



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0037876  
(43) 공개일자 2020년04월09일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07D 471/04 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)  
C07D 487/04 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
C07D 471/04 (2013.01)  
A61P 35/00 (2018.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7009120
- (22) 출원일자(국제) 2018년08월31일  
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2020년03월30일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2018/049186
- (87) 국제공개번호 WO 2019/046775  
국제공개일자 2019년03월07일
- (30) 우선권주장  
62/552,531 2017년08월31일 미국(US)

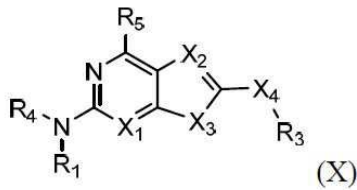
- (71) 출원인  
다나-파버 캔서 인스티튜트 인크.  
미국 메사추세츠 02215 보스턴 브록클린 애비뉴 450
- (72) 발명자  
햇처, 존 엠.  
미국 02127 메사추세츠 보스턴 256 더블유 3알디 세인트 아파트 #2  
그레이, 나다나엘 에스.  
미국 02130 메사추세츠 보스턴 그린뷰 애비뉴 26 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
특허법인(유한)아이시스

전체 청구항 수 : 총 37 항

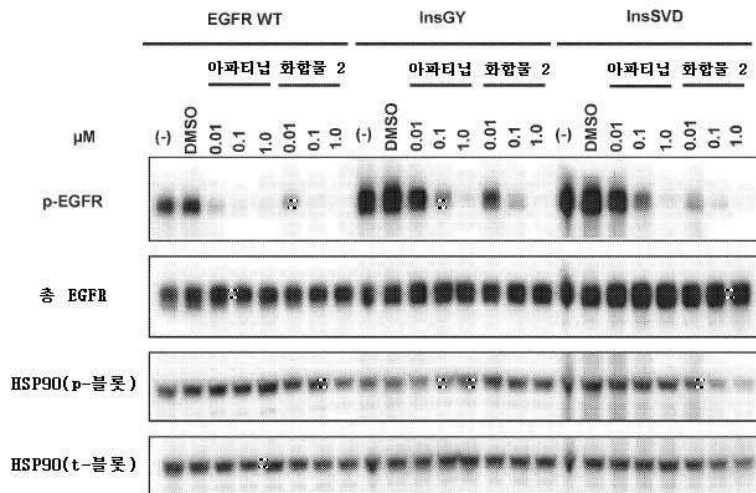
(54) 발명의 명칭 EGFR 및/또는 HER2의 저해제 및 사용 방법

(57) 요약

본 출원은, HER2 및/또는 이의 돌연변이체 및/또는 EGFR 및/또는 이의 돌연변이체의 활성도를 조절하는, 하기 화학식 X를 갖는 화합물, 해당 화합물을 포함하는 약제학적 조성물, 및 HER2 및/또는 이의 돌연변이체 및/또는 EGFR 및/또는 이의 돌연변이체가 역할하는 질환을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다:



대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

*C07D 487/04* (2013.01)

(72) 발명자

**장, 재봉**

미국 02467 메사추세츠 브록클린 인디펜던스 드라이브 33

**데 클레크, 드라이스**

미국 02120 메사추세츠 보스턴 트레몬트 스트리트 1575 아파트 901

**잔, 파시**

미국 02492 메사추세츠 니덤 사보이 로드 9

**삭슨, 제임스 에이.**

미국 02215 메사추세츠 보스턴 브록클린 애비뉴 450

**엑, 마이클**

미국 02215 메사추세츠 보스턴 브록클린 애비뉴 450

**스코트, 데이비드 에이.**

미국 02215 메사추세츠 보스턴 브록클린 애비뉴 450

**베라노, 엘리사**

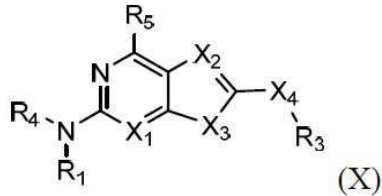
미국 02115 메사추세츠 보스턴 롱우드 애비뉴 360 롱우드 센터

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 X의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



식 중,

X<sub>1</sub>은 CH 또는 N이고;

X<sub>2</sub>는 CR<sub>6</sub> 또는 N이고;

X<sub>3</sub>은 -NR<sub>2</sub>-C(O)- 또는 -N=CR<sub>2</sub>-이고;

X<sub>4</sub>는 NH, O 또는 S이고;

R<sub>1</sub>은 H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 사이클로알킬, 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클릴, 페닐, 또는 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴이되, 상기 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 페닐 또는 헤테로아릴은 1개 이상의 R<sub>a1</sub>로 선택적으로 치환되고; 그리고 R<sub>2</sub>는 Q-R<sub>2</sub>'이되, Q는 (CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>이고 R<sub>2</sub>'은 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 사이클로알킬, 1개의 4- 내지 7-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클릴, 페닐, 또는 1개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴이되, 상기 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 페닐 또는 헤테로아릴은 1개 이상의 R<sub>b1</sub>로 치환되며, 단 Q가 (CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>이고, R<sub>2</sub>'이 피롤리딘일이며 그리고 R<sub>3</sub>이 페닐 또는 할로겐으로 치환된 페닐인 경우, R<sub>1</sub>은 치환된 페닐이 아니거나; 또는

R<sub>1</sub>은 페닐 또는 1개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴이되, 상기 페닐 또는 헤테로아릴은 1개 이상의 R<sub>a2</sub>로 치환되고; 그리고 R<sub>2</sub>는 H, NH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 사이클로알킬이되, 상기 알킬 또는 사이클로알킬은 1개 이상의 R<sub>b2</sub>로 선택적으로 치환되고;

R<sub>3</sub>은 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 아릴, 또는 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴이되, 상기 아릴 또는 헤테로아릴은 1개 이상의 R<sub>7</sub>로 선택적으로 치환되고;

R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> 및 R<sub>6</sub>은 각각 독립적으로 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬이고;

각각의 R<sub>7</sub>은 독립적으로 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알콕시, OH, 할로겐, CN 또는 NR<sub>n3</sub>R<sub>n4</sub>이고;

각각의 R<sub>a1</sub>은 독립적으로 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알콕시, OH, 할로겐, NH-C(O)-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 알켄일), NR<sub>n3</sub>R<sub>n4</sub>, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-NR<sub>n1</sub>R<sub>n2</sub>, NR<sub>n1</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-NR<sub>n1</sub>R<sub>n2</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 사이클로알킬, 1개 또는 2개의 4- 내지 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클릴, 페닐, 또는 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴이되,

상기 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 페닐 또는 헤테로아릴은 1개 이상의 R<sub>11</sub>로 선택적으로 치환되고;

각각의 R<sub>b1</sub>은 독립적으로 W, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알콕시, OH, 할로젠 또는 NR<sub>n3</sub>R<sub>n4</sub>이되, 적어도 1개의 R<sub>b1</sub>은 W이거나, 또는 상기 적어도 1개의 R<sub>b1</sub>이 적어도 1개의 질소 원자를 포함하는 헤테로사이클릴 고리 내의 질소 원자에 결합될 경우, R<sub>b1</sub>은 C(O)R<sub>9</sub>이고;

각각의 R<sub>a2</sub>는 독립적으로 W, NH-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알콕시, OH, 할로젠, NR<sub>n3</sub>R<sub>n4</sub>, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-NR<sub>n1</sub>R<sub>n2</sub>, NR<sub>n1</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-NR<sub>n1</sub>R<sub>n2</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 사이클로알킬, 1개 또는 2개의 4- 내지 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클릴, 페닐, 또는 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴이되, 상기 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 페닐 또는 헤테로아릴은 1개 이상의 R<sub>11</sub>로 선택적으로 치환되고, 적어도 1개의 R<sub>a2</sub>는 W이고;

각각의 R<sub>b2</sub>는 독립적으로 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알콕시, OH, 할로젠, NR<sub>n3</sub>R<sub>n4</sub>, 또는 1개의 4- 내지 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클릴이고;

각각의 R<sub>8</sub>은 독립적으로 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬이고;

각각의 R<sub>9</sub>는 독립적으로 1개 이상의 R<sub>10</sub>으로 선택적으로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 알켄일이고;

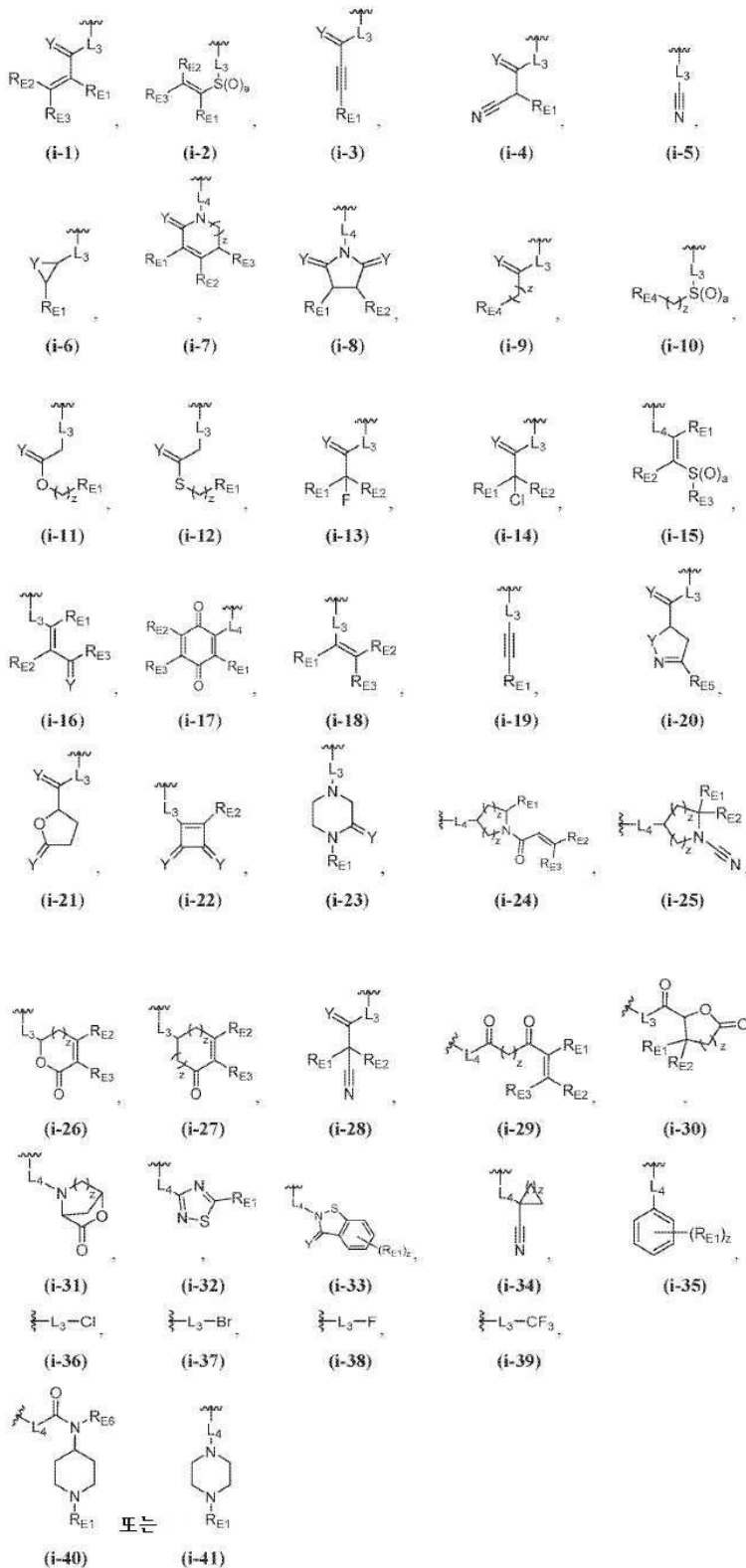
각각의 R<sub>10</sub>은 독립적으로 NR<sub>n3</sub>R<sub>n4</sub>이고;

각각의 R<sub>11</sub>은 독립적으로 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알콕시, OH, 할로젠, CN, NR<sub>n3</sub>R<sub>n4</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 사이클로알킬, 또는 1개 또는 2개의 4- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클릴이되, 상기 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴은 1개 이상의 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 할로젠, 또는 C(O)-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 알켄일)로 선택적으로 치환되고;

각각의 R<sub>n1</sub> 및 각각의 R<sub>n2</sub>는 독립적으로 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬이거나, 또는 R<sub>n1</sub>과 R<sub>n2</sub>는, 이들이 결합된 질소 원자와 함께, N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 4- 내지 7-원 헤테로사이클릴 고리를 형성 하되, 상기 헤테로사이클릴은 1개 이상의 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬로 선택적으로 치환되고;

각각의 R<sub>n3</sub> 및 각각의 R<sub>n4</sub>는 독립적으로 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬이고;

W는 NR<sub>3</sub>C(O)R<sub>9</sub>, C(O)R<sub>9</sub>이거나, 또는 하기 식:



이고;

L<sub>3</sub>은 결합 또는 선택적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 탄화수소 사슬이고, 선택적으로 상기 탄화수소 사슬의 1개 이상의 탄소 단위는 독립적으로 -C=O-, -O-, -S-, -NR<sub>L3a</sub>-, -NR<sub>L3a</sub>C(=O)-, -C(=O)NR<sub>L3a</sub>-, -SC(=O)-, -C(=O)S-, -OC(=O)-, -C(=O)O-, -NR<sub>L3a</sub>C(=S)-, -C(=S)NR<sub>L3a</sub>-, 트랜스-CR<sub>L3b</sub>=CR<sub>L3b</sub>-, 시스-CR<sub>L3b</sub>=CR<sub>L3b</sub>-, -C≡C-, -S(=O)-, -S(=O)O-, -OS(=O)-, -S(=O)NR<sub>L3a</sub>-, -NR<sub>L3a</sub>S(=O)-, -S(=O)<sub>2</sub>-, -S(=O)<sub>2</sub>O-, -OS(=O)<sub>2</sub>-, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sub>L3a</sub>- 또는 -NR<sub>L3a</sub>S(=O)<sub>2</sub>-로 대

체되고;

$R_{L3a}$ 는 H, 선택적으로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 또는 질소 보호기이고;

각각의  $R_{L3b}$ 는 독립적으로 H, 할로젠, 선택적으로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 선택적으로 치환된  $C_2-C_6$  알켄일, 선택적으로 치환된  $C_2-C_6$  알킨일, 선택적으로 치환된  $C_3-C_8$  사이클로알킬, 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된  $C_6-C_{10}$  아릴, 또는 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이거나, 또는 2개의  $R_{L3b}$ 기는 연결되어 선택적으로 치환된  $C_3-C_8$  탄소환, 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 선택적으로 치환된 4- 내지 7-원 헤테로사이클릴 고리를 형성하고;

$L_4$ 는 결합 또는 선택적으로 치환된  $C_1-C_6$  탄화수소 사슬이고;

$R_{E1}$ ,  $R_{E2}$  및  $R_{E3}$ 의 각각은 독립적으로 H, 할로젠, 선택적으로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 선택적으로 치환된  $C_2-C_6$  알켄일, 선택적으로 치환된  $C_2-C_6$  알킨일, 선택적으로 치환된  $C_3-C_8$  사이클로알킬, 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된  $C_6-C_{10}$  아릴, 또는 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 선택적으로 치환된 헤테로아릴, CN,  $CH_2OR_{EE}$ ,  $CH_2N(R_{EE})_2$ ,  $CH_2SR_{EE}$ ,  $OR_{EE}$ ,  $N(R_{EE})_2$ ,  $Si(R_{EE})_3$  또는  $SR_{EE}$ 이거나, 또는  $R_{E1}$ 과  $R_{E3}$ , 또는  $R_{E2}$ 와  $R_{E3}$ , 또는  $R_{E1}$ 과  $R_{E2}$ 는 연결되어 선택적으로 치환된  $C_3-C_8$  탄소환 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 선택적으로 치환된 4- 내지 7-원 헤테로사이클릴 고리를 형성하고;

각각의  $R_{EE}$ 는 독립적으로 H, 선택적으로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 선택적으로 치환된  $C_1-C_6$  알콕시, 선택적으로 치환된  $C_2-C_6$  알켄일, 선택적으로 치환된  $C_2-C_6$  알킨일, 선택적으로 치환된  $C_3-C_8$  사이클로알킬, 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된  $C_6-C_{10}$  아릴, 또는 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이거나, 또는 2개의  $R_{EE}$ 기는 연결되어 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 선택적으로 치환된 4- 내지 7-원 헤테로사이클릴 고리를 형성하고;

$R_{E5}$ 는 할로젠이고;

$R_{E6}$ 은 H, 선택적으로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 또는 질소 보호기이고;

각각의 Y는 독립적으로 O, S, 또는  $NR_{E7}$ 이고;

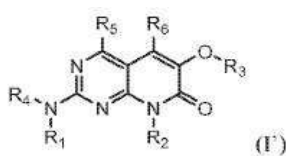
$R_{E7}$ 은 H, 선택적으로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 또는 질소 보호기이고;

a는 1 또는 2이며; 그리고

각각의 z는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다.

## 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 I'의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



식 중,

R<sub>1</sub>은 H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 사이클로알킬, 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클릴, 페닐, 또는 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴이되, 상기 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 페닐 또는 헤테로아릴은 1개 이상의 R<sub>a1</sub>로 선택적으로 치환되고; R<sub>2</sub>는 Q-R<sub>2</sub>'이되, Q는 (CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>이고 R<sub>2</sub>'은 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 사이클로알킬, 1개의 4- 내지 7-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클릴, 페닐, 또는 1개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴이되, 상기 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 페닐 또는 헤테로아릴은 1개 이상의 R<sub>b1</sub>로 치환되며, 단 Q가 (CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>이고, R<sub>2</sub>'이 피롤리딘일이며 그리고 R<sub>3</sub>이 페닐 또는 할로겐으로 치환된 페닐인 경우, R<sub>1</sub>은 치환된 페닐이 아니거나; 또는

R<sub>1</sub>은 페닐 또는 1개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴이되, 상기 페닐 또는 헤테로아릴은 1개 이상의 R<sub>a2</sub>로 치환되고; R<sub>2</sub>는 H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 사이클로알킬이되, 상기 알킬 또는 사이클로알킬은 1개 이상의 R<sub>b2</sub>로 선택적으로 치환되고;

R<sub>3</sub>은 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 아릴, 또는 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴이되, 상기 아릴 또는 헤테로아릴은 1개 이상의 R<sub>7</sub>로 선택적으로 치환되고;

R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> 및 R<sub>6</sub>은 각각 독립적으로 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬이고;

각각의 R<sub>7</sub>은 독립적으로 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알콕시, OH, 할로겐, CN, 또는 NR<sub>n3</sub>R<sub>n4</sub>이고;

각각의 R<sub>a1</sub>은 독립적으로 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알콕시, OH, 할로겐, NH-C(O)-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 알켄일), NR<sub>n3</sub>R<sub>n4</sub>, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-NR<sub>n1</sub>R<sub>n2</sub>, NR<sub>n1</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-NR<sub>n1</sub>R<sub>n2</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 사이클로알킬, 1개 또는 2개의 4- 내지 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클릴, 페닐, 또는 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴이되, 상기 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 페닐 또는 헤테로아릴은 1개 이상의 R<sub>11</sub>로 선택적으로 치환되고;

각각의 R<sub>b1</sub>은 독립적으로 W, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알콕시, OH, 할로겐 또는 NR<sub>n3</sub>R<sub>n4</sub>이되, 적어도 1개의 R<sub>b1</sub>은 W이거나, 또는 상기 적어도 1개의 R<sub>b1</sub>이 적어도 1개의 질소 원자를 포함하는 헤테로사이클릴 고리 내의 질소 원자에 결합될 경우, R<sub>b1</sub>은 C(O)R<sub>9</sub>이고;

각각의 R<sub>a2</sub>는 독립적으로 W, NH-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알콕시, OH, 할로겐, NR<sub>n3</sub>R<sub>n4</sub>, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-NR<sub>n1</sub>R<sub>n2</sub>, NR<sub>n1</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-NR<sub>n1</sub>R<sub>n2</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 사이클로알킬, 1개 또는 2개의 4- 내지 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클릴, 페닐, 또는 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴이되, 상기 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 페닐 또는 헤테로아릴은 1개 이상의 R<sub>11</sub>로 선택적으로 치환되고, 적어도 1개의 R<sub>a2</sub>는 W이고;

각각의 R<sub>b2</sub>는 독립적으로 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알콕시, OH, 할로겐, NR<sub>n3</sub>R<sub>n4</sub>, 또는 1개의 4- 내지 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클릴이고;

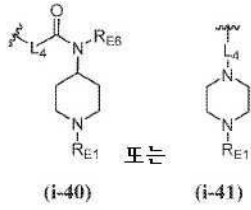
각각의 R<sub>8</sub>은 독립적으로 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬이고;

각각의 R<sub>9</sub>는 독립적으로 1개 이상의 R<sub>10</sub>으로 선택적으로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 알켄일이고;

각각의 R<sub>10</sub>은 독립적으로 NR<sub>n3</sub>R<sub>n4</sub>이고;

각각의 R<sub>11</sub>은 독립적으로 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알콕시, OH, 할로겐, CN, NR<sub>n3</sub>R<sub>n4</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 사이클로알킬, 또는 1개 또는 2개의 4- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원





L<sub>3</sub>은 결합 또는 선택적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 탄화수소 사슬이고, 선택적으로 상기 탄화수소 사슬의 1개 이상의 탄소 단위는 독립적으로 -C(=O)-, -O-, -S-, -NR<sub>L3a</sub>-, -NR<sub>L3a</sub>C(=O)-, -C(=O)NR<sub>L3a</sub>-, -SC(=O)-, -C(=O)S-, -OC(=O)-, -C(=O)O-, -NR<sub>L3a</sub>C(=S)-, -C(=S)NR<sub>L3a</sub>-, 트랜스-CR<sub>L3b</sub>=CR<sub>L3b</sub>-, 시스-CR<sub>L3b</sub>=CR<sub>L3b</sub>-, -C≡C-, -S(=O)-, -S(=O)O-, -OS(=O)-, -S(=O)NR<sub>L3a</sub>-, -NR<sub>L3a</sub>S(=O)-, -S(=O)<sub>2</sub>-, -S(=O)<sub>2</sub>O-, -OS(=O)<sub>2</sub>-, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sub>L3a</sub>- 또는 -NR<sub>L3a</sub>S(=O)<sub>2</sub>-로 대체되고;

R<sub>L3a</sub>는 H, 선택적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 또는 질소 보호기이고;

각각의 R<sub>L3b</sub>는 독립적으로 H, 할로겐, 선택적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 선택적으로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알켄일, 선택적으로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알킨일, 선택적으로 치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 사이클로알킬, 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 아릴, 또는 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이거나, 또는 2개의 R<sub>L3b</sub>기는 연결되어 선택적으로 치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 탄소환 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 선택적으로 치환된 4- 내지 7-원 헤테로사이클릴 고리를 형성하고;

L<sub>4</sub>는 결합 또는 선택적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 탄화수소 사슬이고;

R<sub>E1</sub>, R<sub>E2</sub> 및 R<sub>E3</sub>의 각각은 독립적으로 H, 할로겐, 선택적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 선택적으로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알켄일, 선택적으로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알킨일, 선택적으로 치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 사이클로알킬, 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 아릴, 또는 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 선택적으로 치환된 헤테로아릴, CN, CH<sub>2</sub>OR<sub>EE</sub>, CH<sub>2</sub>N(R<sub>EE</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>SR<sub>EE</sub>, OR<sub>EE</sub>, N(R<sub>EE</sub>)<sub>2</sub>, Si(R<sub>EE</sub>)<sub>3</sub> 또는 SR<sub>EE</sub>이거나, 또는 R<sub>E1</sub>과 R<sub>E3</sub>, 또는 R<sub>E2</sub>와 R<sub>E3</sub>, 또는 R<sub>E1</sub>과 R<sub>E2</sub>는 연결되어 선택적으로 치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 탄소환 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 선택적으로 치환된 4- 내지 7-원 헤테로사이클릴 고리를 형성하고;

각각의 R<sub>EE</sub>는 독립적으로 H, 선택적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 선택적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, 선택적으로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알켄일, 선택적으로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알킨일, 선택적으로 치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 사이클로알킬, 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 아릴, 또는 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이거나, 또는 2개의 R<sub>EE</sub>기는 연결되어 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 선택적으로 치환된 4- 내지 7-원 헤테로사이클릴 고리를 형성하고;

R<sub>E5</sub>는 할로겐이고;

R<sub>E6</sub>은 H, 선택적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 또는 질소 보호기이고;

각각의 Y는 독립적으로 O, S, 또는 NR<sub>E7</sub>이고;

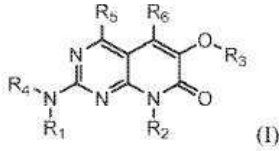
R<sub>E7</sub>은 H, 선택적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 또는 질소 보호기이고;

a는 1 또는 2이며; 그리고

각각의  $z$ 는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다.

**청구항 3**

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



$R_1$ 은  $C_3-C_8$  사이클로알킬, 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클릴, 페닐, 또는 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴이되, 상기 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 페닐 또는 헤테로아릴은 1개 이상의  $R_{a1}$ 로 선택적으로 치환되고;  $R_2$ 는 Q- $R_2'$ 이되, Q는  $(CH_2)_{0-3}$ 이고  $R_2'$ 은  $C_3-C_8$  사이클로알킬, 1개의 4- 내지 7-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클릴, 페닐, 또는 1개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴이되, 상기 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 페닐 또는 헤테로아릴은 1개 이상의  $R_{b1}$ 로 치환되며, 단 Q가  $(CH_2)_0$ 이고,  $R_2'$ 이 피롤리딘일이며, 그리고  $R_3$ 이 페닐 또는 할로겐으로 치환된 페닐인 경우,  $R_1$ 은 치환된 페닐이 아니거나; 또는

$R_1$ 은 페닐 또는 1개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴이되, 상기 페닐 또는 헤테로아릴은 1개 이상의  $R_{a2}$ 로 치환되고;  $R_2$ 는  $C_1-C_4$  알킬 또는  $C_3-C_6$  사이클로알킬이되, 상기 알킬 또는 사이클로알킬은 1개 이상의  $R_{b2}$ 로 선택적으로 치환되고;

$R_3$ 은  $C_6-C_{10}$  아릴 또는 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴이되, 상기 아릴 또는 헤테로아릴은 1개 이상의  $R_7$ 로 선택적으로 치환되고;

$R_4$ ,  $R_5$  및  $R_6$ 은 각각 독립적으로 H 또는  $C_1-C_4$  알킬이고;

각각의  $R_7$ 은 독립적으로  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_6$  할로알킬,  $C_1-C_6$  알콕시,  $C_1-C_6$  할로알콕시, OH, 할로겐, CN, 또는  $NR_{n3}R_{n4}$ 이고;

각각의  $R_{a1}$ 은 독립적으로  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_6$  할로알킬,  $C_1-C_6$  알콕시,  $C_1-C_6$  할로알콕시, OH, 할로겐,  $NR_{n3}R_{n4}$ , O- $(CH_2)_{1-4}$ - $NR_{n1}R_{n2}$ ,  $NR_{n1}$ - $(CH_2)_{1-4}$ - $NR_{n1}R_{n2}$ ,  $C_3-C_8$  사이클로알킬, 1개 또는 2개의 4- 내지 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클릴, 페닐, 또는 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴이되, 상기 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 페닐 또는 헤테로아릴은 1개 이상의  $R_{11}$ 로 선택적으로 치환되고;

각각의  $R_{b1}$ 은 독립적으로 W,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_6$  할로알킬,  $C_1-C_6$  알콕시,  $C_1-C_6$  할로알콕시, OH, 할로겐 또는  $NR_{n3}R_{n4}$ 이되, 적어도 1개의  $R_{b1}$ 은 W이거나, 또는 상기 적어도 1개의  $R_{b1}$ 이 적어도 1개의 질소 원자를 포함하는 헤테로사이클릴 고리 내의 질소 원자에 결합될 경우,  $R_{b1}$ 은 C(O) $R_9$ 이고;

각각의  $R_{a2}$ 는 독립적으로 W,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_6$  할로알킬,  $C_1-C_6$  알콕시,  $C_1-C_6$  할로알콕시, OH, 할로겐,  $NR_{n3}R_{n4}$ , O- $(CH_2)_{1-4}$ - $NR_{n1}R_{n2}$ ,  $NR_{n1}$ - $(CH_2)_{1-4}$ - $NR_{n1}R_{n2}$ ,  $C_3-C_8$  사이클로알킬, 1개 또는 2개의 4- 내지 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클릴, 페닐, 또는 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴이되, 상기 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 페닐 또는 헤테로아릴은 1개 이상의  $R_{11}$ 로 선택적으로 치환되고, 적어도 1개의  $R_{a2}$ 는 W이고;

각각의  $R_{b2}$ 는 독립적으로  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_6$  할로알킬,  $C_1-C_6$  알콕시,  $C_1-C_6$  할로알콕시, OH, 할로겐 또는  $NR_{n3}R_{n4}$ 이

고;

각각의 R<sub>8</sub>은 독립적으로 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬이고;

각각의 R<sub>9</sub>는 독립적으로 1개 이상의 R<sub>10</sub>으로 선택적으로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 알켄일이고;

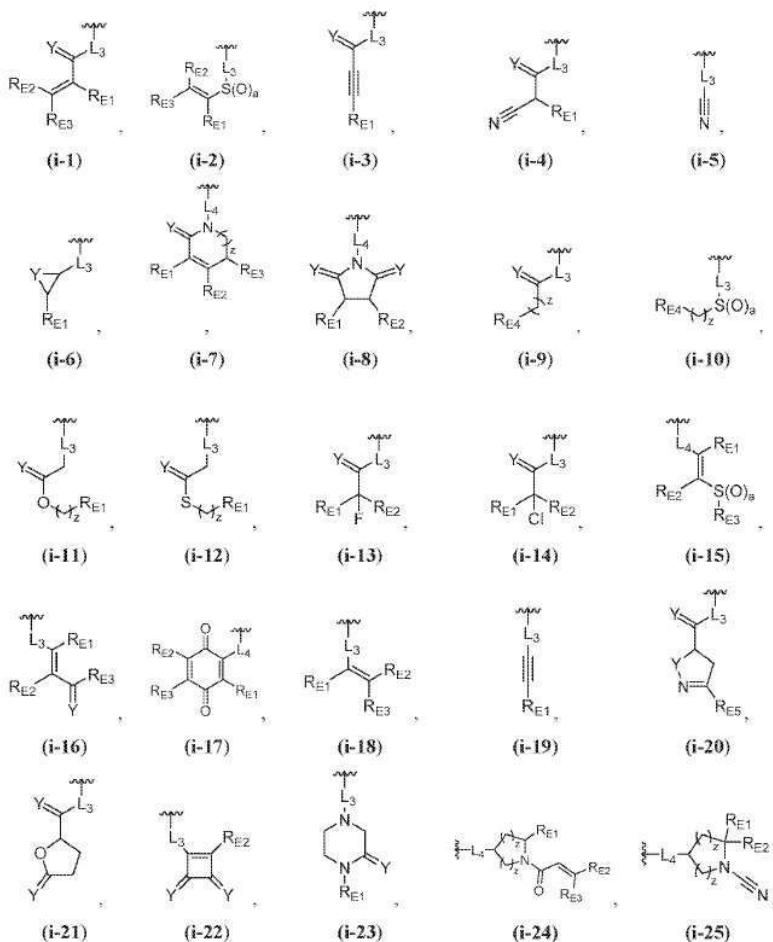
각각의 R<sub>10</sub>은 독립적으로 NR<sub>n3</sub>R<sub>n4</sub>이고;

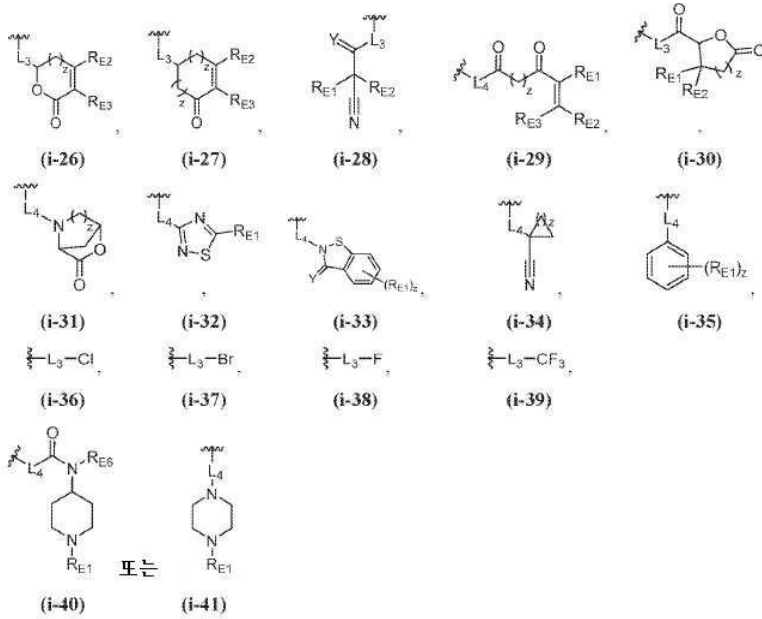
각각의 R<sub>11</sub>은 독립적으로 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알콕시, OH, 할로젠, NR<sub>n3</sub>R<sub>n4</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 사이클로알킬, 또는 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클릴이되, 상기 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴은 1개 이상의 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬로 선택적으로 치환되고;

각각의 R<sub>n1</sub> 및 각각의 R<sub>n2</sub>는 독립적으로 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬이거나, 또는 R<sub>n1</sub>과 R<sub>n2</sub>는, 이들이 결합된 질소 원자와 함께, N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 4- 내지 7-원 헤테로사이클릴 고리를 형성 하되, 상기 헤테로사이클릴은 1개 이상의 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬로 선택적으로 치환되고;

각각의 R<sub>n3</sub> 및 각각의 R<sub>n4</sub>는 독립적으로 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬이고;

W는 NR<sub>8</sub>C(O)R<sub>9</sub>, C(O)R<sub>9</sub>이거나, 또는 하기 식:





이고;

$L_3$ 는 결합 또는 선택적으로 치환된  $C_1-C_4$  탄화수소 사슬이고, 선택적으로 상기 탄화수소 사슬의 1개 이상의 탄소 단위는 독립적으로  $-C(=O)-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-NR_{L3a}-$ ,  $-NR_{L3a}C(=O)-$ ,  $-C(=O)NR_{L3a}-$ ,  $-SC(=O)-$ ,  $-C(=O)S-$ ,  $-OC(=O)-$ ,  $-C(=O)O-$ ,  $-NR_{L3a}C(S)-$ ,  $-C(S)NR_{L3a}-$ , *트랜스*- $CR_{L3b}=CR_{L3b}-$ , *시스*- $CR_{L3b}=CR_{L3b}-$ ,  $-C\equiv C-$ ,  $-S(=O)-$ ,  $-S(=O)O-$ ,  $-OS(=O)-$ ,  $-S(=O)NR_{L3a}-$ ,  $-NR_{L3a}S(=O)-$ ,  $-S(=O)_2-$ ,  $-S(=O)_2O-$ ,  $-OS(=O)_2-$ ,  $-S(=O)_2NR_{L3a}-$  또는  $-NR_{L3a}S(=O)_2-$ 로 대체되고;

$R_{L3a}$ 는 H, 선택적으로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 또는 질소 보호기이고;

각각의  $R_{L3b}$ 는 독립적으로 H, 할로젠, 선택적으로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 선택적으로 치환된  $C_2-C_6$  알켄일, 선택적으로 치환된  $C_2-C_6$  알킨일, 선택적으로 치환된  $C_3-C_8$  사이클로알킬, 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된  $C_6-C_{10}$  아릴, 또는 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이거나, 또는 2개의  $R_{L3b}$ 기는 연결되어 선택적으로 치환된  $C_3-C_8$  탄소환 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 선택적으로 치환된 4- 내지 7-원 헤테로사이클릴 고리를 형성하고;

$L_4$ 는 결합 또는 선택적으로 치환된  $C_1-C_6$  탄화수소 사슬이고;

$RE_1$ ,  $RE_2$  및  $RE_3$ 의 각각은 독립적으로 H, 할로젠, 선택적으로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 선택적으로 치환된  $C_2-C_6$  알켄일, 선택적으로 치환된  $C_2-C_6$  알킨일, 선택적으로 치환된  $C_3-C_8$  사이클로알킬, 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된  $C_6-C_{10}$  아릴, 또는 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 선택적으로 치환된 헤테로아릴, CN,  $CH_2OR_{EE}$ ,  $CH_2N(R_{EE})_2$ ,  $CH_2SR_{EE}$ ,  $OR_{EE}$ ,  $N(R_{EE})_2$ ,  $Si(R_{EE})_3$  또는  $SR_{EE}$ 이거나, 또는  $RE_1$ 과  $RE_3$ , 또는  $RE_2$ 와  $RE_3$ , 또는  $RE_1$ 과  $RE_2$ 는 연결되어 선택적으로 치환된  $C_3-C_8$  탄소환, 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 선택적으로 치환된 4- 내지 7-원 헤테로사이클릴 고리를 형성하고;

각각의  $RE_6$ 는 독립적으로 H, 선택적으로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 선택적으로 치환된  $C_1-C_6$  알콕시, 선택적으로 치환된  $C_2-C_6$  알켄일, 선택적으로 치환된  $C_2-C_6$  알킨일, 선택적으로 치환된  $C_3-C_8$  사이클로알킬, 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된  $C_6-C_{10}$  아릴, 또는 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개

의 헤테로원자를 포함하는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이거나, 또는 2개의  $R_{E6}$ 기는 연결되어 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 선택적으로 치환된 4- 내지 7-원 헤테로사이클릴 고리를 형성하고;  
 $R_{E4}$ 는 이탈기이고;

$R_{E5}$ 는 할로겐이고;

$R_{E6}$ 은 H, 선택적으로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 또는 질소 보호기이고;

각각의 Y는 독립적으로 O, S 또는  $NR_{E7}$ 이고;

$R_{E7}$ 은 H, 선택적으로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 또는 질소 보호기이고;

a는 1 또는 2이며; 그리고

각각의 z는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다.

#### 청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,  $R_2$ 는  $Q-R_2'$ 이고;  $R_1$ 은 1개 이상의  $R_{a1}$ 로 선택적으로 치환된  $C_3-C_8$  사이클로알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

#### 청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,  $R_2$ 는  $Q-R_2'$ 이고;  $R_1$ 은 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클릴이되, 상기 헤테로사이클릴은 1개 이상의  $R_{a1}$ 로 선택적으로 치환된, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

#### 청구항 6

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,  $R_2$ 는  $Q-R_2'$ 이고;  $R_1$ 은 1개 이상의  $R_{a1}$ 로 선택적으로 치환된 페닐인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

#### 청구항 7

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,  $R_2$ 는  $Q-R_2'$ 이고;  $R_1$ 은 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴이되, 상기 헤테로아릴은 1개 이상의  $R_{a1}$ 로 선택적으로 치환된, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

#### 청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, Q는  $(CH_2)_0$ 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

#### 청구항 9

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, Q는  $(CH_2)_1$ 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

#### 청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,  $R_2'$ 은 1개의  $R_{b1}$ 로 치환되고, 상기 1개의  $R_{b1}$ 은  $NR_8C(O)R_9$ 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

#### 청구항 11

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,  $R_2'$ 은 2개 이상의  $R_{b1}$ 로 치환되고, 1개의  $R_{b1}$ 은  $NR_8C(O)R_9$ 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

#### 청구항 12

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R<sub>1</sub>은 1개 이상의 R<sub>a2</sub>로 치환된 페닐이고; R<sub>2</sub>는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 사이클로알킬이되, 상기 알킬 또는 사이클로알킬은 1개 이상의 R<sub>b2</sub>로 선택적으로 치환된, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 13**

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R<sub>1</sub>은 1개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴이되, 상기 헤테로아릴은 1개 이상의 R<sub>a2</sub>로 치환되고; R<sub>2</sub>는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 사이클로알킬이되, 상기 알킬 또는 사이클로알킬은 1개 이상의 R<sub>b2</sub>로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 14**

제1항 내지 제3항, 제10항 및 제11항 중 어느 한 항에 있어서, R<sub>1</sub>은 1개의 R<sub>a2</sub>로 치환되고, 상기 1개의 R<sub>a2</sub>는 NR<sub>8</sub>C(O)R<sub>9</sub>인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 15**

제1항 내지 제3항, 제10항 및 제11항 중 어느 한 항에 있어서, R<sub>1</sub>은 2개 이상의 R<sub>a2</sub>로 치환되고, 1개의 R<sub>a2</sub>는 NR<sub>8</sub>C(O)R<sub>9</sub>인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 16**

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 Ia, Ia1 또는 Ia2의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



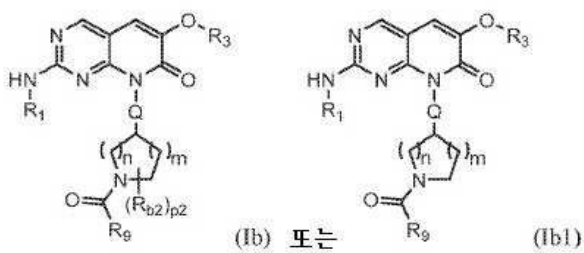
식 중,

X는 N 또는 CH이고;

p1은 0, 1, 2 또는 3이다.

**청구항 17**

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 Ib 또는 Ib1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



식 중,

m은 0, 1, 2 또는 3이고;

n은 0, 1 또는 2이며;

p2는 0, 1, 2 또는 3이다.

**청구항 18**

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 Ic 또는 Ic1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



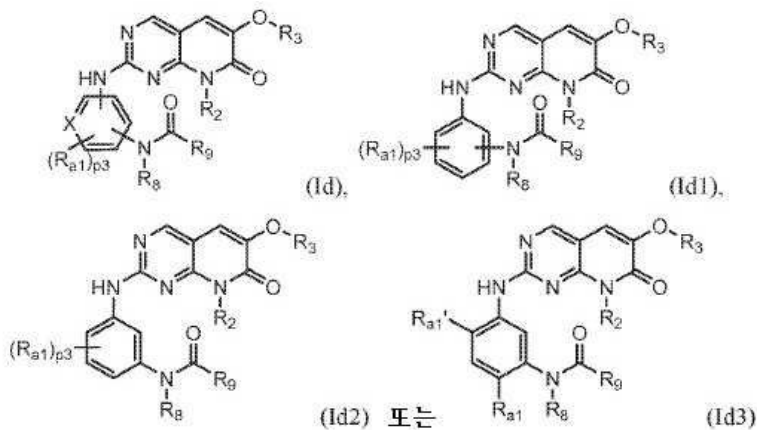
식 중,

m은 0, 1, 2 또는 3이고;

p2는 0, 1, 2 또는 3이다.

**청구항 19**

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 Id, Id1, Id2 또는 Id3의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



식 중,

X는 N 또는 CH이고;

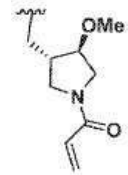
Ra1'은 C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬, C1-C6 알콕시, C1-C6 할로알콕시, OH, 또는 할로젠이며;

p3은 0, 1, 2 또는 3이다.

