 R^b 는 독립적으로 H 또는 C_{1-4} 알킬이다. 일부 구체예에서, R^1 은 테트라히드로피라닐, L은 $-C(O)-$, Y^1 은 N, R^2 는 5-원 헤테로아릴 고리이며; C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로 알킬 및 NR^aR^b 로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되고; 여기서 R^a 및 R^b 는 독립적으로 H 또는 C_{1-4} 알킬이다. 일부 구체예에서, R^1 은 테트라히드로피라닐, L은 $-CH_2-$, Y^1 은 N, R^2 는 5-원 헤테로아릴 고리이며; C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로 알킬 및 NR^aR^b 로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되고; 여기서 R^a 및 R^b 는 독립적으로 H 또는 C_{1-4} 알킬이다.

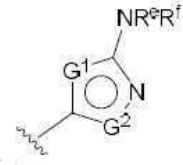
[0127] [0088] 일부 구체예에서, R^1 은 테트라히드로피라닐, L은 $-S(O)_2-$, Y^1 은 CH이고, R^2 는 5-원 헤테로아릴 고리이며; C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로 알킬 및 NR^aR^b 로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되고; 여기서 R^a 및 R^b 는 독립적으로 H 또는 C_{1-4} 알킬이다. 일부 구체예에서, R^1 은 테트라히드로피라닐, L은 $-O-$, Y^1 은 CH이고, R^2 는 5-원 헤테로아릴 고리이며; C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로 알킬 및 NR^aR^b 로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되고; 여기서 R^a 및 R^b 는 독립적으로 H 또는 C_{1-4} 알킬이다. 일부 구체예에서, R^1 은 테트라히드로피라닐, L은 $-C(O)-$, Y^1 은 CH이고, R^2 는 5-원 헤테로아릴 고리이며; C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로 알킬 및 NR^aR^b 로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되고; 여기서 R^a 및 R^b 는 독립적으로 H 또는 C_{1-4} 알킬이다. 일부 구체예에서, R^1 은 테트라히드로피라닐, L은 $-CH_2-$, Y^1 은 CH이고, R^2 는 5-원 헤테로아릴 고리이며; C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로 알킬 및 NR^aR^b 로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되고; 여기서 R^a 및 R^b 는 독립적으로 H 또는 C_{1-4} 알킬이다. 일부 구체예에서, R^1 은 테트라히드로피라닐, L은 $-S(O)_2-$, Y^1 은 N이고, R^2 는 5-원 헤테로아릴 고리이며; C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로 알킬 및 NR^aR^b 로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되고; 여기서 R^a 및 R^b 는 독립적으로 H 또는 C_{1-4} 알킬이다. 일부 구체예에서, R^1 은 테트라히드로피라닐, L은 $-O-$, Y^1 은 N, R^2 는 5-원 헤테로아릴 고리이며; C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로 알킬 및 NR^aR^b 로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되고; 여기서 R^a 및 R^b 는 독립적으로 H 또는 C_{1-4} 알킬이다. 일부 구체예에서, R^1 은 테트라히드로피라닐, L은 $-C(O)-$, Y^1 은 N, R^2 는 5-원 헤테로아릴 고리이며; C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로 알킬 및 NR^aR^b 로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되고; 여기서 R^a 및 R^b 는 독립적으로 H 또는 C_{1-4} 알킬이다. 일부 구체예에서, R^1 은 테트라히드로피라닐, L은 $-CH_2-$, Y^1 은 N, R^2 는 5-원 헤테로아릴 고리이며; C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로 알킬 및 NR^aR^b 로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되고; 여기서 R^a 및 R^b 는 독립적으로 H 또는 C_{1-4} 알킬이다.

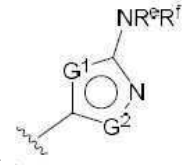


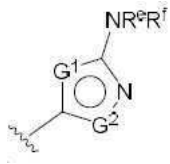
[0128] [0089] 일부 구체예에서, R^1 은 페닐 또는 나프틸, L은 $-S(O)_2-$, Y^1 은 CH이고, R^2 는  이며, 여기서 G^1 은 S 또는 N, G^2 는 CR³, S, 또는 N, R^3 는 H, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 할로 알킬이고 R^a 및 R^b 는 독립적으로 H 또는

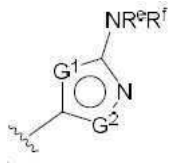


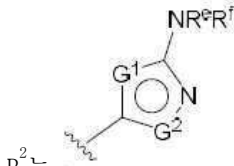
C₁₋₄ 알킬이다. 일부 구체예에서, R¹은 페닐 또는 나프틸, L은 -O-, Y¹은 CH이고, R²는 이며, 여기서 G¹은 S 또는 N, G²는 CR³, S, 또는 N, R³는 H, C₁₋₆ 알킬 또는 C₁₋₆ 할로 알킬이고 R^a 및 R^b는 독립적으로 H 또는

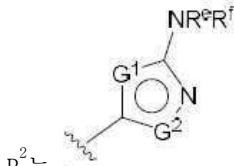


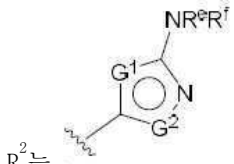
C₁₋₄ 알킬이다. 일부 구체예에서, R¹은 페닐 또는 나프틸, L은 -C(O)-, Y¹은 CH이고, R²는 이며, 여기서 G¹은 S 또는 N, G²는 CR³, S, 또는 N, R³는 H, C₁₋₆ 알킬 또는 C₁₋₆ 할로 알킬이고 R^a 및 R^b는 독립적으로 H 또는 C₁₋₄ 알킬이다. 일부 구체예에서, R¹은 페닐 또는 나프틸, L은 -CH₂-, Y¹은 CH이고, R²는

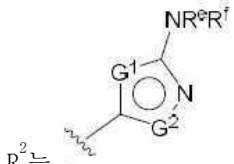


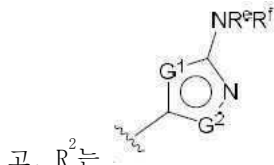
이며, 여기서 G¹은 S 또는 N, G²는 CR³, S, 또는 N, R³는 H, C₁₋₆ 알킬 또는 C₁₋₆ 할로 알킬이고 R^a 및 R^b는 독립적으로 H 또는 C₁₋₄ 알킬이다. 일부 구체예에서, R¹은 페닐 또는 나프틸, L은 -S(O)₂-, Y¹은 N이고,

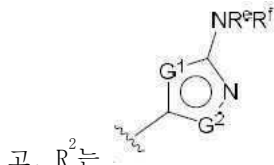


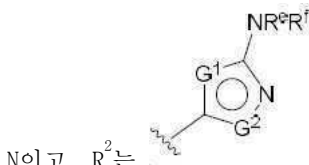
R²는 이며, 여기서 G¹은 S 또는 N, G²는 CR³, S, 또는 N, R³는 H, C₁₋₆ 알킬 또는 C₁₋₆ 할로 알킬이고 R^a 및 R^b는 독립적으로 H 또는 C₁₋₄ 알킬이다. 일부 구체예에서, R¹은 페닐 또는 나프틸, L은 -O-, Y¹은 N이고,

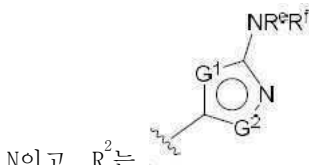


R²는 이며, 여기서 G¹은 S 또는 N, G²는 CR³, S, 또는 N, R³는 H, C₁₋₆ 알킬 또는 C₁₋₆ 할로 알킬이고 R^a 및 R^b는 독립적으로 H 또는 C₁₋₄ 알킬이다. 일부 구체예에서, R¹은 페닐 또는 나프틸, L은 -C(O)-, Y¹은 N이

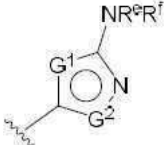


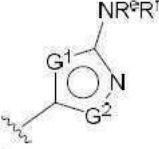
고, R²는 이며, 여기서 G¹은 S 또는 N, G²는 CR³, S, 또는 N, R³는 H, C₁₋₆ 알킬 또는 C₁₋₆ 할로 알킬이고 R^a 및 R^b는 독립적으로 H 또는 C₁₋₄ 알킬이다. 일부 구체예에서, R¹은 페닐 또는 나프틸, L은 -CH₂-, Y¹은

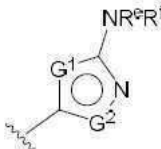


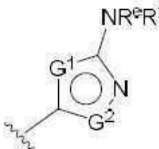
N이고, R²는 이며, 여기서 G¹은 S 또는 N, G²는 CR³, S, 또는 N, R³는 H, C₁₋₆ 알킬 또는 C₁₋₆ 할로 알킬이고 R^a 및 R^b는 독립적으로 H 또는 C₁₋₄ 알킬이다.

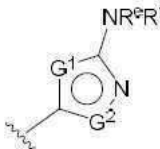
[0129]

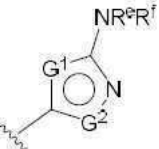
[0090] 일부 구체예에서, R¹은 5- 또는 6-원 헤테로시클로알킬, L은 -S(O)₂-, Y¹은 CH이고, R²는 이며, 여기서 G¹은 S 또는 N, G²는 CR³, S, 또는 N, R³는 H, C₁₋₆ 알킬 또는 C₁₋₆ 할로 알킬이고 R^a 및 R^b는 독립적으로 H 또는 C₁₋₄ 알킬이다. 일부 구체예에서, R¹은 5- 또는 6-원 헤테로시클로알킬, L은 -O-, Y¹은 CH이고, R²는


이며, 여기서 G¹은 S 또는 N, G²는 CR³, S, 또는 N, R³는 H, C₁₋₆ 알킬 또는 C₁₋₆ 할로 알킬이고 R^a 및 R^b는 독립적으로 H 또는 C₁₋₄ 알킬이다. 일부 구체예에서, R¹은 5- 또는 6-원 헤테로시클로알킬, L은 -C(O)-,

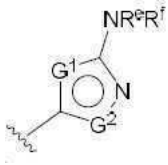
Y¹은 CH이고, R²는 이며, 여기서 G¹은 S 또는 N, G²는 CR³, S, 또는 N, R³는 H, C₁₋₆ 알킬 또는 C₁₋₆ 할로 알킬이고 R^a 및 R^b는 독립적으로 H 또는 C₁₋₄ 알킬이다. 일부 구체예에서, R¹은 5- 또는 6-원 헤테로시클로

알킬, L은 -CH₂-, Y¹은 CH이고, R²는 이며, 여기서 G¹은 S 또는 N, G²는 CR³, S, 또는 N, R³는 H, C₁₋₆ 알킬 또는 C₁₋₆ 할로 알킬이고 R^a 및 R^b는 독립적으로 H 또는 C₁₋₄ 알킬이다. 일부 구체예에서, R¹은 5- 또는

6-원 헤테로시클로알킬, L은 -S(O)₂-, Y¹은 N이고, R²는 이며, 여기서 G¹은 S 또는 N, G²는 CR³, S, 또는 N, R³는 H, C₁₋₆ 알킬 또는 C₁₋₆ 할로 알킬이고 R^a 및 R^b는 독립적으로 H 또는 C₁₋₄ 알킬이다. 일부 구체예

에서, R¹은 5- 또는 6-원 헤테로시클로알킬, L은 -O-, Y¹은 N이고, R²는 이며, 여기서 G¹은 S 또는 N, G²는 CR³, S, 또는 N, R³는 H, C₁₋₆ 알킬 또는 C₁₋₆ 할로 알킬이고 R^a 및 R^b는 독립적으로 H 또는 C₁₋₄ 알킬이

다. 일부 구체예에서, R¹은 5- 또는 6-원 헤테로시클로알킬, L은 -C(O)-, Y¹은 N이고, R²는 이며, 여기서 G¹은 S 또는 N, G²는 CR³, S, 또는 N, R³는 H, C₁₋₆ 알킬 또는 C₁₋₆ 할로 알킬이고 R^a 및 R^b는 독립적으로 H 또는 C₁₋₄ 알킬이다. 일부 구체예에서, R¹은 5- 또는 6-원 헤테로시클로알킬, L은 -CH₂-, Y¹은 N이고, R²는



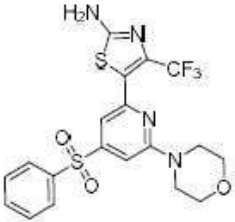
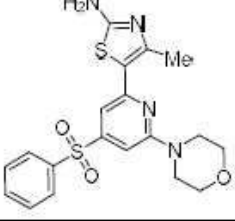
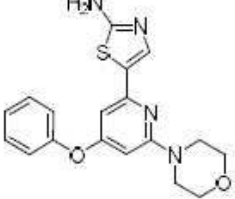
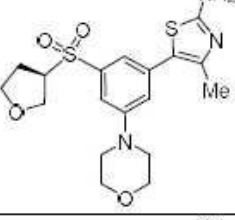
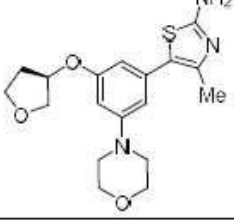
이며, 여기서 G^1 은 S 또는 N, G^2 는 CR^3 , S, 또는 N, R^3 는 H, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 할로 알킬이고 R^a 및 R^b 는 독립적으로 H 또는 C_{1-4} 알킬이다.