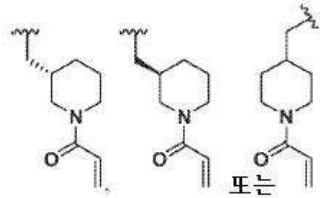
**청구항 20**

제1항 또는 제2항에 있어서, 하기 화학식 Ie1 또는 Ie2의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:





제1항 내지 제2항 및 제20항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, R<sub>2</sub>는



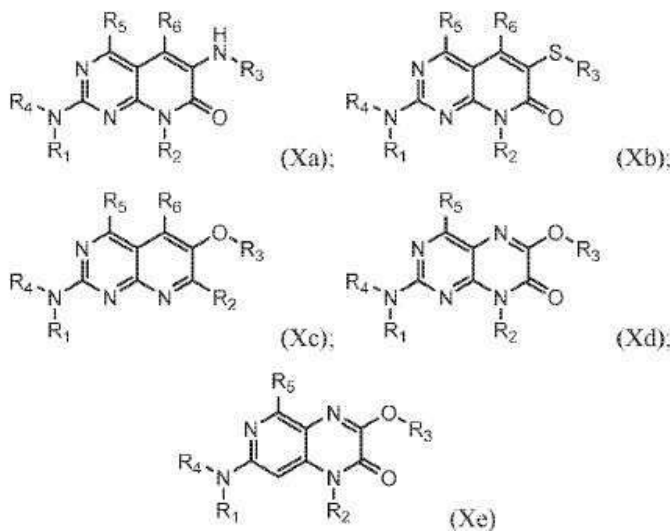
또는 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 25**

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 표 1 내지 6으로부터 선택된, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 26**

제1항에 있어서, 하기 화학식 Xa, Xb, Xc, Xd 및 Xe 중 어느 하나 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



**청구항 27**

제1항 또는 제26항에 있어서, 표 6으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 28**

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

**청구항 29**

EGFR 또는 이의 돌연변이체의 조절을 필요로 하는 대상체에게 유효량의 제1항 내지 제27항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 제28항의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, EGFR 또는 이의 돌연변이체를 조절하는 방법.

**청구항 30**

HER2 또는 이의 돌연변이체의 조절을 필요로 하는 대상체에게 유효량의 제1항 내지 제27항 중 어느 한 항의 화

합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 제28항의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, HER2 또는 이의 돌연변이체를 조절하는 방법.

**청구항 31**

EGFR 또는 이의 돌연변이체 및 HER2 또는 이의 돌연변이체의 조절을 필요로 하는 대상체에게 유효량의 제1항 내지 제27항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 제28항의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, EGFR 또는 이의 돌연변이체 및 HER2 또는 이의 돌연변이체를 조절하는 방법.

**청구항 32**

질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 유효량의 제1항 내지 제27항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 제28항의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 질환 또는 장애의 치료 또는 예방 방법.

**청구항 33**

EGFR 또는 이의 돌연변이체 및/또는 HER2 또는 이의 돌연변이체 조절용; 또는 질환 또는 장애 치료용, 제1항 내지 제27항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 제28항의 약제학적 조성물.

**청구항 34**

EGFR 또는 이의 돌연변이체 및/또는 HER2 또는 이의 돌연변이체의 조절에 사용하기 위한; 또는 질환 또는 장애의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 제1항 내지 제27항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 제28항의 약제학적 조성물.

**청구항 35**

EGFR 또는 이의 돌연변이체 및/또는 HER2 또는 이의 돌연변이체의 조절을 위한; 또는 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조에 사용하기 위한, 제1항 내지 제27항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 제28항의 약제학적 조성물.

**청구항 36**

EGFR 또는 이의 돌연변이체 및/또는 HER2 또는 이의 돌연변이체의 조절에서의; 또는 질환 또는 장애의 치료 또는 예방에서의, 제1항 내지 제27항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 제28항의 약제학적 조성물의 용도.

**청구항 37**

EGFR 또는 이의 돌연변이체 및/또는 HER2 또는 이의 돌연변이체의 조절을 위한; 또는 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조에서의, 제1항 내지 제27항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 제28항의 약제학적 조성물의 용도.

**발명의 설명**

**기술분야**

[0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 2017년 8월 31일자로 출원된 미국 가출원 제62/552,531호에 대한 우선권 및 유익을 주장하며, 이 기초출원의 내용은 그의 전문이 참조에 의해 본 명세서에 인용된다.

**배경기술**

[0003] 게피티닙(gefitinib)과 같은 EGFR 트립신 키나제 저해제(TKI)는 EGFR에서의 체성 활성화 돌연변이(somatic activating mutation)를 품고 있는 비소세포 폐암(NSCLC)을 가진 환자에 대한 효과적인 치료제인 것으로 제시된 바 있다. 그러나, 반응자는 전형적으로 저해제에 대해서 내성으로 되는 결과로서 EGFR TKI를 취한 후 6 내지 19 개월에 재발한다. 가장 공통적인 내성 돌연변이는 게이트키퍼 T790M 위치에서 일어난다. 다른 내성 기전은 대안

적인 신호 전달 경로의 상향조절과 연루된다.

[0004] 몇 가지 EGFR 유전자 돌연변이(예컨대, G719X, 엑손 19 결실/삽입, L858R 및 L861Q)는 진행된 NSCLC에서 EGFR TKI에 대한 선호 반응을 예측한다. 또한, 획득된 게피티닙 내성 돌연변이인 T790M이 제3 세대 EGFR 저해제인 오시메르티닙(osimertinib)으로 치료 가능하다. 그러나, EGFR 엑손 20 삽입 돌연변이(모든 EGFR 돌연변이의 대략 10%)는 일반적으로 입수 가능한 TKI(게피티닙, 에를로티닙(erlotinib), 아파티닙(afatinib) 및 오시메르티닙(osimertinib))에 대한 불감증과 연관된다. 하나의 예외는 시험관내에서 EGFR TKI에 대해서 고도로 민감한 EGFR-A763\_Y764insFQEA 삽입이고, NSCLC가 이 돌연변이를 품고 있는 환자는 에를로티닙에 반응한다.

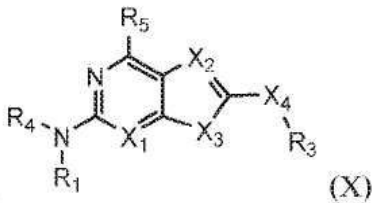
[0005] 인간 상피성장인자 수용체 2(HER2)는 인간 상피성장인자 수용체 패밀리의 또 다른 구성원이다. 엑손 20 삽입 돌연변이로 주로 이루어진 HER2 돌연변이는 대략 1 내지 4%의 NSCLC 환자에서 보고된 바 있다. 제I 상 및 제II 상 임상 데이터는, HER2 돌연변이를 품고 있는 환자가 아파티닙, 네라티닙(neratinib), 또는 다코미티닙(dacomitinib)에 의한 치료에 부분적으로 반응한 것을 입증하였다. HER2 insYVMA를 가진 환자에서는 단일 제제로서 아파티닙에 대해서 오래가는 반응이 보고되었지만, 다코미티닙의 최근의 제II상 시험은 HER2 insYVMA(A775\_G776insYVMA)를 가진 모두 13명의 환자에서 반응하지 않은 것을 나타냈는데, 이것은 폐암에서 최대 80%의 HER2 돌연변이를 나타낸다.

[0006] 따라서, EGFR 돌연변이(예컨대, 엑손 20 삽입 돌연변이)를 가진 환자의 신규한 요법이 요망된다. 또한, HER2 돌연변이에 대한 활성을 지니는 화합물은 이러한 돌연변이를 품고 있는 종양을 치료함에 있어서 연장된 유용성을 가질 것이므로, 이러한 화합물이 필요하다.

**발명의 내용**

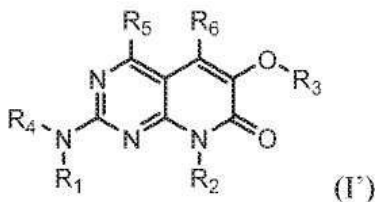
[0007] 본 출원은 상피성장인자 수용체 티로신 키나제(epidermal growth factor 수용체 트립신 키나제: EGFR) 및/또는 인간 상피성장인자 수용체 2(HER2)를 저해하는 신규한 소분자 화합물의 부류를 특징으로 한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화합물은 기타 약물에 내성이 있는 EGFR 및/또는 HER2, 예컨대, 엑손 20 돌연변이, 엑손 19 돌연변이, 게피티닙 내성 T790M 돌연변이 및/또는 엑손 20 삽입 돌연변이를 가진 EGFR 및/또는 HER2를 조절(예컨대, 저해 또는 감소)시킬 수 있다.

[0008] 일 양상에 있어서, 본 출원은 하기 화학식 X의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다:



[0009] 식 중, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub>는 각각 본 명세서에서 이하에 상세히 기재되어 있다.

[0011] 일 양상에 있어서, 본 출원은 하기 화학식 I'의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다:



[0013] 식 중, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> 및 R<sub>6</sub>는 각각 본 명세서에서 이하에 상세히 기재되어 있다.

[0014] 다른 양상에 있어서, 본 출원은 본 명세서에 기재된 화학식들 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0015] 다른 양상에 있어서, 본 출원은 본 출원의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 키트에 관한 것이다.

[0016] 다른 양상에 있어서, 본 출원은 EGFR 또는 이의 돌연변이체를 조절(예컨대, 저해 또는 감소)하는 방법에 관한

것으로, 해당 방법은 유효량의 본 출원의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

- [0017] 다른 양상에 있어서, 본 출원은 조절 HER2 또는 이의 돌연변이체를 조절(예컨대, 저해 또는 감소)하는 방법에 관한 것으로, 해당 방법은 유효량의 본 출원의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0018] 다른 양상에 있어서, 본 출원은 EGFR 또는 이의 돌연변이체 및 HER2 또는 이의 돌연변이체를 조절(예컨대, 저해 또는 감소)하는 방법에 관한 것으로, 해당 방법은 유효량의 본 출원의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0019] 다른 양상에 있어서, 본 출원은 질환 또는 장애, 예컨대, 키나제 매개 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것으로, 해당 방법은 유효량의 본 출원의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0020] 다른 양상에 있어서, 본 출원은 EGFR 표적화 요법 및/또는 HER2 표적화 요법, 예컨대, 게피티닙 또는 에를로티닙에 의한 요법에 대해 내성이 있는 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것으로, 해당 방법은 유효량의 본 출원의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0021] 다른 양상에 있어서, 본 출원은 암을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것으로, 여기서 암세포는 돌연변이체 EGFR 및/또는 돌연변이체 HER2를 포함하고, 해당 방법은 유효량의 본 출원의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0022] 다른 양상에 있어서, 본 출원은 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 질환 또는 장애, 예컨대, 키나제 매개 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것으로, 여기서 대상체는 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 위하여 EGFR 또는 이의 돌연변이체 및/또는 HER2 또는 이의 돌연변이체의 조절(예컨대, 저해 또는 감소)을 필요로 하는 것으로 식별되고, 상기 방법은 유효량의 본 출원의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0023] 다른 양상에 있어서, 본 출원은 EGFR 또는 이의 돌연변이체 및/또는 HER2 또는 이의 돌연변이체를 조절(예컨대, 저해 또는 감소)하기 위한; 질환 또는 장애, 예컨대, 키나제 매개 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하기 위한; EGFR 표적화 요법 및/또는 HER2 표적화 요법에 대해 내성이 있는 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하기 위한; 암을 치료 또는 예방하기 위한(여기서 암세포는 돌연변이체 EGFR 및/또는 돌연변이체 HER2를 포함함); 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 위하여 EGFR 또는 이의 돌연변이체 및/또는 HER2 또는 이의 돌연변이체의 조절(예컨대, 저해 또는 감소)을 필요로 하는 것으로 식별된 대상체에서 질환 또는 장애, 예컨대, 키나제 매개 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하기 위한 본 출원의 화합물에 관한 것이다.
- [0024] 다른 양상에 있어서, 본 출원은, EGFR 또는 이의 돌연변이체 및/또는 HER2 또는 이의 돌연변이체의 조절(예컨대, 저해 또는 감소)에서; 질환 또는 장애, 예컨대, 키나제 매개 질환 또는 장애의 치료 또는 예방에서; EGFR 표적화 요법 및/또는 HER2 표적화 요법에 내성이 있는 질환 또는 장애의 치료 또는 예방에서; 암의 치료 또는 예방에서(여기서 암세포는 돌연변이체 EGFR 및/또는 돌연변이체 HER2를 포함함); 또는 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 위하여 EGFR 또는 이의 돌연변이체 및/또는 HER2 또는 이의 돌연변이체의 조절(예컨대, 저해 또는 감소)을 필요로 하는 것으로 식별된 대상체에서 질환 또는 장애, 예컨대, 키나제 매개 질환 또는 장애의 치료 또는 예방에서 사용하기 위한 본 출원의 화합물에 관한 것이다.
- [0025] 다른 양상에 있어서, 본 출원은 EGFR 또는 이의 돌연변이체 및/또는 HER2 또는 이의 돌연변이체의 조절(예컨대, 저해 또는 감소)에서; 질환 또는 장애, 예컨대, 키나제 매개 질환 또는 장애의 치료 또는 예방에서; EGFR 표적화 요법 및/또는 HER2 표적화 요법에 내성이 있는 질환 또는 장애의 치료 또는 예방에서; 암의 치료 또는 예방에서(여기서 암세포는 돌연변이체 EGFR 및/또는 돌연변이체 HER2를 포함함); 또는 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 위하여 EGFR 또는 이의 돌연변이체 및/또는 HER2 또는 이의 돌연변이체의 조절(예컨대, 저해 또는 감소)을 필요로 하는 것으로 식별된 대상체에서의 질환 또는 장애, 예컨대, 키나제 매개 질환 또는 장애의 치료 또는 예방에서의 본 출원의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0026] 다른 양상에 있어서, 본 출원은 EGFR 또는 이의 돌연변이체 및/또는 HER2 또는 이의 돌연변이체의 조절(예컨대, 저해 또는 감소)을 위한; 질환 또는 장애, 예컨대, 키나제 매개 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 위한; EGFR 표적화 요법 및/또는 HER2 표적화 요법에 대해 내성이 있는 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 위한; 암의 치

료 또는 예방을 위한(여기서 암세포는 돌연변이체 EGFR 및/또는 돌연변이체 HER2를 포함함); 또는 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 위하여 EGFR 또는 이의 돌연변이체 및/또는 HER2 또는 이의 돌연변이체의 조절(예컨대, 저해 또는 감소)을 필요로 하는 것으로 식별된 대상체에서의 질환 또는 장애, 예컨대, 키나제 매개 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 위한 의약의 제조에서 사용하기 위한 본 출원의 화합물에 관한 것이다.

[0027] 다른 양상에 있어서, 본 출원은 EGFR 또는 이의 돌연변이체 및/또는 HER2 또는 이의 돌연변이체의 조절(예컨대, 저해 또는 감소)을 위한; 질환 또는 장애, 예컨대, 키나제 매개 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 위한; EGFR 표적화 요법 및/또는 HER2 표적화 요법에 대해 내성이 있는 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 위한; 암의 치료 또는 예방을 위한(여기서 암세포는 돌연변이체 EGFR 및/또는 돌연변이체 HER2를 포함함); 또는 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 위하여 EGFR 또는 이의 돌연변이체 및/또는 HER2 또는 이의 돌연변이체의 조절(예컨대, 저해 또는 감소)을 필요로 하는 것으로 식별된 대상체에서의 질환 또는 장애, 예컨대, 키나제 매개 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 위한 의약의 제조에서의 본 출원의 화합물에 관한 것이다.

[0028] 본 출원의 상세는 이하의 수반 설명에 제시된다. 본 명세서에 기재된 것과 유사한 또는 동등한 방법 및 재료는 본 출원의 실시 또는 시험에서 사용될 수 있지만, 예시적인 방법 및 재료가 이제 기재된다. 갈등의 경우에, 정의의 비롯하여 본 명세서가 통제할 것이다. 또한, 재료, 방법 및 예는 단지 예시적이며 제한이 되도록 의도되지 않는다. 본 출원의 다른 특징, 목적, 이점은 설명으로부터 그리고 청구범위로부터 명백할 것이다. 본 명세서 및 첨부된 청구범위에서, 단수 형태는, 또한 문맥이 달리 명확하게 기술하지 않는 한 복수를 포함한다. 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는, 본 출원이 속하는 당업계에서의 통상의 기술을 가진 자에 의해서 통상 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에서 인용된 모든 특허 및 간행물은 이들의 전문이 참조에 의해 편입된다.

[0029] 본 출원을 통해 인용된 모든 참조 문헌(문헌, 발행된 특허, 간행된 특허 출원 및 공동 계류 중인 특허 출원을 포함)은 참조에 의해 이들의 전문이 본 명세서에 명백하게 편입된다.

**도면의 간단한 설명**

[0030] **도 1**은 표시된 농도의 아파티닙 또는 화합물 2로 처리된 야생형 EGFR, EGFR InsGY 또는 EGFR InsSVD 형질전환된 Ba/F3 세포에서의 EGFR 인산화의 감소를 나타내는 웨스턴 블롯이다.

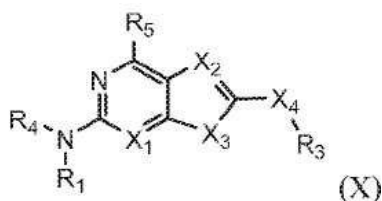
**도 2a**는 (상대 흡광도에 의해 측정된) DFCI127c 세포 성장에 대한 아파티닙 및 화합물 2의 효과를 비교하는 플롯이고; **도 2b**는 (상대 흡광도에 의해 측정된) DFCI362JC 세포 성장에 대한 아파티닙 및 화합물 2의 효과를 비교하는 플롯이며; **도 2c**는 (상대 흡광도에 의해 측정된) DFCI58-229 세포 성장에 대한 아파티닙 및 화합물 2의 효과를 비교하는 플롯이다. 모든 결과는 세포가 72시간 동안 아파티닙 또는 화합물 2로 처리된 후에 얻어졌고, 6 내지 12 웰 간에 평균화되었다. 데이터는 미처리 세포로 정규화되었고, GraphPad Prism(GraphPad Software, Inc.)을 이용해서 그래프식으로 표시되었다. 성장 곡선은 S자형 용량 반응을 가진 비선형 회귀 모델을 이용해서 적합화되었다.

**도 3**은 표시된 농도의 아파티닙 또는 화합물 2로 처리된 DFCI127c 및 DFCI362JC 세포에서 인산화된 EGFR(p-EGFR), 총 EGFR, 인산화된 Akt(p-Akt), 총 Akt, 인산화된 ERK(p-ERK), 총 ERK 및 HSP90의 수준을 나타낸 웨스턴 블롯이다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0031] 본 출원의 화합물

[0032] 본 출원은 하기 화학식 X의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다:



[0033]

[0034] 식 중,

- [0035]  $X_1$ 은 CH 또는 N이고;
- [0036]  $X_2$ 는  $CR_6$  또는 N이고;
- [0037]  $X_3$ 은  $-NR_2-C(O)-$  또는  $-N=CR_2-$ 이고;
- [0038]  $X_4$ 는 NH, O 또는 S이고;
- [0039]  $R_1$ 은 H,  $C_1-C_4$  알킬,  $C(O)-(C_1-C_4)$  알킬,  $C_3-C_8$  사이클로알킬, 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클릴, 페닐, 또는 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴이되, 여기서 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 페닐 또는 헤테로아릴은 1개 이상의  $R_{a1}$ 로 선택적으로 치환되고;  $R_2$ 는  $Q-R_2'$ 이되, 여기서 Q는  $(CH_2)_{0-3}$ 이고  $R_2'$ 은  $C_3-C_8$  사이클로알킬, 1개의 4- 내지 7-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클릴, 페닐, 또는 1개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴이되, 여기서 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 페닐 또는 헤테로아릴은 1개 이상의  $R_{b1}$ 로 치환되며, 단 Q가  $(CH_2)_0$ 이고,  $R_2'$ 이 피롤리딘일이며, 그리고  $R_3$ 이 페닐 또는 할로젠으로 치환된 페닐인 경우,  $R_1$ 은 치환된 페닐이 아니거나; 또는
- [0040]  $R_1$ 은 페닐 또는 1개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴이되, 여기서 페닐 또는 헤테로아릴은 1개 이상의  $R_{a2}$ 로 치환되고;  $R_2$ 는 H,  $NH_2$ ,  $C_1-C_4$  알킬, 또는  $C_3-C_6$  사이클로알킬이되, 여기서 알킬 또는 사이클로알킬은 1개 이상의  $R_{b2}$ 로 선택적으로 치환되고;
- [0041]  $R_3$ 은  $C_6-C_{10}$  아릴 또는 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴이되, 여기서 아릴 또는 헤테로아릴은 1개 이상의  $R_7$ 로 선택적으로 치환되고;
- [0042]  $R_4$ ,  $R_5$  및  $R_6$ 은 각각 독립적으로 H 또는  $C_1-C_4$  알킬이고;
- [0043] 각각의  $R_7$ 은 독립적으로  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_6$  할로알킬,  $C_1-C_6$  알콕시,  $C_1-C_6$  할로알콕시, OH, 할로젠, CN, 또는  $NR_{n3}R_{n4}$ 이고;
- [0044] 각각의  $R_{a1}$ 은 독립적으로  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_6$  할로알킬,  $C_1-C_6$  알콕시,  $C_1-C_6$  할로알콕시, OH, 할로젠,  $NH-C(O)-(C_2-C_4)$  알켄일),  $NR_{n3}R_{n4}$ ,  $O-(CH_2)_{1-4}-NR_{n1}R_{n2}$ ,  $NR_{n1}-(CH_2)_{1-4}-NR_{n1}R_{n2}$ ,  $C_3-C_8$  사이클로알킬, 1개 또는 2개의 4- 내지 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클릴, 페닐, 또는 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴이되, 여기서 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 페닐 또는 헤테로아릴은 1개 이상의  $R_{11}$ 로 선택적으로 치환되고;
- [0045] 각각의  $R_{b1}$ 은 독립적으로 W,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_6$  할로알킬,  $C_1-C_6$  알콕시,  $C_1-C_6$  할로알콕시, OH, 할로젠 또는  $NR_{n3}R_{n4}$ 이되, 적어도 1개의  $R_{b1}$ 은 W이거나, 또는 적어도 1개의  $R_{b1}$ 이 적어도 1개의 질소 원자를 포함하는 헤테로사이클릴 고리 내의 질소 원자에 결합될 경우,  $R_{b1}$ 은  $C(O)R_9$ 이고;
- [0046] 각각의  $R_{a2}$ 는 독립적으로 W,  $NH-C(O)-(C_1-C_4)$  알킬),  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_6$  할로알킬,  $C_1-C_6$  알콕시,  $C_1-C_6$  할로알콕시, OH, 할로젠,  $NR_{n3}R_{n4}$ ,  $O-(CH_2)_{0-4}-NR_{n1}R_{n2}$ ,  $NR_{n1}-(CH_2)_{1-4}-NR_{n1}R_{n2}$ ,  $C_3-C_8$  사이클로알킬, 1개 또는 2개의 4- 내지 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클릴, 페닐, 또는 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴이되, 여기서 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 페닐 또는 헤테로아릴은 1개 이상의  $R_{11}$ 로 선택적으로 치환되고, 적어도 1개의  $R_{a2}$ 는 W이고;
- [0047] 각각의  $R_{b2}$ 는 독립적으로  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_6$  할로알킬,  $C_1-C_6$  알콕시,  $C_1-C_6$  할로알콕시, OH, 할로젠,  $NR_{n3}R_{n4}$ , 또는 1개의 4- 내지 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클릴이고;

[0048] 각각의 R<sub>8</sub>은 독립적으로 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬이고;

[0049] 각각의 R<sub>9</sub>는 독립적으로 1개 이상의 R<sub>10</sub>으로 선택적으로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 알켄일이고;

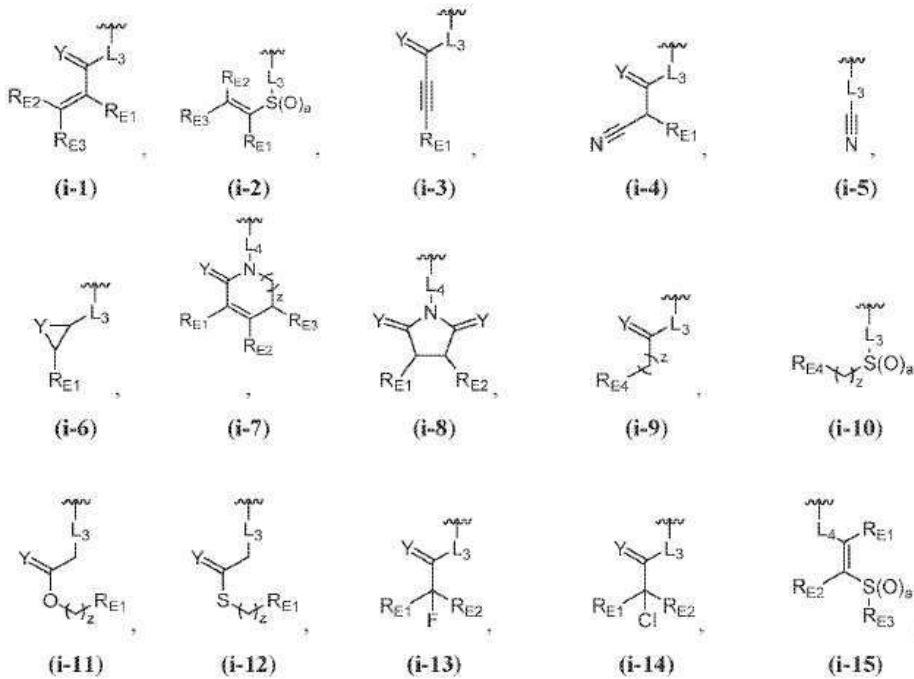
[0050] 각각의 R<sub>10</sub>은 독립적으로 NR<sub>n3</sub>R<sub>n4</sub>이고;

[0051] 각각의 R<sub>11</sub>은 독립적으로 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알콕시, OH, 할로젠, CN, NR<sub>n3</sub>R<sub>n4</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 사이클로알킬, 또는 1개 또는 2개의 4- 내지 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클릴이되, 여기서 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴은 1개 이상의 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 할로젠, 또는 C(O)-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 알켄일)로 선택적으로 치환되고;

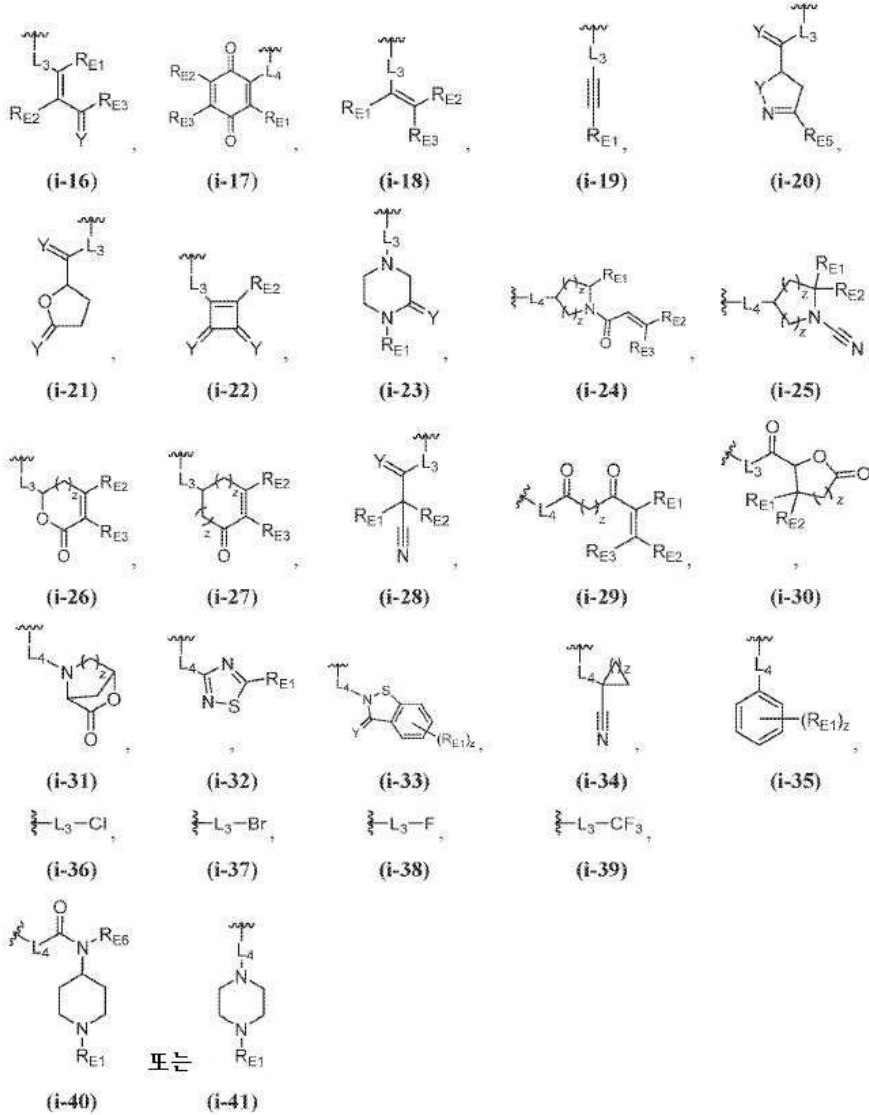
[0052] 각각의 R<sub>n1</sub> 및 각각의 R<sub>n2</sub>는 독립적으로 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬이거나, 또는 R<sub>n1</sub>과 R<sub>n2</sub>는, 이들이 결합된 질소 원자와 함께, N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 4- 내지 7-원 헤테로사이클릴 고리를 형성 하되, 여기서 헤테로사이클릴은 1개 이상의 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬로 선택적으로 치환되고;

[0053] 각각의 R<sub>n3</sub> 및 각각의 R<sub>n4</sub>는 독립적으로 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬이고;

[0054] W는 NR<sub>5</sub>C(O)R<sub>9</sub>, C(O)R<sub>9</sub>이거나, 또는 하기 식:



[0055]



이고;

[0056]

[0057]

L<sub>3</sub>은 결합 또는 선택적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 탄화수소 사슬이고, 선택적으로 탄화수소 사슬의 1개 이상의 탄소 단위는 독립적으로 -C=O-, -O-, -S-, -NR<sub>L3a</sub>-, -NR<sub>L3a</sub>C(=O)-, -C(=O)NR<sub>L3a</sub>-, -SC(=O)-, -C(=O)S-, -OC(=O)-, -C(=O)O-, -NR<sub>L3a</sub>C(=S)-, -C(=S)NR<sub>L3a</sub>-, 트랜스-CR<sub>L3b</sub>=CR<sub>L3b</sub>-, 시스-CR<sub>L3b</sub>=CR<sub>L3b</sub>-, -C≡C-, -S(=O)-, -S(=O)O-, -OS(=O)-, -S(=O)NR<sub>L3a</sub>-, -NR<sub>L3a</sub>S(=O)-, -S(=O)<sub>2</sub>-, -S(=O)<sub>2</sub>O-, -OS(=O)<sub>2</sub>-, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sub>L3a</sub>- 또는 -NR<sub>L3a</sub>S(=O)<sub>2</sub>-로 대체되고;

[0058]

R<sub>L3a</sub>는 H, 선택적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 또는 질소 보호기이고;

[0059]

각각의 R<sub>L3b</sub>는 독립적으로 H, 할로겐, 선택적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 선택적으로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알켄일, 선택적으로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알킨일, 선택적으로 치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 사이클로알킬, 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 고리와 N, 0 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 아릴, 또는 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 고리와 N, 0 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이거나, 또는 2개의 R<sub>L3b</sub>기는 연결되어 선택적으로 치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 탄소환 또는 N, 0 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 선택적으로 치환된 4- 내지 7-원 헤테로사이클릴 고리를 형성하고;

[0060]

L<sub>4</sub>는 결합 또는 선택적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 탄화수소 사슬이고;

[0061]

R<sub>E1</sub>, R<sub>E2</sub> 및 R<sub>E3</sub>의 각각은 독립적으로 H, 할로겐, 선택적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 선택적으로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>

알켄일, 선택적으로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알킬일, 선택적으로 치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 사이클로알킬, 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 아릴, 또는 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 선택적으로 치환된 헤테로아릴, CN, CH<sub>2</sub>OR<sub>EE</sub>, CH<sub>2</sub>N(R<sub>EE</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>SR<sub>EE</sub>, OR<sub>EE</sub>, N(R<sub>EE</sub>)<sub>2</sub>, Si(R<sub>EE</sub>)<sub>3</sub>, 또는 SR<sub>EE</sub>이거나, 또는 R<sub>E1</sub>과 R<sub>E3</sub>, 또는 R<sub>E2</sub>와 R<sub>E3</sub>, 또는 R<sub>E1</sub>과 R<sub>E2</sub>는 연결되어 선택적으로 치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 탄소환 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 선택적으로 치환된 4- 내지 7-원 헤테로사이클릴 고리를 형성하고;

[0062] 각각의 R<sub>EE</sub>는 독립적으로 H, 선택적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 선택적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, 선택적으로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알켄일, 선택적으로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알킬일, 선택적으로 치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 사이클로알킬, 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 아릴, 또는 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이거나, 또는 2개의 R<sub>EE</sub>기는 연결되어 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 선택적으로 치환된 4- 내지 7-원 헤테로사이클릴 고리를 형성하고;

[0063] R<sub>E5</sub>는 할로겐이고;

[0064] R<sub>E6</sub>은 H, 선택적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 또는 질소 보호기이고;

[0065] 각각의 Y는 독립적으로 O, S, 또는 NR<sub>E7</sub>이고;

[0066] R<sub>E7</sub>은 H, 선택적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 또는 질소 보호기이고;

[0067] a는 1 또는 2이며; 그리고

[0068] 각각의 z는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다.

[0069] 일 실시형태에 있어서, X<sub>1</sub>은 CH이다.

[0070] 일 실시형태에 있어서, X<sub>1</sub>은 N이다.

[0071] 일 실시형태에 있어서, X<sub>2</sub>는 CR<sub>6</sub>이다.

[0072] 일 실시형태에 있어서, X<sub>2</sub>는 N이다.

[0073] 일 실시형태에 있어서, X<sub>3</sub>은 -NR<sub>2</sub>-C(O)-이다.

[0074] 일 실시형태에 있어서, X<sub>3</sub>은 -N=CR<sub>2</sub>-이다.

[0075] 일 실시형태에 있어서, X<sub>1</sub>은 N이고, X<sub>2</sub>는 CR<sub>6</sub>이며, X<sub>3</sub>은 -NR<sub>2</sub>-C(O)-이다. 추가의 실시형태에 있어서, R<sub>6</sub>은 H이다.

[0076] 일 실시형태에 있어서, X<sub>1</sub>은 N이고, X<sub>2</sub>는 CR<sub>6</sub>이며, X<sub>3</sub>은 -N=CR<sub>2</sub>-이다. 추가의 실시형태에 있어서, R<sub>2</sub>는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬이다. 추가의 실시형태에 있어서, R<sub>2</sub>는 메틸이다. 또 다른 추가의 실시형태에 있어서, R<sub>2</sub>는 NH<sub>2</sub>이다. 추가의 실시형태에 있어서, R<sub>6</sub>은 H이다.

[0077] 일 실시형태에 있어서, X<sub>1</sub>은 N이고, X<sub>2</sub>는 N이며, X<sub>3</sub>은 -NR<sub>2</sub>-C(O)-이다.

[0078] 일 실시형태에 있어서, X<sub>1</sub>은 CH이고, X<sub>2</sub>는 N이며, X<sub>3</sub>은 -NR<sub>2</sub>-C(O)-이다.

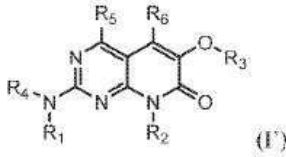
[0079] 일 실시형태에 있어서, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> 또는 X<sub>3</sub>, 또는 이들의 임의의 조합은 위에서 기재된 바와 같고, X<sub>4</sub>는 NH이다.

[0080] 일 실시형태에 있어서, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, 또는 X<sub>3</sub>, 또는 이들의 임의의 조합은 위에서 기재된 바와 같고, X<sub>4</sub>는 O이다.

[0081] 일 실시형태에 있어서, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, 또는 X<sub>3</sub>, 또는 이들의 임의의 조합은 위에서 기재된 바와 같고, X<sub>4</sub>는 S이다.

[0082] 일 실시형태에 있어서,  $X_1$ 은 N이고,  $X_2$ 는  $CR_6$ 이고,  $X_3$ 은  $-NR_2-C(O)-$ 이며,  $X_4$ 는 NH이다. 추가의 실시형태에 있어서,  $R_6$ 은 H이다. 추가의 실시형태에 있어서,  $R_2$ 는  $C_1-C_4$  알킬이다. 추가의 실시형태에 있어서,  $R_2$ 는 메틸이다.

[0083] 일 실시형태에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 I'의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:



[0084]

[0085] 식 중,

[0086]  $R_1$ 은 H,  $C_1-C_4$  알킬,  $C(O)-(C_1-C_4$  알킬),  $C_3-C_8$  사이클로알킬, 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 고리와 N, 0 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클릴, 페닐, 또는 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 고리와 N, 0 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴이되, 여기서 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 페닐 또는 헤테로아릴은 1개 이상의  $R_{a1}$ 로 선택적으로 치환되고;  $R_2$ 는  $Q-R_2'$ 이되, 여기서 Q는  $(CH_2)_{0-3}$ 이고  $R_2'$ 은  $C_3-C_8$  사이클로알킬, 1개의 4- 내지 7-원 고리와 N, 0 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클릴, 페닐, 또는 1개의 5- 또는 6-원 고리와 N, 0 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴이고, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 페닐 또는 헤테로아릴은 1개 이상의  $R_{b1}$ 로 치환되며, 단 Q가  $(CH_2)_0$ 이고,  $R_2'$ 이 피롤리딘일이며, 그리고  $R_3$ 이 페닐 또는 할로젠으로 치환된 페닐인 경우,  $R_1$ 은 치환된 페닐이 아니거나; 또는

[0087]  $R_1$ 은 페닐 또는 1개의 5- 또는 6-원 고리와 N, 0 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴이되, 여기서 페닐 또는 헤테로아릴은 1개 이상의  $R_{a2}$ 로 치환되고;  $R_2$ 는 H,  $C_1-C_4$  알킬, 또는  $C_3-C_6$  사이클로알킬이되, 여기서 알킬 또는 사이클로알킬은 1개 이상의  $R_{b2}$ 로 선택적으로 치환되고;

[0088]  $R_3$ 은  $C_6-C_{10}$  아릴 또는 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 고리와 N, 0 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴이되, 여기서 아릴 또는 헤테로아릴은 1개 이상의  $R_7$ 로 선택적으로 치환되고;

[0089]  $R_4$ ,  $R_5$  및  $R_6$ 은 각각 독립적으로 H 또는  $C_1-C_4$  알킬이고;

[0090] 각각의  $R_7$ 은 독립적으로  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_6$  할로알킬,  $C_1-C_6$  알콕시,  $C_1-C_6$  할로알콕시, OH, 할로젠, CN 또는  $NR_{n3}R_{n4}$ 이고;

[0091] 각각의  $R_{a1}$ 은 독립적으로  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_6$  할로알킬,  $C_1-C_6$  알콕시,  $C_1-C_6$  할로알콕시, OH, 할로젠,  $NH-C(O)-(C_2-C_4$  알켄일),  $NR_{n3}R_{n4}$ ,  $O-(CH_2)_{1-4}-NR_{n1}R_{n2}$ ,  $NR_{n1}-(CH_2)_{1-4}-NR_{n1}R_{n2}$ ,  $C_3-C_8$  사이클로알킬, 1개 또는 2개의 4- 내지 6-원 고리와 N, 0 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클릴, 페닐, 또는 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 고리와 N, 0 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴이되, 여기서 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 페닐 또는 헤테로아릴은 1개 이상의  $R_{11}$ 로 선택적으로 치환되고;

[0092] 각각의  $R_{b1}$ 은 독립적으로 W,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_6$  할로알킬,  $C_1-C_6$  알콕시,  $C_1-C_6$  할로알콕시, OH, 할로젠 또는  $NR_{n3}R_{n4}$ 이되, 적어도 1개의  $R_{b1}$ 은 W이거나, 또는 적어도 1개의  $R_{b1}$ 이 적어도 1개의 질소 원자를 포함하는 헤테로사이클릴 고리 내의 질소 원자에 결합될 경우,  $R_{b1}$ 은  $C(O)R_9$ 이고;

[0093] 각각의  $R_{a2}$ 는 독립적으로 W,  $NH-C(O)-(C_1-C_4$  알킬),  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_6$  할로알킬,  $C_1-C_6$  알콕시,  $C_1-C_6$  할로알콕시, OH, 할로젠,  $NR_{n3}R_{n4}$ ,  $O-(CH_2)_{0-4}-NR_{n1}R_{n2}$ ,  $NR_{n1}-(CH_2)_{1-4}-NR_{n1}R_{n2}$ ,  $C_3-C_8$  사이클로알킬, 1개 또는 2개의 4- 내지 6-원 고리와 N, 0 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클릴, 페닐, 또는 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 고리와 N, 0 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴이되, 여기서 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 페닐 또는 헤테로아릴은 1개 이상의  $R_{11}$ 로 선택적으로 치환되고, 적어도 1

개의  $R_{a2}$ 는 W이고;

[0094] 각각의  $R_{b2}$ 는 독립적으로  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_6$  할로알킬,  $C_1-C_6$  알콕시,  $C_1-C_6$  할로알콕시, OH, 할로젠,  $NR_{n3}R_{n4}$ , 또는 1개의 4- 내지 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클릴이고;

[0095] 각각의  $R_8$ 은 독립적으로 H 또는  $C_1-C_4$  알킬이고;

[0096] 각각의  $R_9$ 는 독립적으로 1개 이상의  $R_{10}$ 으로 선택적으로 치환된  $C_2-C_4$  알켄일이고;

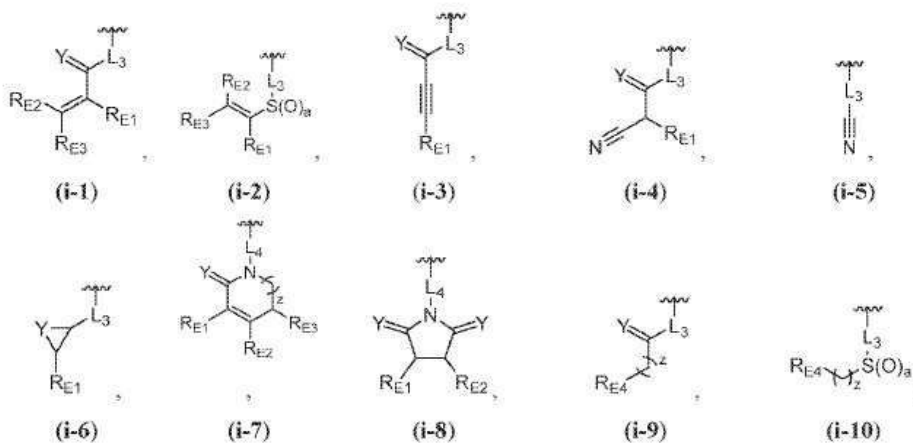
[0097] 각각의  $R_{10}$ 은 독립적으로  $NR_{n3}R_{n4}$ 이고;

[0098] 각각의  $R_{11}$ 은 독립적으로  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_6$  할로알킬,  $C_1-C_6$  알콕시,  $C_1-C_6$  할로알콕시, OH, 할로젠, CN,  $NR_{n3}R_{n4}$ ,  $C_3-C_8$  사이클로알킬, 또는 1개 또는 2개의 4- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클릴이되, 여기서 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴은 1개 이상의  $C_1-C_6$  알킬, 할로젠, 또는  $C(O)-(C_2-C_4)$  알켄일)로 선택적으로 치환되고;

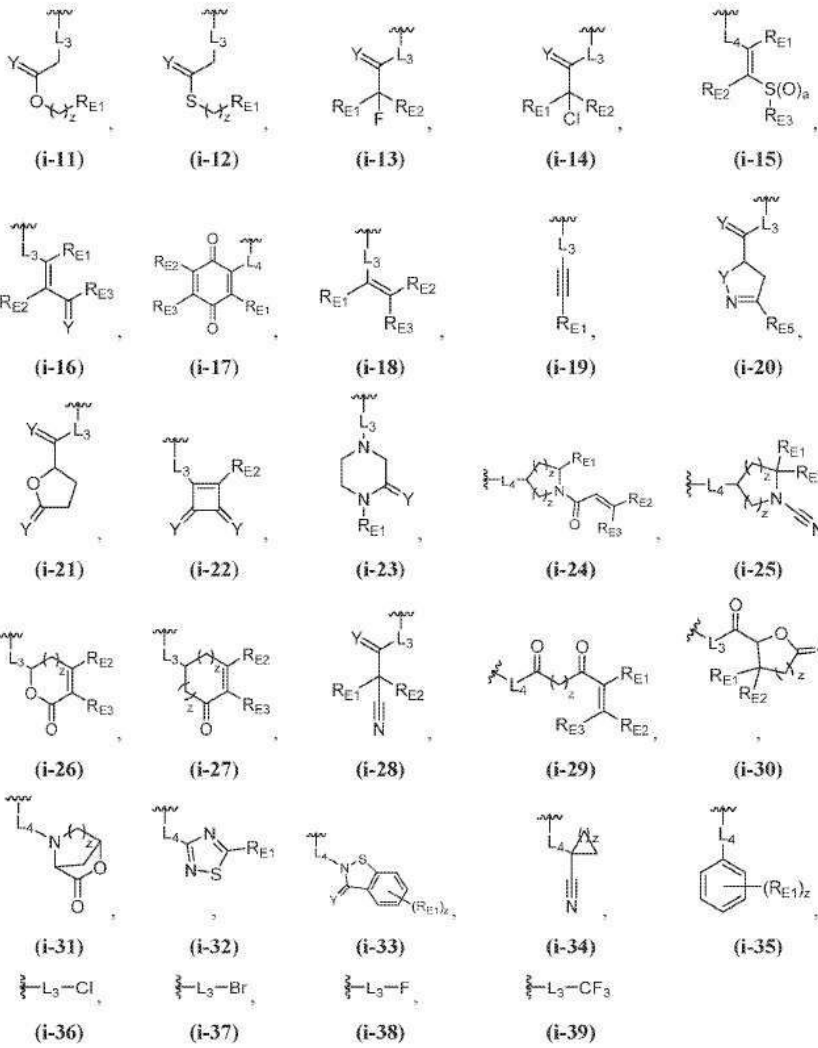
[0099] 각각의  $R_{n1}$  및 각각의  $R_{n2}$ 는 독립적으로 H 또는  $C_1-C_4$  알킬이거나, 또는  $R_{n1}$ 과  $R_{n2}$ 는, 이들이 결합된 질소 원자와 함께, N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 4- 내지 7-원 헤테로사이클릴 고리를 형성 하되, 여기서 헤테로사이클릴은 1개 이상의  $C_1-C_6$  알킬로 선택적으로 치환되고;

[0100] 각각의  $R_{n3}$  및 각각의  $R_{n4}$ 는 독립적으로 H 또는  $C_1-C_4$  알킬이고;

[0101] W는  $NR_5C(O)R_9$ ,  $C(O)R_9$ 이거나, 또는 하기 식:



[0102]



이고;

[0103]

[0104]

L<sub>3</sub>은 결합 또는 선택적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 탄화수소 사슬이고, 선택적으로 탄화수소 사슬의 1개 이상의 탄소 단위는 독립적으로 -C(=O)-, -O-, -S-, -NR<sub>L3a</sub>-, -NR<sub>L3a</sub>C(=O)-, -C(=O)NR<sub>L3a</sub>-, -SC(=O)-, -C(=O)S-, -OC(=O)-, -C(=O)O-, -NR<sub>L3a</sub>C(=S)-, -C(=S)NR<sub>L3a</sub>-, 트랜스-CR<sub>L3b</sub>=CR<sub>L3b</sub>-, 시스-CR<sub>L3b</sub>=CR<sub>L3b</sub>-, -C≡C-, -S(=O)-, -S(=O)O-, -OS(=O)-, -S(=O)NR<sub>L3a</sub>-, -NR<sub>L3a</sub>S(=O)-, -S(=O)<sub>2</sub>-, -S(=O)<sub>2</sub>O-, -OS(=O)<sub>2</sub>-, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sub>L3a</sub>- 또는 -NR<sub>L3a</sub>S(=O)<sub>2</sub>-로 대체되고;

[0105]

R<sub>L3a</sub>는 H, 선택적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 또는 질소 보호기이고;

[0106]

각각의 R<sub>L3b</sub>는 독립적으로 H, 할로겐, 선택적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 선택적으로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알켄일, 선택적으로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알킨일, 선택적으로 치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 사이클로알킬, 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 아릴, 또는 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이거나, 또는 2개의 R<sub>L3b</sub>기는 연결되어 선택적으로 치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 탄소환 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 선택적으로 치환된 4- 내지 7-원 헤테로사이클릴 고리를 형성하고;

[0107]

L<sub>4</sub>는 결합 또는 선택적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 탄화수소 사슬이고;

[0108]

R<sub>E1</sub>, R<sub>E2</sub> 및 R<sub>E3</sub>의 각각은 독립적으로 H, 할로겐, 선택적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 선택적으로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알켄일, 선택적으로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알킨일, 선택적으로 치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 사이클로알킬, 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택

적으로 치환된 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 아릴, 또는 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 선택적으로 치환된 헤테로아릴, CN, CH<sub>2</sub>OR<sub>EE</sub>, CH<sub>2</sub>N(R<sub>EE</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>SR<sub>EE</sub>, OR<sub>EE</sub>, N(R<sub>EE</sub>)<sub>2</sub>, Si(R<sub>EE</sub>)<sub>3</sub>, 또는 SR<sub>EE</sub>이거나, 또는 R<sub>E1</sub>과 R<sub>E3</sub>, 또는 R<sub>E2</sub>와 R<sub>E3</sub>, 또는 R<sub>E1</sub>과 R<sub>E2</sub>는 연결되어 선택적으로 치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 탄소환 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 선택적으로 치환된 4- 내지 7-원 헤테로사이클릴 고리를 형성하고;

[0109] 각각의 R<sub>EE</sub>는 독립적으로 H, 선택적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 선택적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, 선택적으로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알켄일, 선택적으로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알킨일, 선택적으로 치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 사이클로알킬, 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 아릴, 또는 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이거나, 또는 2개의 R<sub>EE</sub>기는 연결되어 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 선택적으로 치환된 4- 내지 7-원 헤테로사이클릴 고리를 형성하고;

[0110] R<sub>E5</sub>는 할로겐이고;

[0111] R<sub>E6</sub>은 H, 선택적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 또는 질소 보호기이고;

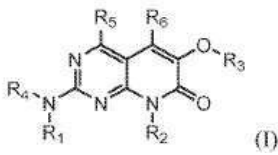
[0112] 각각의 Y는 독립적으로 O, S, 또는 NR<sub>E7</sub>이고;

[0113] R<sub>E7</sub>은 H, 선택적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 또는 질소 보호기이고;

[0114] a는 1 또는 2이며; 그리고

[0115] 각각의 z는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다.

[0116] 일 실시형태에 있어서, 화합물은 하기 화학식 I의 것 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:



[0117]

[0118] 식 중,

[0119] R<sub>1</sub>은 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 사이클로알킬, 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클릴, 페닐, 또는 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴이되, 여기서 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 페닐 또는 헤테로아릴은 1개 이상의 R<sub>a1</sub>로 선택적으로 치환되고; R<sub>2</sub>는 Q-R<sub>2</sub>'이되, 여기서 Q는 (CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>이고 R<sub>2</sub>'은 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 사이클로알킬, 1개의 4- 내지 7-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클릴, 페닐, 또는 1개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴이되, 여기서 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 페닐 또는 헤테로아릴은 1개 이상의 R<sub>b1</sub>로 치환되며, 단 Q가 (CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>이고, R<sub>2</sub>'이 피롤리딘일이며, 그리고 R<sub>3</sub>이 페닐 또는 할로겐으로 치환된 페닐인 경우, R<sub>1</sub>은 치환된 페닐이 아니거나; 또는

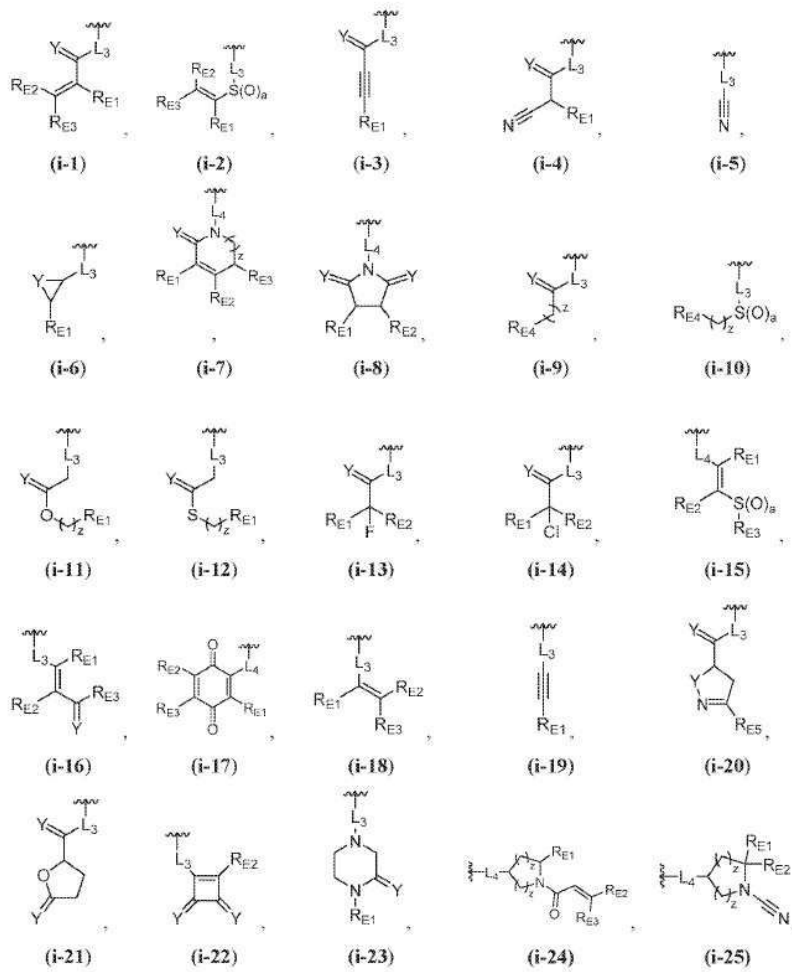
[0120] R<sub>1</sub>은 페닐 또는 1개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴이되, 여기서 페닐 또는 헤테로아릴은 1개 이상의 R<sub>a2</sub>로 치환되고; R<sub>2</sub>는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 사이클로알킬이되, 여기서 알킬 또는 사이클로알킬은 1개 이상의 R<sub>b2</sub>로 선택적으로 치환되고;

[0121] R<sub>3</sub>은 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 아릴 또는 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴이되, 여기서 아릴 또는 헤테로아릴은 1개 이상의 R<sub>7</sub>로 선택적으로 치환되고;

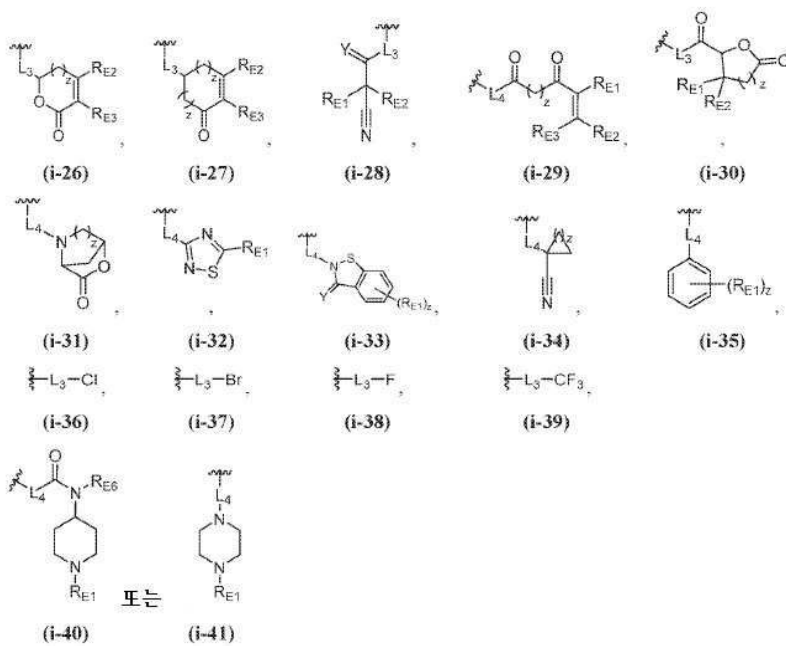
[0122] R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> 및 R<sub>6</sub>은 각각 독립적으로 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬이고;

- [0123] 각각의  $R_7$ 은 독립적으로  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_6$  할로알킬,  $C_1-C_6$  알콕시,  $C_1-C_6$  할로알콕시, OH, 할로겐, CN, 또는  $NR_{n3}R_{n4}$ 이고;
- [0124] 각각의  $R_{a1}$ 은 독립적으로  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_6$  할로알킬,  $C_1-C_6$  알콕시,  $C_1-C_6$  할로알콕시, OH, 할로겐,  $NR_{n3}R_{n4}$ ,  $O-(CH_2)_{1-4}-NR_{n1}R_{n2}$ ,  $NR_{n1}-(CH_2)_{1-4}-NR_{n1}R_{n2}$ ,  $C_3-C_8$  사이클로알킬, 1개 또는 2개의 4- 내지 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클릴, 페닐, 또는 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴이되, 여기서 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 페닐 또는 헤테로아릴은 1개 이상의  $R_{11}$ 로 선택적으로 치환되고;
- [0125] 각각의  $R_{b1}$ 은 독립적으로 W,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_6$  할로알킬,  $C_1-C_6$  알콕시,  $C_1-C_6$  할로알콕시, OH, 할로겐 또는  $NR_{n3}R_{n4}$ 이되, 적어도 1개의  $R_{b1}$ 은 W이거나, 또는 적어도 1개의  $R_{b1}$ 이 적어도 1개의 질소 원자를 포함하는 헤테로사이클릴 고리 내의 질소 원자에 결합될 경우,  $R_{b1}$ 은  $C(O)R_9$ 이고;
- [0126] 각각의  $R_{a2}$ 는 독립적으로 W,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_6$  할로알킬,  $C_1-C_6$  알콕시,  $C_1-C_6$  할로알콕시, OH, 할로겐,  $NR_{n3}R_{n4}$ ,  $O-(CH_2)_{1-4}-NR_{n1}R_{n2}$ ,  $NR_{n1}-(CH_2)_{1-4}-NR_{n1}R_{n2}$ ,  $C_3-C_8$  사이클로알킬, 1개 또는 2개의 4- 내지 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클릴, 페닐, 또는 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴이되, 여기서 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 페닐 또는 헤테로아릴은 1개 이상의  $R_{11}$ 로 선택적으로 치환되고, 적어도 1개의  $R_{a2}$ 는 W이고;
- [0127] 각각의  $R_{b2}$ 는 독립적으로  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_6$  할로알킬,  $C_1-C_6$  알콕시,  $C_1-C_6$  할로알콕시, OH, 할로겐 또는  $NR_{n3}R_{n4}$ 이고;
- [0128] 각각의  $R_8$ 은 독립적으로 H 또는  $C_1-C_4$  알킬이고;
- [0129] 각각의  $R_9$ 는 독립적으로 1개 이상의  $R_{10}$ 으로 선택적으로 치환된  $C_2-C_4$  알켄일이고;
- [0130] 각각의  $R_{10}$ 은 독립적으로  $NR_{n3}R_{n4}$ 이고;
- [0131] 각각의  $R_{11}$ 은 독립적으로  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_6$  할로알킬,  $C_1-C_6$  알콕시,  $C_1-C_6$  할로알콕시, OH, 할로겐,  $NR_{n3}R_{n4}$ ,  $C_3-C_8$  사이클로알킬, 또는 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클릴이되, 여기서 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴은 1개 이상의  $C_1-C_6$  알킬로 선택적으로 치환되고;
- [0132] 각각의  $R_{n1}$  및 각각의  $R_{n2}$ 는 독립적으로 H 또는  $C_1-C_4$  알킬이거나, 또는  $R_{n1}$ 과  $R_{n2}$ 는, 이들이 결합된 질소 원자와 함께, N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 4- 내지 7-원 헤테로사이클릴 고리를 형성하되, 여기서 헤테로사이클릴은 1개 이상의  $C_1-C_6$  알킬로 선택적으로 치환되고;
- [0133] 각각의  $R_{n3}$  및 각각의  $R_{n4}$ 는 독립적으로 H 또는  $C_1-C_4$  알킬이고;

[0134] W는  $R_8C(O)R_9$ ,  $C(O)R_9$ 이거나, 또는 하기 식:



[0135]



[0136]

이며;

[0137]

$L_3$ 은 결합 또는 선택적으로 치환된  $C_1-C_4$  탄화수소 사슬이고, 선택적으로 탄화수소 사슬의 1개 이상의 탄소 단위는 독립적으로  $-C=O-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-NR_{L3a}-$ ,  $-NR_{L3a}C(=O)-$ ,  $-C(=O)NR_{L3a}-$ ,  $-SC(=O)-$ ,  $-C(=O)S-$ ,  $-OC(=O)-$ ,  $-C(=O)O-$ ,  $-NR_{L3a}C(=S)-$ ,  $-C(=S)NR_{L3a}-$ , 트랜스- $CR_{L3b}=CR_{L3b}-$ , 시스- $CR_{L3b}=CR_{L3b}-$ ,  $-C\equiv C-$ ,  $-S(=O)-$ ,  $-S(=O)O-$ ,  $-OS(=O)-$ ,

$-S(=O)NR_{L3a}-$ ,  $-NR_{L3a}S(=O)-$ ,  $-S(=O)_2-$ ,  $-S(=O)_2O-$ ,  $-OS(=O)_2-$ ,  $-S(=O)_2NR_{L3a}-$  또는  $-NR_{L3a}S(=O)_2-$ 로 대체되고;

- [0138]  $R_{L3a}$ 는 H, 선택적으로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 또는 질소 보호기이고;
- [0139] 각각의  $R_{L3b}$ 는 독립적으로 H, 할로겐, 선택적으로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 선택적으로 치환된  $C_2-C_6$  알켄일, 선택적으로 치환된  $C_2-C_6$  알킨일, 선택적으로 치환된  $C_3-C_8$  사이클로알킬, 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된  $C_6-C_{10}$  아릴, 또는 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이거나, 또는 2개의  $R_{L3b}$ 기는 연결되어 선택적으로 치환된  $C_3-C_8$  탄소환 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 선택적으로 치환된 4- 내지 7-원 헤테로사이클릴 고리를 형성하고;
- [0140]  $L_4$ 는 결합 또는 선택적으로 치환된  $C_1-C_6$  탄화수소 사슬이고;
- [0141]  $R_{E1}$ ,  $R_{E2}$  및  $R_{E3}$ 의 각각은 독립적으로 H, 할로겐, 선택적으로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 선택적으로 치환된  $C_2-C_6$  알켄일, 선택적으로 치환된  $C_2-C_6$  알킨일, 선택적으로 치환된  $C_3-C_8$  사이클로알킬, 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된  $C_6-C_{10}$  아릴, 또는 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 선택적으로 치환된 헤테로아릴, CN,  $CH_2OR_{EE}$ ,  $CH_2N(R_{EE})_2$ ,  $CH_2SR_{EE}$ ,  $OR_{EE}$ ,  $N(R_{EE})_2$ ,  $Si(R_{EE})_3$ , 또는  $SR_{EE}$ 이거나, 또는  $R_{E1}$ 과  $R_{E3}$ , 또는  $R_{E2}$ 와  $R_{E3}$ , 또는  $R_{E1}$ 과  $R_{E2}$ 는 연결되어 선택적으로 치환된  $C_3-C_8$  탄소환 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 선택적으로 치환된 4- 내지 7-원 헤테로사이클릴 고리를 형성하고;
- [0142] 각각의  $R_{EE}$ 는 독립적으로 H, 선택적으로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 선택적으로 치환된  $C_1-C_6$  알콕시, 선택적으로 치환된  $C_2-C_6$  알켄일, 선택적으로 치환된  $C_2-C_6$  알킨일, 선택적으로 치환된  $C_3-C_8$  사이클로알킬, 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된  $C_6-C_{10}$  아릴, 또는 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이거나, 또는 2개의  $R_{EE}$ 기는 연결되어 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 선택적으로 치환된 4- 내지 7-원 헤테로사이클릴 고리를 형성하고;
- [0143]  $R_{E5}$ 는 할로겐이고;
- [0144]  $R_{E6}$ 은 H, 선택적으로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 또는 질소 보호기이고;
- [0145] 각각의 Y는 독립적으로 O, S, 또는  $NR_{E7}$ 이고;
- [0146]  $R_{E7}$ 은 H, 선택적으로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 또는 질소 보호기이고;
- [0147] a는 1 또는 2이며; 그리고
- [0148] 각각의 z는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다.
- [0149] 본 명세서에 기재된 화합물 중 임의의 것에 대해서, 적용 가능한 경우:
- [0150] (11) 일 실시형태에 있어서,  $R_2$ 는  $Q-R_2'$ 이고; 그리고  $R_1$ 은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헥틸 및 사이클로옥틸로부터 선택된  $C_3-C_8$  사이클로알킬이되, 이들 각각은 1개 이상의  $R_{a1}$ 로 선택적으로 치환된다.
- [0151] (12) 일 실시형태에 있어서,  $R_2$ 는  $Q-R_2'$ 이고; 그리고  $R_1$ 은 1개 이상의  $R_{a1}$ 로 선택적으로 치환된, 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클릴이다. 추가의 실시형태에 있어서,  $R_1$ 은, 1개 이상의  $R_{a1}$ 로 선택적으로 치환된, 1개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자(예컨대, 피롤리딘일, 테트라하이드로퓨란일, 테트라하이드로티오펜일, 피라졸리

딘일, 이미다졸리딘일, 옥사졸리딘일, 아이소옥사졸리딘일, 티아졸리딘일, 아이소티아졸리딘일, 트리아아졸리딘일, 옥사다이아졸리딘일, 아이소옥사다이아졸리딘일, 티아다이아졸리딘일, 아이소티아다이아졸리딘일, 피페리딘일, 피페라진일, 테트라하이드로피란일, 헥사하이드로피리다진일, 헥사하이드로피리미딘일, 몰폴린일, 트리아아지닌일 등)를 포함하는 헤테로사이클릴이다. 추가의 실시형태에 있어서,  $R_1$ 은, 1개 이상의  $R_{a1}$ 로 선택적으로 치환된, 피페리딘일 또는 피페라진일이다.

[0152] (I3) 일 실시형태에 있어서,  $R_2$ 는  $Q-R_2'$ 이고; 그리고  $R_1$ 은 페닐 또는 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 고리와 N, 0 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴이되, 이들 각각은 1개 이상의  $R_{a1}$ 로 선택적으로 치환된다.

[0153] (I4) 일 실시형태에 있어서,  $R_2$ 는  $Q-R_2'$ 이고; 그리고  $R_1$ 은 1개 이상의  $R_{a1}$ 로 선택적으로 치환된 페닐이다.

[0154] (I5) 일 실시형태에 있어서,  $R_2$ 는  $Q-R_2'$ 이고; 그리고  $R_1$ 은, 1개 이상의  $R_{a1}$ 로 선택적으로 치환된, 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 고리와 N, 0 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴이다. 추가의 실시형태에 있어서,  $R_1$ 은, 1개 이상의  $R_{a1}$ 로 선택적으로 치환된, 1개의 5- 또는 6-원 고리와 N, 0 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴(예컨대, 피롤릴, 퓨란일, 티오펜일, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 아이소옥사졸릴, 티아졸릴, 아이소티아졸릴, 트리아아졸릴, 옥사다이아졸릴, 티아다이아졸릴, 테트라졸릴, 피리딘일, 피리다진일, 피리미딘일, 피라진일, 피란일, 티오피란일, 다이아진일, 티아진일, 다이옥신일, 트리아아진일 등)이다. 추가의 실시형태에 있어서,  $R_1$ 은, 1개 이상의  $R_{a1}$ 로 선택적으로 치환된, 1개의 5-원 고리와 N, 0 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴(예컨대, 피롤릴, 퓨란일, 티오펜일, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 아이소옥사졸릴, 티아졸릴, 아이소티아졸릴, 트리아아졸릴, 옥사다이아졸릴, 티아다이아졸릴, 테트라졸릴 등)이다. 추가의 실시형태에 있어서,  $R_1$ 은 1개 이상의  $R_{a1}$ 로 선택적으로 치환된, 피라졸릴 또는 피리딘일이다. 추가의 실시형태에 있어서,  $R_1$ 은 1개 이상의  $R_{a1}$ 로 선택적으로 치환된 피라졸릴이다.

[0155] (I6) 일 실시형태에 있어서,  $R_2$ 는  $Q-R_2'$ 이고; 그리고  $R_1$ 은 H이다.

[0156] (I7) 일 실시형태에 있어서,  $R_2$ 는  $Q-R_2'$ 이고; 그리고  $R_1$ 은  $C_1-C_4$  알킬이다. 일 실시형태에 있어서,  $R_1$ 은 메틸이다.

[0157] (I8) 일 실시형태에 있어서,  $R_2$ 는  $Q-R_2'$ 이고; 그리고  $R_1$ 은  $C(0)-(C_1-C_4$  알킬)이다. 일 실시형태에 있어서,  $R_1$ 은  $C(0)CH_3$ 이다.

[0158] (II1) 일 실시형태에 있어서, (I1) 내지 (I8)의 각각에 있어서,  $R_2'$ 은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸로부터 선택된  $C_3-C_8$  사이클로알킬이되, 이들의 각각은 1개 이상의  $R_{b1}$ 로 치환된다. 추가의 실시형태에 있어서,  $R_2'$ 은 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실이되, 이들 각각은 1개 이상의  $R_{b1}$ 로 치환된다.

[0159] (II2) 일 실시형태에 있어서, (I1) 내지 (I8)의 각각에 있어서,  $R_2'$ 은, 1개 이상의  $R_{b1}$ 로 치환된, 1개의 4- 내지 7-원 고리와 N, 0 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클릴(예컨대, 아제티딘일, 옥세탄일, 옥사제티딘일, 다이아제티딘일, 피롤리딘일, 테트라하이드로퓨란일, 테트라하이드로티오펜일, 피라졸리딘일, 이미다졸리딘일, 옥사졸리딘일, 아이소옥사졸리딘일, 티아졸리딘일, 아이소티아졸리딘일, 트리아아졸리딘일, 옥사다이아졸리딘일, 아이소옥사다이아졸리딘일, 티아다이아졸리딘일, 아이소티아다이아졸리딘일, 피페리딘일, 피페라진일, 테트라하이드로피란일, 헥사하이드로피리다진일, 헥사하이드로피리미딘일, 몰폴린일, 트리아아지닌일, 아제판일, 옥사제판일, 다이아제판일 등)이다. 추가의 실시형태에 있어서,  $R_2'$ 은 피롤리딘일, 피페리딘일, 피페라진일, 또는 아제판일, 이들 각각은 1개 이상의  $R_{b1}$ 로 치환된다.

[0160] (II3) 일 실시형태에 있어서, (I1) 내지 (I8)의 각각에 있어서,  $R_2'$ 은 1개 이상의  $R_{b1}$ 로 치환된 페닐이다.

[0161] (II4) 일 실시형태에 있어서, (I1) 내지 (I8)의 각각에 있어서,  $R_2'$ 은, 1개 이상의  $R_{b1}$ 로 치환된, 1개의 5- 또는 6-원 고리와 N, 0 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴(예컨대, 피롤릴, 퓨란일,

티오펜일, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 아이소옥사졸릴, 티아졸릴, 아이소티아졸릴, 트리아아졸릴, 옥사다아아졸릴, 티아다아아졸릴, 테트라졸릴, 피리딘일, 피리다진일, 피리미딘일, 피라진일, 피란일, 티오피란일, 다이아진일, 티아진일, 다이옥신일, 트리아아진일 등)이다. 추가의 실시형태에 있어서,  $R_1$ 은 1개 이상의  $R_{b1}$ 로 치환된 피리딘일이다.

- [0162] (III1) 일 실시형태에 있어서, (II1) 내지 (II4)의 각각에서, Q는  $(CH_2)_0$ 이다.
- [0163] (III2) 일 실시형태에 있어서, (II1) 내지 (II4)의 각각에서, Q는  $(CH_2)_{1-3}$ 이다. 추가의 실시형태에 있어서, Q는  $(CH_2)_1$ 이다.
- [0164] (III3) 일 실시형태에 있어서,  $R_1$  및  $R_2'$ 은 각각, 예를 들어, 적용 가능한 경우, 본 명세서에 기재된 바와 같고, (I1) 내지 (I8) 및 (II3) 및 (II4) 중 임의의 것에 있어서, Q는  $(CH_2)_0$ 이다.
- [0165] (III4) 일 실시형태에 있어서,  $R_1$  및  $R_2'$ 은 각각, 예를 들어, 적용 가능한 경우, 본 명세서에 기재된 바와 같고, (I1) 내지 (I8) 및 (II1) 및 (II2)에 있어서, Q는  $(CH_2)_{0-3}$ 이다. 추가의 실시형태에 있어서, Q는  $(CH_2)_0$ 이다. 추가의 실시형태에 있어서, Q는  $(CH_2)_1$ 이다.
- [0166] (IV1) 일 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{a1}$ 은 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 펜틸 및 헥실을 포함하는  $C_1-C_6$  직쇄 또는  $C_3-C_6$  분지형 알킬이다. 추가의 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{a1}$ 은 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸 및 t-부틸로부터 선택된  $C_1-C_4$  알킬이다. 추가의 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{a1}$ 은 메틸이다.
- [0167] (IV2) 일 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{a1}$ 은 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 펜틸 및 헥실을 포함하는  $C_1-C_6$  직쇄 또는  $C_3-C_6$  분지형 할로알킬이고, 이들 각각은 1개 이상의 할로젠(예컨대, F, Cl, Br 또는 I)로 치환된다. 추가의 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{a1}$ 은 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸 및 t-부틸로부터 선택된  $C_1-C_4$  할로알킬이되, 이들 각각은 1개 이상의 할로젠(예컨대, F, Cl, Br 또는 I)으로 치환된다. 추가의 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{a1}$ 은  $CH_2F$ ,  $CHF_2$ , 또는  $CF_3$ 이다.
- [0168] (IV3) 일 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{a1}$ 은 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, i-프로폭시, n-부톡시, i-부톡시, s-부톡시, t-부톡시, 펜톡시 및 헥실옥시를 포함하는  $C_1-C_6$  직쇄 또는  $C_3-C_6$  분지형 알콕시이다. 추가의 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{a1}$ 은 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, i-프로폭시, n-부톡시, i-부톡시, s-부톡시 및 t-부톡시로부터 선택된  $C_1-C_4$  알콕시이다. 추가의 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{a1}$ 은 메톡시 또는 에톡시이다.
- [0169] (IV4) 일 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{a1}$ 은 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, i-프로폭시, n-부톡시, i-부톡시, s-부톡시, t-부톡시, 펜톡시 및 헥실옥시를 포함하는  $C_1-C_6$  직쇄 또는  $C_3-C_6$  분지형 할로알콕시이고, 이들 각각은 1개 이상의 할로젠(예컨대, F, Cl, Br 또는 I)로 치환된다. 추가의 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{a1}$ 은 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, i-프로폭시, n-부톡시, i-부톡시, s-부톡시 및 t-부톡시로부터 선택된  $C_1-C_4$  할로알콕시이고, 이들 각각은 1개 이상의 할로젠(예컨대, F, Cl, Br 또는 I)로 치환된다. 추가의 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{a1}$ 은  $OCH_2F$ ,  $OCHF_2$  또는  $OCF_3$ 이다.
- [0170] (IV5) 일 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{a1}$ 은 OH이다.
- [0171] (IV6) 일 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{a1}$ 은 할로젠(예컨대, F, Cl, Br 또는 I)이다. 추가의 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{a1}$ 은 F 또는 Cl이다. 추가의 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{a1}$ 은 F이다.
- [0172] (IV7) 일 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{a1}$ 은  $NH_2$ 이다. 일 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{a1}$ 은  $NR_{a3}R_{a4}$ 이

되, 여기서  $R_{n3}$  및  $R_{n4}$ 는 각각 독립적으로 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸 및 t-부틸로부터 선택된  $C_1-C_4$  알킬이다.

[0173] (IV8) 일 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{a1}$ 은  $O-(CH_2)_{1-4}-NR_{n1}R_{n2}$  또는  $NR_{n1}-(CH_2)_{1-4}-NR_{n1}R_{n2}$ 이되, 여기서 각각의  $R_{n1}$  및  $R_{n2}$ 는 H이다. 일 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{a1}$ 은  $O-(CH_2)_{1-4}-NR_{n1}R_{n2}$  또는  $NR_{n1}-(CH_2)_{1-4}-NR_{n1}R_{n2}$ 이되, 여기서 각각의  $R_{a1}$ 은 독립적으로 H 또는  $C_1-C_4$  알킬(예컨대, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, 또는 t-부틸)이고,  $R_{n2}$ 는  $C_1-C_4$  알킬(예컨대, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸 또는 t-부틸)이다. 일 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{a1}$ 은  $O-(CH_2)_{1-4}-NR_{n1}R_{n2}$  또는  $NH-(CH_2)_{1-4}-NR_{n1}R_{n2}$ 이되, 여기서  $R_{n1}$  및  $R_{n2}$ 는 각각 독립적으로  $C_1-C_4$  알킬(예컨대, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, 또는 t-부틸)이다.

[0174] (IV9) 일 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{a1}$ 은  $O-(CH_2)_{1-4}-NR_{n1}R_{n2}$  또는  $NH-(CH_2)_{1-4}-NR_{n1}R_{n2}$ 이되, 여기서  $R_{n1}$ 과  $R_{n2}$ 는, 이들이 결합된 질소 원자와 함께, 1개 이상의  $C_1-C_6$  알킬(예컨대, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 펜틸 또는 헥실)로 선택적으로 치환된, N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 4- 내지 7-원 헤테로사이클릴 고리(예컨대, 아제티딘일, 옥세탄일, 옥사제티딘일, 다이아제티딘일, 피롤리딘일, 테트라하이드로퓨란일, 테트라하이드로티오펜일, 피라졸리딘일, 이미다졸리딘일, 옥사졸리딘일, 아이소옥사졸리딘일, 티아졸리딘일, 아이소티아졸리딘일, 트리아아졸리딘일, 옥사다이아졸리딘일, 아이소옥사다이아졸리딘일, 티아다이아졸리딘일, 아이소티아다이아졸리딘일, 피페리딘일, 피페라진일, 테트라하이드로피란일, 헥사하이드로피리다진일, 헥사하이드로피리미딘일, 몰폴린일, 트리아자난일, 아제판일, 옥사제판일, 다이아제판일 등)를 형성한다. 추가의 실시형태에 있어서,  $R_{n1}$ 과  $R_{n2}$ 는, 이들이 결합된 질소 원자와 함께, 1개 이상의  $C_1-C_6$  알킬(예컨대, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 펜틸 또는 헥실)로 선택적으로 치환된, N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 5- 또는 6-원 헤테로사이클릴 고리(예컨대, 피롤리딘일, 테트라하이드로퓨란일, 테트라하이드로티오펜일, 피라졸리딘일, 이미다졸리딘일, 옥사졸리딘일, 아이소옥사졸리딘일, 티아졸리딘일, 아이소티아졸리딘일, 트리아아졸리딘일, 옥사다이아졸리딘일, 아이소옥사다이아졸리딘일, 티아다이아졸리딘일, 아이소티아다이아졸리딘일, 피페리딘일, 피페라진일, 테트라하이드로피란일, 헥사하이드로피리다진일, 헥사하이드로피리미딘일, 몰폴린일, 트리아자난일 등)를 형성한다. 추가의 실시형태에 있어서,  $R_{n1}$ 과  $R_{n2}$ 는, 이들이 결합된 질소 원자와 함께, 1개 이상의  $C_1-C_6$  알킬(예컨대, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 펜틸 또는 헥실)로 선택적으로 치환된, 피롤리딘일 또는 피페리딘일 고리를 형성한다.

[0175] (IV10) 일 실시형태에 있어서, (IV8) 또는 (IV9)에서, 적어도 1개의  $R_{a1}$ 은  $O-(CH_2)_{1-4}-NR_{n1}R_{n2}$ 이다. 추가의 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{a1}$ 은  $O-(CH_2)_1-NR_{n1}R_{n2}$ 이다. 또 다른 추가의 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{a1}$ 은  $O-(CH_2)_2-NR_{n1}R_{n2}$ 이다.

[0176] (IV11) 일 실시형태에 있어서, (IV8) 또는 (IV9)에서, 적어도 1개의  $R_{a1}$ 은  $NR_{n1}-(CH_2)_{1-4}-NR_{n1}R_{n2}$ 이다. 추가의 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{a1}$ 은  $NR_{n1}-(CH_2)_1-NR_{n1}R_{n2}$ 이다. 또 다른 추가의 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{a1}$ 은  $NR_{n1}-(CH_2)_2-NR_{n1}R_{n2}$ 이다.

[0177] (IV12) 일 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{a1}$ 은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸로부터 선택된  $C_3-C_8$  사이클로알킬이되, 이들 각각은 1개 이상의  $R_{11}$ 로 선택적으로 치환된다.

[0178] (IV13) 일 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{a1}$ 은, 1개 이상의  $R_{11}$ 로 선택적으로 치환된, 1개 또는 2개의 4- 내지 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클릴이다. 추가의 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{a1}$ 은, 1개 이상의  $R_{11}$ 로 선택적으로 치환된, 1개의 4- 내지 6-원 고리 및 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클릴(예컨대, 아제티딘일, 옥세탄일, 옥사제티딘일, 다이아제티딘일, 피롤리딘일, 테트라하이드로퓨란일, 테트라하이드로티오펜일, 피라졸리딘일, 이미다졸리딘일, 옥사졸리딘일, 아이소옥사졸리딘일, 티아졸리딘일, 아이소티아졸리딘일, 트리아아졸리딘일, 옥사다이아졸리딘일, 아이소옥사다이아졸리딘일, 티아다이아졸리딘일, 아이소티아다이아졸리딘일, 피페리딘일, 피페라진일, 테트라하이드로피란일, 헥사하이드로피리다진일, 헥사하이드로피리미딘일, 몰폴린일, 트리아자난일 등)를 형성한다.

리딘일, 아이소옥사다이아졸리딘일, 티아다이아졸리딘일, 아이소티아다이아졸리딘일, 피페리딘일, 피페라진일, 테트라하이드로피란일, 헥사하이드로피리다진일, 헥사하이드로피리미딘일, 몰폴린일, 트리아자진일 등)이다. 추가의 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{a1}$ 은, 1개 이상의  $R_{11}$ 로 선택적으로 치환된, 아제티딘일, 피롤리딘일, 피페리딘일 또는 피페라진일이다.

- [0179] (IV14) 일 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{a1}$ 은 1개 이상의  $R_{11}$ 로 선택적으로 치환된 페닐이다.
- [0180] (IV15) 일 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{a1}$ 은, 1개 이상의  $R_{11}$ 로 선택적으로 치환된, 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴이다. 추가의 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{a1}$ 은, 1개 이상의  $R_{11}$ 로 선택적으로 치환된, 1개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴(예컨대, 피롤릴, 퓨란일, 티오펜일, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 아이소옥사졸릴, 티아졸릴, 아이소티아졸릴, 트리아자졸릴, 옥사다이아졸릴, 티아다이아졸릴, 테트라졸릴, 피리딘일, 피리다진일, 피리미딘일, 피라진일, 피란일, 티오피란일, 다이아진일, 티아진일, 다이옥신일, 트리아아진일 등)이다. 추가의 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{a1}$ 은, 1개 이상의  $R_{11}$ 로 선택적으로 치환된, 1개의 5-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴(예컨대, 피롤릴, 퓨란일, 티오펜일, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 아이소옥사졸릴, 티아졸릴, 아이소티아졸릴, 트리아아졸릴, 옥사다이아졸릴, 티아다이아졸릴, 테트라졸릴 등)이다.
- [0181] (IV16) 일 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{a1}$ 은  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_6$  할로알킬,  $C_1-C_6$  알콕시,  $C_1-C_6$  할로알콕시, OH, 할로젠,  $NR_{n3}R_{n4}$ ,  $O-(CH_2)_{1-4}-NR_{n1}R_{n2}$ ,  $NR_{n1}-(CH_2)_{1-4}-NR_{n1}R_{n2}$ 이거나, 또는 1개 또는 2개의 4- 내지 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클릴이되, 여기서 헤테로사이클릴은 1개 이상의  $R_{11}$ 로 선택적으로 치환되고,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_6$  할로알킬,  $C_1-C_6$  알콕시,  $C_1-C_6$  할로알콕시, 할로젠,  $NR_{n3}R_{n4}$ ,  $O-(CH_2)_{1-4}-NR_{n1}R_{n2}$ ,  $NR_{n1}-(CH_2)_{1-4}-NR_{n1}R_{n2}$  및 헤테로사이클릴은 각각, 예를 들어, (IV1) 내지 (IV15) 중 임의의 것에 있어서, 적용 가능한 경우, 본 명세서에 기재된 바와 같다.
- [0182] (IV17) 일 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{a1}$ 은  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_6$  할로알킬,  $C_1-C_6$  알콕시,  $C_1-C_6$  할로알콕시, OH, 할로젠,  $NR_{n3}R_{n4}$ ,  $O-(CH_2)_{1-4}-NR_{n1}R_{n2}$ , 또는  $NR_{n1}-(CH_2)_{1-4}-NR_{n1}R_{n2}$ 이되, 여기서  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_6$  할로알킬,  $C_1-C_6$  알콕시,  $C_1-C_6$  할로알콕시, 할로젠,  $NR_{n3}R_{n4}$ ,  $O-(CH_2)_{1-4}-NR_{n1}R_{n2}$ 이되, 여기서  $NR_{n1}-(CH_2)_{1-4}-NR_{n1}R_{n2}$ 는, 각각, 예를 들어, (IV1) 내지 (IV15) 중 임의의 것에 있어서, 적용 가능한 경우, 본 명세서에 기재된 바와 같다.
- [0183] (IV18) 일 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{a1}$ 은  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_6$  할로알킬,  $C_1-C_6$  알콕시,  $C_1-C_6$  할로알콕시, OH, 할로젠 또는  $NR_{n3}R_{n4}$ 이되, 여기서  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_6$  할로알킬,  $C_1-C_6$  알콕시,  $C_1-C_6$  할로알콕시, 할로젠 및  $NR_{n3}R_{n4}$ 는, 각각, 예를 들어, (IV1) 내지 (IV15) 중 임의의 것에 있어서, 적용 가능한 경우, 본 명세서에 기재된 바와 같다.
- [0184] (IV19) 일 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{a1}$ 은  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_6$  할로알킬,  $C_1-C_6$  알콕시,  $C_1-C_6$  할로알콕시, OH, 할로젠, 또는 1개 또는 2개의 4- 내지 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클릴이되, 여기서 헤테로사이클릴은 1개 이상의  $R_{11}$ 로 선택적으로 치환되고,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_6$  할로알킬,  $C_1-C_6$  알콕시,  $C_1-C_6$  할로알콕시, 할로젠 및 헤테로사이클릴은, 각각, 예를 들어, (IV1) 내지 (IV15) 중 임의의 것에 있어서, 적용 가능한 경우, 본 명세서에 기재된 바와 같다.
- [0185] (IV20) 일 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{a1}$ 은  $C_3-C_8$  사이클로알킬, 1개 또는 2개의 4- 내지 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클릴, 페닐, 또는 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴이되, 여기서 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 페닐 또는 헤테로아릴이되, 여기서 헤테로사이클릴은 1개 이상의  $R_{11}$ 로 선택적으로 치환되고, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 페닐 및 헤테로아릴은, 각각, 예를 들어, (IV1) 내지 (IV15) 중 임의의 것에 있어서, 적용 가능한 경우, 본 명세서에 기재된 바와 같다.
- [0186] (IV21) 일 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{a1}$ 은  $C_3-C_8$  사이클로알킬 또는 1개 또는 2개의 4- 내지 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클릴이되, 여기서 사이클로알킬 및

헤테로사이클릴은 각각 1개 이상의  $R_{11}$ 로 선택적으로 치환되고, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴은, 각각, 예를 들어, (IV1) 내지 (IV15) 중 임의의 것에 있어서, 적용 가능한 경우, 본 명세서에 기재된 바와 같다.