- [0130] [0091] 화학식 (I) 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염의 일부 구체예에서,
- [0131] R^1 은 C_6-C_{14} 아릴 또는 4- 내지 10-원 헤테로시클로알킬;
- [0132] L은 $-S(O)_2-$ 또는 $-O-$;
- [0133] Y^1 는 CH 또는 N; 및
- [0134] R^2 는 5-원 헤테로아릴 고리이며; C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로 알킬 및 NR^eR^f 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되고;
- [0135] R^e 및 R^f 는 독립적으로 H 또는 C_{1-4} 알킬이다.
- [0136] [0092] 본 발명에서 제공된 R^1 , R^2 , Y_1 , R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , L, G^1 , G^2 , 및 R^3 의 임의의 변형에 또는 구체예는 R^1 , R^2 , Y_1 , R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , L, G^1 , G^2 , 및 R^3 의 각기 다른 변형에 또는 구체예와 함께, 각각의 조합이 개별적으로 및 특정적으로 설명된 것처럼, 조합될 수 있다.
- [0137] [0093] 또 다른 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 다음 표 1의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 그의 염.로 이루어진 군으로부터 선택된다:

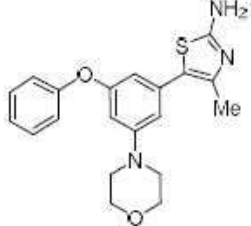
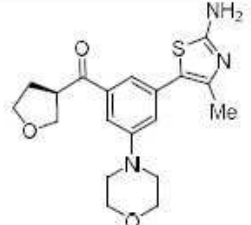
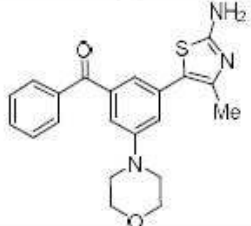
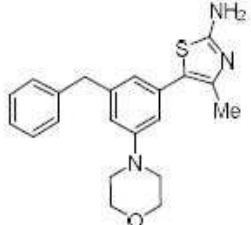
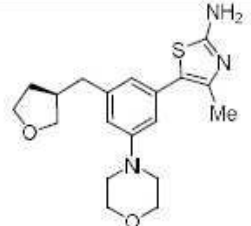
표 1.

Ex. #	구조	화학명
1		(R)-5-(3-모르폴리노-5-((테트라히드로퓨란-3-일)설폰닐)페닐)티아졸-2-아민
2		(R)-5-(3-모르폴리노-5-((테트라히드로퓨란-3-일)설폰닐)페닐)-4-(트리플루오로메틸)티아졸-2-아민
3		5-(3-모르폴리노-5-(페닐설폰닐)페닐)-1,3,4-티아디아졸-2-아민
4		5-(3-모르폴리노-5-(페닐설폰닐)페닐)-1,2,4-티아디아졸-3-아민
5		5-(6-모르폴리노-4-(페닐설폰닐)피리딘-2-일)티아졸-2-아민

[0138]

<p>6</p>		<p>5-(6-모르폴리노-4-(페닐설폰닐)피리딘-2-일)-4-(트리플루오로메틸)티아졸-2-아민</p>
<p>7</p>		<p>4-메틸-5-(6-모르폴리노-4-(페닐설폰닐)피리딘-2-일)티아졸-2-아민</p>
<p>8</p>		<p>5-(6-모르폴리노-4-페녹시피리딘-2-일)티아졸-2-아민</p>
<p>9</p>		<p>(R)-4-메틸-5-(3-모르폴리노-5-((테트라히드로퓨란-3-일)설폰닐)페닐)티아졸-2-아민</p>
<p>10</p>		<p>(R)-4-메틸-5-(3-모르폴리노-5-((테트라히드로퓨란-3-일)옥시)페닐)티아졸-2-아민</p>

[0139]

<p>11</p>		<p>4-메틸-5-(3-모르폴리노-5-페녹시메틸)티아졸-2-아민</p>
<p>12</p>		<p>(R)-(3-(2-아미노-4-메틸티아졸-5-일)-5-모르폴리노페닐)(테트라히드로퓨란-3-일)메탄온</p>
<p>13</p>		<p>(3-(2-아미노-4-메틸티아졸-5-일)-5-모르폴리노페닐)(페닐)메탄온</p>
<p>14</p>		<p>5-(3-벤질-5-모르폴리노페닐)-4-메틸티아졸-2-아민</p>
<p>15</p>		<p>(R)-4-메틸-5-(3-모르폴리노-5-((테트라히드로퓨란-3-일)메틸)페닐)티아졸-2-아민</p>

[0140]

16		4-메틸-5-(3-모르폴리노-5-((테트라히드로-2H-피란-4-일)설폰닐)페닐)티아졸-2-아민
17		4-메틸-5-(3-모르폴리노-5-((테트라히드로-2H-피란-4-일)옥시)페닐)티아졸-2-아민
18		(3-(2-아미노-4-메틸티아졸-5-일)-5-모르폴리노페닐)(테트라히드로-2H-피란-4-일)메탄온
19		4-메틸-5-(3-모르폴리노-5-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)페닐)티아졸-2-아민

[0141]

[0142]

[0094] 화학식 (I) 등, 본 발명에서 제공된 임의의 화학식은 그 구조식이 나타내는 구조를 갖는 대표 화합물 뿐만 아니라 그의 특정 변형된 형태 또는 다른 형태도 나타내는 것으로 의도된다. 특히, 주어진 화학식을 갖는 화합물들은, 본원에 제공된 임의의 화학식의 화합물은 비대칭 중심을 가질 수 있으므로 상이한 거울상 이성질체 또는 부분입체 이성질체 형태로 존재할 수 있다. 일반 화학식의 화합물의 모든 광학 이성질체 및 입체 이성질체, 및 임의의 비율의 이들의 혼합물도 이러한 화학식 범위 내에 있는 것으로 간주된다. 따라서, 본원에 제공된 임의의 화학식은 라세미체(racemate), 하나 이상의 거울상 이성질체 형태, 하나 이상의 부분입체 이성질체 형태, 하나 이상의 아트로프 이성질체 형태 및 임의의 비율의 이들의 혼합물을 나타내는 것으로 의도된다. 표 1의 화합물이 특정 입체화학적 배열로 묘사되는 경우, 그 화합물의 임의의 대안적인 입체화학적 배열뿐만 아니라 임의의 비율로 혼합된 화합물의 입체이성질체의 혼합물도 본원에서 제공된다. 예를 들어, 표 1의 화합물이 "S" 입체화학적 배열에 있는 입체중심을 갖는 경우, 본 발명에 따라 입체중심이 "R" 입체화학적 배열에 있는 화합물의 거울상 이성질체도 제공된다. 마찬가지로, 표 1의 화합물이 "R" 배열에 있는 입체중심을 갖는 경우, 본 발명에 따라 "S" 입체화학적 배열에 있는 화합물의 거울상 이성질체도 제공된다. 또한 "S" 및 "R"의 입체화학적 구성을 모두 갖는 화합물의 혼합물도 제공된다. 또한 어떤 구조는 기하 이성질체(즉, *cis* 및 *trans* 이성질체)로서, 호변이성질체로서, 또는 회전장애 이성질체(atropisomers)로서 존재할 수 있다. 또한, 본원에 제공된 임의의 화학식은 그러한 형태가 명시적으로 나열되지 않더라도 이러한 화합물의 수화물, 용매화물 및 무정형 및 다형 형태 및 이들의 혼합물도 모두 포괄하는 것으로 의도된다. 일부 구체예에서, 용매는 물이고 용매화물은 수화물이다.

[0143]

[0095] 화학식 (I)의 화합물은 약학적으로 허용가능한 염으로서 제조 및/또는 조성될 수 있다. 일부 구체예에서, 약학적으로 허용가능한 염에는 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산, 등과 같은 무기산과 형성되거나; 또는 아세트산, 옥살산, 프로피온산, 숙신산, 말산, 타르타르산 등과 같은 유기산과 형성된 산부가염이 포함된다. 이들 염들은 무기산 또는 유기산으로부터 유래할 수 있다. 약학적으로 허용가능한 염의 비제한적인 예로는 설페이트, 피로설페이트, 바이설페이트, 설파이트, 바이설파이트, 포스페이트, 모노수소-포스페이트, 이수소포스페이트, 메타포스페이트, 파이로포스페이트, 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 아세테이트, 프로피오네이트, 테카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포르메이트, 이소부티레이트, 카프로에이트, 헵타노에

이트, 프로피올레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 숙시네이트, 수베레이트, 세바세이트, 푸마레이트, 말리에이트, 부탄-1,4-디오에이트, 헥신-1,6-디오에이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로벤조에이트, 히드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 설포네이트, 메틸설포네이트, 프로필설포네이트, 베실레이트, 자일렌설포네이트, 나프탈렌-1-설포네이트, 나프탈렌-2-설포네이트, 페닐아세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트, 감마-히드록시부티레이트, 글리콜레이트, 타르트레이트 및 만델레이트를 들 수 있다. 일부 구체예에서, 약학적으로 허용가능한 염은 모 화합물에 존재하는 산성 양성자(acidic proton)이 알칼리 금속 이온, 알칼리 금속 이온, 알칼리토 이온, 또는 알루미늄 이온과 같은 금속 이온에 의해 대체되거나; 또는 유기 염기로 배위되는 경우 형성된다. 약학적으로 허용가능한 비독성 유기 염기로부터 유래된 염으로는 1차, 2차, 및 3차 아민의 염, 자연발생적인 치환된 아민을 비롯한 치환된 아민, 시클릭 아민 및 염기성 이온 교환 수지, 예컨대 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 에탄올아민, 2-디에틸아미노에탄올, 트로메타민, 트리메타르닌 디시클로헥실아민, 카페인, 프로카인, 히드라바민, 콜린, 베타인, 에틸렌디아민, 글루코사민, N- 에틸글루카민, N-메틸글루카민, 테오브로민, 푸린, 피페라진, 피페리딘, N- 에틸피페리딘, 폴리아민 수지, 아미노산, 예컨대 리신, 아르기닌, 히스티딘, 등을 들 수 있다. 약학적으로 허용가능한 염기 부가염의 예로는 소듐, 포타슘, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간, 알루미늄 염 등과 같은 무기 염기로부터 유래된 것들을 들 수 있다. 일부 구체예에서, 비독성 유기 염기는 L-아미노산, 예컨대 L-리신 및 L- 아르기닌, 트로메타민, N-에틸글루카민 및 N-메틸글루카민이다. 허용가능한 무기 염기에는 알루미늄 히드록사이드, 칼슘 히드록사이드, 포타슘히드록사이드, 소듐 카르보네이트, 소듐 히드록사이드, 등이 포함된다. 다른 적합한 약학적으로 허용가능한 염의 목록은 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th Edition, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985]에서 확인할 수 있다.

[0144] [0096] 염기성 질소를 함유하는 본원에 설명된 화합물에 있어, 염기성 질소, 약학적으로 허용가능한 염은 기술 분야에서 이용가능한 임의의 적절한 방법, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 설파산, 질산, 붕산, 인산, 등과 같은 무기산에 의한 처리, 또는 유기산, 예컨대 아세트산, 페닐아세트산, 프로피온산, 스테아르산, 락트산, 아스코르브산, 말산, 히드록시말산, 이세티온산, 숙신산, 발레르산, 푸마르산, 말론산, 피루브산, 옥살산, 글리콜산, 살리실산, 올레산, 팔미트산, 라우르산, 피라노시딜산, 예컨대 글루쿠론산 또는 갈락투론산, 알파-히드록시산, 예컨대 만델산, 시트르산, 또는 타르타르산, 아미노산, 예컨대 아스파르트산 또는 글루탐산, 방향족산, 예컨대 벤조산, 2-아세톡시벤조산, 나프토산, 또는 신남산, 설피산, 예컨대 라우릴설피산, p-톨루엔설피산, 메탄설피산, 벤젠설피산, 또는 에탄설피산, 또는 예시적으로 주어진 산들의 공용가능한 혼합물 및 이 기술분야의 통상의 기술자의 관점에서 허용가능한 치환체 또는 균등물로서 간주되는 임의의 다른 산 및 그의 혼합물에 의한 처리에 의해 제조될 수 있다.

[0145] [0097] 구체예는 또한 본원에 설명된 화합물의 약학적으로 허용가능한 전구약물, 및 그러한 약학적으로 허용가능한 전구약물을 이용하는 치료 방법에도 관계된다. "전구약물"이라는 용어는 대상체에게 투여될 경우, 용매분해(solvolysis) 또는 효소적 절단 또는 생리적 조건(예컨대 생리적 pH에 처해지는 전구약물이 화학식 (I)의 화합물로 전환됨) 등의 화학적 또는 생리적 프로세스를 통해 생체내에서 당해 화합물을 산생하는 전구체를 의미한다. "약학적으로 허용가능한 전구약물"은 비독성이고, 생물학적으로 관용되며, 달리 대상체에게 투여하기에 생물학적으로 적합한 전구약물이다. 적절한 전구약물 유도체의 선택 및 제조를 위한 자세한 공정은 예컨대 문헌 ["Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985]에 설명되어 있다.