- [0187] (IV22) 일 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{a1}$ 은  $\text{NH-C(O)-(C}_2\text{-C}_4\text{ 알켄일)}$ 이다. 일 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{a1}$ 은  $\text{NH-C(O)-CH}_2\text{CH}_3$ 이다.
- [0188] (IV23) 일 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{a1}$ 은 1개 이상의  $R_{11}$ 로 선택적으로 치환된  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬이다.
- [0189] (V1) 일 실시형태에 있어서,  $R_2'$ 은 1개의  $R_{b1}$ 로 치환되고, 1개의  $R_{b1}$ 은  $\text{NR}_9\text{C(O)R}_9$ 이다.
- [0190] (V2) 일 실시형태에 있어서,  $R_2'$ 은 2개 이상의  $R_{b1}$ 로 치환되고, 1개의  $R_{b1}$ 은  $\text{NR}_9\text{C(O)R}_9$ 이고, 적어도 1개의  $R_{b1}$ 은  $\text{C}_1\text{-C}_6$  직쇄 또는  $\text{C}_3\text{-C}_6$  분지형 알킬, 예컨대, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 펜틸 및 헥실이다. 추가의 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{b1}$ 은 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸 및 t-부틸로부터 선택된  $\text{C}_1\text{-C}_4$  알킬이다.
- [0191] (V3) 일 실시형태에 있어서,  $R_2'$ 은 2개 이상의  $R_{b1}$ 로 치환되고, 1개의  $R_{b1}$ 은  $\text{NR}_9\text{C(O)R}_9$ 이고, 적어도 1개의  $R_{b1}$ 은  $\text{C}_1\text{-C}_6$  직쇄 또는  $\text{C}_3\text{-C}_6$  분지형 할로알킬, 예컨대, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 펜틸 및 헥실이고, 이들 각각은 1개 이상의 할로겐(예컨대, F, Cl, Br 또는 I)으로 치환된다. 추가의 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{b1}$ 은 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸 및 t-부틸로부터 선택된  $\text{C}_1\text{-C}_4$  할로알킬이고, 이들 각각은 1개 이상의 할로겐(예컨대, F, Cl, Br 또는 I)으로 치환된다.
- [0192] (V4) 일 실시형태에 있어서,  $R_2'$ 은 2개 이상의  $R_{b1}$ 로 치환되고, 1개의  $R_{b1}$ 은  $\text{NR}_9\text{C(O)R}_9$ 이고, 적어도 1개의  $R_{b1}$ 은  $\text{C}_1\text{-C}_6$  직쇄 또는  $\text{C}_3\text{-C}_6$  분지형 알콕시, 예컨대, 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, i-프로폭시, n-부톡시, i-부톡시, s-부톡시, t-부톡시, 펜톡시 및 헥실옥시이다. 추가의 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{b1}$ 은 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, i-프로폭시, n-부톡시, i-부톡시, s-부톡시 및 t-부톡시로부터 선택된  $\text{C}_1\text{-C}_4$  알콕시이다.
- [0193] (V5) 일 실시형태에 있어서,  $R_2'$ 은 2개 이상의  $R_{b1}$ 로 치환되고, 1개의  $R_{b1}$ 은  $\text{NR}_9\text{C(O)R}_9$ 이고, 적어도 1개의  $R_{b1}$ 은  $\text{C}_1\text{-C}_6$  직쇄 또는  $\text{C}_3\text{-C}_6$  분지형 할로알콕시, 예컨대, 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, i-프로폭시, n-부톡시, i-부톡시, s-부톡시, t-부톡시, 펜톡시 및 헥실옥시이고, 이들 각각은 1개 이상의 할로겐(예컨대, F, Cl, Br 또는 I)으로 치환된다. 추가의 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{b1}$ 은 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, i-프로폭시, n-부톡시, i-부톡시, s-부톡시 및 t-부톡시로부터 선택된  $\text{C}_1\text{-C}_4$  할로알콕시이고, 이들 각각은 1개 이상의 할로겐(예컨대, F, Cl, Br 또는 I)으로 치환된다.
- [0194] (V6) 일 실시형태에 있어서,  $R_2'$ 은 2개 이상의  $R_{b1}$ 로 치환되고, 1개의  $R_{b1}$ 은  $\text{NR}_9\text{C(O)R}_9$ 이고, 적어도 1개의  $R_{b1}$ 은  $\text{OH}$ 이다.
- [0195] (V7) 일 실시형태에 있어서,  $R_2'$ 은 2개 이상의  $R_{b1}$ 로 치환되고, 1개의  $R_{b1}$ 은  $\text{NR}_9\text{C(O)R}_9$ 이고, 적어도 1개의  $R_{b1}$ 은 할로겐(예컨대, F, Cl, Br 또는 I)이다.
- [0196] (V8) 일 실시형태에 있어서,  $R_2'$ 은 2개 이상의  $R_{b1}$ 로 치환되고, 1개의  $R_{b1}$ 은  $\text{NR}_9\text{C(O)R}_9$ 이고, 적어도 1개의  $R_{b1}$ 은  $\text{NH}_2$ 이다. 일 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{b1}$ 은  $\text{NR}_{n3}\text{R}_{n4}$ 이고,  $R_{n3}$  및  $R_{n4}$ 는 각각 독립적으로 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸 및 t-부틸로부터 선택된  $\text{C}_1\text{-C}_4$  알킬이다.
- [0197] (VI1) 일 실시형태에 있어서,  $R_1$ 은 1개 이상의  $R_{a2}$ 로 치환된 페닐이고; 그리고  $R_2$ 는  $\text{C}_1\text{-C}_4$  알킬 또는  $\text{C}_3\text{-C}_6$  사이클로알킬이되, 여기서 알킬 또는 사이클로알킬은 1개 이상의  $R_{b2}$ 로 선택적으로 치환된다.
- [0198] (VI2) 일 실시형태에 있어서,  $R_1$ 은, 1개 이상의  $R_{a2}$ 로 치환된, 1개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴이고; 그리고  $R_2$ 는  $\text{C}_1\text{-C}_4$  알킬 또는  $\text{C}_3\text{-C}_6$  사이클로알킬이되, 여기서 알킬 또는 사이클로알킬은 1개 이상의  $R_{b2}$ 로 선택적으로 치환된다. 추가의 실시형태에 있어서,  $R_1$ 은 1개

이상의  $R_{a2}$ 로 치환된, 1개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴(예컨대, 피롤릴, 퓨란릴, 티오펜릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 아이소옥사졸릴, 티아졸릴, 아이소티아졸릴, 트리아졸릴, 옥사다리아졸릴, 티아다리아졸릴, 테트라졸릴, 피리딘릴, 피리다진릴, 피리미딘릴, 피라진릴, 피라닐, 티오피라닐, 다이아진릴, 티아진릴, 다이옥신릴, 트리아아진릴 등)이다. 추가의 실시형태에 있어서,  $R_1$ 은, 1개 이상의  $R_{a2}$ 로 선택적으로 치환된 피라졸릴 또는 피리딘릴이다. 추가의 실시형태에 있어서,  $R_1$ 은 1개 이상의  $R_{a2}$ 로 치환된 피리딘릴이다.

[0199] (VII1) 일 실시형태에 있어서, (VI1) 또는 (VI2)에서,  $R_2$ 는 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸 및 t-부틸로부터 선택된  $C_1-C_4$  알킬이되, 이들 각각은 1개 이상의  $R_{b2}$ 로 선택적으로 치환된다. 추가의 실시형태에 있어서,  $R_2$ 는 1개 이상의  $R_{b2}$ 로 선택적으로 치환된 메틸이다.

[0200] (VII2) 일 실시형태에 있어서, (VI1) 또는 (VI2)에서,  $R_2$ 는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸로부터 선택된  $C_3-C_8$  사이클로알킬이고, 이들 각각은 1개 이상의  $R_{b2}$ 로 선택적으로 치환된다. 추가의 실시형태에 있어서,  $R_2$ 는 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 또는 사이클로헥실이고, 이들 각각은 1개 이상의  $R_{b2}$ 로 선택적으로 치환된다.

[0201] (VIII1) 일 실시형태에 있어서,  $R_1$ 은 1개의  $R_{a2}$ 로 치환되고, 1개의  $R_{a2}$ 는  $NR_8C(O)R_9$ 이다.

[0202] (VIII2) 일 실시형태에 있어서,  $R_1$ 은 2개 이상의  $R_{a2}$ 로 치환되고, 1개의  $R_{a2}$ 는  $NR_8C(O)R_9$ 이고, 적어도 1개의  $R_{a2}$ 는 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 펜틸 및 헥실을 포함하는  $C_1-C_6$  직쇄 또는  $C_3-C_6$  분지형 알킬이다. 추가의 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{a2}$ 는 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸 및 t-부틸로부터 선택된  $C_1-C_4$  알킬이다. 추가의 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{a2}$ 는 메틸이다.

[0203] (VIII3) 일 실시형태에 있어서,  $R_1$ 은 2개 이상의  $R_{a2}$ 로 치환되고, 1개의  $R_{a2}$ 는  $NR_8C(O)R_9$ 이고, 적어도 1개의  $R_{a2}$ 는 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 펜틸 및 헥실을 포함하는  $C_1-C_6$  직쇄 또는  $C_3-C_6$  분지형 할로알킬이고, 이들 각각은 1개 이상의 할로젠(예컨대, F, Cl, Br 또는 I)으로 치환된다. 추가의 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{a2}$ 는 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸 및 t-부틸로부터 선택된  $C_1-C_4$  할로알킬이고, 이들 각각은 1개 이상의 할로젠(예컨대, F, Cl, Br 또는 I)으로 치환된다. 추가의 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{a2}$ 는  $CH_2F$ ,  $CHF_2$ , 또는  $CF_3$ 이다.

[0204] (VIII4) 일 실시형태에 있어서,  $R_1$ 은 2개 이상의  $R_{a2}$ 로 치환되고, 1개의  $R_{a2}$ 는  $NR_8C(O)R_9$ 이고, 적어도 1개의  $R_{a2}$ 는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, i-프로폭시, n-부톡시, i-부톡시, s-부톡시, t-부톡시, 펜톡시 및 헥실옥시를 포함하는  $C_1-C_6$  직쇄 또는  $C_3-C_6$  분지형 알콕시이다. 추가의 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{a2}$ 는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, i-프로폭시, n-부톡시, i-부톡시, s-부톡시 및 t-부톡시로부터 선택된  $C_1-C_4$  알콕시이다. 추가의 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{a2}$ 는 메톡시 또는 에톡시이다.

[0205] (VIII5) 일 실시형태에 있어서,  $R_1$ 은 2개 이상의  $R_{a2}$ 로 치환되고, 1개의  $R_{a2}$ 는  $NR_8C(O)R_9$ 이고, 적어도 1개의  $R_{a2}$ 는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, i-프로폭시, n-부톡시, i-부톡시, s-부톡시, t-부톡시, 펜톡시 및 헥실옥시를 포함하는  $C_1-C_6$  직쇄 또는  $C_3-C_6$  분지형 할로알콕시이고, 이들 각각은 1개 이상의 할로젠(예컨대, F, Cl, Br 또는 I)로 치환된다. 추가의 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{a2}$ 는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, i-프로폭시, n-부톡시, i-부톡시, s-부톡시 및 t-부톡시로부터 선택된  $C_1-C_4$  할로알콕시이고, 이들 각각은 1개 이상의 할로젠(예컨대, F, Cl, Br 또는 I)로 치환된다. 추가의 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{a2}$ 는  $OCH_2F$ ,  $OCHF_2$ , 또는  $OCF_3$ 이다.

[0206] (VIII6) 일 실시형태에 있어서,  $R_1$ 은 2개 이상의  $R_{a2}$ 로 치환되고, 1개의  $R_{a2}$ 는  $NR_8C(O)R_9$ 이고, 적어도 1개의  $R_{a2}$ 는

OH이다.

- [0207] (VIII7) 일 실시형태에 있어서,  $R_1$ 은 2개 이상의  $R_{a2}$ 로 치환되고, 1개의  $R_{a2}$ 는  $NR_8C(O)R_9$ 이고, 적어도 1개의  $R_{a2}$ 는 할로겐(예컨대, F, Cl, Br 또는 I)이다. 추가의 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{a2}$ 는 F 또는 Cl이다. 추가의 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{a2}$ 는 F이다.
- [0208] (VIII8) 일 실시형태에 있어서,  $R_1$ 은 2개 이상의  $R_{a2}$ 로 치환되고, 1개의  $R_{a2}$ 는  $NR_8C(O)R_9$ 이고, 적어도 1개의  $R_{a2}$ 는  $NH_2$ 이다. 일 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{a2}$ 는  $NR_{n3}R_{n4}$ 이고,  $R_{n3}$  및  $R_{n4}$ 는 각각 독립적으로 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸 및 t-부틸로부터 선택된  $C_1$ - $C_4$  알킬이다.
- [0209] (VIII9) 일 실시형태에 있어서,  $R_1$ 은 2개 이상의  $R_{a2}$ 로 치환되고, 1개의  $R_{a2}$ 는  $NR_8C(O)R_9$ 이고, 적어도 1개의  $R_{a2}$ 는  $O-(CH_2)_{1-4}-NR_{n1}R_{n2}$  또는  $NR_{n1}-(CH_2)_{1-4}-NR_{n1}R_{n2}$ 이되, 여기서 각각의  $R_{n1}$  및  $R_{n2}$ 는 H이다. 일 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{a2}$ 는  $O-(CH_2)_{1-4}-NR_{n1}R_{n2}$  또는  $NR_{n1}-(CH_2)_{1-4}-NR_{n1}R_{n2}$ 이되, 각각의  $R_{n1}$ 은 독립적으로 H 또는  $C_1$ - $C_4$  알킬(예컨대, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, 또는 t-부틸)이고,  $R_{n2}$ 는  $C_1$ - $C_4$  알킬(예컨대, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, 또는 t-부틸)이다. 일 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{a2}$ 는  $O-(CH_2)_{1-4}-NR_{n1}R_{n2}$  또는  $NH-(CH_2)_{1-4}-NR_{n1}R_{n2}$ 이되, 여기서  $R_{n1}$  및  $R_{n2}$ 는 각각 독립적으로  $C_1$ - $C_4$  알킬(예컨대, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, 또는 t-부틸)이다.
- [0210] (VIII10) 일 실시형태에 있어서,  $R_1$ 은 2개 이상의  $R_{a2}$ 로 치환되고, 1개의  $R_{a2}$ 는  $NR_8C(O)R_9$ 이고, 적어도 1개의  $R_{a2}$ 는  $O-(CH_2)_{1-4}-NR_{n1}R_{n2}$  또는  $NH-(CH_2)_{1-4}-NR_{n1}R_{n2}$ 이되, 여기서  $R_{n1}$ 과  $R_{n2}$ 는, 이들이 결합된 질소 원자와 함께, 1개 이상의  $C_1$ - $C_6$  알킬(예컨대, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 펜틸 또는 헥실)로 선택적으로 치환된, N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 4- 내지 7-원 헤테로사이클릭 고리(예컨대, 아제티딘일, 옥세탄일, 옥사제티딘일, 다이아제티딘일, 피롤리딘일, 테트라하이드로퓨란일, 테트라하이드로티오펜일, 피라졸리딘일, 이미다졸리딘일, 옥사졸리딘일, 아이소옥사졸리딘일, 티아졸리딘일, 아이소티아졸리딘일, 트리아아졸리딘일, 옥사다이아아졸리딘일, 아이소옥사다이아아졸리딘일, 티아다이아아졸리딘일, 아이소티아다이아아졸리딘일, 피페리딘일, 피페라진일, 테트라하이드로피란일, 헥사하이드로피리다진일, 헥사하이드로피리미딘일, 몰폴린일, 트리아지난일, 아제판일, 옥사제판일, 다이아제판일 등)를 형성한다. 추가의 실시형태에 있어서,  $R_{n1}$ 과  $R_{n2}$ 는, 이들이 결합된 질소 원자와 함께, 1개 이상의  $C_1$ - $C_6$  알킬(예컨대, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 펜틸 또는 헥실)로 선택적으로 치환된, N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 5- 또는 6-원 헤테로사이클릭 고리(예컨대, 피롤리딘일, 테트라하이드로퓨란일, 테트라하이드로티오펜일, 피라졸리딘일, 이미다졸리딘일, 옥사졸리딘일, 아이소옥사졸리딘일, 티아졸리딘일, 아이소티아졸리딘일, 트리아아졸리딘일, 옥사다이아아졸리딘일, 아이소옥사다이아아졸리딘일, 티아다이아아졸리딘일, 아이소티아다이아아졸리딘일, 피페리딘일, 피페라진일, 테트라하이드로피란일, 헥사하이드로피리다진일, 헥사하이드로피리미딘일, 몰폴린일, 트리아지난일 등)를 형성한다. 추가의 실시형태에 있어서,  $R_{n1}$ 과  $R_{n2}$ 는, 이들이 결합된 질소 원자와 함께, 1개 이상의  $C_1$ - $C_6$  알킬(예컨대, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 펜틸 또는 헥실)로 선택적으로 치환된 피롤리딘일 또는 피페리딘일 고리를 형성한다.
- [0211] (VIII11) 일 실시형태에 있어서, (VIII9) 또는 (VIII10)에서,  $R_1$ 은 2개 이상의  $R_{a2}$ 로 치환되고, 1개의  $R_{a2}$ 는  $NR_8C(O)R_9$ 이고, 적어도 1개의  $R_{a2}$ 는  $O-(CH_2)_{1-4}-NR_{n1}R_{n2}$ 이다. 추가의 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{a2}$ 는  $O-(CH_2)_{1-4}-NR_{n1}R_{n2}$ 이다. 또 다른 추가의 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{a2}$ 는  $O-(CH_2)_2-NR_{n1}R_{n2}$ 이다.
- [0212] (VIII12) 일 실시형태에 있어서, (VIII9) 또는 (VIII10)에서,  $R_1$ 은 2개 이상의  $R_{a2}$ 로 치환되고, 1개의  $R_{a2}$ 는  $NR_8C(O)R_9$ 이고, 적어도 1개의  $R_{a2}$ 는  $NR_{n1}-(CH_2)_{1-4}-NR_{n1}R_{n2}$ 이다. 추가의 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{a2}$ 는  $NR_{n1}-(CH_2)_1-NR_{n1}R_{n2}$ 이다. 또 다른 추가의 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{a2}$ 는  $NR_{n1}-(CH_2)_2-NR_{n1}R_{n2}$ 이다.
- [0213] (VIII13) 일 실시형태에 있어서,  $R_1$ 은 2개 이상의  $R_{a2}$ 로 치환되고, 1개의  $R_{a2}$ 는  $NR_8C(O)R_9$ 이고, 적어도 1개의  $R_{a2}$ 는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸로부터 선택된  $C_3$ - $C_8$  사이클로알킬이고, 이들 각각은 1개 이상의  $R_{11}$ 로 선택적으로 치환된다.

- [0214] (VIII14) 일 실시형태에 있어서,  $R_1$ 은 2개 이상의  $R_{a2}$ 로 치환되고, 1개의  $R_{a2}$ 는  $NR_8C(O)R_9$ 이고, 적어도 1개의  $R_{a2}$ 는, 1개 이상의  $R_{11}$ 로 선택적으로 치환된, 1개 또는 2개의 4- 내지 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클릴이다. 추가의 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{a2}$ 는, 1개 이상의  $R_{11}$ 로 선택적으로 치환된, 1개의 4- 내지 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클릴(예컨대, 아제티딘일, 옥세탄일, 옥사제티딘일, 다이아제티딘일, 피롤리딘일, 테트라하이드로퓨란일, 테트라하이드로티오펜일, 피라졸리딘일, 이미다졸리딘일, 옥사졸리딘일, 아이소옥사졸리딘일, 티아졸리딘일, 아이소티아졸리딘일, 트리아아졸리딘일, 옥사다이아졸리딘일, 아이소옥사다이아졸리딘일, 티아다이아졸리딘일, 아이소티아다이아졸리딘일, 피페리딘일, 피페라진일, 테트라하이드로피란일, 헥사하이드로피리다진일, 헥사하이드로피리미딘일, 몰폴린일, 트리아아지닌일 등)이다. 추가의 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{a2}$ 는, 1개 이상의  $R_{11}$ 로 선택적으로 치환된, 아제티딘일, 피롤리딘일, 피페리딘일 또는 피페라진일이다.
- [0215] (VIII15) 일 실시형태에 있어서,  $R_1$ 은 2개 이상의  $R_{a2}$ 로 치환되고, 1개의  $R_{a2}$ 는  $NR_8C(O)R_9$ 이고, 적어도 1개의  $R_{a2}$ 는 1개 이상의  $R_{11}$ 로 선택적으로 치환된 페닐이다.
- [0216] (VIII16) 일 실시형태에 있어서,  $R_1$ 은 2개 이상의  $R_{a2}$ 로 치환되고, 1개의  $R_{a2}$ 는  $NR_8C(O)R_9$ 이고, 적어도 1개의  $R_{a2}$ 는, 1개 이상의  $R_{11}$ 로 선택적으로 치환된, 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴이다. 추가의 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{a2}$ 는, 1개 이상의  $R_{11}$ 로 선택적으로 치환된, 1개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴(예컨대, 피롤릴, 퓨란일, 티오펜일, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 아이소옥사졸릴, 티아졸릴, 아이소티아졸릴, 트리아아졸릴, 옥사다이아졸릴, 티아다이아졸릴, 테트라졸릴, 피리딘일, 피리다진일, 피리미딘일, 피라진일, 피란일, 티오피란일, 다이아진일, 티아진일, 다이옥신일, 트리아아진일 등)이다. 추가의 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{a2}$ 는, 1개 이상의  $R_{11}$ 로 선택적으로 치환된, 1개의 5-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴(예컨대, 피롤릴, 퓨란일, 티오펜일, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 아이소옥사졸릴, 티아졸릴, 아이소티아졸릴, 트리아아졸릴, 옥사다이아졸릴, 티아다이아졸릴, 테트라졸릴 등)이다.
- [0217] (VIII17) 일 실시형태에 있어서,  $R_1$ 은 1개 이상의  $R_{a2}$ 로 치환된 페닐이고; 그리고  $R_2$ 는 H이다.
- [0218] (VIII18) 일 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{a2}$ 는  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_6$  할로알킬,  $C_1-C_6$  알콕시,  $C_1-C_6$  할로알콕시, OH, 할로젠,  $NR_{n3}R_{n4}$ ,  $O-(CH_2)_{1-4}-NR_{n1}R_{n2}$ ,  $NR_{n1}-(CH_2)_{1-4}-NR_{n1}R_{n2}$ 이거나, 또는 1개 또는 2개의 4- 내지 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클릴이되, 여기서 헤테로사이클릴은 1개 이상의  $R_{11}$ 로 선택적으로 치환되고,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_6$  할로알킬,  $C_1-C_6$  알콕시,  $C_1-C_6$  할로알콕시, 할로젠,  $NR_{n3}R_{n4}$ ,  $O-(CH_2)_{1-4}-NR_{n1}R_{n2}$ ,  $NR_{n1}-(CH_2)_{1-4}-NR_{n1}R_{n2}$  및 헤테로사이클릴은 각각, 예를 들어, (VIII1) 내지 (VIII16) 중 어느 하나에서 적용 가능한 경우, 본 명세서에 기재된 바와 같다.
- [0219] (VIII19) 일 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{a2}$ 는  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_6$  할로알킬,  $C_1-C_6$  알콕시,  $C_1-C_6$  할로알콕시, OH, 할로젠,  $O-(CH_2)_{1-4}-NR_{n1}R_{n2}$ ,  $NR_{n1}-(CH_2)_{1-4}-NR_{n1}R_{n2}$ 이거나, 또는 1개 또는 2개의 4- 내지 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클릴이되, 여기서 헤테로사이클릴은 1개 이상의  $R_{11}$ 로 선택적으로 치환되고,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_6$  할로알킬,  $C_1-C_6$  알콕시,  $C_1-C_6$  할로알콕시, 할로젠,  $O-(CH_2)_{1-4}-NR_{n1}R_{n2}$ ,  $NR_{n1}-(CH_2)_{1-4}-NR_{n1}R_{n2}$  및 헤테로사이클릴은 각각, 예를 들어, (VIII1) 내지 (VIII16) 중 어느 하나에서 적용 가능한 경우, 본 명세서에 기재된 바와 같다.
- [0220] (VIII20) 일 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{a2}$ 는  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_6$  알콕시, OH,  $O-(CH_2)_{1-4}-NR_{n1}R_{n2}$ ,  $NR_{n1}-(CH_2)_{1-4}-NR_{n1}R_{n2}$ 이거나, 또는 1개 또는 2개의 4- 내지 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클릴이되, 여기서 헤테로사이클릴은 1개 이상의  $R_{11}$ 로 선택적으로 치환되고,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_6$  알콕시,  $O-(CH_2)_{1-4}-NR_{n1}R_{n2}$ ,  $NR_{n1}-(CH_2)_{1-4}-NR_{n1}R_{n2}$  및 헤테로사이클릴은 각각, 예를 들어, (VIII1) 내지 (VIII16) 중 어느 하나에서 적용 가능한 경우, 본 명세서에 기재된 바와 같다.

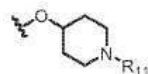
[0221] (VIII21) 일 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{a2}$ 는  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_6$  할로알킬,  $C_1-C_6$  알콕시,  $C_1-C_6$  할로알콕시, OH, 할로겐, 또는 1개 또는 2개의 4- 내지 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클릴이되, 여기서 헤테로사이클릴은 1개 이상의  $R_{11}$ 로 선택적으로 치환되고,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_6$  할로알킬,  $C_1-C_6$  알콕시,  $C_1-C_6$  할로알콕시, 할로겐 및 헤테로사이클릴은 각각, 예를 들어, (VIII1) 내지 (VIII16) 중 어느 하나에서 적용 가능한 경우, 본 명세서에 기재된 바와 같다.

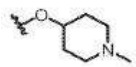
[0222] (VIII22) 일 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{a2}$ 는  $C_3-C_8$  사이클로알킬, 1개 또는 2개의 4- 내지 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클릴, 페닐, 또는 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴이되, 여기서 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 페닐 또는 헤테로아릴은 1개 이상의  $R_{11}$ 로 선택적으로 치환되고, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 페닐 및 헤테로아릴은 각각, 예를 들어, (VIII1) 내지 (VIII16) 중 어느 하나에서 적용 가능한 경우, 본 명세서에 기재된 바와 같다.

[0223] (VIII23) 일 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{a2}$ 는  $C_3-C_8$  사이클로알킬 또는 1개 또는 2개의 4- 내지 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클릴이되, 여기서 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴은 각각 1개 이상의  $R_{11}$ 로 선택적으로 치환되고, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴은, 각각, 예를 들어, (VIII1) 내지 (VIII16) 중 어느 하나에서 적용 가능한 경우, 본 명세서에 기재된 바와 같다.

[0224] (VIII24) 일 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{a2}$ 는  $NH-C(O)-(C_1-C_4$  알킬)이다. 일 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{a2}$ 는  $NH-C(O)-CH_2CH_3$ 이다.

[0225] (VIII25) 일 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{a2}$ 는 1개 이상의  $R_{11}$ 로 선택적으로 치환된

O-헤테로사이클릴이다. 일 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{a2}$ 는  이다. 일 실시형태에 있어서,

적어도 1개의  $R_{a2}$ 는  이다.

[0226] (VIII26) 일 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{a2}$ 는 1개 이상의  $R_{11}$ 로 선택적으로 치환된  $C_1-C_6$  알킬이다.

[0227] (IX1) 일 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{b2}$ 는 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 펜틸 및 헥실을 포함하는  $C_1-C_6$  직쇄 또는  $C_3-C_6$  분지형 알킬이다. 추가의 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{b2}$ 는 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸 및 t-부틸로부터 선택된  $C_1-C_4$  알킬이다.

[0228] (IX2) 일 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{b2}$ 는 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 펜틸 및 헥실을 포함하는  $C_1-C_6$  직쇄 또는  $C_3-C_6$  분지형 할로알킬이고, 이들 각각은 1개 이상의 할로겐(예컨대, F, Cl, Br 또는 I)으로 치환된다. 추가의 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{b2}$ 는 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸 및 t-부틸로부터 선택된  $C_1-C_4$  할로알킬이고, 이들 각각은 1개 이상의 할로겐(예컨대, F, Cl, Br 또는 I)으로 치환된다.

[0229] (IX3) 일 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{b2}$ 는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, i-프로폭시, n-부톡시, i-부톡시, s-부톡시, t-부톡시, 펜톡시 및 헥실옥시를 포함하는  $C_1-C_6$  직쇄 또는  $C_3-C_6$  분지형 알콕시이다. 추가의 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{b2}$ 는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, i-프로폭시, n-부톡시, i-부톡시, s-부톡시 및 t-부톡시로부터 선택된  $C_1-C_4$  알콕시이다.

[0230] (IX4) 일 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{b2}$ 는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, i-프로폭시, n-부톡시, i-부톡시, s-부톡시, t-부톡시, 펜톡시 및 헥실옥시를 포함하는  $C_1-C_6$  직쇄 또는  $C_3-C_6$  분지형 할로알콕시이고, 이들 각각은 1개 이상의 할로겐(예컨대, F, Cl, Br 또는 I)로 치환된다. 추가의 실시형태에 있어서, 적어도 1개

의  $R_{b2}$ 는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, i-프로폭시, n-부톡시, i-부톡시, s-부톡시 및 t-부톡시로부터 선택된  $C_1-C_4$  할로알콕시이고, 이들 각각은 1개 이상의 할로젠(예컨대, F, Cl, Br 또는 I)로 치환된다.

- [0231] (IX5) 일 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{b2}$ 는 OH이다.
- [0232] (IX6) 일 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{b2}$ 는 할로젠(예컨대, F, Cl, Br 또는 I)이다.
- [0233] (IX7) 일 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{b2}$ 는  $NH_2$ 이다. 일 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{b2}$ 는  $NR_{n3}R_{n4}$ 이고,  $R_{n3}$  및  $R_{n4}$ 는 각각 독립적으로 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸 및 t-부틸로부터 선택된  $C_1-C_4$  알킬이다.
- [0234] (IX8) 일 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{b2}$ 는 1개의 4- 내지 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클릴이고, 일 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{b2}$ 는 아제티딘일이다.
- [0235] (X1) 일 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_8$ 은 H이다.
- [0236] (X2) 일 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_8$ 은 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸 및 t-부틸로부터 선택된  $C_1-C_4$  알킬이다.
- [0237] (XI) 일 실시형태에 있어서, 각각의  $R_9$ 는 독립적으로 에틸, n-프로펜일, i-프로펜일, n-부텐일, i-부텐일 및 s-부텐일로부터 선택된  $C_2-C_4$  알킬일이고, 이들 각각은 1개 이상의  $R_{10}$ 으로 선택적으로 치환된다. 추가의 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_9$ 는 에틸 또는 n-프로펜일이고, 이들 각각은 1개 이상의  $R_{10}$ 으로 선택적으로 치환된다.
- [0238] (XII1) 일 실시형태에 있어서, 각각의  $R_{10}$ 은 독립적으로  $NR_{n3}R_{n4}$ 이되, 여기서  $R_{n3}$  및  $R_{n4}$ 는 각각 H이다.
- [0239] (XII2) 일 실시형태에 있어서, 각각의  $R_{10}$ 은 독립적으로  $NR_{n3}R_{n4}$ 이되, 여기서  $R_{n3}$  및  $R_{n4}$ 는 각각 독립적으로 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸 및 t-부틸로부터 선택된  $C_1-C_4$  알킬이다.
- [0240] (XIII1) 일 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{11}$ 은 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 펜틸 및 헥실을 포함하는  $C_1-C_6$  직쇄 또는  $C_3-C_6$  분지형 알킬이다. 추가의 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{11}$ 은 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸 및 t-부틸로부터 선택된  $C_1-C_4$  알킬이다. 추가의 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{11}$ 은 메틸이다.
- [0241] (XIII2) 일 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{11}$ 은 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 펜틸 및 헥실을 포함하는  $C_1-C_6$  직쇄 또는  $C_3-C_6$  분지형 할로알킬이고, 이들 각각은 1개 이상의 할로젠(예컨대, F, Cl, Br 또는 I)으로 치환된다. 추가의 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{11}$ 은 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸 및 t-부틸로부터 선택된  $C_1-C_4$  할로알킬이고, 이들 각각은 1개 이상의 할로젠(예컨대, F, Cl, Br 또는 I)으로 치환된다. 추가의 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{11}$ 은  $CH_2F$ ,  $CHF_2$ , 또는  $CF_3$ 이다.
- [0242] (XIII3) 일 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{11}$ 은 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, i-프로폭시, n-부톡시, i-부톡시, s-부톡시, t-부톡시, 펜톡시 및 헥실옥시를 포함하는  $C_1-C_6$  직쇄 또는  $C_3-C_6$  분지형 알콕시이다. 추가의 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{11}$ 은 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, i-프로폭시, n-부톡시, i-부톡시, s-부톡시 및 t-부톡시로부터 선택된  $C_1-C_4$  알콕시이다. 추가의 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{11}$ 은 메톡시 또는 에톡시이다.
- [0243] (XIII4) 일 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{11}$ 은 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, i-프로폭시, n-부톡시, i-부톡시, s-부톡시, t-부톡시, 펜톡시 및 헥실옥시를 포함하는  $C_1-C_6$  직쇄 또는  $C_3-C_6$  분지형 할로알콕시이고, 이들

각각은 1개 이상의 할로젠(예컨대, F, Cl, Br 또는 I로 치환된다. 추가의 실시형태에 있어서, 적어도 1개의 R<sub>11</sub>은 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, i-프로폭시, n-부톡시, i-부톡시, s-부톡시 및 t-부톡시로부터 선택된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 할로알콕시이고, 이들 각각은 1개 이상의 할로젠(예컨대, F, Cl, Br 또는 I)로 치환된다. 추가의 실시형태에 있어서, 적어도 1개의 R<sub>11</sub>은 OCH<sub>2</sub>F, OCHF<sub>2</sub> 또는 OCF<sub>3</sub>이다.

[0244] (XIII5) 일 실시형태에 있어서, 적어도 1개의 R<sub>11</sub>은 OH이다.

[0245] (XIII6) 일 실시형태에 있어서, 적어도 1개의 R<sub>11</sub>은 할로젠(예컨대, F, Cl, Br 또는 I) 또는 CN이다. 일 실시형태에 있어서, 적어도 1개의 R<sub>11</sub>은 할로젠(예컨대, F, Cl, Br 또는 I)이다. 추가의 실시형태에 있어서, 적어도 1개의 R<sub>11</sub>은 F 또는 Cl이다. 추가의 실시형태에 있어서, 적어도 1개의 R<sub>11</sub>은 F이다. 일 실시형태에 있어서, 적어도 1개의 R<sub>11</sub>은 CN이다.

[0246] (XIII7) 일 실시형태에 있어서, 적어도 1개의 R<sub>11</sub>은 NH<sub>2</sub>이다. 일 실시형태에 있어서, 적어도 1개의 R<sub>11</sub>은 NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>이고, R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>는 각각 독립적으로 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸 및 t-부틸로부터 선택된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬이다.

[0247] (XIII8) 일 실시형태에 있어서, 적어도 1개의 R<sub>11</sub>은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸로부터 선택된 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 사이클로알킬이고, 이들 각각은 1개 이상의 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬(예컨대, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 펜틸 또는 헥실)로 선택적으로 치환된다.

[0248] (XIII9) 일 실시형태에 있어서, 적어도 1개의 R<sub>11</sub>은, 1개 이상의 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬(예컨대, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 펜틸 또는 헥실), 할로젠, 또는 C(O)-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 알켄일)(예컨대, C(O)-CH=CH<sub>2</sub>)로 선택적으로 치환된, 1개 또는 2개의 4- 내지 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클릴이다. 일 실시형태에 있어서, 적어도 1개의 R<sub>11</sub>은, 1개 이상의 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬(예컨대, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 펜틸 또는 헥실), 할로젠, 또는 C(O)-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 알켄일)(예컨대, C(O)-CH=CH<sub>2</sub>)로 선택적으로 치환된, 1개 또는 2개의 5- 내지 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클릴이다. 일 실시형태에 있어서, 적어도 1개의 R<sub>11</sub>은, 1개 이상의 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬(예컨대, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 펜틸 또는 헥실)로 선택적으로 치환된, 1개 또는 2개의 5- 내지 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자(예컨대, 피롤리딘일, 테트라하이드로피란일, 테트라하이드로티오펜일, 피라졸리딘일, 이미다졸리딘일, 옥사졸리딘일, 아이소옥사졸리딘일, 티아졸리딘일, 아이소티아졸리딘일, 트리아졸리딘일, 옥사다리아졸리딘일, 아이소옥사다리아졸리딘일, 티아다리아졸리딘일, 아이소티아다리아졸리딘일, 피페리딘일, 피페라진일, 테트라하이드로피란일, 헥사하이드로피리다진일, 헥사하이드로피리미딘일, 몰폴린일, 트리아자닌일 등)를 포함하는 헤테로사이클릴이다. 추가의 실시형태에 있어서, 적어도 1개의 R<sub>11</sub>은, 1개 이상의 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬(예컨대, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 펜틸 또는 헥실)로 선택적으로 치환된, 피롤리딘일, 피페리딘일 또는 피페라진일이다. 일 실시형태에 있어서, 적어도 1개의 R<sub>11</sub>은, 1개 이상의 할로젠(예컨대, F, Cl, 또는 Br)으로 선택적으로 치환된, 1개 또는 2개의 5- 내지 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클릴이다. 일 실시형태에 있어서, 적어도 1개의 R<sub>11</sub>은, 1개 이상의 F로 선택적으로 치환된, 1개 또는 2개의 5- 내지 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클릴이다. 일 실시형태에 있어서, 적어도 1개의 R<sub>11</sub>은, 1개 이상의 C(O)-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 알켄일)(예컨대, C(O)-CH=CH<sub>2</sub>)로 선택적으로 치환된, 1개 또는 2개의 5- 내지 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클릴이다.

- [0249] (XIV1) 일 실시형태에 있어서,  $R_3$ 은 1개 이상의  $R_7$ 로 선택적으로 치환된 페닐 또는 나프틸이다.
- [0250] (XIV2) 일 실시형태에 있어서,  $R_3$ 은, 1개 이상의  $R_7$ 로 선택적으로 치환된, 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴(예컨대, 피롤릴, 퓨란릴, 티오펜릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 아이소옥사졸릴, 티아졸릴, 아이소티아졸릴, 트리아아졸릴, 옥사다이아졸릴, 티아다이아졸릴, 테트라졸릴, 피리딘일, 피리다진일, 피리미딘일, 피라진일, 피란일, 티오피란일, 다이아진일, 티아진일, 다이옥신일, 트리아아진일, 인돌릴, 인돌로닐, 아이소인돌릴, 아이소인돌로닐, 피리도피리딘일, 피리도피리미딘일, 퀴놀린일, 퀴나졸린일 등)이다. 추가의 실시형태에 있어서,  $R_3$ 은, 1개 이상의  $R_7$ 로 선택적으로 치환된, 1개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴(예컨대, 피롤릴, 퓨란릴, 티오펜릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 아이소옥사졸릴, 티아졸릴, 아이소티아졸릴, 트리아아졸릴, 옥사다이아졸릴, 티아다이아졸릴, 테트라졸릴, 피리딘일, 피리다진일, 피리미딘일, 피라진일, 피란일, 티오피란일, 다이아진일, 티아진일, 다이옥신일, 트리아아진일 등)이다. 추가의 실시형태에 있어서,  $R_3$ 은 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 피리딘일, 옥사졸릴, 아이소옥사졸릴, 인돌릴, 또는 인돌로닐, 이들 각각은 1개 이상의  $R_7$ 로 선택적으로 치환된다.
- [0251] (XV1) 일 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_7$ 은 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 펜틸 및 헥실을 포함하는  $C_1-C_6$  직쇄 또는  $C_3-C_6$  분지형 알킬이다. 추가의 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_7$ 은 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸 및 t-부틸로부터 선택된  $C_1-C_4$  알킬이다. 추가의 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_7$ 은 메틸이다.
- [0252] (XV2) 일 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_7$ 은 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 펜틸 및 헥실을 포함하는  $C_1-C_6$  직쇄 또는  $C_3-C_6$  분지형 할로알킬이고, 이들 각각은 1개 이상의 할로겐(예컨대, F, Cl, Br 또는 I)으로 치환된다. 추가의 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_7$ 은 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸 및 t-부틸로부터 선택된  $C_1-C_4$  할로알킬이고, 이들 각각은 1개 이상의 할로겐(예컨대, F, Cl, Br 또는 I)으로 치환된다.
- [0253] (XV3) 일 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_7$ 은 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, i-프로폭시, n-부톡시, i-부톡시, s-부톡시, t-부톡시, 펜톡시 및 헥실옥시를 포함하는  $C_1-C_6$  직쇄 또는  $C_3-C_6$  분지형 알콕시이다. 추가의 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_7$ 은 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, i-프로폭시, n-부톡시, i-부톡시, s-부톡시 및 t-부톡시로부터 선택된  $C_1-C_4$  알콕시이다.
- [0254] (XV4) 일 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_7$ 은 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, i-프로폭시, n-부톡시, i-부톡시, s-부톡시, t-부톡시, 펜톡시 및 헥실옥시를 포함하는  $C_1-C_6$  직쇄 또는  $C_3-C_6$  분지형 할로알콕시이고, 이들 각각은 1개 이상의 할로겐(예컨대, F, Cl, Br 또는 I)로 치환된다. 추가의 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_7$ 은 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, i-프로폭시, n-부톡시, i-부톡시, s-부톡시 및 t-부톡시로부터 선택된  $C_1-C_4$  할로알콕시이고, 이들 각각은 1개 이상의 할로겐(예컨대, F, Cl, Br 또는 I)로 치환된다.
- [0255] (XV5) 일 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_7$ 은 OH이다.
- [0256] (XV6) 일 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_7$ 은 할로겐(예컨대, F, Cl, Br 또는 I)이다. 추가의 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_7$ 은 F 또는 Cl이다. 추가의 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_7$ 은 F이다.
- [0257] (XV7) 일 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_7$ 은 CN이다.
- [0258] (XV8) 일 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_7$ 은  $NH_2$ 이다. 일 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_7$ 은  $NR_{n3}R_{n4}$ 이고,  $R_{n3}$  및  $R_{n4}$ 는 각각 독립적으로 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸 및 t-부틸로부터 선택된  $C_1-C_4$  알킬이다.

- [0259] (XVI1) 일 실시형태에 있어서, R<sub>4</sub>는 H이다.
- [0260] (XVI2) 일 실시형태에 있어서, R<sub>4</sub>는 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸 및 t-부틸로부터 선택된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬이다.
- [0261] (XVII1) 일 실시형태에 있어서, R<sub>5</sub>는 H이다.
- [0262] (XVII2) 일 실시형태에 있어서, R<sub>5</sub>는 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸 및 t-부틸로부터 선택된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬이다.
- [0263] (XVIII1) 일 실시형태에 있어서, R<sub>6</sub>은 H이다.
- [0264] (XVIII2) 일 실시형태에 있어서, R<sub>6</sub>은 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸 및 t-부틸로부터 선택된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬이다.
- [0265] (XIX1) 일 실시형태에 있어서, W는 NR<sub>3</sub>C(O)R<sub>9</sub> 또는 C(O)R<sub>9</sub>이다.
- [0266] (XIX2) 일 실시형태에 있어서, W는 화학식 (i-1)-(i-5), (i-9)-(i-16), (i-18), (i-19), (i-28), (i-29) 및 (i-36)-(i-39)로부터 선택된다.
- [0267] (XIX3) 일 실시형태에 있어서, W는 화학식 (i-1), (i-3), (i-9), (i-13), (i-14), (i-16), (i-18), (i-19), (i-29) 및 (i-36)-(i-39)로부터 선택된다.
- [0268] (XIX4) 일 실시형태에 있어서, W는 화학식 (i-2), (i-10), (i-15), (i-28) 및 (i-34)로부터 선택된다.
- [0269] (XIX5) 일 실시형태에 있어서, W는 화학식 (i-4), (i-5) 및 (i-10)으로부터 선택된다.
- [0270] (XIX6) 일 실시형태에 있어서, W는 화학식 (i-11) 및 (i-12)로부터 선택된다.
- [0271] (XIX7) 일 실시형태에 있어서, W는 화학식 (i-6)-(i-8), (i-17), (i-20)-(i-27), (i-30)-(i-35), (i-40) 및 (i-41)로부터 선택된다.
- [0272] (XIX8) 일 실시형태에 있어서, W는 화학식 (i-6)-(i-8), (i-17), (i-20)-(i-27), (i-30), (i-34), (i-40) 및 (i-41)로부터 선택된다.
- [0273] R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>2</sub>', R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>a1</sub>, R<sub>a2</sub>, R<sub>b1</sub>, R<sub>b2</sub>, R<sub>n1</sub>, R<sub>n2</sub>, R<sub>n3</sub>, R<sub>n4</sub>, W 및 Q 중 어느 하나에 대해서 본 명세서에 기재된 치환체 중 어느 하나는 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>2</sub>', R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>a1</sub>, R<sub>a2</sub>, R<sub>b1</sub>, R<sub>b2</sub>, R<sub>n1</sub>, R<sub>n2</sub>, R<sub>n3</sub>, R<sub>n4</sub>, W 및 Q의 나머지 중 하나 이상에 대해서 본 명세서에 기재된 치환체 중 어느 하나와 조합될 수 있다.
- [0274] (1) 일 실시형태에 있어서, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>2</sub>' 및 Q는 각각, 적용 가능한 경우, (I1) 내지 (III4) 중 임의의 것에 있어서 정의된 바와 같고, R<sub>3</sub>은 (XIV1)에 정의된 바와 같다.
- [0275] (2) 일 실시형태에 있어서, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>2</sub>' 및 Q는 각각, 적용 가능한 경우, (I1) 내지 (III4) 중 임의의 것에 있어서 정의된 바와 같고, R<sub>3</sub>은 (XIV2)에 정의된 바와 같다.
- [0276] (3) 일 실시형태에 있어서, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 각각, 적용 가능한 경우, (V1) 내지 (VII2) 중 임의의 것에 있어서 정의된 바와 같고, R<sub>3</sub>은 (XIV1)에 정의된 바와 같다.
- [0277] (4) 일 실시형태에 있어서, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 각각, 적용 가능한 경우, (V1) 내지 (VII2) 중 임의의 것에 있어서 정의된 바와 같고, R<sub>3</sub>은 (XIV2)에 정의된 바와 같다.
- [0278] (5) 일 실시형태에 있어서, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>2</sub>', R<sub>3</sub> 및 Q는 각각, 적용 가능한 경우, (1) 내지 (4) 중 임의의 것에 있어서 정의된 바와 같고, R<sub>5</sub>는 (XVIII1)에 정의된 바와 같다.
- [0279] (6) 일 실시형태에 있어서, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>2</sub>', R<sub>3</sub>, 및 Q는 각각, 적용 가능한 경우, (1) 내지 (4) 중 임의의 것에 있

어서 정의된 바와 같고,  $R_5$ 는 (XVII2)에 정의된 바와 같다.

- [0280] (7) 일 실시형태에 있어서,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_2'$ ,  $R_3$ ,  $R_5$  및  $Q$ 는 각각, 적용 가능한 경우, (1) 내지 (6) 중 임의의 것에 있어서 정의된 바와 같고,  $R_6$ 은 (XVIII1)에 정의된 바와 같다.
- [0281] (8) 일 실시형태에 있어서,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_2'$ ,  $R_3$ ,  $R_5$  및  $Q$ 는 각각, 적용 가능한 경우, (1) 내지 (6) 중 임의의 것에 있어서 정의된 바와 같고,  $R_6$ 은 (XVIII2)에 정의된 바와 같다.
- [0282] (9) 일 실시형태에 있어서,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_2'$ ,  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  및  $Q$ 는 각각, 적용 가능한 경우, (1) 내지 (8) 중 임의의 것에 있어서 정의된 바와 같고,  $R_4$ 는 (XVI1)에 정의된 바와 같다.
- [0283] (10) 일 실시형태에 있어서,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_2'$ ,  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  및  $Q$ 는 각각, 적용 가능한 경우, (1) 내지 (8) 중 임의의 것에 있어서 정의된 바와 같고,  $R_4$ 는 (XVI2)에 정의된 바와 같다.
- [0284] (11) 일 실시형태에 있어서,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_2'$ , 및  $Q$ 는 각각, 적용 가능한 경우, (11) 내지 (III4) 중 임의의 것에 있어서 정의된 바와 같고,  $R_{a1}$ 은 (IV16)에 정의된 바와 같다.
- [0285] (12) 일 실시형태에 있어서,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_2'$  및  $Q$ 는 각각, 적용 가능한 경우, (11) 내지 (III4) 중 임의의 것에 있어서 정의된 바와 같고,  $R_{a1}$ 은 (IV17)에 정의된 바와 같다.
- [0286] (13) 일 실시형태에 있어서,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_2'$  및  $Q$ 는 각각, 적용 가능한 경우, (11) 내지 (III4) 중 임의의 것에 있어서 정의된 바와 같고,  $R_{a1}$ 은 (IV18)에 정의된 바와 같다.
- [0287] (14) 일 실시형태에 있어서,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_2'$  및  $Q$ 는 각각, 적용 가능한 경우, (11) 내지 (III4) 중 임의의 것에 있어서 정의된 바와 같고,  $R_{a1}$ 은 (IV19)에 정의된 바와 같다.
- [0288] (15) 일 실시형태에 있어서,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_2'$  및  $Q$ 는 각각, 적용 가능한 경우, (11) 내지 (III4) 중 임의의 것에 있어서 정의된 바와 같고,  $R_{a1}$ 은 (IV20)에 정의된 바와 같다.
- [0289] (16) 일 실시형태에 있어서,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_2'$  및  $Q$ 는 각각, 적용 가능한 경우, (11) 내지 (III4) 중 임의의 것에 있어서 정의된 바와 같고,  $R_{a1}$ 은 (IV21)에 정의된 바와 같다.
- [0290] (17) 일 실시형태에 있어서,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_2'$  및  $Q$ 는 각각, 적용 가능한 경우, (11) 내지 (III4) 중 임의의 것에 있어서 정의된 바와 같고,  $R_{a1}$ 은 (IV22)에 정의된 바와 같다.
- [0291] (18) 일 실시형태에 있어서,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_2'$  및  $Q$ 는 각각, 적용 가능한 경우, (11) 내지 (III4) 중 임의의 것에 있어서 정의된 바와 같고,  $R_{a1}$ 은 (IV23)에 정의된 바와 같다.
- [0292] (19) 일 실시형태에 있어서,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_2'$ ,  $R_{a1}$  및  $Q$ 는 각각, 적용 가능한 경우, (11) 내지 (III4) 및 (11) 내지 (18) 중 임의의 것에 있어서 정의된 바와 같고,  $R_{b1}$ 은 (V1)에 정의된 바와 같다.
- [0293] (20) 일 실시형태에 있어서,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_2'$ ,  $R_{a1}$  및  $Q$ 는 각각, 적용 가능한 경우, (11) 내지 (III4) 및 (11) 내지 (18) 중 임의의 것에 있어서 정의된 바와 같고,  $R_{b1}$ 은 (V2)에 정의된 바와 같다.
- [0294] (21) 일 실시형태에 있어서,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_2'$ ,  $R_{a1}$  및  $Q$ 는 각각, 적용 가능한 경우, (11) 내지 (III4) 및 (11) 내지 (18) 중 임의의 것에 있어서 정의된 바와 같고,  $R_{b1}$ 은 (V3)에 정의된 바와 같다.
- [0295] (22) 일 실시형태에 있어서,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_2'$ ,  $R_{a1}$  및  $Q$ 는 각각, 적용 가능한 경우, (11) 내지 (III4) 및 (11) 내지 (18) 중 임의의 것에 있어서 정의된 바와 같고,  $R_{b1}$ 은 (V4)에 정의된 바와 같다.
- [0296] (23) 일 실시형태에 있어서,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_2'$ ,  $R_{a1}$  및  $Q$ 는 각각, 적용 가능한 경우, (11) 내지 (III4) 및 (11) 내지

(18) 중 임의의 것에 있어서 정의된 바와 같고,  $R_{b1}$ 은 (V5)에 정의된 바와 같다.

- [0297] (24) 일 실시형태에 있어서,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_2'$ ,  $R_{a1}$  및  $Q$ 는 각각, 적용 가능한 경우, (I1) 내지 (III4) 및 (11) 내지 (18) 중 임의의 것에 있어서 정의된 바와 같고,  $R_{b1}$ 은 (V6)에 정의된 바와 같다.
- [0298] (25) 일 실시형태에 있어서,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_2'$ ,  $R_{a1}$  및  $Q$ 는 각각, 적용 가능한 경우, (I1) 내지 (III4) 및 (11) 내지 (18) 중 임의의 것에 있어서 정의된 바와 같고,  $R_{b1}$ 은 (V7)에 정의된 바와 같다.
- [0299] (26) 일 실시형태에 있어서,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_2'$ ,  $R_{a1}$  및  $Q$ 는 각각, 적용 가능한 경우, (I1) 내지 (III4) 및 (11) 내지 (18) 중 임의의 것에 있어서 정의된 바와 같고,  $R_{b1}$ 은 (V8)에 정의된 바와 같다.
- [0300] (27) 일 실시형태에 있어서,  $R_1$  및  $R_2$ 는 각각, 적용 가능한 경우, (VI1) 내지 (VII2) 중 임의의 것에 있어서 정의된 바와 같고,  $R_{a2}$ 는 (VIII17)에 정의된 바와 같다.
- [0301] (28) 일 실시형태에 있어서,  $R_1$  및  $R_2$ 는 각각, 적용 가능한 경우, (VI1) 내지 (VII2) 중 임의의 것에 있어서 정의된 바와 같고,  $R_{a2}$ 는 (VIII18)에 정의된 바와 같다.
- [0302] (29) 일 실시형태에 있어서,  $R_1$  및  $R_2$ 는 각각, 적용 가능한 경우, (VI1) 내지 (VII2) 중 임의의 것에 있어서 정의된 바와 같고,  $R_{a2}$ 는 (VIII19)에 정의된 바와 같다.
- [0303] (30) 일 실시형태에 있어서,  $R_1$  및  $R_2$ 는 각각, 적용 가능한 경우, (VI1) 내지 (VII2) 중 임의의 것에 있어서 정의된 바와 같고,  $R_{a2}$ 는 (VIII20)에 정의된 바와 같다.
- [0304] (31) 일 실시형태에 있어서,  $R_1$  및  $R_2$ 는 각각, 적용 가능한 경우, (VI1) 내지 (VII2) 중 임의의 것에 있어서 정의된 바와 같고,  $R_{a2}$ 는 (VIII21)에 정의된 바와 같다.
- [0305] (32) 일 실시형태에 있어서,  $R_1$  및  $R_2$ 는 각각, 적용 가능한 경우, (VI1) 내지 (VII2) 중 임의의 것에 있어서 정의된 바와 같고,  $R_{a2}$ 는 (VIII22)에 정의된 바와 같다.
- [0306] (33) 일 실시형태에 있어서,  $R_1$  및  $R_2$ 는 각각, 적용 가능한 경우, (VI1) 내지 (VII2) 중 임의의 것에 있어서 정의된 바와 같고,  $R_{a2}$ 는 (VIII23)에 정의된 바와 같다.
- [0307] (34) 일 실시형태에 있어서,  $R_1$  및  $R_2$ 는 각각, 적용 가능한 경우, (VI1) 내지 (VII2) 중 임의의 것에 있어서 정의된 바와 같고,  $R_{a2}$ 는 (VIII24)에 정의된 바와 같다.
- [0308] (35) 일 실시형태에 있어서,  $R_1$  및  $R_2$ 는 각각, 적용 가능한 경우, (VI1) 내지 (VII2),  $R_{a2}$ 는 (VIII25)에 정의된 바와 같다.
- [0309] (36) 일 실시형태에 있어서,  $R_1$  및  $R_2$ 는 각각, 적용 가능한 경우, (VI1) 내지 (VII2) 중 임의의 것에 있어서 정의된 바와 같고,  $R_{a2}$ 는 (VIII26)에 정의된 바와 같다.
- [0310] (37) 일 실시형태에 있어서,  $R_1$ ,  $R_2$  및  $R_{a2}$ 는 각각, 적용 가능한 경우, (VI1) 내지 (VII2) 및 (27) 내지 (36) 중 임의의 것에 있어서 정의된 바와 같고,  $R_{b2}$ 는 (IX1)에 정의된 바와 같다.
- [0311] (38) 일 실시형태에 있어서,  $R_1$ ,  $R_2$  및  $R_{a2}$ 는 각각, 적용 가능한 경우, (VI1) 내지 (VII2) 및 (27) 내지 (36) 중 임의의 것에 있어서 정의된 바와 같고,  $R_{b2}$ 는 (IX2)에 정의된 바와 같다.
- [0312] (39) 일 실시형태에 있어서,  $R_1$ ,  $R_2$  및  $R_{a2}$ 는 각각, 적용 가능한 경우, (VI1) 내지 (VII2) 및 (27) 내지 (36) 중 임의의 것에 있어서 정의된 바와 같고,  $R_{b2}$ 는 (IX3)에 정의된 바와 같다.
- [0313] (40) 일 실시형태에 있어서,  $R_1$ ,  $R_2$  및  $R_{a2}$ 는 각각, 적용 가능한 경우, (VI1) 내지 (VII2) 및 (27) 내지 (36) 중

임의의 것에 있어서,  $R_{b2}$ 는 (IX4)에 정의된 바와 같다.

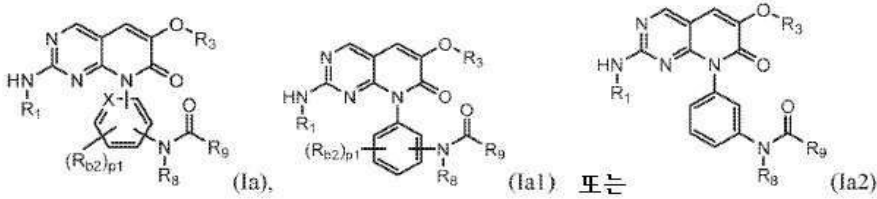
- [0314] (41) 일 실시형태에 있어서,  $R_1$ ,  $R_2$  및  $R_{a2}$ 는 각각, 적용 가능한 경우, (VI1) 내지 (VII2) 및 (27) 내지 (36) 중 임의의 것에 있어서 정의된 바와 같고,  $R_{b2}$ 는 (IX5)에 정의된 바와 같다.
- [0315] (42) 일 실시형태에 있어서,  $R_1$ ,  $R_2$  및  $R_{a2}$ 는 각각, 적용 가능한 경우, (VI1) 내지 (VII2) 및 (27) 내지 (36) 중 임의의 것에 있어서 정의된 바와 같고,  $R_{b2}$ 는 (IX6)에 정의된 바와 같다.
- [0316] (43) 일 실시형태에 있어서,  $R_1$ ,  $R_2$  및  $R_{a2}$ 는 각각, 적용 가능한 경우, (VI1) 내지 (VII2) 및 (27) 내지 (36) 중 임의의 것에 있어서 정의된 바와 같고,  $R_{b2}$ 는 (IX7)에 정의된 바와 같다.
- [0317] (44) 일 실시형태에 있어서,  $R_1$ ,  $R_2$  및  $R_{a2}$ 는 각각, 적용 가능한 경우, (VI1) 내지 (VII2) 및 (27) 내지 (36) 중 임의의 것에 있어서 정의된 바와 같고,  $R_{b2}$ 는 (IX8)에 정의된 바와 같다.
- [0318] (45) 일 실시형태에 있어서,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_2'$ ,  $R_{a1}$ ,  $R_{b1}$ ,  $R_{a2}$ ,  $R_{b2}$  및  $Q$ 는 각각, 적용 가능한 경우, (11) 내지 (44) 중 임의의 것에 있어서 정의된 바와 같고,  $R_3$ 은 (XIV1)에 정의된 바와 같다.
- [0319] (46) 일 실시형태에 있어서,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_2'$ ,  $R_{a1}$ ,  $R_{b1}$ ,  $R_{a2}$ ,  $R_{b2}$  및  $Q$ 는 각각, 적용 가능한 경우, (11) 내지 (44) 중 임의의 것에 있어서 정의된 바와 같고,  $R_3$ 은 (XIV2)에 정의된 바와 같다.
- [0320] (47) 일 실시형태에 있어서,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_2'$ ,  $R_3$ ,  $R_{a1}$ ,  $R_{b1}$ ,  $R_{a2}$ ,  $R_{b2}$  및  $Q$ 는 각각, 적용 가능한 경우, (11) 내지 (46) 중 임의의 것에 있어서,  $R_5$ 는(XVII1)에 정의된 바와 같다.
- [0321] (48) 일 실시형태에 있어서,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_2'$ ,  $R_3$ ,  $R_{a1}$ ,  $R_{b1}$ ,  $R_{a2}$ ,  $R_{b2}$  및  $Q$ 는 각각, 적용 가능한 경우, (11) 내지 (46) 중 임의의 것에 있어서 정의된 바와 같고,  $R_5$ 는 (XVII2)에 정의된 바와 같다.
- [0322] (49) 일 실시형태에 있어서,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_2'$ ,  $R_3$ ,  $R_{a1}$ ,  $R_{b1}$ ,  $R_{a2}$ ,  $R_{b2}$ ,  $R_5$  및  $Q$ 는 각각, 적용 가능한 경우, (11) 내지 (48) 중 임의의 것에 있어서 정의된 바와 같고,  $R_6$ 은 (XVIII1)에 정의된 바와 같다.
- [0323] (50) 일 실시형태에 있어서,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_2'$ ,  $R_3$ ,  $R_{a1}$ ,  $R_{b1}$ ,  $R_{a2}$ ,  $R_{b2}$ ,  $R_5$  및  $Q$ 는 각각, 적용 가능한 경우, (11) 내지 (48) 중 임의의 것에 있어서 정의된 바와 같고,  $R_6$ 은 (XVIII2)에 정의된 바와 같다.
- [0324] (51) 일 실시형태에 있어서,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_2'$ ,  $R_3$ ,  $R_{a1}$ ,  $R_{b1}$ ,  $R_{a2}$ ,  $R_{b2}$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  및  $Q$ 는 각각, 적용 가능한 경우, (11) 내지 (50) 중 임의의 것에 있어서 정의된 바와 같고,  $R_4$ 는 (XVI1)에 정의된 바와 같다.
- [0325] (52) 일 실시형태에 있어서,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_2'$ ,  $R_3$ ,  $R_{a1}$ ,  $R_{b1}$ ,  $R_{a2}$ ,  $R_{b2}$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  및  $Q$ 는 각각, 적용 가능한 경우, (11) 내지 (50) 중 임의의 것에 있어서 정의된 바와 같고,  $R_4$ 는 (XVI2)에 정의된 바와 같다.
- [0326] (53) 일 실시형태에 있어서,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_2'$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_{a1}$ ,  $R_{b1}$ ,  $R_{a2}$ ,  $R_{b2}$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  및  $Q$ 는 각각, 적용 가능한 경우, (1) 내지 (52)중 임의의 것에 있어서 정의된 바와 같고,  $W$ 는 (XIX1)에 정의된 바와 같다.
- [0327] (54) 일 실시형태에 있어서,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_2'$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_{a1}$ ,  $R_{b1}$ ,  $R_{a2}$ ,  $R_{b2}$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  및  $Q$ 는 각각, 적용 가능한 경우, (1) 내지 (52) 중 임의의 것에 있어서 정의된 바와 같고,  $W$ 는 (XIX2)에 정의된 바와 같다.
- [0328] (55) 일 실시형태에 있어서,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_2'$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_{a1}$ ,  $R_{b1}$ ,  $R_{a2}$ ,  $R_{b2}$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  및  $Q$ 는 각각, 적용 가능한 경우, (1) 내지 (52) 중 임의의 것에 있어서 정의된 바와 같고,  $W$ 는 (XIX3)에 정의된 바와 같다.
- [0329] (56) 일 실시형태에 있어서,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_2'$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_{a1}$ ,  $R_{b1}$ ,  $R_{a2}$ ,  $R_{b2}$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  및  $Q$ 는 각각, 적용 가능한 경우, (1) 내지 (52) 중 임의의 것에 있어서 정의된 바와 같고,  $W$ 는 (XIX4)이다.
- [0330] (57) 일 실시형태에 있어서,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_2'$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_{a1}$ ,  $R_{b1}$ ,  $R_{a2}$ ,  $R_{b2}$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  및  $Q$ 는 각각, 적용 가능한 경우, (1) 내지 (52) 중 임의의 것에 있어서 정의된 바와 같고,  $W$ 는 (XIX5)에서 정의된 바와 같다.

[0331] (58) 일 실시형태에 있어서,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_2'$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_{a1}$ ,  $R_{b1}$ ,  $R_{a2}$ ,  $R_{b2}$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  및  $Q$ 는 각각, 적용 가능한 경우, (1) 내지 (52) 중 임의의 것에 있어서 정의된 바와 같고,  $W$ 는 (XIX6)에서 정의된 바와 같다.

[0332] (59) 일 실시형태에 있어서,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_2'$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_{a1}$ ,  $R_{b1}$ ,  $R_{a2}$ ,  $R_{b2}$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  및  $Q$ 는 각각, 적용 가능한 경우, (1) 내지 (52) 중 임의의 것에 있어서 정의된 바와 같고,  $W$ 는 (XIX7)에 정의된 바와 같다.

[0333] (60) 일 실시형태에 있어서,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_2'$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_{a1}$ ,  $R_{b1}$ ,  $R_{a2}$ ,  $R_{b2}$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  및  $Q$ 는 각각, 적용 가능한 경우, (1) 내지 (52) 중 임의의 것에 있어서 정의된 바와 같고,  $W$ 는 (XIX8)에 정의된 바와 같다.

[0334] 일 실시형태에 있어서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 Ia, Ia1 또는 Ia2의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:



[0335] 식 중,  
[0336]

[0337]  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{11}$ ,  $R_{a1}$ ,  $R_{b2}$ ,  $R_{n1}$ ,  $R_{n2}$ ,  $R_{n3}$  및  $R_{n4}$ 는 각각 위에서 화학식 I' 또는 화학식 I에서 본 명세서에 정의된 바와 같고;

[0338] X는 N 또는 CH이고; 그리고

[0339] p1은 0, 1, 2 또는 3이다.

[0340] (a1) 일 실시형태에 있어서, X는 N이다.

[0341] (a2) 일 실시형태에 있어서, X는 CH이다.

[0342] (a3) 일 실시형태에 있어서, p1은 0이다.

[0343] (a4) 일 실시형태에 있어서, p1은 1, 2 또는 3이다.

[0344] 일 실시형태에 있어서,  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{11}$ ,  $R_{a1}$ ,  $R_{b2}$ ,  $R_{n1}$ ,  $R_{n2}$ ,  $R_{n3}$  및  $R_{n4}$ 는 각각, 예를 들어, 화학식 I' 또는 화학식 I에서 본 명세서에 기재된 바와 같은 치환체 중 어느 하나로부터 선택될 수 있다.

[0345] 예를 들어, 화학식 I, Ia, Ia1 및 Ia2 중 어느 하나에 있어서  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{11}$ ,  $R_{a1}$ ,  $R_{b2}$ ,  $R_{n1}$ ,  $R_{n2}$ ,  $R_{n3}$ ,  $R_{n4}$ , p1 및 X 중 어느 하나에 대해서 본 명세서에 기재된 치환체 중 어느 하나는, 예를 들어, 화학식 I, Ia, Ia1 및 Ia2 중 어느 하나에 있어서  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{11}$ ,  $R_{a1}$ ,  $R_{b2}$ ,  $R_{n1}$ ,  $R_{n2}$ ,  $R_{n3}$ ,  $R_{n4}$ , p1 및 X의 나머지 중 하나 이상에 대해서 본 명세서에 기재된 치환체 중 어느 하나와 조합될 수 있다.

[0346] (a5) 일 실시형태에 있어서, p1은 0이고 X는 N이다.

[0347] (a6) 일 실시형태에 있어서, p1은 0이고 X는 CH이다.

[0348] (a7) 일 실시형태에 있어서, p1은 1, 2 또는 3이고, X는 N이다.

[0349] (a8) 일 실시형태에 있어서, p1은 1, 2 또는 3이고, X는 CH이다.

[0350] (a9) 일 실시형태에 있어서, X 및 p1은 각각, 적용 가능한 경우, (a1) 내지 (a8) 중 임의의 것에 있어서 정의된 바와 같고,  $R_1$ 은 1개 이상의  $R_{a1}$ 로 선택적으로 치환된 페닐이다.

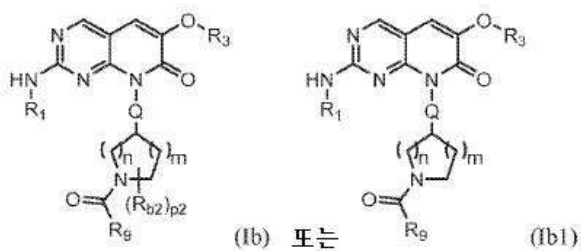
[0351] (a10) 일 실시형태에 있어서, X 및 p1은 각각, 적용 가능한 경우, (a1) 내지 (a8) 중 임의의 것에 있어서 정의된 바와 같고,  $R_1$ 은, 1개 이상의  $R_{a1}$ 로 선택적으로 치환된, 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴이다. 추가의 실시형태에 있어서,  $R_1$ 은, 1개 이상의  $R_{a1}$ 로 선택적으로 치환된, 1개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함

하는 헤테로아릴(예컨대, 피롤릴, 퓨란일, 티오펜일, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 아이소옥사졸릴, 티아졸릴, 아이소티아졸릴, 트리아아졸릴, 옥사다리아아졸릴, 티아다리아아졸릴, 테트라졸릴, 피리딘일, 피리다진일, 피리미딘일, 피라진일, 피란일, 티오피란일, 다이아진일, 티아진일, 다이옥신일, 트리아아진일 등)이다. 추가의 실시형태에 있어서, R<sub>1</sub>은, 1개 이상의 R<sub>a1</sub>로 선택적으로 치환된, 1개의 5-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴(예컨대, 피롤릴, 퓨란일, 티오펜일, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 아이소옥사졸릴, 티아졸릴, 아이소티아졸릴, 트리아아졸릴, 옥사다리아아졸릴, 티아다리아아졸릴, 테트라졸릴 등)이다. 추가의 실시형태에 있어서, R<sub>1</sub>은, 1개 이상의 R<sub>a1</sub>로 선택적으로 치환된 피라졸릴 또는 피리딘일이다. 추가의 실시형태에 있어서, R<sub>1</sub>은 1개 이상의 R<sub>a1</sub>로 선택적으로 치환된 피라졸릴이다.

[0352] (a11) 일 실시형태에 있어서, p1은 0이고; X는 N이며; R<sub>1</sub>은, 1개 이상의 R<sub>a1</sub>로 선택적으로 치환된, 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴이다. 추가의 실시형태에 있어서, R<sub>1</sub>은 1개 이상의 R<sub>a1</sub>로 선택적으로 치환된, 1개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴(예컨대, 피롤릴, 퓨란일, 티오펜일, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 아이소옥사졸릴, 티아졸릴, 아이소티아졸릴, 트리아아졸릴, 옥사다리아아졸릴, 티아다리아아졸릴, 테트라졸릴, 피리딘일, 피리다진일, 피리미딘일, 피라진일, 피란일, 티오피란일, 다이아진일, 티아진일, 다이옥신일, 트리아아진일 등)이다. 추가의 실시형태에 있어서, R<sub>1</sub>은, 1개 이상의 R<sub>a1</sub>로 선택적으로 치환된, 1개의 5-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴(예컨대, 피롤릴, 퓨란일, 티오펜일, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 아이소옥사졸릴, 티아졸릴, 아이소티아졸릴, 트리아아졸릴, 옥사다리아아졸릴, 티아다리아아졸릴, 테트라졸릴 등)이다. 추가의 실시형태에 있어서, R<sub>1</sub>은 1개 이상의 R<sub>a1</sub>로 선택적으로 치환된 피라졸릴 또는 피리딘일이다. 추가의 실시형태에 있어서, R<sub>1</sub>은 1개 이상의 R<sub>a1</sub>로 선택적으로 치환된 피라졸릴이다.

[0353] (a12) 일 실시형태에 있어서, p1은 0이고; X는 CH이며; 및 R<sub>1</sub>은, 1개 이상의 R<sub>a1</sub>로 선택적으로 치환된, 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴이다. 추가의 실시형태에 있어서, R<sub>1</sub>은, 1개 이상의 R<sub>a1</sub>로 선택적으로 치환된, 1개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴(예컨대, 피롤릴, 퓨란일, 티오펜일, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 아이소옥사졸릴, 티아졸릴, 아이소티아졸릴, 트리아아졸릴, 옥사다리아아졸릴, 티아다리아아졸릴, 테트라졸릴, 피리딘일, 피리다진일, 피리미딘일, 피라진일, 피란일, 티오피란일, 다이아진일, 티아진일, 다이옥신일, 트리아아진일 등)이다. 추가의 실시형태에 있어서, R<sub>1</sub>은, 1개 이상의 R<sub>a1</sub>로 선택적으로 치환된, 1개의 5-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴(예컨대, 피롤릴, 퓨란일, 티오펜일, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 아이소옥사졸릴, 티아졸릴, 아이소티아졸릴, 트리아아졸릴, 옥사다리아아졸릴, 티아다리아아졸릴, 테트라졸릴 등)이다. 추가의 실시형태에 있어서, R<sub>1</sub>은 1개 이상의 R<sub>a1</sub>로 선택적으로 치환된 피라졸릴 또는 피리딘일이다. 추가의 실시형태에 있어서, R<sub>1</sub>은 1개 이상의 R<sub>a1</sub>로 선택적으로 치환된 피라졸릴이다.

[0354] 일 실시형태에 있어서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 Ib 또는 Ib1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:



[0355] 식 중,  
 [0356]

[0357] R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>a1</sub>, R<sub>b2</sub>, R<sub>n1</sub>, R<sub>n2</sub>, R<sub>n3</sub>, R<sub>n4</sub> 및 Q는 위에서 화학식 I' 또는 화학식 I에서 본 명세서에 정의된 바와 같다;

- [0358] m은 0, 1, 2 또는 3이고;
- [0359] n은 0, 1 또는 2이며; 그리고
- [0360] p2는 0, 1, 2 또는 3이다.
- [0361] 일 실시형태에 있어서, m 및 n이 각각 1이고, R3이 치환된 페닐이면, R1은 치환된 페닐이 아니다.
- [0362] (b1) 일 실시형태에 있어서, p2는 0이다.
- [0363] (b2) 일 실시형태에 있어서, p2는 1, 2 또는 3이다.
- [0364] (b3) 일 실시형태에 있어서, n은 1 또는 2이다.
- [0365] (b4) 일 실시형태에 있어서, n은 1 또는 2; 그리고 m은 0이다.
- [0366] (b5) 일 실시형태에 있어서, n은 1 또는 2; 그리고 m은 1이다.
- [0367] (b6) 일 실시형태에 있어서, n은 1 또는 2; 그리고 m은 2이다.
- [0368] (b7) 일 실시형태에 있어서, n은 1 또는 2; 그리고 m은 3이다.
- [0369] (b8) 일 실시형태에 있어서, n은 1이다.
- [0370] (b9) 일 실시형태에 있어서, n은 1이고; 그리고 m은 0이다.
- [0371] (b10) 일 실시형태에 있어서, n은 1이고; 그리고 m은 1이다.
- [0372] (b11) 일 실시형태에 있어서, n은 1이고; 그리고 m은 2이다.
- [0373] (b12) 일 실시형태에 있어서, n은 1이고; 그리고 m은 3이다.
- [0374] (b13) 일 실시형태에 있어서, n은 0이고; 그리고 m은 0이다.
- [0375] (b14) 일 실시형태에 있어서, n은 0이고; 그리고 m은 1이다.
- [0376] (b15) 일 실시형태에 있어서, n은 0이고; 그리고 m은 2이다.
- [0377] (b16) 일 실시형태에 있어서, n은 0이고; 그리고 m은 3이다.
- [0378] (b17) Q는 (CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>이다.
- [0379] (b18) Q는 (CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>이다.
- [0380] (b19) Q는 (CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>이다.
- [0381] 일 실시형태에 있어서, R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>a1</sub>, R<sub>b2</sub>, R<sub>n1</sub>, R<sub>n2</sub>, R<sub>n3</sub> 및 R<sub>n4</sub>는 각각, 예를 들어, 화학식 I' 또는 화학식 I에서 본 명세서에 기재된 바와 같은 치환체 중 어느 하나로부터 선택될 수 있다.
- [0382] 예를 들어, 화학식 I, Ib 및 Ib1 중 임의의 것에 있어서 R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>a1</sub>, R<sub>b2</sub>, R<sub>n1</sub>, R<sub>n2</sub>, R<sub>n3</sub>, R<sub>n4</sub>, Q, p2, m 및 n 중 어느 하나에 대해서 본 명세서에 기재된 치환체 중 어느 하나는, 예를 들어, 화학식 I, Ib 및 Ib1 중 임의의 것에 있어서 R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>a1</sub>, R<sub>b2</sub>, R<sub>n1</sub>, R<sub>n2</sub>, R<sub>n3</sub>, R<sub>n4</sub>, Q, p2, m 및 n의 나머지 중 하나 이상에 대해서 본 명세서에 기재된 치환체 중 어느 하나와 조합될 수 있다.
- [0383] (b20) 일 실시형태에 있어서, p2는 (b1) 또는 (b2)에 정의된 바와 같고, m 및 n은 각각, 적용 가능한 경우, (b3) 내지 (b16) 중 임의의 것에 있어서 정의된 바와 같다.
- [0384] (b21) 일 실시형태에 있어서, Q는 (b17)에 정의된 바와 같고, p2는 (b1) 또는 (b2)에 정의된 바와 같고, m 및 n은 각각, 적용 가능한 경우, (b3) 내지 (b16) 중 임의의 것에 있어서 정의된 바와 같다.
- [0385] (b22) 일 실시형태에 있어서, Q는 (b17)에 정의된 바와 같고, p2는 (b1) 또는 (b2)에 정의된 바와 같고, m 및 n은 각각, 적용 가능한 경우, (b3) 내지 (b12) 중 임의의 것에 있어서 정의된 바와 같다.
- [0386] (b23) 일 실시형태에 있어서, Q는 (b18), p2는 (b1) 또는 (b2)에 정의된 바와 같고, m 및 n은 각각, 적용 가능한 경우, (b3) 내지 (b16) 중 임의의 것에 있어서 정의된 바와 같다.

[0387] (b24) 일 실시형태에 있어서, Q는 (b19)에 정의된 바와 같고, p2는 (b1) 또는 (b2)에 정의된 바와 같고, m 및 n은 각각, 적용 가능한 경우, (b3) 내지 (b16) 중 임의의 것에 있어서 정의된 바와 같다.

[0388] (b25) 일 실시형태에 있어서, p2, m, n, 및 Q는, 적용 가능한 경우, (b1) 내지 (b24) 중 임의의 것에 있어서 정의된 바와 같고, R<sub>1</sub>은 1개 이상의 R<sub>a1</sub>로 선택적으로 치환된 페닐이다.

[0389] (b26) 일 실시형태에 있어서, p2, m, n, 및 Q는, 적용 가능한 경우, (b1) 내지 (b24) 중 임의의 것에 있어서 정의된 바와 같고, R<sub>1</sub>은, 1개 이상의 R<sub>a1</sub>로 선택적으로 치환된, 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴이다. 추가의 실시형태에 있어서, R<sub>1</sub>은, 1개 이상의 R<sub>a1</sub>로 선택적으로 치환된, 1개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴(예컨대, 피롤릴, 퓨란릴, 티오펜릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 아이소옥사졸릴, 티아졸릴, 아이소티아졸릴, 트리아졸릴, 옥사다리아졸릴, 티아다리아졸릴, 테트라졸릴, 피리딘일, 피리다진일, 피리미딘일, 피라진일, 피란일, 티오피란일, 다이아진일, 티아진일, 다이옥신일, 트리아진일 등)이다. 추가의 실시형태에 있어서, R<sub>1</sub>은, 1개 이상의 R<sub>a1</sub>로 선택적으로 치환된, 1개의 5-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴(예컨대, 피롤릴, 퓨란일, 티오펜릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 아이소옥사졸릴, 티아졸릴, 아이소티아졸릴, 트리아졸릴, 옥사다리아졸릴, 티아다리아졸릴, 테트라졸릴 등)이다. 추가의 실시형태에 있어서, R<sub>1</sub>은, 1개 이상의 R<sub>a1</sub>로 선택적으로 치환된 피라졸릴 또는 피리딘일이다. 추가의 실시형태에 있어서, R<sub>1</sub>은 1개 이상의 R<sub>a1</sub>로 선택적으로 치환된 피라졸릴이다.

[0390] 일 실시형태에 있어서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 Ic 또는 Ic1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:



[0391] 식 중,

[0393] R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>a1</sub>, R<sub>b2</sub>, R<sub>n1</sub>, R<sub>n2</sub>, R<sub>n3</sub> 및 R<sub>n4</sub>는 각각 화학식 I' 또는 화학식 I에서 위에서 본 명세서에서 정의된 바와 같고;

[0394] m은 0, 1, 2 또는 3이고; 그리고

[0395] p2는 0, 1, 2 또는 3이다.

[0396] (c1) 일 실시형태에 있어서, p2는 0이다.

[0397] (c2) 일 실시형태에 있어서, p2는 1, 2 또는 3이다.

[0398] (c3) 일 실시형태에 있어서, m은 0이다.

[0399] (c4) 일 실시형태에 있어서, m은 1이다.

[0400] (c5) 일 실시형태에 있어서, m은 2이다.

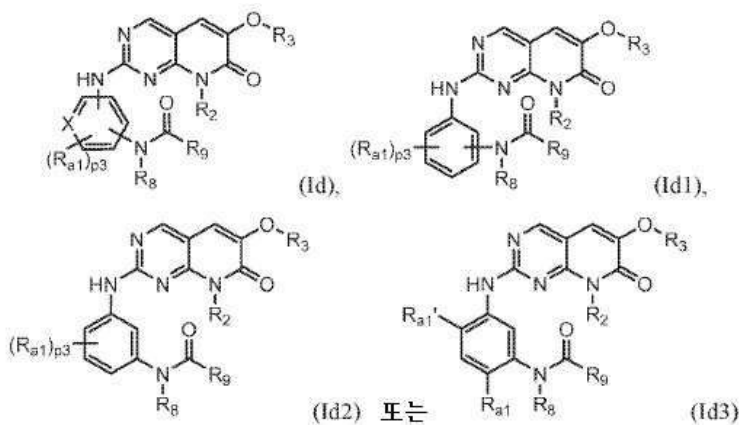
[0401] (c6) 일 실시형태에 있어서, m은 3이다.

[0402] 일 실시형태에 있어서, R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>a1</sub>, R<sub>b2</sub>, R<sub>n1</sub>, R<sub>n2</sub>, R<sub>n3</sub>, 및 R<sub>n4</sub>는, 예를 들어, 화학식 I' 또는 화학식 I에서 본 명세서에 기재된 바와 같은 치환체 중 어느 하나로부터 선택될 수 있다.

[0403] 예를 들어, 화학식 I, Ic 및 Ic1 중 임의의 것에 있어서 R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>a1</sub>, R<sub>b2</sub>, R<sub>n1</sub>, R<sub>n2</sub>, R<sub>n3</sub>, R<sub>n4</sub>, p2 및 m 중 어느 하나에 대해서 본 명세서에 기재된 치환체 중 어느 하나는, 예를 들어, 화학식 I, Ic 및 Ic1 중 임의의 것에 있어서, R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>a1</sub>, R<sub>b2</sub>, R<sub>n1</sub>, R<sub>n2</sub>, R<sub>n3</sub>, R<sub>n4</sub>, p2 및 m 중 나머지 1개 이

상에 대해서 본 명세서에 기재된 치환체 중 어느 하나와 조합될 수 있다.