[0146] [0098] 구체예들은 또한 본원에 설명된 화합물의 약학적 활성 대사산물 및 본원에 제공된 방법에 있어서 이들 대사산물의 용도에도 관계된다. "약학적 활성 대사산물"이라 함은 본원에 설명된 화합물 또는 그의 염의 체내에서의 약리학적으로 활성적인 대사산물을 의미한다. 전구약물 및 화합물의 활성 대사산물은 문헌에 알려지거나 문헌을 통해 이용가능한 통상 기술을 이용하여 결정될 수 있다. [참조: 예컨대, Bertolini et al., *J. Med. Chem.* 1997, 40, 2011-2016; Shan et al., *J. Pharm. Sci.* 1997, 86 (7), 765-767; Bagshawe, *Drug Dev. Res.* 1995, 34, 220-230; Bodor, *Adv. Drug Res.* 1984, 13, 255-331; Bundgaard, *Design of Prodrugs* (Elsevier Press, 1985); and Larsen, *Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development* (Krogsgaard-Larsen et al., eds., Harwood Academic Publishers, 1991)].

[0147] 의약 조성물

[0148] [0099] 치료 목적 상, 본 발명의 의약 조성물은 화학식 (I)의 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염을 적어도 1종 포함한다. 의약 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제를 더 포함할 수 있다. 약학적으로 허용가능한 부형제는 대상체에 투여하는데 있어 비독성이고 달리 생물학적으로 적합한 물질이다. 이러한 부형제는 본 발명의 화합물의 투여를 용이하게 해주고 활성 성분과도 상용성이 있는 것들이다. 약학적으로 허용가

능한 부형제의 예로는, 안정화제, 운활제, 계면활성제, 희석제, 항산화제, 결합제, 착색제, 벌크화제, 유화제 또는 맛 조절제를 들 수 있다. 바람직한 구체예에서, 구체예에 따른 의약 조성물은 멸균 조성물이다. 의약 조성물은 공지의 컴파운딩 기술 또는 통상의 기술자가 이용가능한 기술을 이용하여 제조될 수 있다.

[0149] [0100] 멸균 조성물 역시도 본 발명의 구체예에서 고려되며, 여기에는 이러한 조성물을 관장하는 국가 및 지역 규정에 부합하는 조성물이 포함된다.

[0150] [0101] 의약 조성물 및 본 발명의 화합물은 적절한 약학적 용매 또는 담체 중의 용액, 에멀전, 현탁액, 분산액, 또는 시클로텍스트린 등의 봉입 복합체 등 다양한 투여 형태의 제조를 위해 기술분야에 공지된 통상적인 방법에 따른 고체 담체가 사용되는 알약, 정제, 로젠지, 좌약, 사세, 드래기, 과립, 분말, 재조성을 위한 분말로서 조성될 수 있다. 본 발명의 구체예의 의약 조성물은 경구, 비경구, 직장, 코, 국소 또는 눈 경로 또는 흡입에 의한 것과 같이 적절한 전달 경로에 의해 투여될 수 있다. 좋기로는, 조성물은 정맥 또는 경구 투여를 위해 제형화되는 것이 바람직하다.

[0151] [0102] 경구 투여를 위해, 본 발명의 구체예의 화합물은 정제 또는 캡슐과 같은 고체 형태로, 또는 에멀전 또는 현탁액과 같은 용액으로서 제공될 수 있다. 경구 조성물을 제조하기 위해, 본 발명의 구체예의 화합물은 예컨대, 매일 약 0.01 내지 약 50 mg/kg, 또는 매일 약 0.05 내지 약 20 mg/kg, 또는 매일 약 0.1 내지 약 10 mg/kg의 투여량을 생성하도록 제형화될 수 있다. 경구용 정제는 희석제, 붕괴제, 결합제, 운활제, 감미료, 풍미제, 착색제 및 방부제와 같은 상용가능한 약학적으로 허용가능한 부형제와 혼합된 활성 성분(들)을 포함할 수 있다. 적절한 불활성 충전제로는 소듐 및 칼슘 카르보네이트, 소듐 및 칼슘 포스페이트, 락토스, 전분, 슈가, 글루코스, 메틸 셀룰로스, 마그네슘 스테아레이트, 만니톨, 소르비톨, 등을 들 수 있다. 예시적인 액상 경구용 부형제로는 에탄올, 글리세롤, 물 등을 들 수 있다. 전분, 폴리비닐-피롤리돈 (PVP), 소듐 전분 글리콜레이트, 미정질 셀룰로스, 및 알긴산은 붕괴제의 예이다. 결합제에는 전분 및 젤라틴이 포함될 수 있다. 운활제는 존재할 경우, 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산, 또는 탈크일 수 있다. 원한다면, 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트와 같은 물질로 정제를 코팅하여 위장관에서의 흡수를 지연시키거나 또는 장용 코팅으로 코팅시킬 수도 있다.

[0152] [0103] 경구 투여용 캡슐에는 경질 및 연질 젤라틴 캡슐이 있다. 경질 젤라틴 캡슐을 만들기 위해서, 활성 성분(들)을 고형, 반고형 또는 액상 희석제와 함께 혼합할 수 있다. 연질 젤라틴 캡슐은 활성 성분을 물, 낙화생유, 올리브유와 같은 오일, 액상 파라핀, 단쇄 지방산의 모노 및 디-글리세라이드, 폴리에틸렌 글리콜 400 또는 프로필렌 글리콜의 혼합물과 혼합함으로써 제조할 수 있다.

[0153] [0104] 경구 투여용 액제는 현탁액, 용액, 에멀전 또는 시럽 형태일 수 있고, 또는 사용에 앞서 물이나 기타 적절한 비히클에 의해 제조성되기 위한 건조 제품으로서 제공되거나 동결건조될 수 있다. 이러한 액상 조성물은 선택적으로: 현탁액(예컨대, 소르비톨, 메틸 셀룰로스, 소듐 알지네이트, 젤라틴, 히드록시에틸셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스, 알루미늄 스테아레이트 젤 등)과 같은 약학적으로 허용가능한 부형제; 비수성 비히클, 예컨대, 오일(예컨대, 아몬드 오일 또는 분획화된 코코넛 오일), 프로필렌 글리콜, 에틸 알코올 또는 물; 방부제(예컨대, 메틸 또는 프로필 p-히드록시벤조에이트 또는 소르브산); 레시틴 등의 습윤제; 및 원하는 경우 풍미제 또는 착색제를 함유할 수 있다.

[0154] [0105] 본 발명의 조성물은 직장 투여를 위해 좌약으로서 제형화될 수도 있다. 정맥내, 근육내, 복강내, 비내 또는 피하 경로를 비롯한 비경구 용도를 위해, 본 발명의 물질은 적절한 pH 및 등장성으로 완충되거나 또는 비경구적으로 허용가능한 오일 중에 멸균 수용액 또는 현탁액으로 제공될 수 있다. 적절한 수성 비히클은 링거액 및 등장성 염화나트륨을 포함한다. 이러한 형태에는 앰플 또는 일회용 주사기와 같은 단위-투여 제형, 적절한 용량이 회수될 수 있는 바이알과 같은-다회 투여 제형, 또는 주사가능한 제형을 제조하는데 이용가능한 예비-농축물 또는 고체 제형이 포함된다. 예시적인 주입 용량은 수분 내지 수일 범위의 기간 동안 약학적 담체와 혼합된 물질을 약 1 내지 1000 마이크로그램/kg/분의 범위로 투여하는 것이다.

[0155] [0106] 코 투여, 흡입 또는 경구 투여의 경우, 본 발명의 의약 조성물은 예컨대 적절한 담체 역시도 함유하는 스프레이 제형을 이용하여 투여될 수 있다.

[0156] [0107] 국소 투여를 위해, 본 발명의 구체예의 화합물은 좋기로는 크림 또는 연고로서 또는 국소 투여에 적합한 유사한 비히클로서 투여될 수 있다. 국소 투여를 위해 본 발명의 화합물은 비히클에 대해 약 0.1 내지 약 10%의 농도로 약학적 담체와 혼합될 수 있다. 본 발명의 물질의 또 다른 투여 방법은 경피 전달을 위한 패치 제형일 수 있다.

- [0157] [0108] 본 발명에서 "치료" 또는 "치료하다"라는 용어는 임상 결과를 비롯, 이로운 결과 또는 소망하는 결과를 얻기 위한 접근법이다. 본 발명의 목적 상, 이롭거나 소망되는 결과라 함은: 기존의 질병, 증상 또는 병태의 위중도를 저감시키거나 악화를 억제하는 것, 증상을 경감시키는 것 및/또는 증상의 정도를 감소시키는 것 및/또는 병태와 관련된 증상의 악화를 예방하는 것, 질병, 증상 또는 병태의 발달을 중단시키는 것, 질병, 증상 또는 병태를 완화시키는 것, 질병, 장애 또는 증상의 퇴행을 일으키는 것(부정적인 증상의 위중도 또는 빈도 측면에서), 또는 질병 또는 병태의 증상을 중지시키는 것을 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다. 이롭거나 소망되는 결과는 또한 질병 또는 병태의 점진적인 진행을 둔화, 정지 또는 역전시키는 것일 수도 있다.
- [0158] [0109] "대상체"라 함은 그러한 치료를 필요로 하는, 인간과 같은 포유동물을 가리킨다. "대상체"는 인간일 수 있고 또는 고양이, 개, 소, 쥐, 마우스, 말 또는 기타 가축화된 포유동물일 수 있다.
- [0159] [0110] Vps34/ PI3K III 신호전달 경로의 조절제의 치료적 표적이 될 수 있는 예시적인 병태 또는 질병에는 당뇨병, 다낭성 난소 증후군, 당뇨병-관련 심혈관 질환, 신경-염증, 허혈성 뇌졸중 및 교모세포종, 신장 세포 암종, 및 흑색종을 비롯한 암이 포함된다. 일부 구체예에서, 질병 또는 의학적 병태는 암이고, 상기 암은 교모세포종, 신장 세포 암종, 또는 흑색종이다.
- [0160] [0111] 일 태양에서, 본 발명의 화합물 및 의약 조성물은 Vps34/ PI3K III 신호전달 경로를 특이적으로 표적화한다. 일부 구체예에서, 이들 화합물 및 의약 조성물은, Vps34/ PI3K III 신호전달 경로를 예방, 역전, 둔화 또는 억제할 수 있다. 일부 구체예에서, 본 발명의 화합물 및 의약 조성물은 당뇨병, 다낭성 난소 증후군, 당뇨병-관련 심혈관 질환, 암, 신경-염증 또는 허혈성 뇌졸중의 치료 또는 예방에 사용된다. 일부 구체예에서, 질병 또는 의학적 병태는 암이고, 상기 암은 교모세포종, 신장 세포 암종, 또는 흑색종이다. 일부 구체예에서, 본 발명의 방법은 Vps34/ PI3K III 신호전달 경로와 관련된 질병을 표적화한다.
- [0161] [0112] 본 발명의 구체예에서, Vps34-PI3K 조절인자의 "유효량"이라 함은 Vps34/ PI3K III 신호전달 경로의 구성요소의 인산화를 변경, 이 경로에 의해 제어되는 생존 유전자의 발현을 변경, 세포 에너지학을 개선, 형질전환된 세포에서 세포자멸사를 유도, 및 오토파지를 억제하는데 충분한 양을 의미한다. Vps34/ PI3K III 신호전달 경로의 제어와 관련한 이들 마커들 중 하나 이상을 측정하는 것은 후술하는 일반적인 분석 방법에 의해 수행가능하며 시험관내 분석을 비롯하여, 다양한 세팅에서 유용하다.
- [0162] [0113] 본 발명의 구체예에 따른 치료 방법에서, "유효량"은 이러한 치료를 필요로 하는 대상체에서 요망되는 치료적 이점을 일반적으로 가져오는데 충분한 양 또는 용량을 의미한다. 본 발명의 구체예의 화합물의 유효량 또는 용량은 예컨대 투여 또는 약물 전달 방식 또는 경로, 제제의 약동학, 감염의 위중도 및 경과, 대상체의 건강 상태, 컨디션, 및 체중, 치료를 담당하는 의사의 판단 등과 같은 일반적인 인자들을 고려하여, 모델링, 용량 증가, 또는 임상 시험을 통해 확정할 수 있다. 예시적인 용량은 대상체의 체중 1 킬로그램 당 1일 기준으로 활성 물질 약 1 마이크로그램 내지 2 mg 범위, 종기로는 약 0.05 내지 100 mg/kg/일, 또는 약 1 내지 35 mg/kg/일, 또는 약 0.1 내지 10 mg/kg/일이다. 총 투여량은 한번에 또는 수회 분할된 투여량 단위(예컨대, BID, TID, QID)로 주어질 수 있다.
- [0163] [0114] 일단 환자의 질병이 개선되면, 용량은 예방 또는 유지 치료를 위한 양으로 조정될 수 있다. 예컨대, 투여량 또는 투여 빈도 또는 양자 모두는 목적하는 치료 또는 예방 효과가 유지되는 수준으로, 증상의 함수로서 저감될 수 있다. 물론, 만일 증상이 적절한 수준으로 경감된 경우, 치료는 중단되어도 좋다. 그러나 환자는, 증상이 재발되면, 장기간 베이스로 간헐적인 치료가 필요할 수 있다. 환자는 또한 장기간 베이스로 만성 치료를 필요로 할 수도 있다.
- [0164] 약물 조합
- [0165] [0115] 본 명세서에 기재된 본 발명의 화합물은 Vps34/ PI3K III 신호전달 경로의 조절과 관련된 질병 또는 의학적 병태를 치료하는데 있어서 하나 이상의 부가적인 활성 성분과 조합하여서 의약 조성물 또는 방법에 사용될 수 있다. 예컨대, 부가적인 활성 성분은 Vps34/ PI3K III 신호전달 경로의 조절과 관련된 질병 또는 의학적 병태를 치료하는데 효과적인 것으로 알려지거나 밝혀진 것들로서, 여기에는, 상승적 메커니즘을 갖는 항암 약물, 그러한 장애의 증상을 치료하는 화합물, 및 항산화제(그러나 이에 한정되지 않음)와 같은, 질병과 관련된 또 다른 표적에 대해 활성인 것들이 포함된다.
- [0166] [0116] 예컨대, 부가적인 활성 성분은 질병과 연관된 다른 표적에 대해 활성적인 것들을 비롯하여, Vps34/ PI3K III 신호전달 경로의 조절과 관련된 질병 또는 의학적 병태를 치료하는데 효과적인 것으로 알려지거나 밝혀진 것들로서, 여기에는 비제한적인 예로서, a) 단백질 미스폴딩(예컨대 응집 및/또는 전파)의 상이한 메커니즘을

표적으로 하는 화합물; b) 그러한 장애의 증상을 치료하는 화합물(예컨대, 도파민 대체 요법); 및 c) 상보적 메카니즘에 의한 신경보호제로서 작용하는 약물(예컨대, 오토파지를 표적화하는 것들, 항산화제, 및 아데노신 A2A 길항제) 등과 같이 질병, 장애 또는 증상과 관련된 다른 표적에 대해 활성인 것들이 포함된다.