- [0404] (c7) 일 실시형태에 있어서, p2는 0이고, m은 0이다.
- [0405] (c8) 일 실시형태에 있어서, p2는 0이고, m은 1이다.
- [0406] (c9) 일 실시형태에 있어서, p2는 0이고, m은 2이다.
- [0407] (c10) 일 실시형태에 있어서, p2는 0이고, m은 3이다.
- [0408] (c11) 일 실시형태에 있어서, p2는 1이고, m은 0이다.
- [0409] (c12) 일 실시형태에 있어서, p2는 1이고, m은 1이다.
- [0410] (c13) 일 실시형태에 있어서, p2는 1이고, m은 2이다.
- [0411] (c14) 일 실시형태에 있어서, p2는 1이고, m은 3이다.
- [0412] (c15) 일 실시형태에 있어서, p2 및 m은 각각, 적용 가능한 경우 (c1) 내지 (c14) 중 임의의 것에 있어서 정의된 바와 같고, R<sub>1</sub>은 1개 이상의 R<sub>a1</sub>로 선택적으로 치환된 페닐이다.
- [0413] (c16) 일 실시형태에 있어서, p2 및 m은 각각, 적용 가능한 경우, (c1) 내지 (c14) 중 임의의 것에 있어서 정의된 바와 같고, R<sub>1</sub>은, 1개 이상의 R<sub>a1</sub>로 선택적으로 치환된, 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴이다. 추가의 실시형태에 있어서, R<sub>1</sub>은, 1개 이상의 R<sub>a1</sub>로 선택적으로 치환된, 1개의 5- 또는 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴(예컨대, 피롤릴, 퓨란릴, 티오펜릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 아이소옥사졸릴, 티아졸릴, 아이소티아졸릴, 트리아졸릴, 옥사다리아졸릴, 티아다리아졸릴, 테트라졸릴, 피리딘일, 피리다진일, 피리미딘일, 피라진일, 피란일, 티오피란일, 다이아진일, 티아진일, 다이옥신일, 트리아진일 등)이다. 추가의 실시형태에 있어서, R<sub>1</sub>은, 1개 이상의 R<sub>a1</sub>로 선택적으로 치환된, 1개의 5-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴(예컨대, 피롤릴, 퓨란릴, 티오펜릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 아이소옥사졸릴, 티아졸릴, 아이소티아졸릴, 트리아졸릴, 옥사다리아졸릴, 티아다리아졸릴, 테트라졸릴 등)이다. 추가의 실시형태에 있어서, R<sub>1</sub>은 1개 이상의 R<sub>a1</sub>로 선택적으로 치환된 피라졸릴 또는 피리딘일이다.
- [0414] 일 실시형태에 있어서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 Id, Id1, Id2 또는 Id3을 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:



- [0415] 식 중,
- [0416] R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>a1</sub>, R<sub>b2</sub>, R<sub>n1</sub>, R<sub>n2</sub>, R<sub>n3</sub> 및 R<sub>n4</sub>는 각각 화학식 I' 또는 화학식 I에서 위에서 기재된 바와 같고;
- [0417] X는 N 또는 CH이고;
- [0418] R<sub>a1</sub>'은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알콕시, OH, 또는 할로젠이며; 그리고

- [0420] p3은 0, 1, 2 또는 3이다.
- [0421] (d1) 일 실시형태에 있어서, X는 N이다.
- [0422] (d2) 일 실시형태에 있어서, X는 CH이다.
- [0423] (d3) 일 실시형태에 있어서, p3은 0이다.
- [0424] (d4) 일 실시형태에 있어서, p3은 1이다.
- [0425] (d5) 일 실시형태에 있어서, p3은 2이다.
- [0426] (d6) 일 실시형태에 있어서, p3은 3이다.
- [0427] (d7) 일 실시형태에 있어서, R<sub>a1</sub>'은 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 펜틸 및 헥실을 포함하는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 직쇄 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 분지형 알킬이다. 추가의 실시형태에 있어서, R<sub>a1</sub>'은 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸 및 t-부틸로부터 선택된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬이다. 추가의 실시형태에 있어서, R<sub>a1</sub>'은 메틸이다.
- [0428] (d8) 일 실시형태에 있어서, R<sub>a1</sub>'은 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 펜틸 및 헥실을 포함하는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 직쇄 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 분지형 할로알킬이되, 이들 각각은 1개 이상의 할로젠(예컨대, F, Cl, Br 또는 I)으로 치환된다. 추가의 실시형태에 있어서, R<sub>a1</sub>'은 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸 및 t-부틸로부터 선택된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 할로알킬이고, 이들 각각은 1개 이상의 할로젠(예컨대, F, Cl, Br 또는 I)으로 치환된다. 추가의 실시형태에 있어서, R<sub>a1</sub>'은 CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, 또는 CF<sub>3</sub>이다.
- [0429] (d9) 일 실시형태에 있어서, R<sub>a1</sub>'은 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, i-프로폭시, n-부톡시, i-부톡시, s-부톡시, t-부톡시, 펜톡시 및 헥실옥시를 포함하는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 직쇄 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 분지형 알콕시이다. 추가의 실시형태에 있어서, R<sub>a1</sub>'은 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, i-프로폭시, n-부톡시, i-부톡시, s-부톡시 및 t-부톡시로부터 선택된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시이다. 추가의 실시형태에 있어서, R<sub>a1</sub>'은 메톡시 또는 에톡시이다.
- [0430] (d10) 일 실시형태에 있어서, R<sub>a1</sub>'은 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, i-프로폭시, n-부톡시, i-부톡시, s-부톡시, t-부톡시, 펜톡시 및 헥실옥시를 포함하는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 직쇄 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 분지형 할로알콕시이고, 이들 각각은 1개 이상의 할로젠(예컨대, F, Cl, Br 또는 I)로 치환된다. 추가의 실시형태에 있어서, R<sub>a1</sub>'은 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, i-프로폭시, n-부톡시, i-부톡시, s-부톡시 및 t-부톡시로부터 선택된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 할로알콕시이고, 이들 각각은 1개 이상의 할로젠(예컨대, F, Cl, Br 또는 I)로 치환된다. 추가의 실시형태에 있어서, R<sub>a1</sub>'은 OCH<sub>2</sub>F, OCHF<sub>2</sub>, 또는 OCF<sub>3</sub>이다.
- [0431] (d11) 일 실시형태에 있어서, R<sub>a1</sub>'은 OH이다.
- [0432] (d12) 일 실시형태에 있어서, R<sub>a1</sub>'은 할로젠(예컨대, F, Cl, Br 또는 I)이다. 추가의 실시형태에 있어서, R<sub>a1</sub>'은 F 또는 Cl이다. 추가의 실시형태에 있어서, R<sub>a1</sub>'은 F이다.
- [0433] 일 실시형태에 있어서, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>a1</sub>, R<sub>b2</sub>, R<sub>n1</sub>, R<sub>n2</sub>, R<sub>n3</sub>, 및 R<sub>n4</sub>는 각각, 예를 들어, 화학식 I' 또는 화학식 I에 있어서 본 명세서에 기재된 바와 같은 치환체 중 어느 하나로부터 선택될 수 있다.
- [0434] 화학식 I, Id, Id1, Id2 및 Id3에 있어서, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>a1</sub>, R<sub>b2</sub>, R<sub>n1</sub>, R<sub>n2</sub>, R<sub>n3</sub>, R<sub>n4</sub>, R<sub>a1</sub>', X 및 p3 중 어느 하나에 대해서 본 명세서에 기재된 치환체 중 어느 하나는, 예를 들어, 화학식 I, Id, Id1, Id2 및 Id3 중 어느 하나에 있어서, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>a1</sub>, R<sub>b2</sub>, R<sub>n1</sub>, R<sub>n2</sub>, R<sub>n3</sub>, R<sub>n4</sub>, R<sub>a1</sub>', X 및 p3 중 나머지 하나 이상에 대해서 본 명세서에 기재된 치환체 중 어느 하나와 조합될 수 있다.
- [0435] (d13) 일 실시형태에 있어서, X는 N이고, p3은 (d4) 내지 (d6) 중 어느 하나에서 정의된 바와 같다.
- [0436] (d14) 일 실시형태에 있어서, X는 CH이고, p3은 (d4) 내지 (d6) 중 어느 하나에서 정의된 바와 같다.

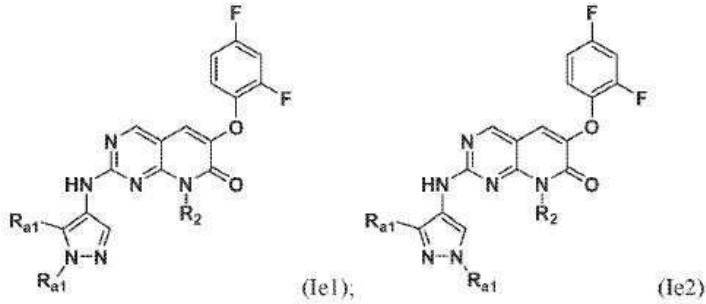
- [0437] (d15) 일 실시형태에 있어서, X는 N이고, p3은 (d3) 중 어느 하나에서 정의된 바와 같다.
- [0438] (d16) 일 실시형태에 있어서, X는 CH이고, p3은 (d3) 중 어느 하나에서 정의된 바와 같다.
- [0439] (d17) 일 실시형태에 있어서, X, p3 및 R<sub>a1</sub>'은, 각각, 적용 가능한 경우, (d1) 내지 (d16) 중 어느 하나에서 정의된 바와 같고, R<sub>2</sub>는 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸 및 t-부틸로부터 선택된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬이되, 이들 각각은 1개 이상의 R<sub>b2</sub>로 선택적으로 치환된다. 추가의 실시형태에 있어서, R<sub>2</sub>는 1개 이상의 R<sub>b2</sub>로 선택적으로 치환된 메틸이다. 추가의 실시형태에 있어서, R<sub>2</sub>는 메틸이다.
- [0440] (d18) 일 실시형태에 있어서, X, p3 및 R<sub>a1</sub>'은, 각각, 적용 가능한 경우, (d1) 내지 (d16) 중 어느 하나에서 정의된 바와 같고, R<sub>2</sub>는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸로부터 선택된 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 사이클로알킬이되, 이들 각각은 1개 이상의 R<sub>b2</sub>로 선택적으로 치환된다. 추가의 실시형태에 있어서, R<sub>2</sub>는 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 또는 사이클로헥실이되, 이들 각각은 1개 이상의 R<sub>b2</sub>로 선택적으로 치환된다.
- [0441] (d19) 일 실시형태에 있어서, X, p3, R<sub>a1</sub>' 및 R<sub>2</sub>는, 각각, 적용 가능한 경우, (d1), (d2), (d4) 내지 (d14), (d17) 및 (d18) 중 어느 하나에서 정의된 바와 같고, 적어도 1개의 R<sub>a1</sub>은 O-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-NR<sub>n1</sub>R<sub>n2</sub> 또는 NR<sub>n1</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-NR<sub>n1</sub>R<sub>n2</sub>이되, 여기서 각각의 R<sub>n1</sub> 및 R<sub>n2</sub>는 H이다. 일 실시형태에 있어서, 적어도 1개의 R<sub>a1</sub>은 O-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-NR<sub>n1</sub>R<sub>n2</sub> 또는 NR<sub>n1</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-NR<sub>n1</sub>R<sub>n2</sub>이되, 여기서 각각의 R<sub>n1</sub>은 독립적으로 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬(예컨대, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, 또는 t-부틸)이고, R<sub>n2</sub>는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬(예컨대, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, 또는 t-부틸)이다. 일 실시형태에 있어서, 적어도 1개의 R<sub>a1</sub>은 O-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-NR<sub>n1</sub>R<sub>n2</sub> 또는 NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-NR<sub>n1</sub>R<sub>n2</sub>이되, 여기서 R<sub>n1</sub> 및 R<sub>n2</sub>는 각각 독립적으로 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬(예컨대, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, 또는 t-부틸)이다.
- [0442] (d20) 일 실시형태에 있어서, X, p3, R<sub>a1</sub>' 및 R<sub>2</sub>는, 각각, 적용 가능한 경우, (d1), (d2), (d4) 내지 (d14), (d17) 및 (d18) 중 어느 하나에서 정의된 바와 같고, 적어도 1개의 R<sub>a1</sub>은 O-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-NR<sub>n1</sub>R<sub>n2</sub> 또는 NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-NR<sub>n1</sub>R<sub>n2</sub>이되, 여기서 R<sub>n1</sub>과 R<sub>n2</sub>는, 이들이 결합된 질소 원자와 함께, 1개 이상의 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬(예컨대, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 펜틸 또는 헥실)로 선택적으로 치환된, N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 4- 내지 7-원 헤테로사이클릴 고리(예컨대, 아제티딘일, 옥세탄일, 옥사제티딘일, 다이아제티딘일, 피롤리딘일, 테트라하이드로퓨란일, 테트라하이드로티오펜일, 피라졸리딘일, 이미다졸리딘일, 옥사졸리딘일, 아이소옥사졸리딘일, 티아졸리딘일, 아이소티아졸리딘일, 트리아아졸리딘일, 옥사다이아졸리딘일, 아이소옥사다이아졸리딘일, 티아다이아졸리딘일, 아이소티아다이아졸리딘일, 피페리딘일, 피페라진일, 테트라하이드로피란일, 헥사하이드로피리다진일, 헥사하이드로피리미딘일, 몰폴린일, 트리아아지닌일, 아제판일, 옥사제판일, 다이아제판일 등)를 형성한다. 추가의 실시형태에 있어서, R<sub>n1</sub>과 R<sub>n2</sub>는, 이들이 결합된 질소 원자와 함께, 1개 이상의 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬(예컨대, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 펜틸 또는 헥실)로 선택적으로 치환된, N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 5- 또는 6-원 헤테로사이클릴 고리(예컨대, 피롤리딘일, 테트라하이드로퓨란일, 테트라하이드로티오펜일, 피라졸리딘일, 이미다졸리딘일, 옥사졸리딘일, 아이소옥사졸리딘일, 티아졸리딘일, 아이소티아졸리딘일, 트리아아졸리딘일, 옥사다이아졸리딘일, 아이소옥사다이아졸리딘일, 티아다이아졸리딘일, 아이소티아다이아졸리딘일, 피페리딘일, 피페라진일, 테트라하이드로피란일, 헥사하이드로피리다진일, 헥사하이드로피리미딘일, 몰폴린일, 트리아아지닌일 등)를 형성한다. 추가의 실시형태에 있어서, R<sub>n1</sub>과 R<sub>n2</sub>는, 이들이 결합된 질소 원자와 함께, 1개 이상의 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬(예컨대, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 펜틸 또는 헥실)로 선택적으로 치환된 피롤리딘일 또는 피페리딘일 고리를 형성한다.
- [0443] (d21) 일 실시형태에 있어서, (d19) 또는 (d20), 적어도 1개의 R<sub>a1</sub>은 O-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-NR<sub>n1</sub>R<sub>n2</sub>이다. 추가의 실시형태에 있어서, 적어도 1개의 R<sub>a1</sub>은 O-(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>-NR<sub>n1</sub>R<sub>n2</sub>이다. 또 다른 추가의 실시형태에 있어서, 적어도 1개의 R<sub>a1</sub>은 O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NR<sub>n1</sub>R<sub>n2</sub>이다.

- [0444] (d22) 일 실시형태에 있어서, (d23) 또는 (d24, 적어도 1개의  $R_{a1}$ 은  $NR_{n1}-(CH_2)_{1-4}-NR_{n1}R_{n2}$ 이다. 추가의 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{a1}$ 은  $NR_{n1}-(CH_2)_1-NR_{n1}R_{n2}$ 이다. 또 다른 추가의 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{a1}$ 은  $NR_{n1}-(CH_2)_2-NR_{n1}R_{n2}$ 이다.
- [0445] (d23) 일 실시형태에 있어서, X, p3,  $R_{a1}'$  및  $R_2$ 는, 각각, 적용 가능한 경우, (d1), (d2), (d4) 내지 (d14), (d17) 및 (d18) 중 어느 하나에서 정의된 바와 같고, 적어도 1개의  $R_{a1}$ 은, 1개 이상의  $R_{11}$ 로 선택적으로 치환된, 1개 또는 2개의 4- 내지 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클릴이다. 추가의 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{a1}$ 은, 1개 이상의  $R_{11}$ 로 선택적으로 치환된, 1개의 4- 내지 6-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자(예컨대, 아제티딘일, 옥세탄일, 옥사제티딘일, 다이아제티딘일, 피롤리딘일, 테트라하이드로퓨란일, 테트라하이드로티오펜일, 피라졸리딘일, 이미다졸리딘일, 옥사졸리딘일, 아이소옥사졸리딘일, 티아졸리딘일, 아이소티아졸리딘일, 트리아아졸리딘일, 옥사다이아졸리딘일, 아이소옥사다이아졸리딘일, 티아다이아졸리딘일, 아이소티아다이아졸리딘일, 피페리딘일, 피페라진일, 테트라하이드로피란일, 헥사하이드로피리다진일, 헥사하이드로피리미딘일, 몰폴린일, 트리아아지닌일 등)를 포함하는 헤테로사이클릴이다. 추가의 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{a1}$ 은, 1개 이상의  $R_{11}$ 로 선택적으로 치환된, 아제티딘일, 피롤리딘일, 피페리딘일 또는 피페라진일이다.
- [0446] (d24) 일 실시형태에 있어서, X, p3,  $R_{a1}'$  및  $R_2$ 는, 각각, 적용 가능한 경우, (d1), (d2), (d4) 내지 (d14), (d17) 및 (d18) 중 어느 하나에서 정의된 바와 같고, 적어도 1개의  $R_{a1}$ 은 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 펜틸 및 헥실을 포함하는  $C_1-C_6$  직쇄 또는  $C_3-C_6$  분지형 알킬이다. 추가의 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{a1}$ 은 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸 및 t-부틸로부터 선택된  $C_1-C_4$  알킬이다. 추가의 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{a1}$ 은 메틸이다.
- [0447] (d25) 일 실시형태에 있어서, X, p3,  $R_{a1}'$  및  $R_2$ 는, 각각, 적용 가능한 경우, (d1), (d2), (d4) 내지 (d14), (d17) 및 (d18) 중 어느 하나에서 정의된 바와 같고, 적어도 1개의  $R_{a1}$ 은 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 펜틸 및 헥실을 포함하는  $C_1-C_6$  직쇄 또는  $C_3-C_6$  분지형 할로알킬이고, 이들 각각은 1개 이상의 할로젠(예컨대, F, Cl, Br 또는 I)으로 치환된다. 추가의 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{a1}$ 은 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸 및 t-부틸로부터 선택된  $C_1-C_4$  할로알킬이고, 이들 각각은 1개 이상의 할로젠(예컨대, F, Cl, Br 또는 I)으로 치환된다. 추가의 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{a1}$ 은  $CH_2F$ ,  $CHF_2$  또는  $CF_3$ 이다.
- [0448] (d26) 일 실시형태에 있어서, X, p3,  $R_{a1}'$  및  $R_2$ 는, 각각, 적용 가능한 경우, (d1), (d2), (d4) 내지 (d14), (d17) 및 (d18) 중 어느 하나에서 정의된 바와 같고, 적어도 1개의  $R_{a1}$ 은 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, i-프로폭시, n-부톡시, i-부톡시, s-부톡시, t-부톡시, 펜톡시 및 헥실옥시를 포함하는  $C_1-C_6$  직쇄 또는  $C_3-C_6$  분지형 알콕시이다. 추가의 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{a1}$ 은 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, i-프로폭시, n-부톡시, i-부톡시, s-부톡시 및 t-부톡시로부터 선택된  $C_1-C_4$  알콕시이다. 추가의 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{a1}$ 은 메톡시 또는 에톡시이다.
- [0449] (d27) 일 실시형태에 있어서, X, p3,  $R_{a1}'$  및  $R_2$ 는, 각각, 적용 가능한 경우, (d1), (d2), (d4) 내지 (d14), (d17) 및 (d18) 중 어느 하나에서 정의된 바와 같고, 적어도 1개의  $R_{a1}$ 은 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, i-프로폭시, n-부톡시, i-부톡시, s-부톡시, t-부톡시, 펜톡시 및 헥실옥시를 포함하는  $C_1-C_6$  직쇄 또는  $C_3-C_6$  분지형 할로알콕시이고, 이들 각각은 1개 이상의 할로젠(예컨대, F, Cl, Br 또는 I)로 치환된다. 추가의 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{a1}$ 은 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, i-프로폭시, n-부톡시, i-부톡시, s-부톡시 및 t-부톡시로부터 선택된  $C_1-C_4$  할로알콕시이고, 이들 각각은 1개 이상의 할로젠(예컨대, F, Cl, Br 또는 I)로 치환된다. 추가의 실시형태에 있어서, 적어도 1개의  $R_{a1}$ 은  $OCH_2F$ ,  $OCHF_2$ , 또는  $OCF_3$ 이다.
- [0450] (d28) 일 실시형태에 있어서, X, p3,  $R_{a1}'$  및  $R_2$ 는, 각각, 적용 가능한 경우, (d1), (d2), (d4) 내지 (d14),

(d17) 및 (d18) 중 어느 하나에서 정의된 바와 같고, 적어도 1개의 R<sub>a1</sub>은 OH이다.

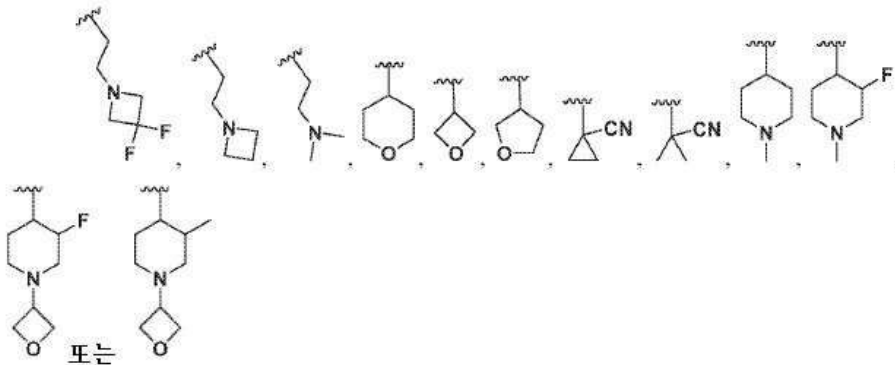
[0451] (d29) 일 실시형태에 있어서, X, p3, R<sub>a1</sub>' 및 R<sub>2</sub>는, 각각, 적용 가능한 경우, (d1), (d2), (d4) 내지 (d14), (d17) 및 (d18) 중 어느 하나에서 정의된 바와 같고, 적어도 1개의 R<sub>a1</sub>은 할로겐(예컨대, F, Cl, Br 또는 I)이다. 추가의 실시형태에 있어서, 적어도 1개의 R<sub>a1</sub>은 F 또는 Cl이다. 추가의 실시형태에 있어서, 적어도 1개의 R<sub>a1</sub>은 F이다.

[0452] 일 실시형태에 있어서, 화합물은 화학식 Ie1 또는 Ie2의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:



[0453] 식 중, R<sub>2</sub> 및 R<sub>a1</sub>은 각각 화학식 I' 또는 화학식 I에서 위에서 정의된 바와 같다.

[0454] 일 실시형태에 있어서, 각각의 R<sub>a1</sub>은 독립적으로 R<sub>a1a</sub> 또는 R<sub>a1b</sub>이되, 여기서 R<sub>a1a</sub>는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬(예컨대, 메틸 또는 에틸), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알킬(예컨대, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, 또는 CF<sub>3</sub>), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시(예컨대, OCH<sub>3</sub>), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알콕시(예컨대, OCHF<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>F, 또는 OCF<sub>3</sub>) 또는 할로겐(예컨대, F 또는 Cl)이고; R<sub>a1b</sub>는



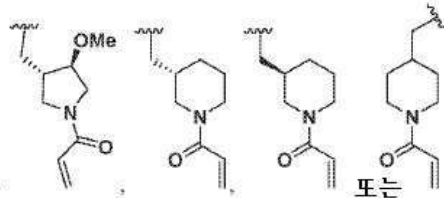
이다.

[0456] 일 실시형태에 있어서, 1개의 R<sub>a1</sub>은 R<sub>a1a</sub>이고, 다른 1개의 R<sub>a1</sub>은 R<sub>a1b</sub>이다.

[0457] 일 실시형태에 있어서, R<sub>2</sub>는 Q-R<sub>2</sub>'이되, Q는 (CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>이고 R<sub>2</sub>'는 1개의 4- 내지 7-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클릴이고, 헤테로사이클릴은 1개 이상의 R<sub>b1</sub>로 치환된다.

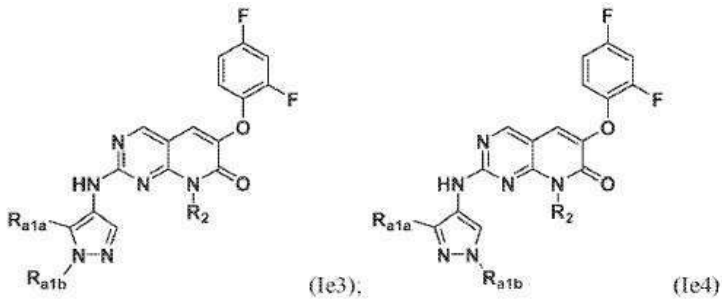
[0458] 일 실시형태에 있어서, R<sub>2</sub>는 CH<sub>2</sub>-R<sub>2</sub>'이되, R<sub>2</sub>'은 1개의 4- 내지 7-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클릴이되, 여기서 헤테로사이클릴은 1개 이상의 R<sub>b1</sub>로 치환된다.

[0459] 일 실시형태에 있어서, R<sub>2</sub>는 CH<sub>2</sub>-R<sub>2</sub>'이되, R<sub>2</sub>'는 1개의 4- 내지 7-원 고리와 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 피롤리딘일 또는 피페리딘일이고, 여기서 피롤리딘일 또는 피페리딘일은 1개 이상의 R<sub>b1</sub>로 치환된다.



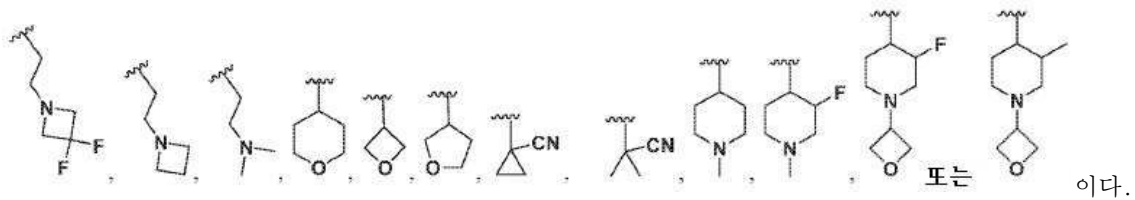
[0460] 일 실시형태에 있어서, R<sub>2</sub>는 또는 이다.

[0461] 일 실시형태에 있어서, 화합물은 하기 화학식 Ie3 또는 Ie4의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:



[0462]

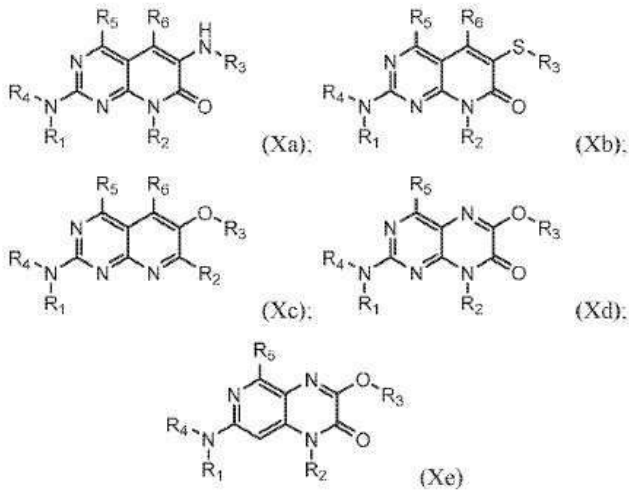
[0463] 일 실시형태에 있어서, R<sub>a1a</sub>는 메틸, 에틸, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, CF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>F, OCF<sub>3</sub>, F 또는 Cl이고; R<sub>a1b</sub>은



[0464] 일 실시형태에 있어서, R<sub>2</sub>는 또는 이다.

[0465] R<sub>2</sub> 및 R<sub>a1</sub> 중 어느 하나에 대한 본 명세서에 기재된 치환체 중 어느 하나는 나머지 R<sub>2</sub> 및 R<sub>a1</sub> 중 하나 이상에 대해서 본 명세서에 기재된 치환체 중 어느 하나와 조합될 수 있다.

[0466] 일 실시형태에 있어서, 화합물은 하기 화학식 Xa, Xb, Xc, Xd 및 Xe 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:



[0467]

[0468]

일 실시형태에 있어서, R<sub>1</sub>은 1개 이상의 R<sub>a2</sub>로 치환된 페닐이고; 그리고 R<sub>2</sub>는 H, NH<sub>2</sub>, 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬이다. 일 실시형태에 있어서, R<sub>1</sub>은 1개 이상의 R<sub>a2</sub>로 치환된 페닐이고; 그리고 R<sub>2</sub>는 H이다. 일 실시형태에 있어서, R<sub>1</sub>은 1개 이상의 R<sub>a2</sub>로 치환된 페닐이고; 그리고 R<sub>2</sub>는 NH<sub>2</sub>이다. 일 실시형태에 있어서, R<sub>1</sub>은 1개 이상의 R<sub>a2</sub>로 치환된 페닐이고; 그리고 R<sub>2</sub>는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬이다. 일 실시형태에 있어서, R<sub>1</sub>은 1개 이상의 R<sub>a2</sub>로 치환된 페닐이고; 그리고 R<sub>2</sub>는 메틸이다.

[0469]

일 실시형태에 있어서, R<sub>3</sub>은 1개 이상의 R<sub>7</sub>로 선택적으로 치환된 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 아릴이다. 일 실시형태에 있어서, R<sub>3</sub>은 2개의 R<sub>7</sub>로 선택적으로 치환된 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 아릴이다. 일 실시형태에 있어서, R<sub>3</sub>은 2개의 할로겐으로 선택적으로 치환된 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 아릴이다. 일 실시형태에 있어서, R<sub>3</sub>은 2개의 F로 선택적으로 치환된 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 아릴이다.

[0470]

일 실시형태에 있어서, R<sub>4</sub>는 H이다. 일 실시형태에 있어서, R<sub>4</sub>는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬이다.

[0471]

일 실시형태에 있어서, R<sub>5</sub>는 H이다. 일 실시형태에 있어서, R<sub>5</sub>는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬이다.

[0472]

일 실시형태에 있어서, R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub>는 둘 다 H이다.

[0473]

일 실시형태에 있어서, R<sub>6</sub>는 H이다. 일 실시형태에 있어서, R<sub>6</sub>는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬이다.

[0474]

일 실시형태에 있어서, 적어도 1개의 R<sub>7</sub>은 할로겐이다. 일 실시형태에 있어서, 적어도 1개의 R<sub>7</sub>은 F이다.

[0475]

일 실시형태에 있어서, 적어도 1개의 R<sub>a2</sub>는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시이다. 일 실시형태에 있어서, 적어도 1개의 R<sub>a2</sub>는 메톡시이다.

[0476]

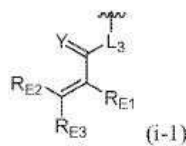
일 실시형태에 있어서, 적어도 1개의 R<sub>a2</sub>는 O-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-NR<sub>n1</sub>R<sub>n2</sub>이다. 일 실시형태에 있어서, 적어도 1개의 R<sub>a2</sub>는 O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NR<sub>n1</sub>R<sub>n2</sub>이다. 일 실시형태에 있어서, 적어도 1개의 R<sub>a2</sub>는 O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이다.

[0477]

일 실시형태에 있어서, 적어도 1개의 R<sub>a2</sub>는 NR<sub>n1</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-NR<sub>n1</sub>R<sub>n2</sub>이다. 일 실시형태에 있어서, 적어도 1개의 R<sub>a2</sub>는 NR<sub>n1</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NR<sub>n1</sub>R<sub>n2</sub>이다. 일 실시형태에 있어서, 적어도 1개의 R<sub>a2</sub>는 N(CH<sub>3</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이다.

[0478]

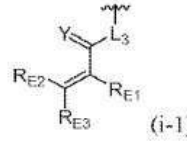
일 실시형태에 있어서, 적어도 1개의 R<sub>a2</sub>는



이다. 일 실시형태에 있어서, 적어도 1개의 R<sub>a2</sub>는



이다.



- [0479] 일 실시형태에 있어서, 적어도 1개의 W는
- [0480] 일 실시형태에 있어서, L<sub>3</sub>은 -NR<sub>L3a</sub>-이다. 일 실시형태에 있어서, R<sub>L3a</sub>는 H이다.
- [0481] 일 실시형태에 있어서, R<sub>E1</sub>은 H이다. 일 실시형태에 있어서, R<sub>E2</sub>는 H이다. 일 실시형태에 있어서, R<sub>E3</sub>은 H이다. 일 실시형태에 있어서, R<sub>E1</sub>, R<sub>E2</sub> 및 R<sub>E3</sub>은 각각 H이다.
- [0482] 일 실시형태에 있어서, Y는 O이다.
- [0483] 예를 들어, 화학식 X, I, I' 및 X<sub>a</sub> 내지 X<sub>e</sub> 중 어느 하나에 있어서 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>2'</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>a1</sub>, R<sub>a2</sub>, R<sub>b1</sub>, R<sub>b2</sub>, R<sub>n1</sub>, R<sub>n2</sub>, R<sub>n3</sub>, R<sub>n4</sub>, W, L<sub>3</sub>, L<sub>4</sub>, R<sub>L3a</sub>, R<sub>L3b</sub>, R<sub>E1</sub>, R<sub>E2</sub>, R<sub>E3</sub>, R<sub>E4</sub>, R<sub>E5</sub>, R<sub>E6</sub>, R<sub>E7</sub>, R<sub>EE</sub>, Y, a 및 z 중 어느 하나에 대해서 본 명세서에 기재된 치환체 중 어느 하나는, 예를 들어, 화학식 X, I, I' 및 X<sub>a</sub> 내지 X<sub>e</sub> 중 임의의 것에 있어서 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>2'</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>a1</sub>, R<sub>a2</sub>, R<sub>b1</sub>, R<sub>b2</sub>, R<sub>n1</sub>, R<sub>n2</sub>, R<sub>n3</sub>, R<sub>n4</sub>, W, L<sub>3</sub>, L<sub>4</sub>, R<sub>L3a</sub>, R<sub>L3b</sub>, R<sub>E1</sub>, R<sub>E2</sub>, R<sub>E3</sub>, R<sub>E4</sub>, R<sub>E5</sub>, R<sub>E6</sub>, R<sub>E7</sub>, R<sub>EE</sub>, Y, a 및 z의 나머지 중 하나 이상에 대해서 본 명세서에 기재된 치환체 중 어느 하나와 조합될 수 있다.
- [0484] 본 출원의 비제한적인 예시적인 화합물은 표 1 내지 6에 나열되어 있다.
- [0485] 일 실시형태에 있어서, 화합물은 표 1 내지 6에 개시된 화합물(예컨대, 화합물 번호 1 내지 144)로부터 선택된다.
- [0486] 일 실시형태에 있어서, 화합물은 표 1 내지 5에 개시된 화합물(예컨대, 화합물 번호 1 내지 137)로부터 선택된다.
- [0487] 일 실시형태에 있어서, 화합물은 표 6에 개시된 화합물(예컨대, 화합물 번호 138 내지 144)로부터 선택된다.

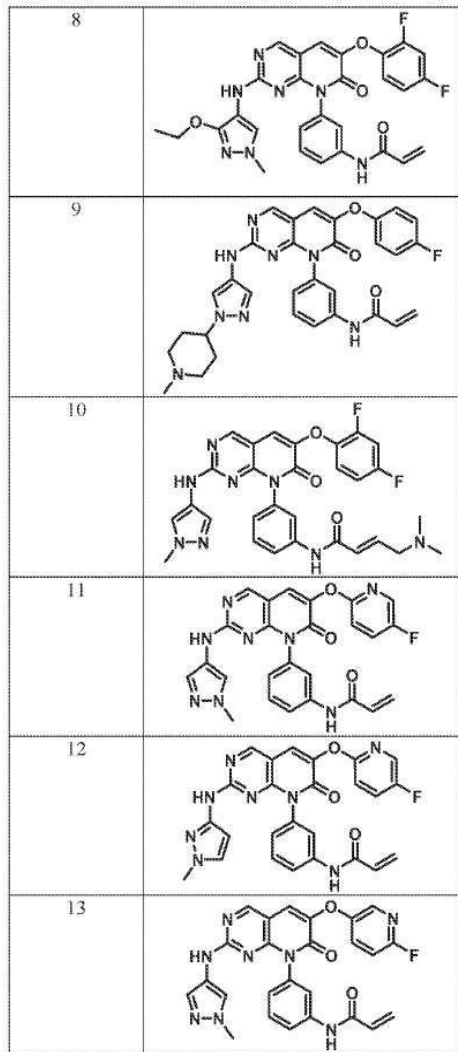
표 1

화합물 번호	구조
1	
1b	
2	
3	

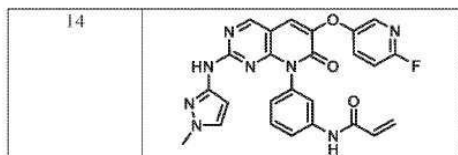
[0488]

4	
5	
6	
7	

[0489]

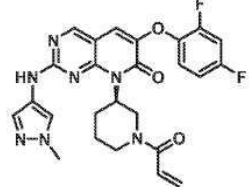
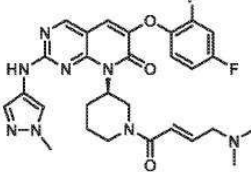
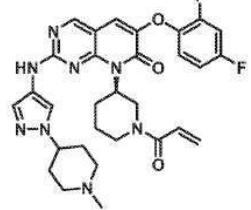
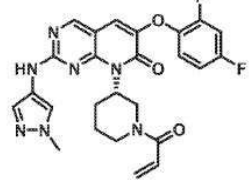


[0490]

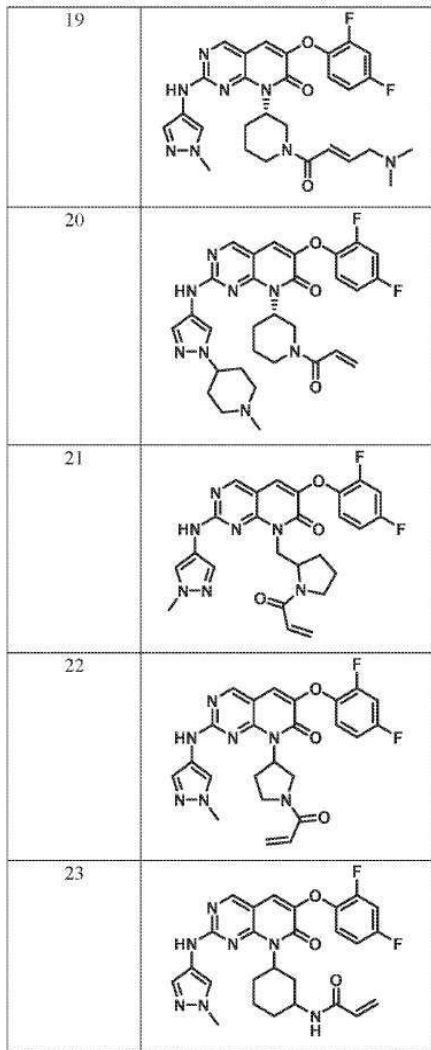


[0491]

표 2

화합물 번호	구조
15	
16	
17	
18	

[0492]

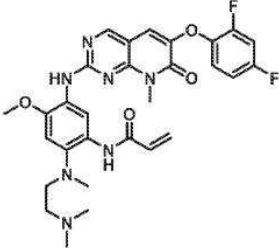
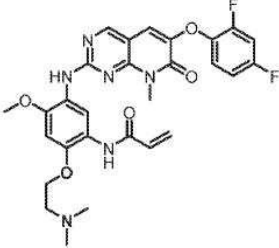
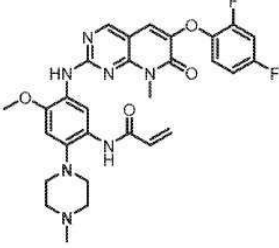


[0493]

24	
25	
26	
27	
28	

[0494]

표 3

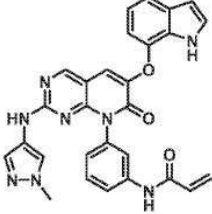
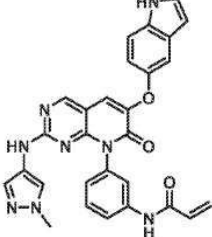
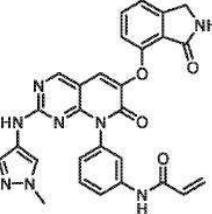
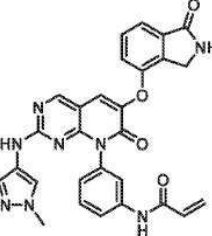
화합물 번호	구조
29	
30	
31	

[0495]

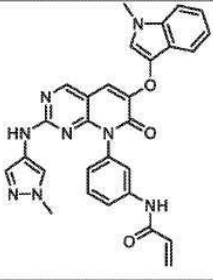
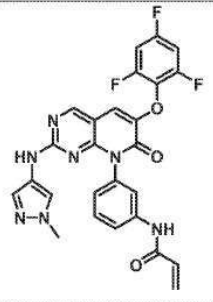
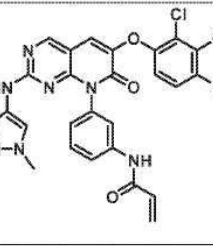
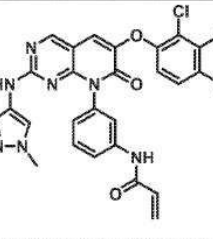
32	
33	
34	
35	

[0496]

표 4

화합물 번호	구조
36	
37	
38	
39	

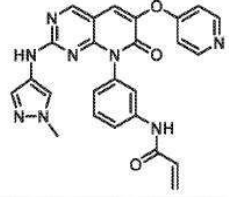
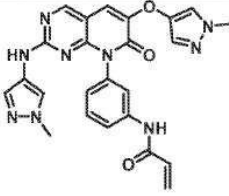
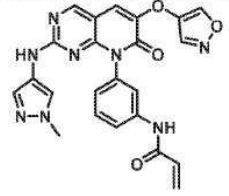
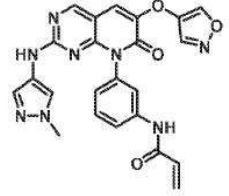
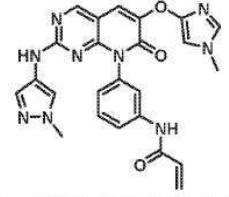
[0497]

40	
41	
42	
43	

[0498]

44	
45	
46	
47	
48	

[0499]

49	
50	
51	
52	
53	

[0500]

54	
55	
56	
57	
58	
59	

[0501]

60	
61	
62	
63	
64	

[0502]

65	
66	
67	
68	

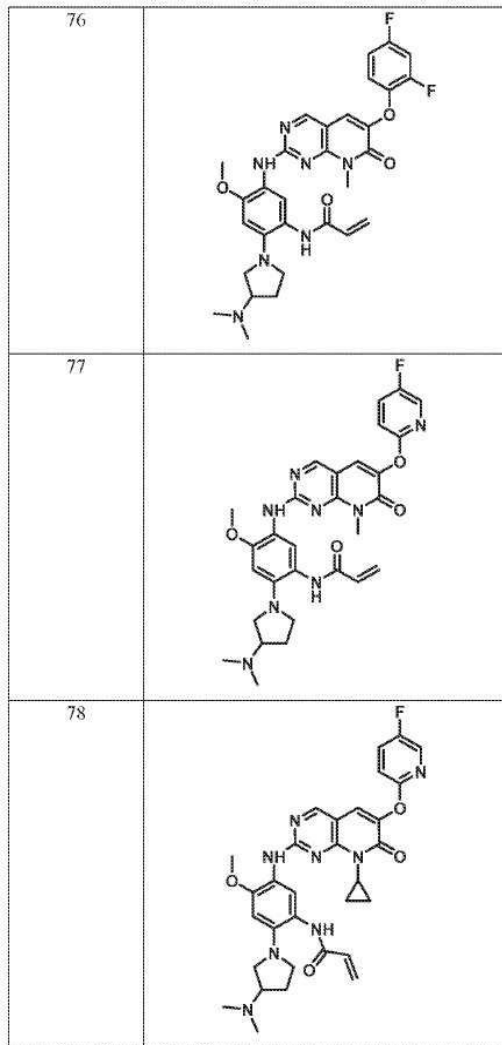
[0503]

69	
70	
71	

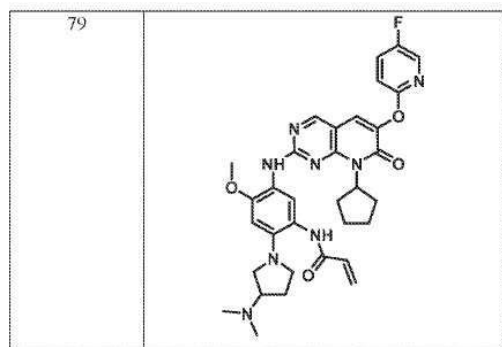
[0504]

72	
73	
74	
75	

[0505]

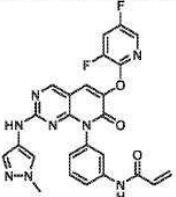
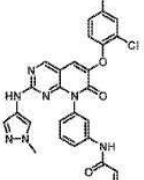
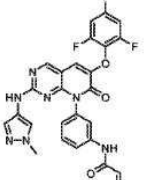


[0506]

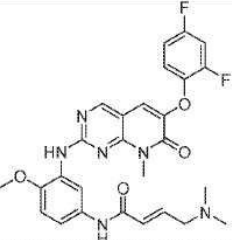
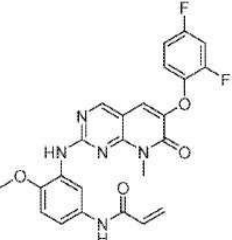
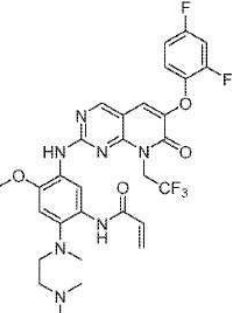
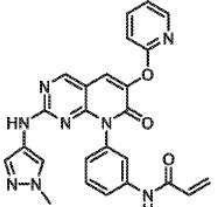


[0507]

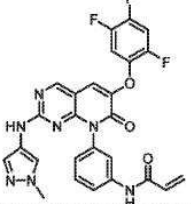
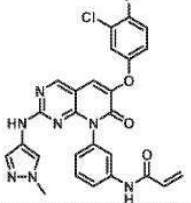
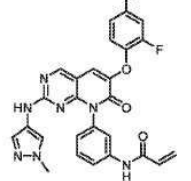
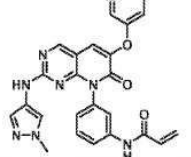
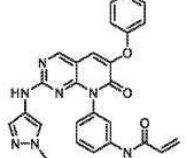
표 5

화합물 번호	구조
80	
81	
82	

[0508]

83	
84	
85	
86	

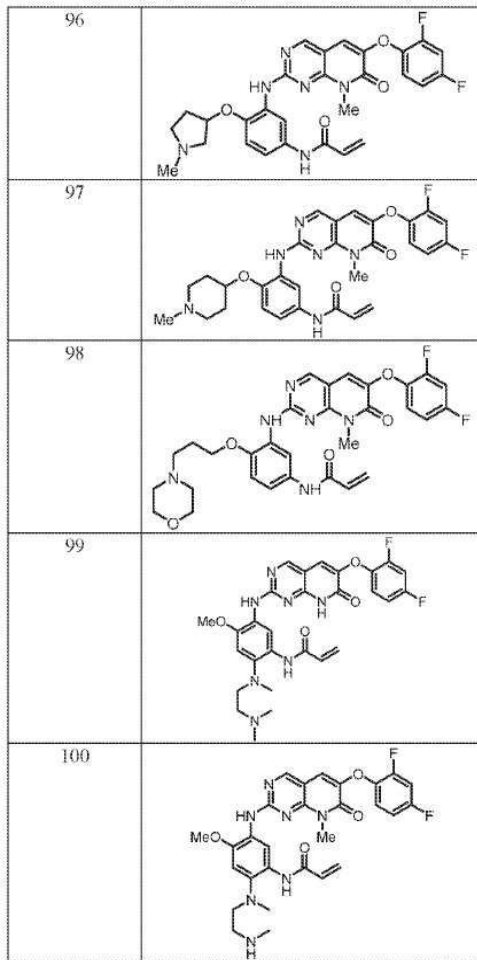
[0509]

87	
88	
89	
90	
91	

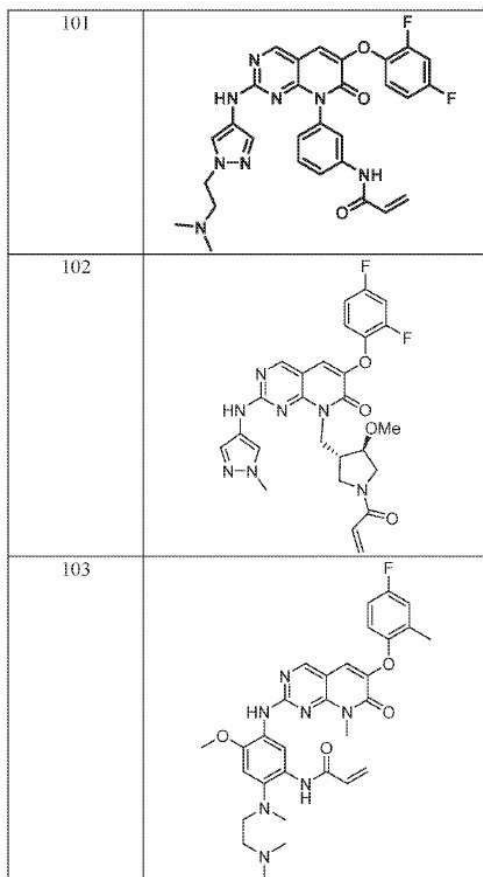
[0510]

92	
93	
94	
95	

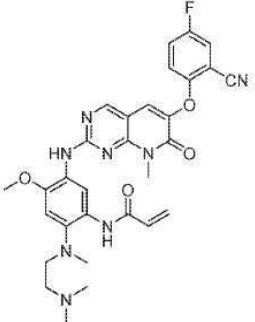
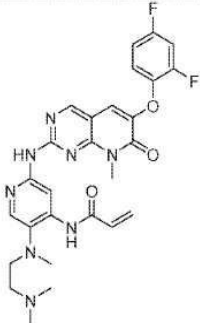
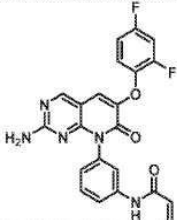
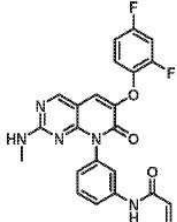
[0511]



[0512]



[0513]

<p>104</p>	
<p>105</p>	
<p>106</p>	
<p>107</p>	

[0514]

108	
109	
110	
111	

[0515]

112	
113	
114	
115	

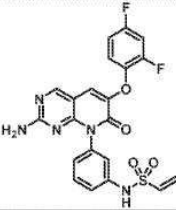
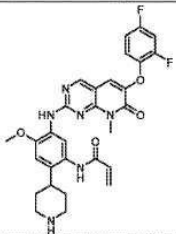
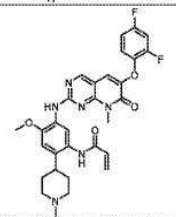
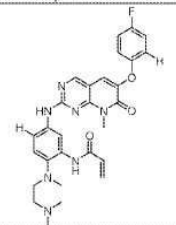
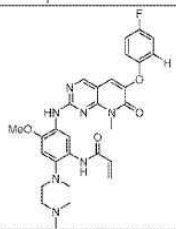
[0516]

116	
117	
118	
119	
120	

[0517]

121	
122	
123	
124	
125	

[0518]

126	
127	
128	
129	
130	

[0519]

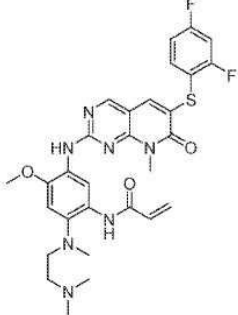
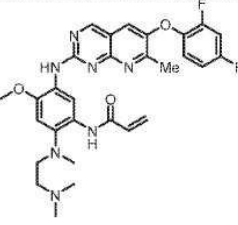
131	
132	
133	
134	
135	

[0520]

136	
137	

[0521]

표 6

화합물 번호	구조
138	
139	

[0522]

140	
141	
142	
143	
144	

[0523]

[0524]

본 출원의 화합물은 ErbB 수용체 트립신 키나제 패밀리의 1종 이상의 수용체를 저해할 수 있다. 예를 들어, 본 출원의 화합물은 저해 EGFR, HER2, HER3, 및/또는 HER4, 및/또는 이들의 임의의 돌연변이체일 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 출원의 화합물은 EGFR을 저해한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 출원의 화합물은 돌연변이체 EGFR을 저해한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 출원의 화합물은 HER2를 저해한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 출원의 화합물은 돌연변이체 HER2를 저해한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 출원의 화합물은 EGFR 및 HER2 및/또는 이들의 돌연변이체를 저해한다.