[0167] [0117] 예컨대, 본 발명의 구체예의 조성물 및 제제는 다른 약물 또는 약제, 예컨대 당뇨병, 다낭성 난소 증후군, 당뇨병-관련 심혈관 질환, 신경-염증, 허혈성 뇌졸중 및 비제한적인 예로서 교모세포종, 신장 세포 암종, 및 흑색종 등의 암을 치료 또는 완화시키는데 유용한 다른 활성 물질을 더 포함할 수 있다. 이와 관련하여, 본 명세서에 설명된 일반적 및 특정한 화합물의 조성물 및 제제들이 당뇨병, 다낭성 난소 증후군, 당뇨병-관련 심혈관 질환, 신경-염증, 허혈성 뇌졸중 및 비제한적인 예로서 교모세포종, 신장 세포 암종, 및 흑색종을 비롯한 암을 치료하는 방법에 유용하다. 본 발명의 구체예의 의약 조성물들은 이러한 활성 물질들을 1종 이상 부가적으로 포함할 수 있고, 치료 방법은 이러한 1종 이상의 활성 물질의 유효량을 투여하는 것을 더 포함할 수 있다.

[0168] [0118] 일부 구체예에서, 부가적인 활성 물질은 항암제, 항당뇨병제 또는 심혈관 약물이다. 항암제의 예로는, 알킬화제 (예컨대, 시스플라틴, 클로람부실, 프로카바진, 카르무스틴), 항대사물질 (예컨대, 메토틱세이트, 시타라빈, 겐시타빈), 항미세관제 (예컨대, 메토틱세이트, 시타라빈, 겐시타빈), 항종양 항생제 (예컨대, 블레오마이신, 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 이다루비신, 미토마이신, 미토잔트론), 토포이소머라제 억제제 (예컨대, 에토포시드, 독소루비신), 유사분열 억제제 (예컨대, 파클리탁셀, 도세탁셀, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 비노렐빈, 콜히친, 포도필로톡신, 그리세오펜, 글라지오비안), 코르티코스테로이드 (예컨대, 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 텍사메타손), 프로테아좀 억제제 (예컨대, 보르테오미, 카르필조미, 살리노스포라미드 A (NPI-0052), MLN9708, CEP-18770, ONX 0912), 키나제 억제제 (예컨대, 이마티닙 메실레이트, 게피티닙, 에볼티닙, 라파티닙, 카네르티닙, 세막시닙, 바탈라닙, 소라페닙, 수텐트, 및 레플루노마이드), 히스톤-데아세틸라제 억제제 (예컨대, 수베로일아닐리드 히드록삼산, 치다미드, 엔티로스타트, 모세티노스타트, 아백시노스타트, 퀴시노스타트, 텡시렙타이드, 레스미노스타트, 벨리노스타트, CUDC-101, 지비노스타트, 파노비노스타트, 프라시노스타트, SHP-141, 테피노스타트, 트리코스타틴 A, 보리노스타트, 설포라판, 피바넥스, 발프로산) 및 항체 (예컨대, 암시시맙, 아달리무맙, 알레파셉트, 알렘투주맙, 바실릭시맙, 벨리무맙, 베즐로톡수맙, 카나키누맙, 세르톨리주맙 페골, 세특시맙, 다클리주맙, 데노수맙, 에팔리주맙, 골리무맙, 인플렉트라, 이필리무맙, 익세키주맙, 나탈리주맙, 니볼루맙, 올라라투맙, 오말리주맙, 팔리비주맙, 파니투무맙, 웹브롤리주맙, 리톡시맙, 토실리주맙, 트라스투주맙, 세쿠키누맙, 우스테키누맙)을 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다. 항당뇨병제의 비제한적인 예로는, 바이구아니드(예컨대, 메트포르민, 펜포르민 및 부포르민), 설포닐우레아 (예컨대, 톨부타미드, 아세토헥사미드, 톨라자미드, 클로르프로파미드, 글리피자이드, 글리부라이드 또는 글리베클라미드, 글리메피라이드, 글리클라자이드, 글리클로피라미드, 및 글리퀴돈), 메글리티나이드(예컨대, 레파글리나이드 및 나테글리나이드), 알파-글루코시다제 억제제 (예컨대, 미글리톨, 아카보즈, 및 보글리보즈), 티아졸리딘디온 (TZDs) (예컨대, 로시글리타존, 피오글리타존 및 트로글리타존), 글루카곤 유사 펩타이드-1 (GLP-1) 작용제 (예컨대, 엑세나타이드, 리라글루타이드, 타스포글루타이드, 및 릭시세나타이드 (Lyxumia)), 디펩티딜 펩타이드 IV (DPP-4) 억제제 (예컨대, 빌다글립틴 (Galvus), 시타글립틴 (Januvia), 삭사글립틴 (Onglyza), 리나글립틴 (Tradjenta), 알로글립틴, 쉐타글립틴, 테벨리글립틴, 및 제미글립틴: Zemiglo), 선택적 소듐-글루코스 트랜스포터-2 (SGLT-2) 억제제 (글리코수릭스) (예컨대, 다파글리플로진, 카나글리플로진, 및 엠파글리플로진), 인슐린 (예컨대, 레글라 인슐린(Humulin R, Novolin R), 인슐린 리스프로 (Humalog), 인슐린 아스파트 (Novolog), 인슐린 글루리신 (Apidra), 프롬프트 인슐린 아연 (Semilente), 이소판 인슐린, 중성 프로타민 Hagedorn (NPH) (Humulin N, Novolin N), 인슐린 아연 (Lente), 연장된 인슐린 아연 인슐린 (Ultralente), 인슐린 글라르진 (Lantus), 및 인슐린 데데미어 (Levemir)), 아밀리노미메틱스(예컨대, 프람린타이드), 담즙산 봉쇄제, 및 도파민 작용제를 들 수 있다. 심혈관 약물의 비제한적인 예로는, 항응집제 (예컨대, 리바록사반 (Xarelto), 다비가트란(Pradaxa), 아픽사반(Eliquis), 헤파린(다양한), 및 와파란(Coumadin)), 항혈소판제 및 이중 혈소판 요법(DAPT) (예컨대, 아스피린, 클로피도그렐(Plavix®), 디피리다몰, 프라수그렐(Effient), 및 티카그렐로(Brilinta)), 안지오텐신-전환 효소 (ACE) 억제제 (예컨대, 베나제프릴(Lotensin), 캡토프릴(Capoten), 예날라프릴 (Vasotec), 포시노프릴(Monopril), 리시노프릴(Prinivil, Zestril), 모엑시프릴(Univasc), 페린도프릴(Aceon), 퀴나프릴(Accupril), 라미프릴(Altace), 및 트란돌라프릴(Mavik)), 안지오텐신-2 수용체 길항제 (예컨대, 칸데사르탄(Atacand), 에프로사르탄(Teveten), 이르베사르탄(Avapro), 로사르탄(Cozaar), 텔미사르탄(Micardis), 및 발사르탄(Diovan)), 안지오텐신-수용체 네프릴립신 억제제 (ARNIs) (예컨대, 사쿠비트릴/발사르탄(Entresto)), 베타-아드레날린성 차단제 (예컨대, 아세부톨롤(Sectral), 아테놀롤(Tenormin), 베타솔롤(Kerlone), 비소프롤롤/하이드로클로로티아자이드(Ziac), 비소프롤롤(Zebeta), 메토프롤롤(Lopressor, Toprol XL), 타돌롤(Corgard), 프로프라놀롤(Inderal), 및 소탈롤롤(Betapace)), 조합된 알파 및

베타-차단제(예컨대, 카르베딜롤(Coreg) 및 라베탈롤 염산염 (Normodyne, Trandate)), 칼슘 채널 차단제(예컨대, 암로디핀 (Norvasc, Lotrel), 딜티아젠펜(Cardizem, Tiazac), 펠로디핀(Plendil), 니페디핀 (Adalat, Procardia), 니모디핀(Nimotop), 니솔디핀(Sular), 및 베라파밀(Calan, Verelan)), 콜레스테롤-저하 약물(예컨대, 스타틴: Atorvastatin (Lipitor), 로수바스타틴(Crestor), 니코틴산: 로바스타틴(Advicor), 및 콜레스테롤 흡수 억제제: 에제티마이브/심바스타틴 (Vytorin)), 디지톡신 (예컨대, 라녹신), 이노제 (예컨대, Amiloride (Midamor), 부메타니드(Bumex), 클로로티아자이드 (Diuril), 클로르탈리돈 (Hygroton), 푸로세마이드(Lasix), 하이드로-클로로티아자이드 (Esidrix, Hydrodiuril), 인다파미드 (Lozol), 및 스피로노락톤 (Aldactone)), 및 혈관확장제(예컨대, 이소소르비드 디니트레이트(Isordil), 네시리타이드(Natrecor), 히드랄라진 (Apresoline), 니트레이트, 및 미녹시딜)을 들 수 있다.

[0169] [0119] 특정 구체예에서, 부가적인 활성 물질들은 항생제(예컨대 항균성 또는 정균성 펩타이드 또는 단백질), 예컨대 그램 양성 또는 그램 음성 세균, 플루이드, 사이토카인, 면역조절제, 소염제, 보체 활성화제, 예컨대 콜라겐-유사 도메인 또는 피브리노겐-유사 도메인(예컨대, 피콜린), 탄수화물-결합 도메인 등을 포함하는 펩타이드 또는 단백질 및 이의 조합일 수 있다. 이러한 조성물 및 방법에서 유용한 부가적인 활성 물질로는 도파민 치료 약물, 카테콜-O-메틸 트랜스퍼라제(COMT) 억제제, 모나민 옥시다제 억제제, 인지향상제(예컨대 아세틸 콜린 에스터라제 억제제 또는 메만틴), 아데노신 2A 수용체 길항제, 베타-시크리타제 억제제 또는 감마-시크리타제 억제제를 들 수 있다. 특정 구체예에서, 본 발명의 구체예의 적어도 1종의 화합물은 의약 조성물 또는 치료 방법에서: 타크린(Cognex), 도네페질 (Aricept), 리바스티그민(Exelon), 갈란타민(Reminyl), 피소스티그민, 네오스티그민, 이코페질(CP-118954, 5,7-디히드로-3-[2-[1-(페닐메틸)-4-피페리딘]에틸]-6H-피롤로-[4,5-f]-1,2-벤지속사졸-6-온 말리에이트), ER-127528 (4-[5,6-디메톡시-2-플루오로-1-인단논]-2-일]메틸-1-(3-플루오로벤질)피페리딘 염산염), 자나페질 (TAK-147; 3-[1-(페닐메틸)피페리딘-4-일]-1-(2,3,4,5-테트라히드로-1H-1-벤자제핀-8-일)-1-프로판 푸마레이트), 메트리포네이트(T-588; (-)-R-알파-[[2-(디메틸아미노)에톡시]메틸]벤조[b]티오펜-5-메탄올 염산염), FK-960 (N-(4-아세틸-1-피페라지닐)-p-플루오로벤즈아미드-수화물), TCH-346 (N-메틸-N-2-파이로피닐디벤즈[b,f]옥세핀-10-메탄아민), SDZ-220-581 ((S)-알파-아미노-5-(포스포노메틸)-[1,1'-바이페닐]-3-프로피온산), 메만틴 (Namenda/Exiba) 및 1,3,3,5,5-헵타메틸시클로헥산-1-아민 (Neramexane), 타렌플루르빌 (Flurizan), 트라미프로스테이트(Alzhemed), 클리오퀴놀, PBT-2 (8-히드록시퀴놀론 유도체), 1-(2-(2-나프틸)에틸)-4-(3-트리플루오로메틸페닐)-1, 2,3,6-테트라히드로피리딘, 휴페르진 A, 포사티렐린, 류프롤라이드 또는 그의 유도체, 이스프로니클린, (3-아미노프로필)(n-부틸)포스핀산(SGS-742), N-메틸-5-(3-(5-이소프로폭시피리디닐))-4-펜텐-2-아민 (이스프로니클린), 1-데카나미늄, N-(2-히드록시-3-설포프로필)-N-메틸-N-옥틸-, 내염(zt-1), 살리실레이트, 아스피린, 아목시프린, 베노틸레이트, 콜린 마그네슘 살리실레이트, 디플루니살, 파이슬라민, 메틸 살리실레이트, 마그네슘 살리실레이트, 살리실 살리실레이트, 디클로페낙, 아세클로페낙, 아세메타신, 브롬페낙, 에토돌락, 인도메타신, 나부메톤, 숄린닥, 툴메틴, 이부프로펜, 카프로펜, 펜부펜, 페노프로펜, 플루리비프로펜, 케토프로펜, 케토롤락, 록소프로펜, 나프록센, 티아프로펜산, 수프로펜, 메페남산, 메클로페남산, 페닐부타존, 아자프로파존, 메타미졸, 옥시펜부타존, 설핀프라존, 피록시감, 로르녹시감, 벨록시감, 테녹시감, 셀레콕시브, 에토리콕시브, 루미라콕시브, 파레콕시브, 로페콕시브, 발데콕시브, 니메실라이드, 아릴알칸산, 2-아릴프로피온산(프로펜), N-아릴안트라닐산(페남산), 피라졸리딘 유도체, 옥시감, COX-2 억제제, 설폰아닐리드, 필수지방산, 및 Minozac (2-(4-(4-메틸-6-페닐피리다진-3-일)피페라진-1-일)피리미딘 디히드로클로라이드 수화물)으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 약물과 조합될 수 있다. 이러한 조합은 효능을 증가시키고, 다른 질병 증상을 완화시키며, 하나 이상의 부작용을 경감시키거나 또는 본 발명 화합물의 필요 용량을 감소시키는데 도움을 줄 수 있다. 부가적인 활성 성분들은 본 발명의 구체예의 화합물과는 별도의 의약 조성물로서 투여되거나 또는 본 발명의 화합물과 단일 의약 조성물에 포함되어 투여될 수 있다. 부가적인 활성 성분들은 화학식 (I)의 화합물의 투여와 동시에 또는 투여 전, 또는 투여 후에 투여될 수 있다.

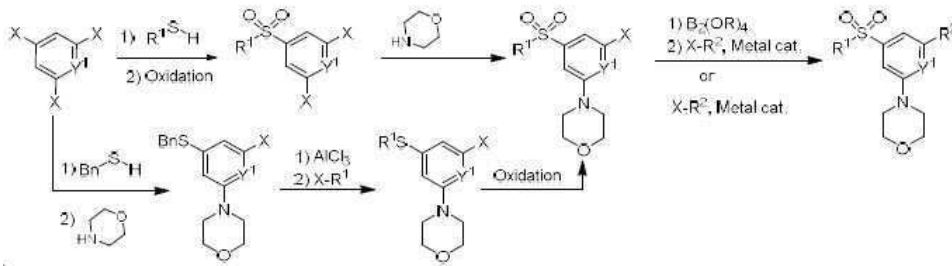
[0170] 사용 방법

[0171] [0120] 본 발명의 화합물 및 의약 조성물은 개체에서 질병 또는 병태를 치료 또는 예방하는데 사용될 수 있다. 일부 구체예에서, 본 발명에 따라 치료를 필요로 하는 대상체에게 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물, 또는 표 1의 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염의 유효량; 또는 (a) 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물, 또는 표 1의 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 및 (b) 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 의약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, Vps34/ PI3K III 신호전달 경로의 조절과 관련된 질병 또는 의학적 병태의 치료 방법이 제공된다.

- [0172] [0121] 일부 구체예에서, Vps34/ PI3K III 신호전달 경로의 조절과 관련된 질병 또는 의학적 병태를 치료하는데 사용되기 위한, 화학식 (I)의 화합물, 또는 표 1의 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염; 또는 (a) 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물, 또는 표 1의 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 및 (b) 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 의약 조성물이 제공된다.
- [0173] [0122] 일부 구체예에서, Vps34/ PI3K III 신호전달 경로의 조절과 관련된 질병 또는 의학적 병태를 치료하는데 사용되기 위한, 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물, 또는 표 1의 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염; 또는 (a) 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물, 또는 표 1의 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 및 (b) 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 의약 조성물의 용도가 제공된다.
- [0174] [0123] 일부 구체예에서, 세포를, 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물, 또는 표 1의 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염의 유효량; 및/또는 (a) 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물, 또는 표 1의 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 및 (b) 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 적어도 1종의 의약 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는, 세포에서 Vps34/ PI3K III 신호전달 경로를 간섭하거나, 또는 세포에서 Vps34/ PI3K III 신호전달 경로를 조절, 예방, 둔화, 역전 또는 억제하는 방법이 제공되며, 여기서 상기 접촉은 시험관내(*in vitro*), 생체의외(*ex vivo*), 또는 생체내(*in vivo*)로 수행된다.
- [0175] [0124] 일부 구체예에서, 질병 또는 의학적 병태는 당뇨병, 다낭성 난소 증후군, 당뇨병-관련 심혈관 질환, 신경-염증, 허혈성 뇌졸중, 및 비제한적인 예로서 교모세포종, 신장 세포 암종, 및 흑색종을 비롯한 암으로부터 선택된다. 일부 구체예에서, 질병 또는 의학적 병태는 당뇨병, 다낭성 난소 증후군, 당뇨병-관련 심혈관 질환, 암, 신경-염증 또는 허혈성 뇌졸중으로부터 선택된다. 일부 구체예에서, 질병 또는 의학적 병태는 암이고, 상기 암은 교모세포종, 신장 세포 암종, 또는 흑색종이다.
- [0176] 키트
- [0177] [0125] 또한 본 발명의 임의의 화합물 또는 의약 조성물을 함유하는 제조 물품(articles of manufacture) 및 키트도 제공된다. 제조 물품은 라벨이 붙은 용기를 포함할 수 있다. 적절한 용기의 예로는, 보틀, 바이알, 및 시험관을 들 수 있다. 용기는 유리 또는 플라스틱과 같은 다양한 재료로부터 형성될 수 있다. 용기는 본 발명에서 제공된 의약 조성물을 담을 수 있다. 용기 상의 라벨은 의약 조성물이 본 발명에 설명된 질병 또는 의학적 병태를 예방, 치료 또는 억제하는데 사용될 수 있고 생체내 또는 시험관내 용도로 사용가능함을 나타낼 수 있다.
- [0178] [0126] 일 태양에서, 본 발명에서 설명된 화합물 또는 조성물과 사용 지침을 함유하는 키트가 제공된다. 이러한 키트는 치료를 필요로 하는 개체에서 Vps34/ PI3K II 신호전달 경로의 조절과 관련된 질병 또는 의학적 병태의 치료에 사용하기 위한 지침서를 포함할 수도 있다. 키트는 부가적으로 바이알, 시린지 또는 IV 백과 같은, 화합물 또는 조성물 투여에 사용될 수 있는 임의의 장비 또는 재료를 함유할 수 있다. 키트는 또한 멸균 포장을 함유할 수도 있다.
- [0179] 일반적인 합성법
- [0180] [0127] 본 발명의 화합물은 이하에 일반적으로 설명되는 방법 및 실시예에서 보다 구체적으로 설명되는 방법(예컨대 하기 실시예에서 제공되는 반응식). 에 의해 제조될 수 있다. 다음의 프로세스 설명에서, 화학식에 사용되는 심볼은 화학식과 관련하여 전술한 것들을 나타내는 것으로 이해되어야 한다.
- [0181] [0128] 어떤 화합물의 특정 광학 이성질체를 수득하고자 할 경우, 이것은 대응하는 광학 이성질체들의 혼합물로부터, 광학이성질체들을 분리 또는 분할하는 임의의 적절한 공정을 이용하여 달성가능하다. 따라서, 예컨대, 부분입체이성질에 유도체는 광학 이성질체의 혼합물, 예컨대 라세미체 및 적절한 키랄 화합물의 반응에 의해 생성될 수 있다. 이어서 부분입체이성질체는 임의의 통상적인 수단, 예컨대 결정화에 의해 분리될 수 있고 소망되는 광학 이성질체를 회수할 수 있다. 또 다른 분할 공정에서, 라세미체는 키랄 고성능 액체 크로마토그래피를 이용하여 분리될 수도 있다. 별법으로, 소망되는 경우, 설명된 공정들 중 한가지에서 적절한 키랄 중간체를 사용함으로써 특정 광학 이성질체를 얻을 수 있다.
- [0182] [0129] 크로마토그래피, 재결정 및 다른 통상적인 분리 공정은 또한 어떤 화합물의 특정 이성질체를 얻거나 반응 생성물을 정제하는 것이 요구되는, 중간체 또는 최종 생성물에 대해 사용될 수 있다.
- [0183] [0130] 본 발명의 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염의 용매화물 역시도 고려된다. 용매화물은 화학량론 또는 비-화학량론의 용매를 함유하며, 결정화 공정 도중 종종 형성된다. 수화물은 용매가 물인 경우 형성되며 또는 용매가 알코올이면 알코올레이트가 형성된다.

[0184] [0131] 일부 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 반응식 A에 따라 합성될 수 있다.

[0185] **반응식 A.**

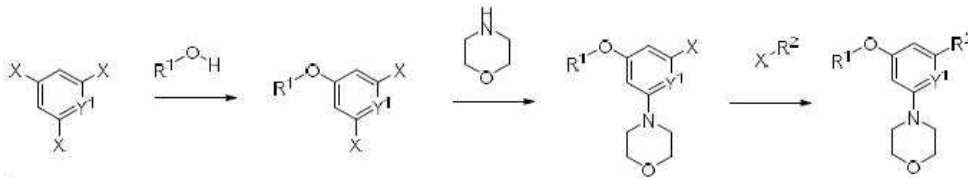


[0186]

[0187] 식 중 R¹, R² 및 Y¹은 화학식 (I), 또는 본 발명에 설명된 그의 임의의 변형체에 대해 설명된 바와 같고; X는 할로젠이다.

[0188] [0132] 일부 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 반응식 B에 따라 합성될 수 있다.

[0189] **반응식 B.**

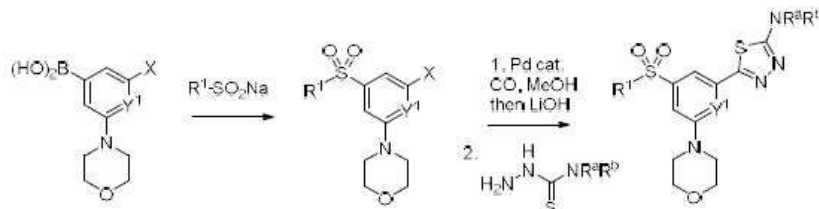


[0190]

[0191] 식 중 R¹, R² 및 Y¹은 화학식 (I), 또는 본 발명에 설명된 그의 임의의 변형체에 대해 설명된 바와 같고; X는 할로젠이다.

[0192] [0133] 일부 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 반응식 C에 따라 합성될 수 있다.

[0193] **반응식 C.**



[0194]

[0195] 식 중 R¹, Y¹, R^a 및 R^b는 화학식 (I), 또는 본 발명에 설명된 그의 임의의 변형체에 대해 설명된 바와 같고; X는 할로젠이다.

[0196] **화학 합성**

[0197] [0134] 본 발명의 방법에 유용한 예시적인 화학 물질은 이제 다음의 특정 실시예를 참조하여 설명된다. 통상의 기술자라면 본 명세서에서 다양한 화합물을 얻기 위해, 출발 물질이 적절하게 선택될 수 있다는 것을 인식할 것이며, 최종적으로 원하는 치환기가 목적 생성물을 생성하는데 적합하게 보호되거나 보호되지 않고 반응식을 통해 운반될 수 있음을 이해할 것이다. 별법으로, 최종적으로 원하는 치환기 대신, 반응식을 통해 운반될 수 있고 원하는 치환기로 적절하게 대체될 수 있는 적절한 기를 사용하는 것이 필요하거나 바람직할 수도 있다. 또한, 당업자는 아래의 반응식에 도시된 변환이 특정 펜던트 그룹의 기능과 호환되는 임의의 순서로 수행될 수 있음을 인식할 것이다. 일반적인 반응식에 묘사된 각 반응은 약 0°C로부터 사용된 유기 용매의 환류 온도까지의 온도에서 실행되는 것이 바람직하다.