[0525]

본 출원의 화합물은 EGFR 또는 이의 돌연변이체 및/또는 HER2 또는 이의 돌연변이체의 활성도를 조절(예컨대, 저해 또는 감소)할 수 있다.

[0526]

몇몇 실시형태에 있어서, 본 출원의 화합물은 하나 이상의 돌연변이를 함유하는 EGFR의 활성도를 조절(예컨대, 저해 또는 감소)할 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 돌연변이체 EGFR은 본 명세서에 기재된 하나 이상의 돌연변이를 함유한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 출원의 화합물은 하나 이상의 돌연변이를 함유하는 EGFR의 활성도를 조절(예컨대, 저해 또는 감소)할 수 있지만, 야생형 EGFR의 활성도에 영향을 미치지 않는다.

[0527]

몇몇 실시형태에 있어서, 본 출원의 화합물은 야생형 EGFR에 비해서 본 명세서에 기재된 바와 같은 하나 이상의 돌연변이를 함유하는 EGFR의 더 많은 저해를 나타낸다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 출원의 화합물은 야생형 EGFR에 비해서 본 명세서에 기재된 바와 같은 하나 이상의 돌연변이를 함유하는 EGFR의 적어도 2-배, 3-배, 5-배, 10-배, 25-배, 50-배 또는 100-배 더 많은 저해를 나타낸다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 출원의 화합물은



생형 EGFR 또는 야생형 HER2에 비해서 본 명세서에 기재된 하나 이상의 돌연변이를 함유하는 EGFR 및 하나 이상의 돌연변이를 함유하는 HER2의 약 1000-배 내지 약 10000-배 더 많은 저해를 나타낸다.

- [0535] 야생형 EGFR 또는 야생형 HER2에 비해서 하나 이상의 돌연변이를 함유하는 EGFR 및/또는 본 명세서에서 기재된 것과 같은 하나 이상의 돌연변이를 함유하는 HER2의 더욱 강력한 조절(예컨대, 저해)는, 암 및 전이, 염증, 관절염, 전신성 홍반성 루푸스, 피부-관련 장애, 폐 장애, 심혈관 질환, 허혈, 신경퇴행성 장애, 간질환, 위장 장애, 바이러스 및 박테리아 감염, 중추신경계 장애, 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 근위축성 측색 경화증, 척수손상 및 말초 신경병증을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아닌 질환의 치료 또는 예방에 대한 신규한 접근법을 제공한다.
- [0536] 몇몇 실시형태에 있어서, EGFR 또는 HER2 또는 이의 돌연변이체의 활성도의 저해는 EC<sub>50</sub>에 의해 측정된다.
- [0537] 몇몇 실시형태에 있어서, EGFR 또는 HER2 또는 이의 돌연변이체의 활성도의 저해는 EC<sub>50</sub>에 의해 측정된다.
- [0538] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 출원의 화합물은 야생형 EGFR에 비해서 약물-내성 EGFR 돌연변이체의 강력한 저해제이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 출원의 화합물은 게피티닙, 에를로티닙, 라파티닙, 아파티닙, 다코미티닙, 오시메르티닙, 네라티닙, 카네르티닙(canertinib), 사피티닙(sapitinib), 무브리티닙(mubritinib), 이르비니티닙(irbinitinib), WZ4002, CL-387,785, CP-724714, CUDC-101, AEE788, AC480 및 TAK-285를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아닌 1종 이상의 공지된 EGFR 저해제보다 (예컨대, IC<sub>50</sub>에 의해 측정된 바와 같이) 더 강력하다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 출원의 화합물은 게피티닙, 에를로티닙, 라파티닙, 아파티닙, 다코미티닙, 오시메르티닙, 네라티닙, 카네르티닙, 사피티닙, 무브리티닙, 이르비니티닙, WZ4002, CL-387,785, CP-724714, CUDC-101, AEE788, AC480 및 TAK-285를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아닌 1종 이상의 공지된 EGFR 저해제보다 적어도 약 2-배, 3-배, 5-배, 10-배, 25-배, 50-배, 또는 약 100-배 더 강력하다.
- [0539] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 출원의 화합물은 야생형 HER2에 비해서 약물-내성 HER2 돌연변이체가 강력한 저해제이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 출원의 화합물은 게피티닙, 에를로티닙, 라파티닙, 아파티닙, 다코미티닙, 오시메르티닙, 네라티닙, 카네르티닙, 사피티닙, 무브리티닙, 이르비니티닙, WZ4002, CL-387,785, CP-724714, CUDC-101, AEE788, AC480, TAK-285, 포지오티닙(poziotinib) 및 파이로티닙(pyrotinib)을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아닌 1종 이상의 공지된 HER2 저해제보다 더 강력하다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 출원의 화합물은 게피티닙, 에를로티닙, 라파티닙, 아파티닙, 다코미티닙, 오시메르티닙, 네라티닙, 카네르티닙, 사피티닙, 무브리티닙, 이르비니티닙, WZ4002, CL-387,785, CP-724714, CUDC-101, AEE788, AC480, TAK-285, 포지오티닙 및 파이로티닙을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아닌 1종 이상의 공지된 HER2 저해제보다 (예컨대, IC<sub>50</sub>에 의해 측정된 바와 같이) 적어도 약 2-배, 3-배, 5-배, 10-배, 25-배, 50-배 또는 약 100-배 더 강력하다.
- [0540] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 출원의 화합물은 야생형 EGFR 및 야생형 HER2에 비해서 약물-내성 EGFR 돌연변이체 및 약물-내성 HER2 돌연변이체의 강력한 저해제이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 출원의 화합물은 게피티닙, 에를로티닙, 라파티닙, 아파티닙, 다코미티닙, 오시메르티닙, 네라티닙, 카네르티닙, 사피티닙, 무브리티닙, 이르비니티닙, WZ4002, CL-387,785, CP-724714, CUDC-101, AEE788, AC480, TAK-285, 포지오티닙 및 파이로티닙을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아닌 1종 이상의 공지된 EGRF 및/또는 HER2 저해제보다 더 강력하다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 출원의 화합물은 (예컨대, IC<sub>50</sub>에 의해 측정된 바와 같이) 게피티닙, 에를로티닙, 라파티닙, 아파티닙, 다코미티닙, 오시메르티닙, 네라티닙, 카네르티닙, 사피티닙, 무브리티닙, 이르비니티닙, WZ4002, CL-387,785, CP-724714, CUDC-101, AEE788, AC480, TAK-285, 포지오티닙 및 파이로티닙을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아닌, 1종 이상의 공지된 EGRF 및/또는 HER2 저해제보다 적어도 약 2-배, 3-배, 5-배, 10-배, 25-배, 50-배 또는 약 100-배 더 높은 역가이다.
- [0541] 화합물의 역가는 IC<sub>50</sub>값에 의해 결정될 수 있다. 실질적으로 유사한 조건 하에 결정된 바와 같이, 더 낮은 IC<sub>50</sub>값을 갖는 화합물은 더 높은 IC<sub>50</sub>값을 갖는 화합물에 비해서 더 강력한 저해제이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 실질적으로 유사한 조건은, 야생형 EGFR, 야생형 HER2, 또는 이의 돌연변이체, 예컨대, 본 명세서에서 기재된 것, 또는 이의 임의의 단편을 발현하는 세포에서 EGFR-의존적 또는 HER2-의존적 인산화 수준을 결정하는 것을 포함한다.
- [0542] 야생형 EGFR과 본 명세서에 기재된 바와 같은 하나 이상의 돌연변이를 함유하는 EGFR 간의 또는 야생형 HER2과 본 명세서에 기재된 바와 같은 하나 이상의 돌연변이를 함유하는 HER2 간의 선택성은 세포 증식이 키나제 활성도에 의존하는 세포 증식 검정을 이용해서 측정될 수 있다. 예를 들어, 야생형 EGFR이 트랜스펙션된

(transfected) Ba/F3 세포, 또는 돌연변이체 EGFR이 트랜스펙션된 Ba/F3 세포가 사용될 수 있다. 증식 검정은 소정 범위의 저해제 농도(10 μM, 3 μM, 1.1 μM, 330nM, 110nM, 33nM, 11nM, 3nM, 1nM)에서 수행되고 EC<sub>50</sub>이 계산된다.

- [0543] EGFR 및/또는 HER2 활성도에 대한 효과를 측정하는 대안적인 방법은 야생형 EGFR, 야생형 HER2, 및/또는 이의 돌연변이체, 예컨대, 본 명세서에서 기재된 것의 인산화를 측정하는 것이다. 야생형 EGFR, 야생형 HER2, 또는 이의 돌연변이체, 예컨대, 본 명세서에서 기재된 것은, 내인성 EGFR 또는 HER2를 정상적으로 발현하지 못하는 세포에 트랜스펙션될 수 있다. 인산화를 저해하는 저해제(위에서와 같은 농도를 사용함)의 능력이 측정될 수 있다.
- [0544] 본 출원의 또 다른 양상은 본 명세서에 개시된 화합물 중 임의의 것의 동위원소 표지된 화합물이다. 이러한 화합물은 1개 이상의 동위원소 원자를 갖고, 이러한 동위원소 원자는 화합물에 각각 방사성(예컨대, <sup>3</sup>H, <sup>2</sup>H, <sup>14</sup>C, <sup>13</sup>C, <sup>18</sup>F, <sup>35</sup>S, <sup>32</sup>P, <sup>125</sup>I 및 <sup>131</sup>I) 도입될 수 있거나 또는 도입되지 않을 수 있다. 이러한 화합물은 치료 용도뿐만 아니라, 약물 대사 연구 및 진단에 유용하다.
- [0545] 정의
- [0546] 본 출원을 기술하는데 사용된 각종 용어의 정의가 이하에 열거된다. 이들 정의는, 달리 특정 경우에, 개별적으로 또는 보다 큰 그룹의 일부로서, 제한되지 않는 한, 본 명세서 및 청구범위 전체를 통해서 이용됨에 따라서 용어에 적용된다.
- [0547] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "알킬"은, 각각, 몇몇 실시형태에 있어서, 1 내지 6개 또는 1 내지 8개의 탄소 원자를 함유하는 포화 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 지칭한다. C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 라디칼의 예는, 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, n-부틸, tert-부틸, 네오펜틸, n-헥실 라디칼을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니고; C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬 라디칼의 예는, 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, n-부틸, tert-부틸, 네오펜틸, n-헥실, 헵틸, 옥틸 라디칼을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [0548] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "알켄일"은, 몇몇 실시형태에 있어서, 적어도 1개의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 2 내지 6개 또는 2 내지 8개의 탄소 원자를 함유하는 탄화수소 모이어티로부터 유래된 1개의 기를 지칭한다. 이중 결합은 다른 기에 대한 부착점일 수 있거나 아닐 수도 있다. 알켄일기는, 예를 들어, 에틸일, 프로펜일, 부틸일, 1-메틸-2-부텐-1-일, 헵틸일, 옥틸일 등을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [0549] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "알킨일"은, 몇몇 실시형태에 있어서, 적어도 1개의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 2 내지 6개, 또는 2 내지 8개의 탄소 원자를 함유하는 탄화수소 모이어티로부터 유래된 1개의 기를 지칭한다. 삼중 결합은 다른 기에 대한 부착점일 수 있거나 아닐 수도 있다. 알킨일기는, 예를 들어, 에틴일, 프로핀일, 부틸일, 1-메틸-2-부틴-1-일, 헵틸일, 옥틸일 등을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [0550] 용어 "알콕시"는 -O-알킬 라디칼을 지칭한다.
- [0551] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "아릴"은, 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 페닐, 나프틸, 테트라하이드로나프틸, 인단일, 인데닐 등을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아닌 융합된 또는 비-융합된, 1개 이상의 방향족 고리를 가진 단환식 또는 다환식 탄소환식 고리 시스템을 지칭한다.
- [0552] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "헤테로아릴"은, 5 내지 10개의 고리 원자를 갖되, 그중 적어도 1개의 고리 원자가 S, O 및 N으로부터 선택되고; 0, 1 또는 2개의 고리 원자가 S, O 및 N으로부터 독립적으로 선택된 추가의 헤테로원자이고; 나머지 고리 원자가 탄소인 적어도 1개의 방향족 고리를 갖는 단환식 또는 다환식(예컨대, 이환식 또는 삼환식 또는 그 이상) 융합된 또는 비-융합된, 라디칼 또는 고리계를 지칭한다. 헤테로아릴은 피리딘일, 피라진일, 피리미딘일, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 아이소옥사졸릴, 티아다리아졸릴, 옥사다리아졸릴, 티오펜일, 퓨란일, 퀴놀린일, 아이소퀴놀린일, 벤즈이미다졸릴, 벤조옥사졸릴, 퀴놀살린일 등을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [0553] 본 출원에 따르면, 본 명세서에 기재된 헤테로아릴 및 치환된 헤테로아릴 중 임의의 것이 임의의 방향족 기일 수 있다. 방향족 기는 치환될 수 있거나 또는 비치환될 수 있다.
- [0554] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "사이클로알킬" 또는 "카보사이클릴"은, 단환식 또는 다환식 포화 또는 부분 불포화 탄소환식 고리 화합물로부터 유래된 1가기를 나타낸다. C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-사이클로알킬의 예는 사이클로프로필,

사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵텐 및 사이클로옥틸을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니고; C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-사이클로알킬의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 바이사이클로 [2.2.1] 헵틸 및 바이사이클로 [2.2.2] 옥틸을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다. 또한 단일의 수소 원자의 제거에 의해 적어도 1개의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 단환식 또는 다환식 탄소환식 고리 화합물로부터 유래된 1가지가 상정된다. 이러한 기의 예는사이클로프로펜일, 사이클로부텐일, 사이클로펜텐일, 사이클로헥센일, 사이클로헵텐일, 사이클로옥텐일 등을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0555] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "헤테로사이클릴"은, 비방향족 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원 고리 또는 이 환식 또는 삼환식 기가 융합된 또는 비-융합된 계를 지칭하되, 여기서 (i) 각 고리는 산소, 황 및 질소로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하고, (ii) 각각의 5-원 고리는 0 내지 1개의 이중 결합을 갖고, 각각의 6-원 고리는 0 내지 2개의 이중 결합을 갖고, (iii) 질소 및 황 헤테로원자는 선택적으로 산화될 수 있으며, (iv) 질소 헤테로원자는 첨가하고 나서 4차화될 수 있다. 대표적인 헤테로사이클릴기는, [1,3]다이옥솔란, 피롤리딘일, 피라졸린일, 피라졸리딘일, 이미다졸린일, 이미다졸리딘일, 피페리딘일, 피페라진일, 옥사졸리딘일, 아이소옥사졸리딘일, 몰폴린일, 티아졸리딘일, 아이소티아졸리딘일, 및 테트라하이드로퓨릴을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0556] 용어 "알킬아미노"는 구조 NH(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 알킬), 예컨대, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)(여기서 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬은 앞서 정의된 바와 같음)를 갖는 기를 지칭한다.

[0557] 용어 "다이알킬아미노"는 구조 N(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 알킬)<sub>2</sub>, 예컨대, N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)<sub>2</sub>(여기서 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬은 앞서 정의된 바와 같음)를 갖는 기를 지칭한다.

[0558] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "hal," "할로" 및 "할로젠"은 플루오린, 염소, 브로민 및 요오드로부터 선택된 원자를 지칭한다.

[0559] 본 명세서에 기재된 바와 같이, 본 출원의 화합물은 선택적으로 예컨대, 위에서 일반적으로 예시된 바와 같은, 또는 본 발명의 특정 부류, 하위부류 및 종에 의해 예시된 1개 이상의 치환체로 치환될 수 있다. 어구 "선택적으로 치환된"은 어구 "치환된 또는 비치환된"과 호환 가능하게 사용되는 것이 이해될 것이다. 일반적으로, 용어 "치환된"은, 용어 "선택적으로"가 선행되든지 아니든지 간에, 주어진 구조 내의 수소를 특정된 치환체의 라디칼로 대체하는 것을 지칭한다. 달리 나타내지 않는 한, 선택적으로 치환된 기는, 기의 각각의 치환 가능한 위치에서 치환체를 가질 수 있고, 임의의 주어진 구조 내 하나 초과와 위니가 특정된 기로부터 선택된 1개 초과와 치환체로 치환될 수 있고, 치환체는 모든 위치에서 동일 또는 상이할 수 있다.

[0560] 알킬, 알켄일, 알콕시, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클릴 등은, 하기를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아닌 치환체로 수소 원자 중 1개, 2개, 또는 3개 이상의 독립적인 대체에 의해 치환될 수 있음이 이해된다:

[0561] -F, -Cl, -Br, -I, -OH, 보호된 하이드록시, -NO<sub>2</sub>, -CN, -NH<sub>2</sub>, protected 아미노, -NH-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-알킬, -NH-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-알켄일, -NH-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-알켄일, -NH -C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-사이클로알킬, -NH-아릴, -NH -헤테로아릴, -NH -헤테로사이클로알킬, -다이알킬아미노, -다리아릴아미노, -di 헤테로아릴아미노, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-알킬, -O-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-알켄일, -O-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-알켄일, -O-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-사이클로알킬, -O-아릴, -O-헤테로아릴, -O-헤테로사이클로알킬, -C(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-알킬, -C(O)- C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-알켄일, -C(O)-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-알켄일, -C(O)-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-사이클로알킬, -C(O)-아릴, -C(O)-헤테로아릴, -C(O)-헤테로사이클로알킬, -CONH<sub>2</sub>, -CONH-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-알킬, -CONH-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-알켄일, -CONH-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-알켄일, -CONH-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-사이클로알킬, -CONH-아릴, -CONH-헤테로아릴, -CONH-헤테로사이클로알킬, -OCO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-알킬, -OCO<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-알켄일, -OCO<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-알켄일, -OCO<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-사이클로알킬, -OCO<sub>2</sub>-아릴, -OCO<sub>2</sub>-헤테로아릴, -OCO<sub>2</sub>-헤테로사이클로알킬, -OCONH<sub>2</sub>, -OCONH-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-알킬, -OCONH- C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-알켄일, -OCONH- C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-알켄일, -OCONH-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-사이클로알킬, -OCONH-아릴, -OCONH-헤테로아릴, -OCONH-헤테로사이클로알킬, -NHC(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-알킬, -NHC(O)-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-알켄일, -NHC(O)-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-알켄일, -NHC(O)-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-사이클로알킬, -NHC(O)-아릴, -NHC(O)-헤테로아릴, -NHC(O)-헤테로사이클로알킬, -NHCO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-알킬, -NHCO<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-알켄일, -NHCO<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-알켄일, -NHCO<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-사이클로알킬, -NHCO<sub>2</sub>-아릴, -NHCO<sub>2</sub>-헤테로아릴, -NHCO<sub>2</sub>- 헤테로사이클로알킬, NHC(O)NH<sub>2</sub>, -NHC(O)NH-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-알킬, -NHC(O)NH-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-알켄일,

-NHC(O)NH-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-알켄일, -NHC(O)NH-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-사이클로알킬, -NHC(O)NH-아릴, -NHC(O)NH-헤테로아릴, NHC(O)NH-헤테로사이클로알킬, -NHC(S)NH<sub>2</sub>, -NHC(S)NH-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-알킬, -NHC(S)NH-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-알켄일, -NHC(S)NH-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-알켄일, -NHC(S)NH-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-사이클로알킬, -NHC(S)NH-아릴, -NHC(S)NH-헤테로아릴, -NHC(S)NH-헤테로사이클로알킬, -NHC(NH)NH<sub>2</sub>, -NHC(NH)NH-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-알킬, -NHC(NH)NH-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-알켄일, -NHC(NH)NH-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-알켄일, -NHC(NH)NH-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-사이클로알킬, -NHC(NH)NH-아릴, -NHC(NH)NH-헤테로아릴, -NHC(NH)NH-헤테로사이클로알킬, -NHC(NH)-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-알킬, -NHC(NH)-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-알켄일, -NHC(NH)-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-알켄일, -NHC(NH)-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-사이클로알킬, -NHC(NH)-아릴, -NHC(NH)-헤테로아릴, -NHC(NH)-헤테로사이클로알킬, -C(NH)NH-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-알킬, -C(NH)NH-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-알켄일, -C(NH)NH-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-알켄일, C(NH)NH-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-사이클로알킬, -C(NH)NH-아릴, -C(NH)NH-헤테로아릴, -C(NH)NH-헤테로사이클로알킬, -S(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-알킬, -S(O)-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-알켄일, -S(O)-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-알켄일, -S(O)-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-사이클로알킬, -S(O)-아릴, -S(O)-헤테로아릴, -S(O)-헤테로사이클로알킬, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-알킬, -SO<sub>2</sub>NH-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-알켄일, -SO<sub>2</sub>NH-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-알켄일, -SO<sub>2</sub>NH-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-사이클로알킬, -SO<sub>2</sub>NH-아릴, -SO<sub>2</sub>NH-헤테로아릴, -SO<sub>2</sub>NH-헤테로사이클로알킬, -NHSO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-알킬, -NHSO<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-알켄일, -NHSO<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-알켄일, -NHSO<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-사이클로알킬, -NHSO<sub>2</sub>-아릴, -NHSO<sub>2</sub>-헤테로아릴, -NHSO<sub>2</sub>-헤테로사이클로알킬, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -아릴, -아릴알킬, -헤테로아릴, -헤테로아릴알킬, -헤테로사이클로알킬, -C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-사이클로알킬, 폴리알콕시알킬, 폴리알콕시, -메톡시메톡시, -메톡시에톡시, -SH, -S-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-알킬, -S-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-알켄일, -S-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-알켄일, -S-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-사이클로알킬, -S-아릴, -S-헤테로아릴, -S-헤테로사이클로알킬, 또는 메틸티오메틸.

[0562] 몇몇 실시형태에 있어서, 질소 원자 상에 존재하는 치환체는 질소 보호기(또한 아미노 보호기로 지칭됨)이다. 질소 보호기는, -OH, -OR, -N(R)<sub>2</sub>, -C(=O)R, -C(=O)N(R)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R, -SO<sub>2</sub>R, -C(=NR)R, -C(=NR)OR, -C(=NR)N(R)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>R, -SO<sub>2</sub>OR, -SOR, -C(=S)N(R)<sub>2</sub>, -C(=O)SR, -C(=S)SR, C<sub>1-10</sub> 알킬, C<sub>2-10</sub> 알켄일, C<sub>2-10</sub> 알킨일, C<sub>3-10</sub> 카보사이클릴, 3-14 원 헤테로사이클릴, C<sub>6-14</sub> 아릴 및 5-14 원 헤테로아릴기를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니며, 여기서 각각의 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 치환된다. 질소 보호기는 당업계에 잘 알려져 있고, 참조에 의해 본 명세서에 편입된 문헌[*Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3<sup>rd</sup> edition, John Wiley & Sons, 1999]에 상세히 기재된 것들을 포함한다.

[0563] 예를 들어, 질소 보호기, 예컨대, 아마이드기(예컨대, -C(=O)R)는, 폼아마이드, 아세트아마이드, 클로로아세트아마이드, 트라이클로로아세트아마이드, 트라이플루오로아세트아마이드, 페닐아세트아마이드, 3-페닐프로판아마이드, 피콜린아마이드, 3-피리딜카복시아마이드, *N*-벤조일페닐알라닌 유도체, 벤즈아마이드, *p*-페닐벤즈아마이드, *o*-나이트로페닐아세트아마이드, *o*-나이트로페녹시아세트아마이드, 아세트아세트아마이드, (*N'*-다이티오벤질옥시아실아미노)아세트아마이드, 3-(*p*-하이드록시페닐)프로판아마이드, 3-(*o*-나이트로페닐)프로판아마이드, 2-메틸-2-(*o*-나이트로페녹시)프로판아마이드, 2-메틸-2-(*o*-페닐아조페녹시)프로판아마이드, 4-클로로부탄아마이드, 3-메틸-3-나이트로부탄아마이드, *o*-나이트로신나마이드, *N*-아세틸메티오닌 유도체, *o*-나이트로벤즈아마이드 및 *o*-(벤조일옥시메틸)벤즈아마이드를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0564] 질소 보호기, 예컨대, 카바메이트기(예컨대, -C(=O)OR)는, 메틸 카바메이트, 에틸 카바메이트, 9-플루오레닐메틸 카바메이트(Fmoc), 9-(2-설포)플루오레닐메틸 카바메이트, 9-(2,7-다이브로모)플루오로엔일메틸 카바메이트, 2,7-다이-*t*-부틸-[9-(10,10-다이옥소-10,10,10,10-테트라하이드로티옥산틸)]메틸 카바메이트(DBD-Tmoc), 4-메톡시페나실 카바메이트(Phenoc), 2,2,2-트라이클로로에틸 카바메이트(Troc), 2-트라이메틸실릴에틸 카바메이트(Teoc), 2-페닐에틸 카바메이트(hZ), 1-(1-아다만틸)-1-메틸에틸 카바메이트(Adpoc), 1,1-다이메틸-2-할로에틸 카바메이트, 1,1-다이메틸-2,2-다이브로모에틸 카바메이트(DB-*t*-BOC), 1,1-다이메틸-2,2,2-트라이클로로에틸 카바메이트(TCBOC), 1-메틸-1-(4-바이페닐릴)에틸 카바메이트(Bpoc), 1-(3,5-다이-*t*-부틸페닐)-1-메틸에틸 카바메이트(*t*-Bumeoc), 2-(2'- 및 4'-피리딜)에틸 카바메이트(Pyoc), 2-(*N,N*-다이사이클로헥실카복사미도)에틸 카바메이트, *t*-부틸 카바메이트(BOC), 1-아다만틸 카바메이트(Adoc), 비닐 카바메이트(Voc), 알릴 카바메이트(Alloc), 1-아이소프로필알릴 카바메이트(Ipaoc), 신나밀 카바메이트(Coc), 4-나이트로신나밀 카바메이트(Noc), 8-퀴놀릴 카바메이트, *N*-하이드록시피페리딘일 카바메이트, 알킬다이티오 카바메이트, 벤질 카바메이트(Cbz), *p*-메톡시벤질 카바메이트(Moz), *p*-나이트로벤질 카바메이트, *p*-브로모벤질 카바메이트, *p*-클로로벤질 카바메이트, 2,4-다

이클로로벤질 카바메이트, 4-메틸설퍼닐벤질 카바메이트(Msz), 9-안트릴메틸 카바메이트, 다이페닐메틸 카바메이트, 2-메틸티오에틸 카바메이트, 2-메틸설퍼닐에틸 카바메이트, 2-(*p*-톨루엔설퍼닐)에틸 카바메이트, [2-(1,3-다이티아닐)]메틸 카바메이트(Dmoc), 4-메틸티오페닐 카바메이트(Mtpc), 2,4-다이메틸티오페닐 카바메이트(Bmpc), 2-포스포니오에틸 카바메이트(Peoc), 2-트라이페닐포스포니오아이소프로필 카바메이트(Ppoc), 1,1-다이메틸-2-사이아노에틸 카바메이트, *m*-클로로-*p*-아실옥시벤질 카바메이트, *p*-(다이하이드록시보틸)벤질 카바메이트, 5-벤즈아이소옥사졸릴메틸 카바메이트, 2-(트라이플루오로메틸)-6-크로마닐메틸 카바메이트(Tcroc), *m*-나이트로페닐 카바메이트, 3,5-다이메톡시벤질 카바메이트, *o*-나이트로벤질 카바메이트, 3,4-다이메톡시-6-나이트로벤질 카바메이트, 페닐(*o*-나이트로페닐)메틸 카바메이트, *t*-알릴 카바메이트, *S*-벤질 티오카바메이트, *p*-사이아노벤질 카바메이트, 사이클로부틸 카바메이트, 사이클로헥실 카바메이트, 사이클로헥센 카바메이트, 사이클로프로필메틸 카바메이트, *p*-데실옥시벤질 카바메이트, 2,2-다이메톡시아실비닐 카바메이트, *o*-(*N,N*-다이메틸카복사미도)벤질 카바메이트, 1,1-다이메틸-3-(*N,N*-다이메틸카복사미도)프로필 카바메이트, 1,1-다이메틸프로핀일 카바메이트, 다이(2-피리딜)메틸 카바메이트, 2-퓨란일메틸 카바메이트, 2-아이오도에틸 카바메이트, 아이소보닐 카바메이트, 아이소부틸 카바메이트, 아이소니코틸 카바메이트, *p*-(*p'*-메톡시페닐아조)벤질 카바메이트, 1-메틸사이클로부틸 카바메이트, 1-메틸사이클로헥실 카바메이트, 1-메틸-1-사이클로프로필메틸 카바메이트, 1-메틸-1-(3,5-다이메톡시페닐)에틸 카바메이트, 1-메틸-1-(*p*-페닐아조페닐)에틸 카바메이트, 1-메틸-1-페닐에틸 카바메이트, 1-메틸-1-(4-피리딜)에틸 카바메이트, 페닐 카바메이트, *p*-(페닐아조)벤질 카바메이트, 2,4,6-tri-*t*-부틸페닐 카바메이트, 4-(트라이메틸암모늄)벤질 카바메이트 및 2,4,6-트라이메틸벤질 카바메이트를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0565] 질소 보호기, 예컨대, 설퍼아마이드기(예컨대, -S(=O)<sub>2</sub>R)는, *p*-톨루엔설퍼아마이드(Ts), 벤젠설퍼아마이드, 2,3,6-트라이메틸-4-메톡시벤젠설퍼아마이드(Mtr), 2,4,6-트라이메톡시벤젠설퍼아마이드(Mtb), 2,6-다이메틸-4-메톡시벤젠설퍼아마이드(Pme), 2,3,5,6-테트라메틸-4-메톡시벤젠설퍼아마이드(Mte), 4-메톡시벤젠설퍼아마이드(Mbs), 2,4,6-트라이메틸벤젠설퍼아마이드(Mts), 2,6-다이메톡시-4-메틸벤젠설퍼아마이드(iMds), 2,2,5,7,8-펜타메틸크로만-6-설퍼아마이드(Pmc), 메탄설퍼아마이드(Ms), β-트라이메틸실릴에탄설퍼아마이드(SES), 9-안트라센설퍼아마이드, 4-(4',8'-다이메톡시나프틸메틸)벤젠설퍼아마이드(DNMBS), 벤질설퍼아마이드, 트라이플루오로메틸설퍼아마이드 및 페나실설퍼아마이드를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

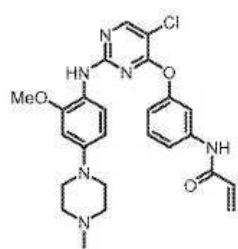
[0566] 기타 질소 보호기는, 페노티아진일-(10)-아실 유도체, *N'*-*p*-톨루엔설퍼닐아미노아실 유도체, *N'*-페닐아미노티오아실 유도체, *N*-벤조일페닐알라닌 유도체, *N*-아세틸메티오닌 유도체, 4,5-다이페닐-3-옥사졸린-2-온, *N*-프탈이미드, *N*-다이티아석신이미드(Dts), *N*-2,3-다이페닐말레이미드, *N*-2,5-다이메틸피롤, *N*-1,1,4,4-테트라메틸다이실릴아자사이클로헥탄 부가체(STABASE), 5-치환된 1,3-다이메틸-1,3,5-트리아자사이클로헥산-2-온, 5-치환된 1,3-다이벤질-1,3,5-트리아자사이클로헥산-2-온, 1-치환된 3,5-다이나이트로-4-피리돈, *N*-메틸아민, *N*-알릴아민, *N*-[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸아민(SEM), *N*-3-아세톡시프로필아민, *N*-(1-아이소프로필-4-나이트로-2-옥소-3-피롤린-3-일)아민, 4차 암모늄염, *N*-벤질아민, *N*-다이(4-메톡시페닐)메틸아민, *N*-5-다이벤조수베틸아민, *N*-트라이페닐메틸아민(Tr), *N*-[(4-메톡시페닐)다이페닐메틸]아민(MMTr), *N*-9-페닐플루오레닐아민(PhF), *N*-2,7-다이클로로-9-플루오레닐메틸렌아민, *N*-페로세닐메틸아미노(Fcm), *N*-2-피롤릴아미노 *N'*-옥사이드, *N*-1,1-다이메틸티오메틸렌아민, *N*-벤질리덴아민, *N*-*p*-메톡시벤질리덴아민, *N*-다이페닐메틸렌아민, *N*-[(2-피리딜)메틸]메틸렌아민, *N*-(*N'*,*N'*-다이메틸아미노메틸렌)아민, *N,N'*-아이소프로필리덴디아민, *N*-*p*-나이트로벤질리덴아민, *N*-살리실리덴아민, *N*-5-클로로살리실리덴아민, *N*-(5-클로로-2-하이드록시페닐)페닐메틸렌아민, *N*-사이클로헥실리덴아민, *N*-(5,5-다이메틸-3-옥소-1-사이클로헥센일)아민, *N*-보란 유도체, *N*-다이페닐보린산 유도체, *N*-[페닐(펜타아실크롬- 또는 텅스텐)아실]아민, *N*-구리 킬레이트, *N*-아연 킬레이트, *N*-나이트로아민, *N*-나이트로소아민, 아민 *N*-옥사이드, 다이페닐포스핀아마이드(Dpp), 다이메틸티오포스핀아마이드(Mpt), 다이페닐티오포스핀아마이드(Ppt), 다이알킬 포스포르아미데이트s, 다이벤질 포스포르아미데이트, 다이페닐 포스포르아미데이트, 벤젠설퍼아마이드, *o*-나이트로벤젠설퍼아마이드(Nps), 2,4-다이나이트로벤젠설퍼아마이드, 펜타클로로벤젠설퍼아마이드, 2-나이트로-4-메톡시벤젠설퍼아마이드, 트라이페닐메틸설퍼아마이드 및 3-나이트로피리딘설퍼아마이드(Npys)를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0567] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "이탈기"(LG)는 이중 용해성 결합 절단에서 1쌍의 전자로 이탈하는 분자 단편을 일컫는 당업계에서 인식되는 용어이되, 여기서 분자 단편은 음이온 또는 중성 분자이다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 이탈기는 친핵체에 의해 대체될 수 있는 원자 또는 기일 수 있다. 예를 들어, 문헌[Smith, March's Advanced Organic Chemistry 6th ed. (501-502)] 참조. 예시적인 이탈기는, 할로(예컨대, 클로로, 브로모, 아이오도) 및 활성화된 치환된 하이드록실기(예컨대, -OC(=O)SR, -OC(=O)R, -OCO<sub>2</sub>R, -OC(=O)N(R)<sub>2</sub>,

-OC(=NR)R, -OC(=NR)OR, -OC(=NR)N(R)<sub>2</sub>, -OS(=O)R, -OSO<sub>2</sub>R, -OP(R)<sub>2</sub>, -OP(R)<sub>3</sub>, -OP(=O)<sub>2</sub>R, -OP(=O)(R)<sub>2</sub>, -OP(=O)(OR)<sub>2</sub>, -OP(=O)<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub> 및 -OP(=O)(NR)<sub>2</sub>를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 적합한 이탈기의 예는, 할로젠(예컨대, F, Cl, Br 또는 I(요오드)), 알콕시카보닐옥시, 아릴옥시카보닐옥시, 알칸설포닐옥시, 아렌설포닐옥시, 알킬-카보닐옥시(예컨대, 아세톡시), 아릴카보닐옥시, 아릴옥시, 메톡시, *N,O*-다이메틸하이드록실아미노, 픽실(pixyl), 및 할로폼에이트를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 몇몇 경우에, 이탈기는 설펜산 에스터, 예컨대, 톨루엔설포네이트(토실레이트, -OTs), 메탄설포네이트(메실레이트, -OMs), *p*-브로모벤젠설포닐옥시(브로실레이트, -OBs), 또는 트라이플루오로메탄설포네이트(트라이플레이트, -OTf)이다. 몇몇 경우에, 이탈기는 브로실레이트, 예컨대, *p*-브로모벤젠설포닐옥시이다. 몇몇 경우에, 이탈기는 노실레이트, 예컨대, 2-나이트로벤젠설포닐옥시이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 이탈기는 설포네이트-함유 기이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 이탈기는 토실레이트기이다. 이탈기는 또한 (예컨대, 미츠노부(Mitsunobu) 반응 동안 형성된) 포스핀옥사이드 또는 내부 이탈기, 예컨대, 에폭사이드 또는 환식 설펜에이트일 수 있다. 이탈기의 기타 비제한적인 예는 물, 암모니아, 알코올, 에터 모이어티, 티오에터 모이어티, 아연 할라이드, 마그네슘 모이어티, 다이아조늄염 및 구리 모이어티이다.