[0198] **실시예**

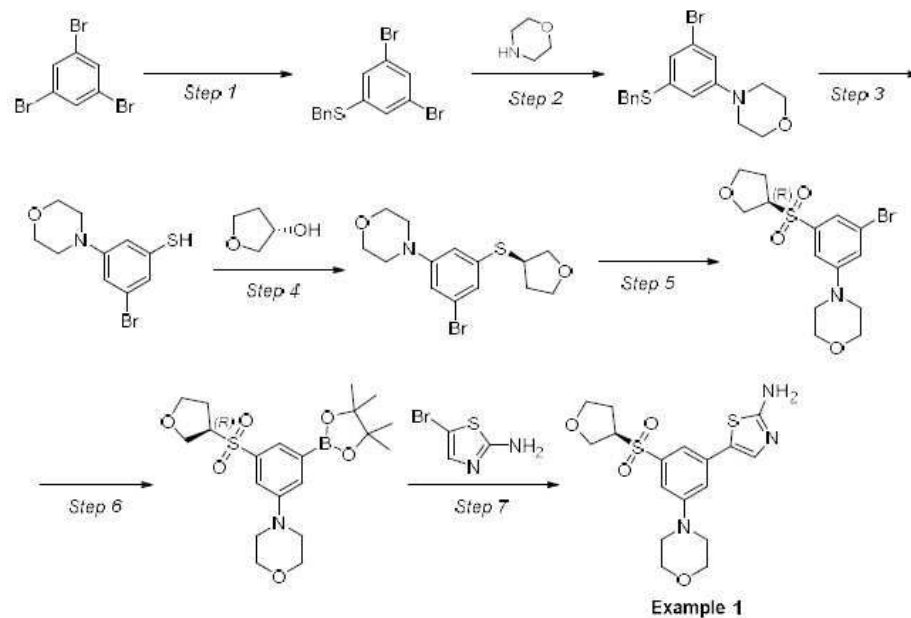
[0199] [0135] 하기 실시예들은 본 발명 내용을 예시하기 위해 제공되는 것으로 본 발명을 한정하기 위해 제공되는 것이 아니다. 당업자라면 화학식 (I)의 다른 화합물에 접근하기 위해 적합한 출발 물질 및 시약의 선택에 의해 다

음 합성 반응 및 반응식이 변형될 수 있음을 인식할 것이다. 화합물은 위에서 설명한 일반적인 방법을 사용하여 제조된다.

[0200] [0136] 실시예 전반에 걸쳐 다음의 약어들이 사용되었다: Boc (3차-부틸옥시카르보닐), BINAP (2,2'-비스(디페닐포스포노)-1,1'-바이나프틸), CHAPS (3-[(3-콜라미도프로필)디메틸암모니오]-1-프로판설포네이트), DBU (1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데-7-센), DIPEA (*N,N*-디이소프로필에틸아민), DMF (*N,N*-디메틸포름아미드), DMSO (디메틸 설펝사이드), DTT (1,4-디티오프레일톨), EGTA (에틸렌-비스(옥시에틸렌니트릴로)테트라아세트산), HEPES (4-(2-히드록시에틸)-1-피페라진에탄설포산), mCPBA (메타-클로로퍼옥시벤조산), MeOH (메탄올), Pd(dppf)Cl₂ ([1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]팔라듐(II) 디클로라이드), Pd(OAc)₂ (팔라듐(II) 아세테이트), Pd(PPh₃)₄ (테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)), PPh₃ (트리페닐포스핀), THF (테트라히드로퓨란), TLC (박층 크로마토그래피), Tris-HCl (트리스(히드록시메틸)아미노에탄 염산염) 및 Xantphos (4,5-비스(디페닐포스포노)-9,9-디메틸잔텐).

[0201] 실시예 1: (R)-5-(3-모르폴리노-5-((테트라히드로퓨란-3-일)설포닐)페닐)티아졸-2-아민.

[0202] 반응식 1:



[0203]

[0204] [0137] 단계 1: 페닐에탄티올 (19.8 g, 0.16 mol)을 DMF (300 mL) 중 소듐 하이드라이드 (7.04 g, 0.18 mol, 미네랄 오일 중 60% 순도)의 용액에 0°C에서 첨가하였다. 반응물을 실온에서 15 분간 교반하고 1,3,5-트리브로모벤젠 (50 g, 0.16 mol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 더 교반하였다. 용액을 얼음-물 (500 mL)에 붓고 에틸 아세테이트 (300 mLx3)로 추출하였다. 유기 추출물을 한데 모아, 식염수로 세척하고 (300 mLx2), 무수 소듐 설페이트로 건조, 및 농축하였다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (페트롤륨 에테르) 벤질(3,5-디브로모페닐)설팬을 수득하였다. (50.1 g, 88% 수율). 화합물이 LC-MS 만으로 확인되었다: 379.10 (M+Na)⁺, C₁₃H₁₀Br₂S.

[0205] [0138] 단계 2: 질소 보호 하에, 톨루엔 (400 mL) 중 벤질(3,5-디브로모페닐)설팬 (50 g, 0.14 mmol), BINAP (7.9 g, 12.6 mmol), t-BuONa (20.16 g, 0.21 mol), DBU (19.2 g, 0.126 mol), 및 모르폴린 (12.2 g, 0.14 mol)의 혼합물에 Pd₂dba₃ (5 g)를 첨가하였다. 반응물을 95°C에서 2 시간 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고 물 (500 mL)에 부었다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (300 mLx3)로 추출하였다. 유기 추출물을 한데 모아, 식염수로 세척하고 (200 mLx2), 무수 소듐 설페이트로 건조, 및 농축하였다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (페트롤륨 에테르/에틸 아세테이트=30:1) 4-(3-(벤질티오)-5-브로모페닐)모르폴린 (21.3 g, 42% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. 화합물이 LC-MS 만으로 확인되었다: 364.30 (M+H)⁺, C₁₇H₁₈BrNOS.

[0206] [0139] 단계 3: 무수 AlCl₃ (60.7 g, 0.45 mol)를 톨루엔 (500 mL) 중 4-(3-(벤질티오)-5-브로모페닐)모르폴린

(33 g, 0.09 mol)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 50℃에서 2 시간 가열하였다. 혼합물을 얼음-물 (500 mL)로 조심스럽게 퀸칭하고(quenched) 에틸 아세테이트 (500 mLx3)로 추출하였다. 유기 추출물을 한데 모아, 식염수로 세척하고 (300 mLx2), 무수 소듐 설페이트로 건조, 및 농축하였다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (페트롤륨 에테르/에틸 아세테이트=10:1) 조질의 3-브로모-5-모르폴리노벤젠티올 (21.6 g, 87% 수율)을 얻고, 이를 다음 반응에 추가 정제 없이 사용하였다. 화합물이 LC-MS 만으로 확인되었다: 276.22 (M+H)⁺, C₁₀H₁₂BrNOS.

[0207] [0140] 단계 4: DEAD (9.88 g, 56.7 mmol)를 톨루엔 (100 mL) 중 PPh₃ (14.9 g, 56.7 mmol)의 용액에 0℃-실온에서 첨가하였다. 용액을 0℃에서 0.5 시간 교반하고 톨루엔 (10 mL) 중 (S)-테트라히드로푸란-3-올 (5.0 g, 56.7 mmol)의 용액을 첨가하였다. 0℃에서 0.5 시간 더 교반한 후, 톨루엔 (20 mL) 중 3-브로모-5-모르폴리노벤젠티올 (15.56 g, 56.75 mmol) 용액을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1 시간 더 교반하였다. 반응 용액을 물 (200 mL)에 붓고 에틸 아세테이트 (200 mLx3)로 추출하였다. 한데 모은 유기물을 식염수 (200 mL)로 세척, 소듐 설페이트로 건조, 및 농축하여 황색 고체를 얻었다. 조질의 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (페트롤륨 에테르/에틸 아세테이트=5:1)로 정제하여 (R)-4-(3-브로모-5-((테트라히드로푸란-3-일)티오)페닐)모르폴린 (11.6 g, 59% 수율)을 담황색 오일로서 수득하였다. 화합물은 LC-MS 만으로 확인되었다: 344.35 (M+H)⁺, C₁₄H₁₈O₂SBrN.

[0208] [0141] 단계 5: mCPBA (23.3 g, 0.13 mol)를 디클로로에탄 (250 mL) 중 (R)-4-(3-브로모-5-((테트라히드로푸란-3-일)티오)페닐)모르폴린 (11.6 g, 33.7 mmol)의 용액에 여러 번에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2 시간 교반하였다. 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-디옥사보롤란) (34.2 g, 0.13 mol)을 첨가하고 결과적인 혼합물을 실온에서 0.5 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 Na₂CO₃ (200 mLx3), 식염수 (100 mL)로 세척하고, 소듐 설페이트로 건조, 및 농축시켰다. 조질의 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (페트롤륨 에테르/에틸 아세테이트=1:1) 4-[3-브로모-5-[(3R)-테트라히드로푸란-3-일]설포닐-페닐]모르폴린 (5.0 g, 39% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다. 화합물은 LC-MS만으로도 확인되었다: 376.53 (M+H)⁺, C₁₄H₁₈NO₄SBr.

[0209] [0142] 단계 6: 1,4-디옥산 (20 mL) 및 DMSO (0.2 mL) 중 4-[3-브로모-5-[(3R)-테트라히드로푸란-3-일]설포닐-페닐]모르폴린 (680 mg, 1.81 mmol, 제조용), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (689 mg, 2.72 mmol), KOAc (381 mg, 5.43 mmol), 및 Pd(dppf)Cl₂ (148 mg, 0.18 mmol)의 혼합물을 N₂ 하, 100℃에서 1 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (50 mL)에 붓고 및 디클로로에탄 (50 mLx3)으로 추출하였다. 한데 모은 유기물을 식염수 (20 mL)로 세척하고, 소듐 설페이트로 건조, 및 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (디클로로에탄/메탄올=100:1)로 정제하여 4-[3-[(3R)-테트라히드로푸란-3-일]설포닐-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]모르폴린 (400 mg, 52% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0210] [0143] 단계 7: 1,4-디옥산 (15 mL) 및 H₂O (2 mL) 중 4-[3-[(3R)-테트라히드로푸란-3-일]설포닐-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]모르폴린 (465 mg, 1.1 mmol), 5-브로모티아졸-2-아민 (196 mg, 1.1 mmol), Na₂CO₃ (350 mg, 3.3 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ (90 mg, 0.11 mmol)의 혼합물을 N₂ 하, 100℃에서 2 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 물(50 mL)에 붓고 디클로로에탄 (50 mLx3)으로 추출하였다. 한데 모은 유기물을 식염수 (30 mL)로 세척하고, 소듐 설페이트로 건조, 및 농축시켰다. 조질의 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (디클로로에탄/메탄올=100:1) 및 예비-TLC로 정제하여 (R)-5-(3-모르폴리노-5-((테트라히드로푸란-3-일)설포닐)페닐)티아졸-2-아민 (21 mg, 5% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. LC-MS: 396.00 (M+H)⁺, C₁₇H₂₁N₃O₄S₂. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 7.61 (s, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.37 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.82 (m, 2H), 3.76 (m, 4H), 3.64 (m, 1H), 3.25 (m, 4H), 1.95-2.16 (m, 2H).

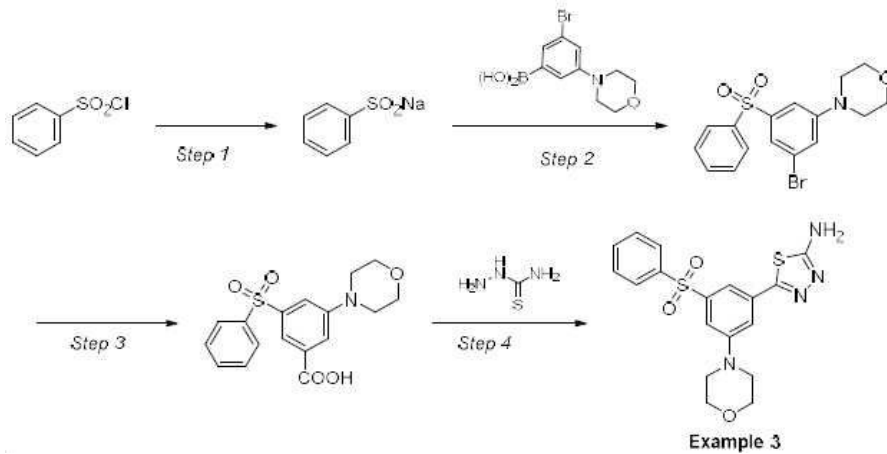
[0211] 실시예 2: (R)-5-(3-모르폴리노-5-((테트라히드로푸란-3-일)설포닐)페닐)-4-(트리플루오로메틸)티아졸-2-아민.

[0212] [0144] 단계 7에서 5-브로모-4-(트리플루오로메틸)티아졸-2-아민 (133 mg, 0.54 mmol)을 사용한 것을 제외하고 반응식 1에서 실시예에 1에 설명된 것과 동일한 방식으로 실시예 2를 합성하여 (R)-5-(3-모르폴리노-5-((테트라히드로푸란-3-일)설포닐)페닐)-4-(트리플루오로메틸)티아졸-2-아민 (71 mg, 28% 수율)을 회백색 고체로서 수득

하였다. LC-MS: 464.1 (M+H)⁺, C₁₈H₂₀F₃N₃O₄S₂. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 7.63 (s, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.28 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.81 (m, 2H), 3.76 (m, 4H), 3.65 (m, 1H), 3.25 (m, 4H), 2.11 (m, 2H).

[0213] 실시예 3: 5-(3-모르폴리노-5-(페닐설포닐)페닐)-1,3,4-티아디아졸-2-아민 트리플루오로아세트산 염.

[0214] 반응식 2:



[0215]

[0145] 단계 1: 물 (100 mL) 중 벤젠설포닐 클로라이드 (10 g, 56.7 mmol), 소듐 설페이트 (14.3 g, 0.11 mol), 및 중탄산나트륨 (9.5 g, 0.11 mol)의 혼합물을 30°C에서 2 시간 교반하였다. 물은 진공 제거하였다. 잔사를 메탄올 (30 mLx3)로 추출하였다. 유기 추출물을 한데 모아, 농축하고 디클로로에탄과 함께 2회 공동-증발시켜 조질의 소듐 벤젠설페네이트 (11 g, 정량적 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. 화합물은 LC-MS 만으로 확인되었다: 141.36 (M-Na)⁻, C₆H₅NaO₂S.

[0146] 단계 2: 탄산칼륨 (1.66 g, 12.0 mmol), 4Å MS (0.5 g), 및 Cu(OAc)₂ (1.22 mg, 6.6 mmol)를 DMSO (20 mL) 중 소듐 벤젠설페네이트 (0.98 g, 6.0 mmol) 및 3-브로모-5-모르폴리노페닐보론산 (2.56 g, 9.0 mmol)의 용액 연속 첨가하였다. 산소 별론 존재 하에 45°C에서 반응물을 2 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (50 mL)에 붓고 에틸 아세테이트 (50 mL x3)로 추출하였다. 유기 추출물을 한데 모아, 식염수로 세척하고 (20 mL), 무수 소듐 설페이트로 건조, 및 농축하였다. 잔사를 디클로로에탄 (20 mL)에 용해시키고 2 N NaOH (20 mL x2)으로 세척하였다. 유기층을 무수 소듐 설페이트로 건조 및 농축시켰다. 얻어진 조질의 (1.03 g, 황색 고체)를 페트룰륨 에테르/에틸 아세테이트 (2/1, 20 mL x2)의 조합으로 분쇄하여(triturated) 4-(3-브로모-5-(페닐설포닐)페닐)모르폴린 (0.4 g, 18% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다. 화합물은 LC-MS 만으로 확인되었다: 381.69 (M+H)⁺, C₁₆H₁₆BrNO₃S.

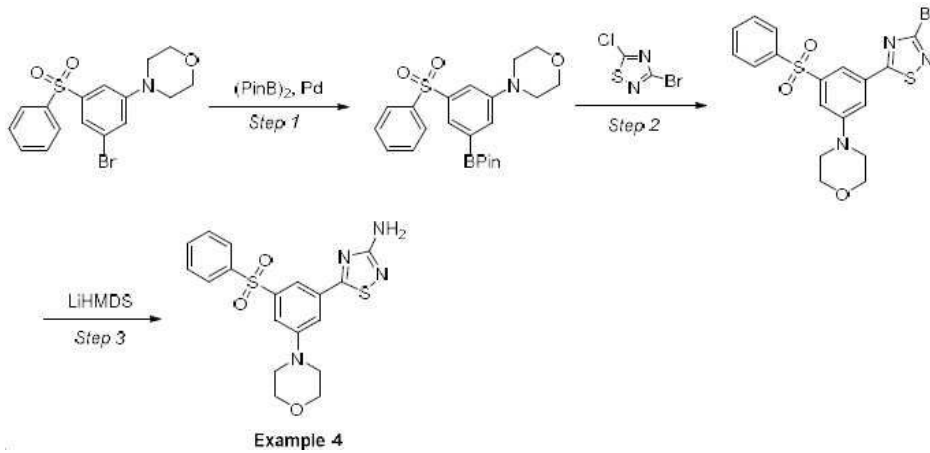
[0147] 단계 3: MeOH/DMF (10 mL/10 mL) 중 4-(3-브로모-5-(페닐설포닐)페닐)모르폴린 (1 g, 2.62 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0.2 g, 0.23 mmol), 및 Pd(OAc)₂ (60 mg, 0.28 mmol)의 혼합물을 20 kg의 CO 존재 하에 80°C에서 밤새 가열하였다. 메탄올을 진공 제거하였다. 잔사를 물 (20 mL)에 붓고 에틸 아세테이트 (20 mL x3)로 추출하였다. 유기 추출물을 한데 모아, 식염수로 세척하고 (20 mL), 무수 소듐 설페이트로 건조, 및 농축하였다. 조질의 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (페트룰륨 에테르/에틸 아세테이트=10:1)로 정제하여 메틸 에스테르 (0.61 g, 64% 수율)를 얻었다. THF/물 (3 mL/3 mL) 중 메틸 에스테르 (600 mg, 1.66 mmol) 및 LiOH.H₂O (133 mg, 2.32 mmol)의 용액을 60 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. THF를 진공 제거하고 수성상을 5% KHSO₄를 이용하여 pH=3-4로 조정하였다. 얻어진 혼합물을 디클로로에탄 (20 mLx3)으로 추출하였다. 유기 추출물을 한데 모아, 무수 소듐 설페이트로 건조, 및 농축하여 조질의 3-모르폴리노-5-(페닐설포닐)벤조산 (0.4 g, 69% 수율)을 얻고, 이를 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용하였다. 화합물은 LC-MS 만으로 확인되었다: 348.18 (M+H)⁺, C₁₇H₁₇NO₃S.

[0148] 단계 4: 3-모르폴리노-5-(페닐설포닐)벤조산 (370 mg, 1.07 mmol)을 POCl₃ (4 mL)에 용해시키고 히드라진카르보티오아미드 (194 mg, 2.13 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 85°C에서 30분간 교반하였다. 반응 혼합물을

실온으로 냉각하고 물 (40 mL)을 첨가하여, 내부 온도를 60°C 미만으로 유지하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고 중탄산나트륨으로 pH 8-9로 중화시켰다. 얻어진 침전물을 모아서페트롤름 에테르/에틸 아세테이트 (1/2, 20 mL x2)의 조합으로 세척하였다. 케익을 예비-HPLC로 다시 정제하여 5-(3-모르폴리노-5-(페닐설폰닐)페닐)-1,3,4-티아디아졸-2-아민 트리플루오로아세트산 염 (45 mg, 10% 수율)을 얻었다. LC-MS: 403.1 (M+H)⁺, C₁₈H₁₈N₄O₃S₂. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ : 8.03 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.60-7.78 (m, 6H), 7.45 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 3.75 (m, 4H), 3.27 (m, 4H).

[0220] 실시예 4: 5-(3-모르폴리노-5-(페닐설폰닐)페닐)-1,2,4-티아디아졸-3-아민.

[0221] 반응식 3:



[0222]

[0149] 단계 1: 디옥산/DMSO (5 mL/0.05 mL) 중 포타슘 아세테이트 (82 mg, 2.49 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-디옥사보롤란) (318 mg, 1.25 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (68 mg, 0.08 mmol), 및 4-(3-브로모-5-(페닐설폰닐)페닐)모르폴린 (300 mg, 0.83 mmol, 제조용, 반응식 2 참조)의 혼합물을 100°C에서 1 시간 가열하였다. 반응 혼합물을 물 (50 mL)에 붓고 에틸 아세테이트 (50 mLx3)로 추출하였다. 유기 추출물을 한데 모아, 식염수로 세척하고 (20 mL), 무수 소듐 설페이트로 건조, 및 농축하였다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (페트롤름 에테르/에틸 아세테이트=5:1)로 정제하여 4-(3-(페닐설폰닐)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)모르폴린 (250 mg, 70% 수율)을 얻었다. 화합물은 LC-MS 만으로 확인되었다: 429.90 (M+H)⁺, C₂₂H₂₈BN₃O₅S.

[0224]

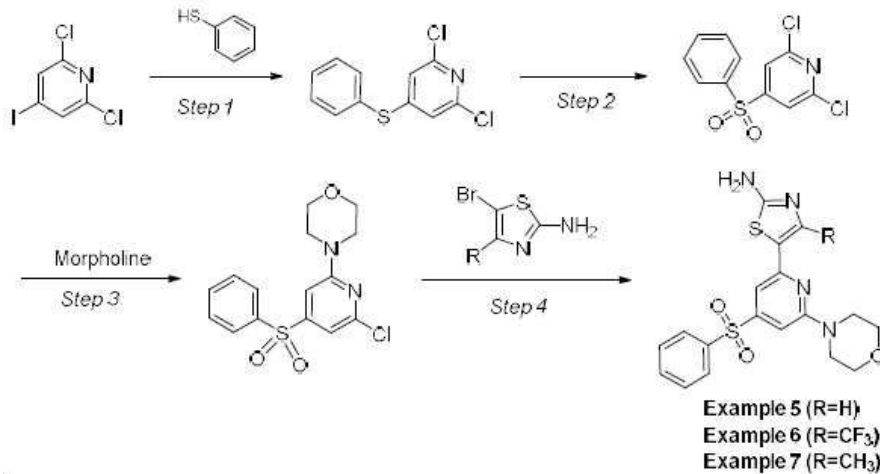
[0150] 단계 2: 디옥산/물 (10 mL/1 mL) 중 4-(3-(페닐설폰닐)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)모르폴린 (250 mg, 0.58 mmol), 3-브로모-5-클로로-1,2,4-티아디아졸 (96 mg, 0.48 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (20 mg, 0.03 mmol), 및 CsF (146 mg, 0.96 mmol)의 혼합물을 80°C에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 물 (50 mL)에 붓고 에틸 아세테이트 (50 mLx3)로 추출하였다. 유기 추출물을 한데 모아, 식염수로 세척하고 (20 mL), 무수 소듐 설페이트로 건조, 및 농축하였다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (페트롤름 에테르/에틸 아세테이트=10:1)로 정제하여 4-(3-(3-브로모-1,2,4-티아디아졸-5-일)-5-(페닐설폰닐)페닐)모르폴린 (203 mg, 91% 수율)을 얻었다. 화합물은 LC-MS 만으로 확인되었다: 466.17 (M+H)⁺, C₁₈H₁₆BrN₃O₃S₂.

[0225]

[0151] 단계 3: LiHMDS (THF 중 1 M, 1.23 mL, 1.23 mmol)를 THF (10 mL) 중 4-(3-(3-브로모-1,2,4-티아디아졸-5-일)-5-(페닐설폰닐)페닐)모르폴린 (190 mg, 0.41 mmol)의 용액에 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 승온시키고 1 시간 교반하였다. 물 (20 mL)을 첨가하고 혼합물을 실온에서 3 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl (10 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트 (30 mLx3)로 추출하였다. 유기 추출물을 한데 모아, 무수 소듐 설페이트로 건조, 및 농축하였다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (페트롤름 에테르/에틸 아세테이트=5:1)로 정제하여 5-(3-모르폴리노-5-(페닐설폰닐)페닐)-1,2,4-티아디아졸-3-아민 (89 mg, 54% 수율)을 수득하였다. LC-MS: 403.1 (M+H)⁺, C₁₈H₁₈N₄O₃S₂. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ : 8.04 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.72 (m, 2H), 7.64 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.95 (s, 2H), 3.76 (m, 4H), 3.29 (m, 4H).

[0226] 실시예 5: 5-(6-모르폴리노-4-(페닐설폰닐)피리딘-2-일)티아졸-2-아민.

[0227] 반응식 4:



[0228]

[0152] 단계 1: Pd₂(dba)₃ (0.17 g, 0.18 mmol)를 디옥산 (20 mL) 중 2,6-디클로로-4-요오도피리딘 (1 g, 3.66 mmol), 티오펜올 (0.44 g, 4.03 mmol), Xantphos (0.21 g, 0.37 mmol), 및 DIPEA (0.94 g, 7.32 mmol)의 혼합물에 N₂ 하에 첨가하였다. 반응물을 110°C에서 2 시간 가열하였다. h. 혼합물을 실온으로 냉각하여, 물에 붓고 (20 mL), 에틸 아세테이트로 추출하였다 (20 mLx3). 한테 모은 유기물을 식염수로 세척하고 (20 mL), 소듐 설페이트로 건조, 및 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (페트롤륨 에테르) 2,6-디클로로-4-(페닐티오)피리딘 (0.78 g, 83% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. 화합물이 LC-MS 만으로 확인되었다: 256.16 (M+H)⁺, C₁₁H₇Cl₂NS.

[0153] 단계 2: mCPBA (1.84 g, 10.7 mmol)를 디클로로에탄 (20 mL) 중 2,6-디클로로-4-(페닐티오)피리딘 (0.68 g, 2.67 mmol)의 용액에 적가하였다. 혼합물을 실온에서 50분간 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 Na₂CO₃ (10 mLx2), 식염수 (20 mL)로 세척하고, 소듐 설페이트로 건조 및 농축하였다. 조질의 생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (페트롤륨 에테르/에틸 아세테이트=60:1)로 정제하여 2,6-디클로로-4-(페닐설폰일)피리딘 (0.69 g, 90% 수율)을 얻었다. 화합물은 LC-MS 만으로 확인되었다: 287.98 (M+H)⁺, C₁₁H₇Cl₂NO₂S.

[0154] 단계 3: 디옥산 (20 mL) 중 2,6-디클로로-4-(페닐설폰일)피리딘 (0.69 g, 2.40 mmol), 모르폴린 (0.23 g, 2.64 mmol), 및 DIPEA (0.40 g, 3.13 mmol)의 용액을 120°C에서 밤새 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각하여 물에 부었다 (100 mL). 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다 (100 mLx3). 유기 추출물을 한테 모아, 소듐 설페이트로 건조, 및 농축하였다. 조질의 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (페트롤륨 에테르/에틸 아세테이트=60:1) 4-(6-클로로-4-(페닐설폰일)피리딘-2-일)모르폴린 (700 mg, 86% 수율)을 얻었다. 화합물이 LC-MS 만으로 확인되었다: 339.74 (M+H)⁺, C₁₅H₁₅ClN₂O₃S.

[0155] 단계 4: 1,4-디옥산 (10 mL) 중 4-(6-클로로-4-(페닐설폰일)피리딘-2-일)모르폴린 (270 mg, 0.80 mmol), 5-브로모티아졸-2-아민 (156 mg, 0.80 mmol), 1,1,1,2,2,2-헥사메틸디스타난 (557 mg, 2.0 mmol), 및 무수 LiCl (33 mg, 0.80 mmol)의 혼합물을 탈기체화시키고 질소로 보호하였다. Pd(PPh₃)₄ (93 mg, 0.08 mmol)를 첨가하고 반응물을 질소 보호 하에 90°C에서 3 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)에 붓고 에틸 아세테이트 (20 mLx3)로 추출하였다. 한테 모은 유기물을 식염수 (20 mL)로 세척하고, 소듐 설페이트로 건조, 농축시켰다. 조질의 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (디클로로에탄/에틸 아세테이트=10:1) 및 예비-TLC로 정제하여 5-(6-모르폴리노-4-(페닐설폰일)피리딘-2-일)티아졸-2-아민 (실시예 5) (29 mg, 9% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS: 403.1 (M+H)⁺, C₁₈H₁₈N₄O₃S₂. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 8.07 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.36-7.55 (m, 3H), 6.91 (s, 1H), 3.69 (m, 4H), 3.51 (m, 4H).

[0233] 실시예 6: 5-(6-모르폴리노-4-(페닐설폰일)피리딘-2-일)-4-(트리플루오로메틸)티아졸-2-아민.

[0156] 실시예 5 (반응식 4, 단계 4)에 설명된 것과 동일한 공정에 따라, 4-(6-클로로-4-(페닐설폰일)피리딘-2-일)모르폴린 (203 mg, 0.60 mmol) 및 5-브로모-4-(트리플루오로메틸)티아졸-2-아민 (148 mg, 0.60 mmol)으로부

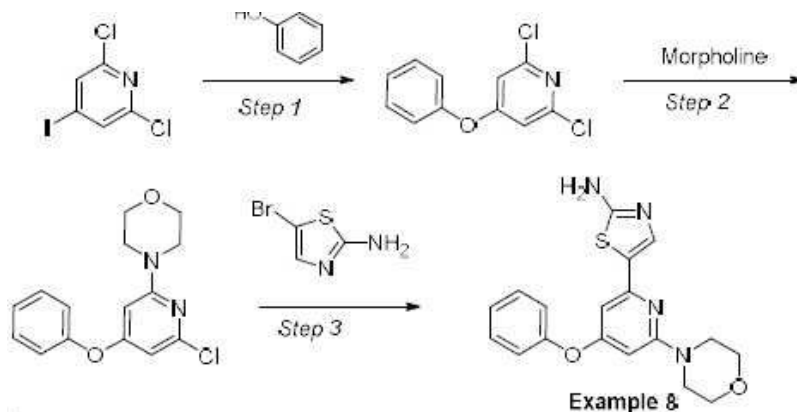
터 5-(6-모르폴리노-4-(페닐설폰닐)피리딘-2-일)-4-(트리플루오로메틸)티아졸-2-아민 (5 mg, 2% 수율)을 수득하였다. LC-MS: 468.75 (M-H)⁻, C₁₉H₁₇F₃N₄O₃S₂. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.95 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.33 (s, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 3.82 (m, 4H), 3.59 (m, 4H).

[0235] 실시예 7: 4-메틸-5-(6-모르폴리노-4-(페닐설폰닐)피리딘-2-일)티아졸-2-아민.

[0236] [0157] 실시예 5 (반응식 4, 단계 4)에 설명된 것과 동일한 공정에 따라, 4-(6-클로로-4-(페닐설폰닐)피리딘-2-일)모르폴린 (338 mg, 1.0 mmol) 및 5-브로모-4-메틸티아졸-2-아민 (384 mg, 2.0 mmol)으로부터 4-메틸-5-(6-모르폴리노-4-(페닐설폰닐)피리딘-2-일)티아졸-2-아민 (31 mg, 7% 수율)을 수득하였다. LC-MS: 417.3 (M+H)⁺, C₁₉H₂₀N₄O₃S₂. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 8.04 (d, J=7.2 Hz, 2H), 7.74 (m, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.31 (s, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 3.69 (m, 4H), 3.51 (m, 4H), 2.35 (s, 3H).

[0237] 실시예 8: 5-(6-모르폴리노-4-페녹시피리딘-2-일)티아졸-2-아민.

[0238] 반응식 5:



[0239]

[0240] [0158] 단계 1: DMSO (20 mL) 중 2,6-디클로로-4-요오도피리딘 (600 mg, 2.20 mmol), 페놀 (207 mg, 2.20 mmol), 및 탄산칼륨 (455 mg, 3.30 mmol)의 혼합물을 N₂ 하, 100°C에서 3 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고 (100 mL) 에틸 아세테이트로 추출하였다 (100 mLx3). 한테 모은 유기물을 식염수로 세척하고 (50 mLx2), 소듐 설페이트로 건조, 및 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (페트롤륨 에테르) 2,6-디클로로-4-페녹시피리딘 (210 mg, 40% 수율)을 수득하였다. 화합물이 LC-MS 만으로 확인되었다: 239.86 (M+H)⁺, C₁₁H₇Cl₂NO.

[0241] [0159] 단계 2: 1,4-디옥산 (6 mL) 중 2,6-디클로로-4-페녹시피리딘 (200 mg, 0.84 mmol), 모르폴린 (218 mg, 2.51 mmol), 및 DIPEA (216 mg, 1.67 mmol)의 용액을 질소 보호 하에 140°C로 밤새 가열하였다. 용매를 진공 제거하였다. 잔사를 물 (30 mL)로 처리하고 에틸 아세테이트 (30 mLx3)로 추출하였다. 한테 모은 유기물을 식염수 (20 mL)로 세척하고, 소듐 설페이트로 건조, 및 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (페트롤륨 에테르/에틸 아세테이트=100:1)로 정제하여 4-(6-클로로-4-페녹시피리딘-2-일)모르폴린 (180 mg, 74% 수율)을 수득하였다. 화합물은 LC-MS 만으로 확인되었다: 290.75 (M+H)⁺, C₁₅H₁₅ClN₂O₂.

[0242] [0160] 단계 3: 실시예 5 (반응식 4, 단계 4)에 설명된 것과 동일한 공정에 따라 4-(6-클로로-4-페녹시피리딘-2-일)모르폴린 (129 mg, 0.44 mmol, 제조용) 및 5-브로모티아졸-2-아민 (157 mg, 0.88 mmol)으로부터 5-(6-모르폴리노-4-페녹시피리딘-2-일)티아졸-2-아민 (15 mg, 10% 수율)을 수득하였다. LC-MS: 354.92 (M+H)⁺, C₁₈H₁₈N₄O₂S. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.46 - 7.34 (m, 3H), 7.22 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 7.5, 1.6 Hz, 2H), 6.48 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.98 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.60 - 5.31 (m, 2H), 3.83 - 3.77 (m, 4H), 3.45 (t, J = 4.9 Hz, 4H).

[0243] 생물학적 분석

[0244] 분석 실시예 1: VPS34 프로토콜.

[0245] [0161] PI3KC3 (hVPS34) 키나제 반응은 ATP를 이용하며 부산물로서 ADP를 생성한다. ADP 생산은 ADP-Glo 발광

검출에 의해 정량화된다. PI3KC3 (hVPS34) 키나제 분석을 Reaction Biology Corp에 의해 수행하였다. (Malvern, PA).

[0246] [0162] 이것은 3-단계 반응이었다: 먼저, 지질 기질과의 키나제 반응을 ATP 존재 하에 수행하였다. 이어서 반응을 켄칭하고(quenched), 잔류 ATP를 ADP-Glo™ 시약으로 고갈시켰다. 마지막으로 ADP를 ATP로 전환시키고, 이를 루시페라제/루시페린 반응을 이용하여 측정하였다. 발광도를 ADP 표준 곡선에 기초하여 μM ADP 생산량으로 전환시켰다. 표준 곡선과 IC₅₀ 값을 얻기 위한 비선형 회귀를 Graphpad Prism 소프트웨어를 사용하여 수행하였다.

[0247] [0163] 기질(포스파티딜이노시톨 (PI): 포스파티딜세린(PS))을 갖 제조된 반응 완충액 (40 mM Tris-HCl (pH7.5), 3 μM 오르토반데이트, 20 mM MgCl₂, 2 mM DTT, 0.05% CHAPS, 1% DMSO)에 첨가하였다. PI3KC3 (hVPS34) 키나제를 가볍게 혼합하면서 기질 용액에 전달하였다. Acoustic 기술(Echo550; 나노리터 범위)을 이용하여 100% DMSO 중의 화합물을 키나제 반응 혼합물에 전달하였다. 반응물을 실온에서 20분간 인큐베이션하였다. ATP를 반응 혼합물 내로 전달하여 반응을 개시하였다. 30°C에서 60분간 혼합물을 인큐베이션한 후, ADP-Glo 시약 (Promega ADP Glo Kinase Assay 키트 #V9102)을 이용하여 반응을 켄칭하고 실온에서 40분간 인큐베이션하였다. 검출 혼합물 (Promega ADP Glo 키나제 Assay 키트 #V9102)을 첨가하고 반응물을 30분간 인큐베이션하였다. 발광도를 측정하였다.

[0248] [0164] PI3KC3 (hVPS34) 키나제에 대한 화합물의 IC₅₀ 값을 표 2에 나타내었다.

표 2:

실시예 #	VPS34 IC ₅₀ (μM)
1	3.8
2	2.1
3	1.6
4	2.2
5	0.081
6	0.287
7	0.019
8	0.15

[0249]

[0250] 분석 실시예 2: PI3K α 프로토콜.

[0251] [0165] PI3K α의 억제 - PI3K α 활성의 척도로서의 ATP에서 ADP로의 전환의 정량화. PI3K α 억제제의 존재 또는 부재 하에, 활성 PI3K α(Life Technologies)를 클래스 I PI3 키나제와 함께 사용하도록 특별히 최적화된 기질인 PIP2:PS (Life Technologies) 및 초순수 ATP (Promega)와 반응시켰다. PI3K α에 의한 ATP에서 ADP로의 전환을 Promega ADP-Glo 키나제 활성 분석을 통한 발광 신호로서 측정하였다. 공개된 PI3Kα 억제제 LY294002, PI-103, BYL719, 및 GDC0198 그리고 DMSO 비히클 대조군을 이용하여 분석을 검정하였다.

[0252] [0166] DMSO 대조군을 12점으로 하여, DMSO 중 1:3 연속 희석, 12점을 이용하여 100X 최종 농도로 화합물을 제조하였다. 이어서 화합물을 HEPES 완충액 (25mM HEPES pH 7.5, 1mM EGTA, 0.3% CHAPS)에 희석하고 PI3K α에 첨가하였다. 0.24 ng/μL (1.1 nM) in (50 mM HEPES pH 7.5, 6 mM MgCl₂, 1 mM EGTA, 200 mM NaCl, 0.03% CHAPS, 8 mM DTT)로 희석된 활성 PI3K α를 반응 시작 전에 0 시간 및 3 시간 인큐베이션하였다. 25 μM PIP2:PS 및 60 μM ATP를 원액(25 mM HEPES pH 7.5, 1 mM EGTA, 0.3% CHAPS)로부터 희석 및 첨가하여 PI3K α 반응을 개시하였다. 반응 시간은 30분이었다. ATP에서 ADP로의 전환을 DTX880 Plate Reader (Beckman Coulter)를 이용하여 발광 카운트로 측정하였다. 화합물의 IC₅₀을 GraphPad Prism 소프트웨어를 이용하여 보고하였다. 분석 방법은 비선

형 회귀, 검증된 PI3K α 억제제 레퍼런스 대조군에 대한 하단 핏과 상단 핏(부동 상단)이 없는 4-파라미터 곡선 핏이었다.

[0253] [0167] PI3K α 에 대한 화합물의 IC₅₀ 값을 표 3에 나타내었다.

표 3:

실시예 #	PI3K α IC ₅₀ (μ M)
1	0.75
2	0.74
3	2.2
4	11.2
5	0.5019
6	5.243
7	2.3
8	3.418

[0254]