[0568] 용어 "암"은 하기의 암을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다: 표피 구강: 협강(buccal cavity), 입술, 혀, 입, 인두; 심장: 육종(혈관육종, 섬유육종, 횡문근육종, 지방육종), 점액종, 횡문근종, 섬유종, 지방종 및 기형종; 폐: 기관지유래 암종(편평세포 또는 표피, 미분화 소세포, 미분화 대세포, 선암), 폐포(기관지) 암종, 기관지 선종, 육종, 림프종, 연골성 과오종, 중피종; 위장: 식도(편평 세포 암종, 후두암, 선암종, 평활근육종, 림프종), 위(암종, 림프종, 평활근육종), 췌장(췌관 선암종, 선암, 림프종, 암종 종양, 카포시 육종, 평활근종, 혈관종, 지방종, 신경 섬유종, 섬유종), 대장(large bowel) 또는 대장(large intestine)(선암종, 관상 선종, 용모 선종, 과오종, 평활근종), 결장, 결장-직장, 결장직장, 직장; 비뇨생식관: 신장(선암종, 빌름스 종양(Wilms' tumor)(신장모세포종), 림프종, 백혈병), 방광 및 요도(편평세포암종, 이행세포 암종, 선암종), 전립선(선암종, 육종), 고환(정상피종, 기형종, 태생기 암종, 기형암종, 용모암, 육종, 간질세포 암종, 섬유종, 섬유선종, 샘모양 종양, 지방종); 간: 간세포암(간세포 암종), 담관암, 간모세포종, 혈관육종, 간세포 선종, 혈관종, 담관경로; 골: 골원성 육종(골육종), 섬유육종, 악성 섬유 조직구종, 연골육종, 유잉 육종, 악성 림프종(세망세포 육종), 다발성 골수종, 악성 거대세포 종양 척색종, 골연골종(osteochondroma)(골연골성 외골종(osteocartilaginous exostose)), 양성 연골종, 연골모세포종, 연골점액 섬유종, 유골 골종 및 거대 세포 종양; 신경계: 두개골(골종, 혈관종, 육아종, 황색종(xanthoma), 변형성 골염), 수막(수막종, 수막육종, 신경교종), 뇌성상세포종, 수모세포종, 신경교종, 상의세포종, 배세포종(송과체종), 다형성 교모세포종, 핍지교종, 슈반세포종(schwannoma), 망막모세포종, 선천성 종양), 척수 신경섬유종, 수막종, 신경교종, 육종); 부인관: 자궁(자궁내막 암종), 자궁경부(자궁경부 암종, 전종양 자궁경부 이형성증(pre-tumor cervical dysplasia)), 난소(난소 암종(장액성 난선암종, 점액성 난선암종, 미분류 암종), 과립난포막 세포 종양, 세르톨리-라이디히 세포 종양(Sertoli-Leydig cell tumor), 미분화배세포종(dysgerminoma), 악성 기형종), 외음부(편평세포암종, 상피내 암종, 선암종, 섬유육종, 흑색종), 질(투명 세포 암종, 편평세포암종, 포도상 육종(배아성 횡문근육종), 나팔관(암종), 유방, 혈액학: 혈액(골수성 백혈병(급성 및 만성), 급성 림프모구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 골수증식성 질환, 다발성 골수종, 골수이형성 증후군), 호지킨병, 비호지킨병, 림프종(악성 림프종) 모발세포; 림프 장애; 피부: 악성 흑색종, 기저세포 암종, 편평세포암종, 카포시 육종, 각질가시세포종, 몰스 이형성 반(moles dysplastic nevi), 지방종, 혈관종, 피부섬유종, 켈로이드, 건선, 갑상선: 유두상 갑상선 암종, 여포성 갑상선 암종; 수지상 갑상선 암종, 미분화 갑상선 암, 다발성 내분비종양증 2A형, 다발 내분비샘 종양 2B형, 가족성 수질 갑상선암 암, 갈색세포종, 부신결정종; 및 부신: 신경모세포종. 따라서, 본 명세서에서 제공된 바와 같은 용어 "암성 세포"는, 위에서 식별된 병태 중 임의의 하나에 의해 고통받는 세포를 포함한다.

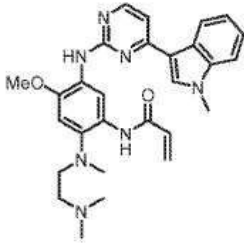
[0569] WZ4002는 하기 구조의 화합물을 지칭한다:



[0570]

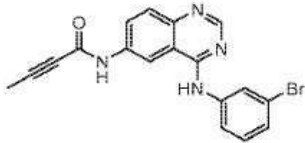
- 98 -

[0571] AZD9291, 또는 오시메르티닙은 하기 구조의 화합물을 지칭한다:



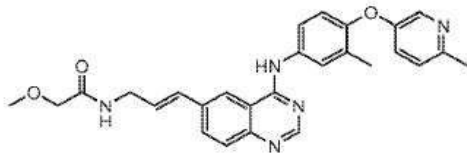
[0572]

[0573] CL-387,785는 하기 구조의 화합물을 지칭한다:



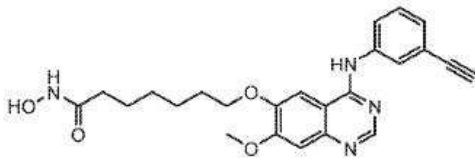
[0574]

[0575] CP-724714는 하기 구조의 화합물을 지칭한다:



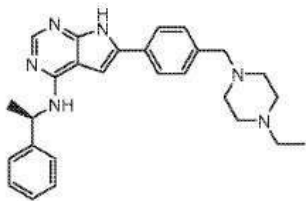
[0576]

[0577] CUDC-101은 하기 구조의 화합물을 지칭한다:



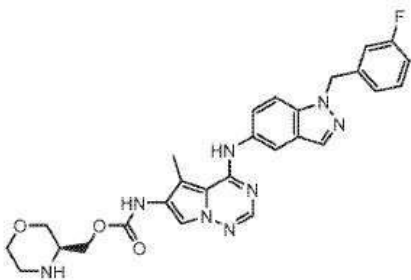
[0578]

[0579] AEE788은 하기 구조의 화합물을 지칭한다:



[0580]

[0581] AC480은 하기 구조의 화합물을 지칭한다:



[0582]

[0583] TAK-285는 하기 구조의 화합물을 지칭한다:



량"은, 대상체에서 장애의 증상을 감소시키기 위한 화합물 또는 약제학적 조성물의 충분한 양을 의미한다. 의학 분야에서 잘 이해되는 바와 같이, 본 출원의 치료적 유효량의 화합물 또는 약제학적 조성물은 임의의 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 유익/유해비에 있을 것이다. 그러나, 본 출원의 화합물 및 조성물의 총 1일 사용량은 건전한 의학적 판단의 범위 내에서 담당 의사에 의해 결정될 것임이 이해될 것이다. 임의의 특정 환자에 대한 특정 저해 용량은 치료 중인 장애 및 장애의 중증도; 이용된 특정 화합물의 활성도; 이용된 특정 조성물; 환자의 연령, 체중, 일반적 건강, 성별 및 식이; 이용된 특정 화합물의 투여 시간, 투여 경로 및 배설률; 치료 지속 기간; 이용된 특정 화합물과 조합하여 또는 동시에 사용되는 약물; 및 의학 분야에서 잘 알려진 기타 인자를 비롯한 각종 인자에 따라 좌우될 것이다.

[0598] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "약제학적으로 허용 가능한 염"은, 건전한 의학적 판단의 범위 내에서, 과도한 독성, 자극, 알러지 반응 등 없이 인간 및 하등 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고, 합리적인 유익/유해비에 상응하는 본 출원의 방법에 의해 형성된 화합물의 염을 지칭한다. 약제학적으로 허용 가능한 염은, 당업계에서 잘 알려져 있다. 예를 들어, S. M. Berge 등은 문헌 [*J. Pharmaceutical Sciences*, 66: 1-19 (1977)]에서 약제학적으로 허용 가능한 염을 상세히 기술하고 있다. 염은 본 출원의 화합물의 최종 단리 및 정제 동안 동소에서 제조될 수 있거나 또는 유리 염기 또는 산 작용기를 적합한 산 또는 염기와 반응시킴으로써 별도로 제조될 수 있다.

[0599] 약제학적으로 허용 가능한 염의 예는, 비독성 산 부가염: 예컨대, 염산, 하이드로브로민산, 인산, 황산 및 과염소산과 같은 무기산으로 또는 아세트산, 말레산, 타타르산, 시트르산, 석신산 또는 말론산과 같은 유기산으로 형성된 염이다. 기타 약제학적으로 허용 가능한 염은 아디페이트, 알지네이트, 아스코베이트, 아스파테이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 바이셀레이트, 보레이트, 부티레이트, 캄페레이트, 캄페설포네이트, 시트레이트, 사이클로펜탄프로피오네이트, 다이글루코네이트, 도데실설포네이트, 에탄설포네이트, 폼에이트, 퓨마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글루코네이트, 헤미설포네이트, 헵토네이트, 헥사노에이트, 하이드로아이오다이드, 2-하이드록시-에탄설포네이트, 락토바이오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 설포네이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 메탄설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 나이트레이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼셀레이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 석시네이트, 설포네이트, 타타레이트, 티오사이아네이트, p-톨루엔설포네이트, 운테카노에이트, 발레레이트 염 등을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다. 대표적인 알칼리염 또는 알칼리 토금속염은 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등을 포함한다. 추가의 약제학적으로 허용 가능한 염은, 적절한 경우, 할라이드, 수산화물, 카복실레이트, 설포네이트, 포스페이트, 나이트레이트, 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 설포네이트 및 아릴 설포네이트와 같은 반대이온을 이용해서 형성된 비독성 암모늄, 4차 암모늄, 및 아민 양이온을 포함한다.

[0600] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "약제학적으로 허용 가능한 에스터"는 생체내에서 가수분해되어 모 화합물 또는 이의 염을 남기기 위하여 인체에서 용이하게 파괴되는 것을 포함하는 본 출원의 방법에 의해 형성된 화합물의 에스터를 지칭한다. 적합한 에스터기는, 예를 들어, 약제학적으로 허용 가능한 지방족 카복실산, 특히 알칸산, 알켄산, 사이클로알칸산 및 알칸다이오산으로부터 유도된 것을 포함하는데, 여기서 각각의 알킬 또는 알켄일 모이머는 유리하게는 6개 이하의 탄소 원자를 갖는다. 특정 에스터의 예는 폼에이트, 아세테이트, 프로피오네이트, 부티레이트, 아크릴레이트 및 에틸석시네이트를 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0601] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "약제학적으로 허용 가능한 전구약물"은, 건전한 의학적 판단의 범위 내에서, 과도한 독성, 자극, 알러지 반응 등을 가진 인간 및 하등 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고, 합리적인 유익/유해비에 상응하고, 그리고 이의 의도된 용도에 효과적인 본 출원의 방법에 의해 형성된 화합물의 전구약물뿐만 아니라, 가능한 경우, 본 출원의 화합물의 썬비터이온성 형태도 지칭한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "전구약물"은, 본 출원의 화학식에 의해 한정되는 임의의 화합물을 제공하기 위하여 대사 수단에 의해(예컨대, 가수분해에 의해) 생체내에서 전환 가능한 화합물을 의미한다. 각종 형태의 전구약물이, 예를 들어, 문헌[Bundgaard, (ed.), *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985); Widder, et al. (ed.), *Methods in Enzymology*, vol. 4, Academic Press (1985); Krogsgaard-Larsen, et al., (ed). "Design and Application of Prodrugs, *Textbook of Drug Design and Development*, Chapter 5, 113-191 (1991); Bundgaard, et al., *Journal of Drug Deliver Reviews*, 8:1-38(1992); Bundgaard, J. of *Pharmaceutical Sciences*, 77:285 et seq. (1988); Higuchi and Stella (eds.) *Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems*, American Chemical Society (1975); 및 Bernard Testa & Joachim Mayer, "Hydrolysis In Drug And Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry And Enzymology," John Wiley and Sons, Ltd. (2002)]에 논의된 바와

같이, 당업계에 공지되어 있다.

- [0602] 본 출원은 또한 본 출원의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 전구약물을 포함하는 약제학적 조성물 및 이의 투여를 통해서 장애를 치료하는 방법을 포괄한다. 예를 들어, 유리 아미노, 아미도, 하이드록시 또는 카복실산을 갖는 본 출원의 화합물은 전구약물로 전환될 수 있다. 전구약물은 아미노산 잔기 또는 2개 이상(예컨대, 2, 3 또는 4개)의 아미노산 잔기의 폴리펩타이드 사슬이 아마이드 또는 에스터 결합을 통해서 본 출원의 화합물의 유리 아미노, 하이드록시 또는 카복실산기에 공유 결합되는 화합물을 포함한다. 아미노산 잔기는 3문자 기호로 통상 표시되는 20가지 천연형 아미노산을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니고, 또한 4-하이드록시프롤린, 하이드록시라이신, 데모신, 아이소데모신, 3-메틸히스티딘, 노르발린, 베타-알라닌, 감마-아미노부티르산, 시트룰린, 호모시스테인, 호모세린, 오르니틴 및 메티오닌 설폰을 포함한다. 추가의 유효의 전구약물이 또한 포괄된다. 예를 들어, 유리 카복실기가 아마이드 또는 알킬 에스터로서 유도체화될 수 있다. 유리 하이드록시기는, 문헌[*Advanced Drug Delivery Reviews*, 1996, 19, 1 15]에 개요된 바와 같이, 헤미석시네이트, 포스페이트 에스터, 다이메틸아미노아세테이트 및 포스포릴옥시메틸옥시 카보닐을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아닌 기를 이용해서 유도체화될 수 있다. 하이드록시기 및 아미노기의 카바메이트 전구약물이 또한 하이드록시기의 카보네이트 전구약물, 설포네이트 에스터 및 설페이트 에스터이기 때문에 포함된다. 아실기가 에터, 아민 및 카복실산 작용기를 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아닌 기로 선택적으로 치환된 알킬 에스터일 수 있거나 또는 아실기가 위에 기재된 바와 같은 아미노산 에스터인 (아실옥시)메틸 및 (아실옥시)에틸 에터로서 하이드록시기의 유도체화가 또한 포괄된다. 이 유형의 전구약물은 문헌[*J. Med. Chem.* 1996, 39, 10]에 기재되어 있다. 유리 아민은 또한 아마이드, 설포아마이드 또는 포스포아마이드로서 유도체화될 수 있다. 이들 전구약물 모이어티는 모두 에터, 아민 및 카복실산 작용기를 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아닌 기를 혼입할 수 있다.
- [0603] 본 출원은 또한 치료적 유효량의 본 출원의 화합물, 또는 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 입체이성질체, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0604] 다른 양상에 있어서, 본 출원은 선택적으로 제2 제제와 조합하여, 본 명세서에 개시된 1종 이상의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체, 또는 호변이성질체로부터 선택된 적어도 1종의 단백질 키나제의 단백질 키나제 활성도를 저해할 수 있는 화합물, 및 암의 치료에 사용하기 위한 설명서를 포함하는 키트를 제공한다. 일 실시형태에 있어서, 키트 내의 화합물은 1종 초과 단백질 키나제를 저해한다.
- [0605] 다른 양상에 있어서, 본 출원은 본 명세서에 개시된 화합물의 합성 방법을 제공한다. 본 출원의 화합물의 합성은 하기 본 명세서 및 실시예에서 찾을 수 있다. 다른 실시형태는 본 명세서에 열거된 반응 중 임의의 하나 또는 조합을 사용하여 본 명세서의 화학식 중 하나의 화합물을 제조하는 방법이다. 이러한 방법은 본 명세서에 열거된 1종 이상의 중간체 또는 화학 시약의 사용을 포함할 수 있다.
- [0606] 본 출원의 화합물은 화합물의 유리 염기 형태를 약제학적으로 허용 가능한 무기산 또는 유기산과 반응시킴으로써 약제학적으로 허용 가능한 산 부가염으로서 제조될 수 있다. 대안적으로, 본 출원의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염기 부가염은 화합물의 유리 산 형태를 약제학적으로 허용 가능한 무기 또는 유기 염기와 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 대안적으로, 본 출원의 화합물의 염 형태는 출발 물질의 염 또는 중간체를 사용하여 제조될 수 있다.
- [0607] 본 출원의 화합물의 유리 산 또는 유리 염기 형태는 각각 상응하는 염기 부가염 또는 산 부가염으로부터 제조될 수 있다. 예를 들어, 산 부가염 형태의 본 출원의 화합물은, 적합한 염기(예컨대, 수산화암모늄 용액, 수산화나트륨 등)로 처리함으로써 상응하는 유리 염기로 전환될 수 있다. 염기 부가 염 형태의 본 출원의 화합물은, 적합한 산(예컨대, 염화수소산 등)으로 처리함으로써 상응하는 유리 산으로 전환될 수 있다.
- [0608] 본 출원의 화합물의 전구약물은 당업자에게 공지된 방법에 의해서 제조될 수 있다(예컨대, 추가의 상세 사항에 대해서는, 문헌[Saulnier et al., (1994), *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, Vol. 4, p. 1985]참고). 예를 들어, 적절한 전구약물은, 본 출원의 비-유도체화된 화합물을 적합한 카바미트화제(예컨대, 1,1-아실옥시알킬카바노클로리데이트, 파라-나이트로페닐 카보네이트 등)와 반응시킴으로써 제조될 수 있다.
- [0609] 본 출원의 화합물의 보호된 유도체는, 당업자에게 공지된 수단에 의해서 제조될 수 있다. 보호기의 생성 및 이의 제거에 적용 가능한 기술의 상세한 설명은 문헌[T. W. Greene, "Protecting Groups in Organic Chemistry", 3rd edition, John Wiley and Sons, Inc., 1999]에서 찾을 수 있다.

- [0610] 본 출원의 화합물은 용매화물(예컨대, 수화물)로서, 본 출원의 방법 동안 편리하게 형성되거나 제조될 수 있다. 본 출원의 화합물의 수화물은 유기 용매, 예컨대, 다이옥신, 테트라하이드로퓨란 또는 메탄올을 사용하여, 수성/유기 용매 혼합물로부터의 재결정화에 의해서 편리하게 제조될 수 있다.
- [0611] 본 명세서의 방법에 유용한 산 및 염기는 당업계에 공지되어 있다. 산 촉매는 본래 무기물(예컨대, 염화수소산, 황산, 질산, 알루미늄 트리클로라이드) 또는 유기물(예컨대, 캄포설포닉산, p-톨루엔설포닉산, 아세트산, 이터븀 트라이플레이트)일 수 있는, 임의의 산성 화학물질이다. 화학 반응을 가능하게 하기 위해서 촉매량 또는 화학량론적 양의 산이 유용하다. 염기는 자연에서 무기물(예컨대, 중탄산나트륨, 수산화칼륨) 또는 유기물(예컨대, 트라이에틸아민, 피리딘)일 수 있는, 임의의 염기성 화학물질이다. 화학 반응을 가능하게 하기 위해서 촉매량 또는 화학량론적 양의 염기가 유용하다.
- [0612] 본 출원에 의해서 고려되는 치환체 및 변수의 조합은 단지 안정적인 화합물의 형성을 초래하는 것이다. 용어 "안정적인"은, 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 제조를 허용하기에 충분한 안정성을 보유하고, 본 명세서에 상술된 목적(예컨대, 대상체에 대한 치료적 또는 예방적 투여)에 유용할 충분한 시간 기간 동안 화합물의 온전성을 유지하는 화합물을 지칭한다.
- [0613] 임의의 변수(예컨대,  $R_7$ )가 화합물에 대한 임의의 구성요소 또는 화학식에서 1회를 초과하게 존재하는 경우, 각각의 경우에 이의 정의는 모든 다른 경우에서의 이의 정의와 독립적이다. 따라서, 예를 들어, 기가 1개 이상의  $R_7$  모이어티로 치환된 것으로 제시된 경우, 각각의 경우에서  $R_7$ 은  $R_7$ 의 정의로부터 독립적으로 선택된다. 또한, 이러한 조합이 지정된 원자의 정상 원자가 내의 안정적인 화합물을 초래하는 경우, 치환체 및/또는 변수의 조합이 허용 가능하다.
- [0614] 또한, 본 출원의 화합물 중 일부는 하나 이상의 이중 결합, 또는 하나 이상의 비대칭 중심을 갖는다. 이러한 화합물은 라세미체, 라세미체 혼합물, 단일 거울상이성질체, 개별 부분입체이성질체, 부분입체이성질체 혼합물 및 시스- 또는 트랜스- 또는 E- 또는 Z-이중결합 이성질체 형태로서 그리고 절대 입체화학과 관련하여, 아미노산의 경우 (R)- 또는 (S)-, 또는 (D)- 또는 (L)-로서 정의될 수 있는 다른 입체이성질체 형태로 존재할 수 있다. 본 명세서에 기재된 화합물이 올레핀 이중 결합 또는 기하 비대칭의 다른 중심을 함유하는 경우, 그리고 달리 명시되지 않는 한, 화합물은 E 기하 이성질체 및 Z 기하 이성질체 둘 다를 포함하도록 의도된다. 본 명세서에 존재하는 임의의 탄소-탄소 이중 결합의 입체구조는, 그 내용이 제시하지 않는 한, 특정 입체구조를 지정하도록 의도되지 않고; 따라서 본 명세서에 트랜스로서 전적으로 도시된 탄소-탄소 이중 결합은 시스, 트랜스 또는 임의의 비율의 둘의 혼합물일 수 있다. 이러한 화합물의 모든 이러한 이성질체 형태가 본 출원에 명확하게 포함된다.
- [0615] 광학 이성질체는 본 명세서에 기재된 절차에 의해서 이의 각각의 광학 활성 전구체로부터 또는 라세미체 혼합물을 분할함으로써 제조될 수 있다. 분할은 분할체의 존재 하에서, 크로마토그래피에 의해서 또는 반복 결정화에 의해서 또는 당업자에게 공지된 이들 기술의 일부 조합에 의해서 수행될 수 있다. 분할에 대한 추가 상세 사항에 대해서는 문헌[*Jacques, et al., Enantiomers, Racemates, and Resolutions* (John Wiley & Sons, 1981)]에서 찾을 수 있다.
- [0616] "이성질체 현상"는 동일한 분자식을 갖지만, 이들 원자의 결합 순서 또는 공간 상의 원자의 배열이 상이한 화합물을 의미한다. 공간 상의 원자의 배열이 상이한 이성질체는 "입체이성질체"로 지칭된다. 서로의 거울상이 아닌 입체이성질체는 "부분입체이성질체"로 지칭되며, 서로의 겹쳐질 수 없는 거울상인 입체이성질체는 "거울상이성질체" 또는 때로는 광학 이성질체로 지칭된다. 반대 카이랄성의 개별 거울상이성질체 형태를 동일한 양으로 함유하는 혼합물은 "라세미체 혼합물"로 지칭된다.
- [0617] 동일하지 않은 치환체에 결합된 탄소 원자는 "카이랄 중심"으로 지칭된다.
- [0618] "카이랄 이성질체"는 적어도 하나의 카이랄 중심을 갖는 화합물을 의미한다. 하나를 초과하는 카이랄 중심을 갖는 화합물은 개별 부분입체이성질체로서 또는 "부분입체이성질체 혼합물"로 지칭되는 부분입체이성질체의 혼합물로서 존재할 수 있다. 하나의 카이랄 중심이 존재하는 경우, 입체이성질체는 카이랄 중심의 절대 입체구조(R 또는 S)를 특징으로 할 수 있다. 절대 입체구조는 카이랄 중심에 부착된 치환체의 공간의 배열을 지칭한다. 고려되는 카이랄 중심에 부착된 치환체는 문헌[*Sequence Rule of Cahn, Ingold and Prelog*. (Cahn *et al.*, *Angew. Chem. Inter. Edit.* 1966, 5, 385; errata 511; Cahn *et al.*, *Angew. Chem.* 1966, 78, 413; Cahn and Ingold, *J. Chem. Soc.* 1951 (London), 612; Cahn *et al.*, *Experientia* 1956, 12, 81; Cahn, *J. Chem. Educ.*

1964, 41, 116]에 따라서 순위매겨진다.

- [0619] "기하 이성질체"는 이중 결합에 주변에서의 방해된 회전으로 인해서 존재하는 부분입체이성질체를 의미한다. 이러한 입체구조는 접두사 시스 및 트랜스, 또는 Z 및 E에 의해서 명칭이 구별되는데, 이것은 칸-인골드-프레로그 규칙(Cahn-Ingold-Prelog rule)에 따라서 분자 내의 이중 결합의 동일한 측면 또는 상이한 측면에 존재한다는 것을 나타낸다.
- [0620] 추가로, 본 출원에 논의된 구조 및 다른 화합물은 이의 모든 아트로프 이성질체(atropic isomer)를 포함한다. "아트로프 이성질체"는 두 이성질체의 원자가 공간 상에서 상이하게 배열된 입체이성질체의 유형이다. 아트로프 이성질체는 중심 결합 주변의 큰 기의 회전 장애로 유발되는 제한된 회전으로 인해서 존재한다. 이러한 아트로프 이성질체는 전형적으로 혼합물로서 존재하지만, 크로마토그래피 기술의 최근 발달의 결과로; 두 아트로프 이성질체의 혼합물을 선택된 경우로 분리하는 것이 가능하였다.
- [0621] "호변이성질체"는 평형으로 존재하는 2개 이상의 구조 이성질체 중 하나이며, 하나의 이성질체 형태에서 나머지 것으로 쉽게 전환된다. 이러한 전환은 인접하는 컨주게이션된 이중 결합의 전환에 의해서 동반되는 수소 원자의 정규적인 이동을 초래한다. 호변이성질체는 용액 중에서 호변이성질체 세트의 혼합물로서 존재한다. 고체 형태에서, 보통, 하나의 호변이성질체가 우세하다. 호변이성질체화가 가능한 용액에서, 호변이성질체의 화학적 평형이 도달될 것이다. 호변이성질체의 실제 비율은 온도, 용매 및 pH를 비롯한, 몇몇 인자에 좌우된다. 호변이성질체화에 의해서 상호 전환 가능한 호변이성질체의 개념은 호변이성질체 현상으로 지칭된다.
- [0622] 가능한 다른 유형의 호변이성질체 현상 중에서, 두 유형이 일반적으로 발견된다. 케톤-엔올 호변이성질체 현상에서, 전자 및 수소 원자의 동시 이동이 발생한다. 고리-쇄 호변이성질체 현상은, 당 쇠 분자 내의 알데하이드기(-CHO)가 동일한 분자 내의 하이드록시기(-OH) 중 하나와 반응하여, 글루코스가 나타내는 바와 같은 환식(고리-형성) 형성을 제공함으로써 발생한다. 일반적인 호변이성질체 쌍은 케톤-엔올, 아마이드-나이트릴, 락탐-락탐, 복소환식 고리(핵염기, 예컨대, 구아닌, 타이민 및 사이토신)에서의 아마이드-이미드산 호변이성질체 현상, 아민-엔아민 및 엔아민-엔아민이다. 본 출원의 화합물은 또한 다수의 호변이성질체 형태로 나타날 수 있고, 이러한 예에서, 본 출원은 본 명세서에 기재된 화합물의 모든 호변이성질체 형태를 명확하게 포함한다(예컨대, 고리 시스템의 알킬화는 다수의 부위에서 알킬화를 초래할 수 있고, 본 출원은 이러한 모든 반응 생성물을 명확하게 포함한다).
- [0623] 본 출원에서, 화합물의 구조식은 몇몇 경우에 편의를 위해서 특정 이성질체를 나타내지만, 본 출원은 모든 이성질체, 예컨대, 기하 이성질체, 비대칭 탄소에 기초한 광학 이성질체, 입체이성질체, 호변이성질체 등을 포함한다. 본 명세서에서, 화합물의 구조식은 몇몇 경우에 편의를 위해서 화합물의 특정 이성질체를 나타내지만, 본 출원은 모든 이성질체, 예컨대, 기하 이성질체, 비대칭 탄소에 기초한 광학 이성질체, 입체이성질체, 호변이성질체 등을 포함한다.
- [0624] 추가로, 본 출원의 화합물, 예를 들어, 화합물의 염은 수화 또는 비수화(무수) 형태로 또는 다른 용매 분자를 갖는 용매화물로서 존재할 수 있다. 수화물의 비제한적인 예는 일수화물, 이수화물 등을 포함한다. 용매화물의 비제한적인 예는 에탄올 용매화물, 아세톤 용매화물 등을 포함한다.
- [0625] "용매화물"은 화학량론적 양 또는 비화학량론적 양의 용매를 함유하는 용매 부가 형태를 의미한다. 일부 화합물은 결정성 고체 상태에서 고정된 물비의 용매를 포집하는 경향을 갖기 때문에, 용매화물을 형성한다. 용매가 물인 경우, 형성되는 용매화물은 수화물이고; 용매가 알코올인 경우, 형성되는 용매화물은 알코올레이트이다. 수화물은 1개 이상의 분자의 물과, 1개 분자의 물질의 조합에 의해서 형성되며, 여기서 물은 H<sub>2</sub>O로서의 이의 분자 상태를 유지한다.
- [0626] 합성된 화합물은 반응 혼합물로부터 분리되고, 칼럼 크로마토그래피, 고압 액체 크로마토그래피 또는 재결정화와 같은 방법에 의해서 추가로 정제될 수 있다. 당업자가 인지하는 바와 같이, 본 명세서의 화학식의 화합물의 추가 합성 방법은 당업자에게 자명할 것이다. 추가로, 다양한 합성 단계를 대안적인 순서 또는 순으로 수행하여 목적하는 화합물을 제공할 수 있다. 또한, 본 명세서에 열거된 용매, 온도, 반응 기간 등은 단지 예시의 목적을 위한 것이며, 당업자는 반응 조건의 변화가 본 출원의 목적하는 브리지된 마크로환식 생성물을 생성할 수 있다는 것을 인지할 것이다. 본 명세서에 기재된 화합물의 합성에 유용한 합성 화학 변화 및 보호기 방법(보호 및 탈보호)은 당업계에 공지되어 있고, 예를 들어, 문헌[R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2d. Ed., John Wiley and Sons (1991); L. Fieser and M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis,

John Wiley and Sons (1994); 및 L. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995)] 및 이들의 개정판 등에 기재된 것을 포함한다.

[0627] 본 출원의 화합물은, 선택된 생물학적 특성을 향상시키기 위해서 본 명세서에 열거된 임의의 합성 수단을 통해서 첨부된 다양한 작용기로 개질될 수 있다. 이러한 개질은 당업계에 공지되어 있고, 주어진 생물학적 시스템 (예컨대, 혈액, 림프계, 중추신경계)으로의 생물학적물질의 침투를 증가시키는 것, 경구 사용 가능성을 증가시키는 것, 주사에 의한 투여를 허용하도록 용해도를 증가시키는 것, 대사를 변경시키는 것 및 배설률을 변경시키는 것을 포함한다.

[0628] 본 출원의 화합물은 이의 화학 구조 및/또는 화학 명칭에 의해서 본 명세서에 정의된다. 화합물이 화학 구조 및 화학 명칭 둘 다에 의해서 지칭되고, 화학 구조 및 화학 명칭이 상충되는 경우, 화학 구조가 화합물의 아이덴티티를 결정한다.

[0629] 본 명세서에서 변수의 임의의 정의에서 화학기의 목록의 언급은 임의의 단일 기 또는 열거된 기의 조합물로서의 변수의 정의를 포함한다. 본 명세서에서 변수에 대한 실시형태의 언급은 임의의 단일 실시형태로서 또는 임의의 다른 실시형태와의 조합으로서 또는 이의 부분으로서의 실시형태를 포함한다.

[0630] 화합물의 합성 방법

[0631] 본 출원의 화합물은 표준 화학을 비롯한, 다양한 방법에 의해서 제조될 수 있다. 본 출원의 합성 방법은 광범위한 작용기를 용인함으로써, 다양한 치환된 출발 물질이 사용될 수 있다. 이 방법은 일반적으로 전체 공정의 마지막에 또는 그 근처에서 목적하는 최종 화합물을 제공하지만, 특정 예에서 화합물을 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 에스터, 또는 전구약물로 추가로 전환시키는 것이 바람직할 수 있다. 적합한 합성 경로는 하기 반응식에 도시되어 있다.

[0632] 본 출원의 화합물은 상업적으로 입수 가능한 출발 물질, 문헌에 공지된 화합물을 사용하거나 또는 쉽게 제조되는 중간체로부터 다양한 방식으로, 표준 합성 방법 및 당업자에게 공지되거나 본 명세서의 교시에 비추어 당업자에게 자명한 절차를 사용함으로써 제조될 수 있다. 표준 합성 방법 및 유기 분자의 제조 절차 및 작용기 전환 및 조작은 관련 과학 문헌으로부터 또는 당업계의 표준 교재로부터 획득될 수 있다. 임의의 하나 또는 몇몇 출처에 제한되지 않지만, 고전 문헌, 예컨대, 본 명세서에 참고로 포함된 문헌[Smith, M. B., March, J., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5<sup>th</sup> edition, John Wiley & Sons: New York, 2001; 및 Greene, T.W., Wuts, P.G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3<sup>rd</sup> edition, John Wiley & Sons: New York, 1999]이 유용하고, 당업계에 공지된 유기 합성 참고 교재가 인지된다. 하기 합성 방법의 설명은 본 출원의 화합물의 제조를 위한 일반적인 절차를 제한하는 것이 아닌 예시하도록 제시된다.

[0633] 본 명세서에 개시된 화합물은 하기 합성 반응식에 의해서 부분적으로 제시된 바와 같은 유기 합성 분야에 공지된 방법에 의해서 제조될 수 있다. 하기에 기재된 반응식에서, 필요에 따라서 민감성 또는 반응성 기에 대한 보호기가 일반적인 원칙 또는 화학에 따라서 사용된다고 널리 이해된다. 보호기는 표준 유기 합성 방법(T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999)에 따라서 조작된다. 이러한 기는 당업자에게 쉽게 자명한 방법을 사용한 편리한 화합물 합성 단계에서 제거된다. 반응 조건 및 이의 실행 순서뿐만 아니라 선택 방법은 본 명세서에 개시된 화합물의 제조와 연관되어야 한다.

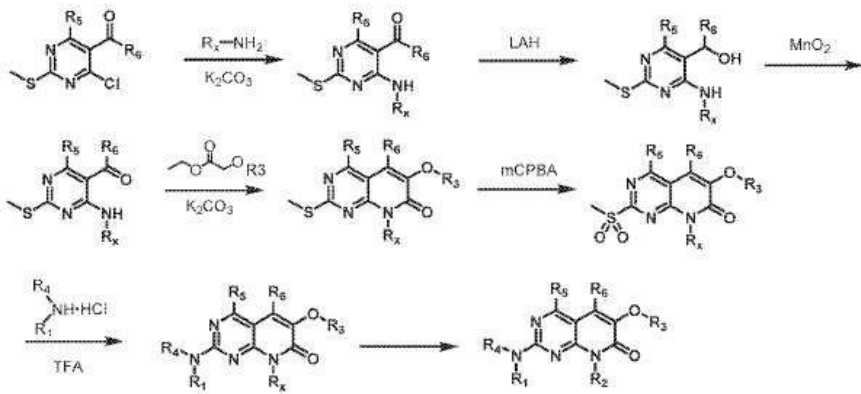
[0634] 당업자는 본 명세서에 개시된 화합물에 입체중심이 존재하는지를 인식할 것이다. 따라서, 본 출원은 (합성에서 달리 명시되지 않는 한) 모든 가능한 입체이성질체를 포함하고, 라세미체 화합물뿐만 아니라 마찬가지로 개별 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체를 포함한다. 단일 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체로서의 화합물이 바람직한 경우, 그것은 입체특이적 합성법에 의해서 또는 최종 생성물의 분할에 의해서 또는 임의의 편리한 중간체에 의해서 획득될 수 있다. 최종 생성물의 분할, 중간체 또는 출발 물질은 당업계에 공지된 임의의 적합한 방법에 영향을 받을 수 있다(예를 들어, 문헌["Stereochemistry of Organic Compounds" by E. L. Eliel, S. H. Wilen, and L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994)] 참고).

[0635] 본 출원에서 사용되는 모든 약어는 John Wiley & Sons, Inc에 의한 문헌["Protective Groups in Organic Synthesis" 또는 MERCK & Co.에 의한 MERCK INDEX 또는 기타 화학 교재 또는 알드리치사(Aldrich)와 같은 화학 약품사에 의한 화학 카탈로그에서 또는 당업계에 공지된 용법에 따라서 확인된다.

[0636] 예로서, 본 출원의 화합물은 합성 유기 화학 분야에 공지된 합성 방법 또는 당업자가 인지하는 바와 같은 그에 대한 변형과 함께 하기에 기재된 방법을 사용하여 합성될 수 있다. 바람직한 방법은 하기에 기재된 방법을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0637] 일 실시형태에 있어서, 본 출원의 화합물은 **일반 반응식 A**에 개요된 단계를 수행함으로써 합성될 수 있다. 출발 물질은 상업적으로 입수 가능하거나, 또는 보고된 문헌에서 또는 예시된 바와 같은 공지된 절차에 의해서 제조된다.

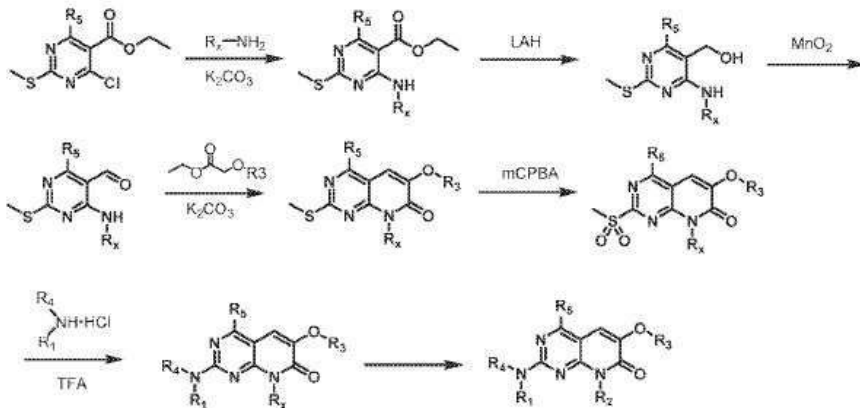
[0638] **일반 반응식 A**



[0639]

[0640] 일 실시형태에 있어서, 본 출원의 화합물은 또한 **일반 반응식 B**에 따라서 제조될 수 있다. 출발 물질은 상업적으로 입수 가능하거나, 또는 보고된 문헌에서 또는 예시된 바와 같은 공지된 절차에 의해서 제조된다.

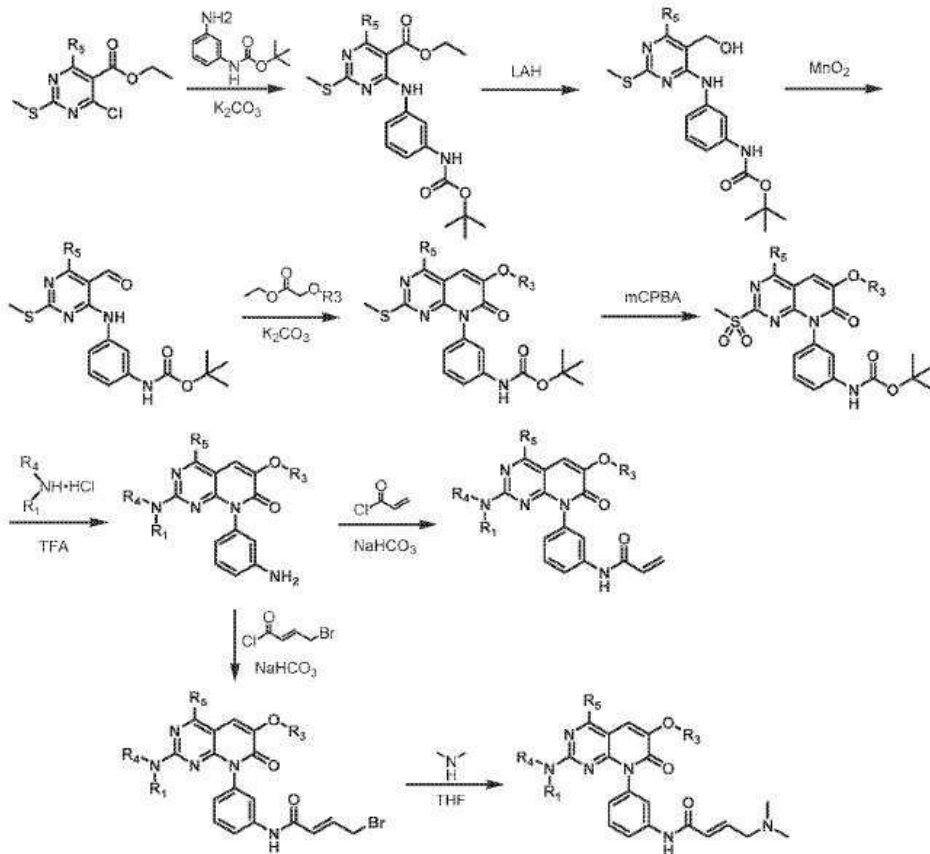
[0641] **일반 반응식 B**



[0642]

[0643] 일 실시형태에 있어서, 본 출원의 화합물은 또한 **일반 반응식 C**에 따라서 제조될 수 있다. 출발 물질은 상업적으로 입수 가능하거나, 또는 보고된 문헌에서 또는 예시된 바와 같은 공지된 절차에 의해서 제조된다.

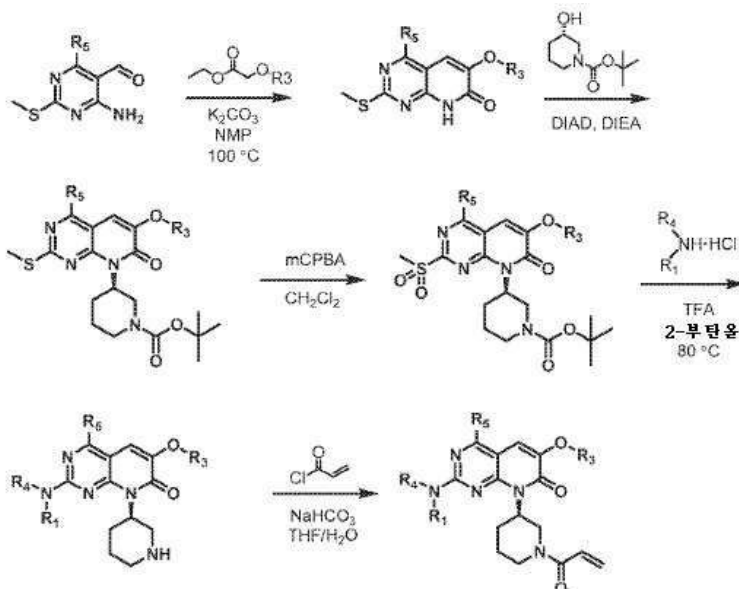
[0644] 일반 반응식 C



[0645]

[0646] 일 실시형태에 있어서, 본 출원의 화합물은 또한 일반 반응식 D에 따라서 제조될 수 있다. 출발 물질은 상업적으로 입수 가능하거나, 또는 보고된 문헌에서 또는 예시된 바와 같은 공지된 절차에 의해서 제조된다.

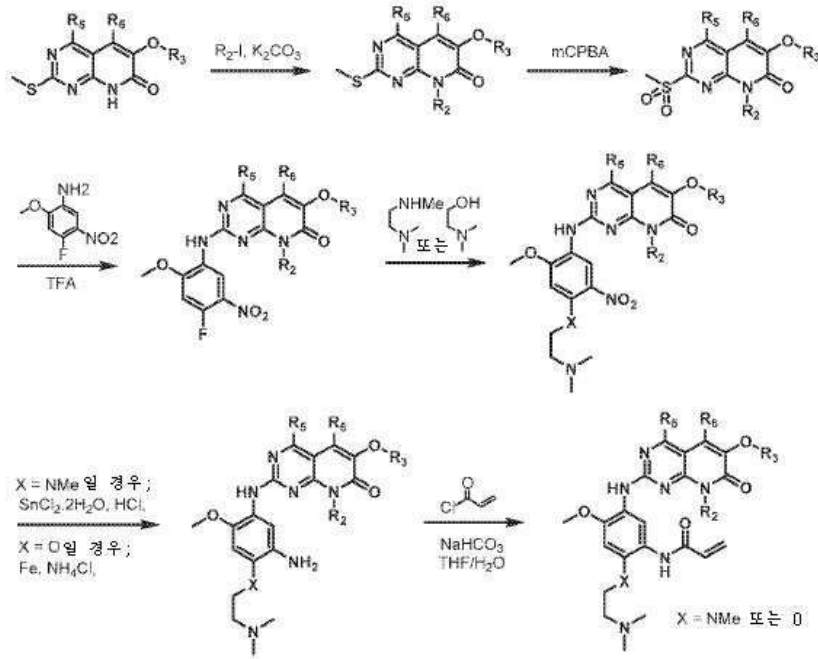
[0647] 일반 반응식 D



[0648]

[0649] 일 실시형태에 있어서, 본 출원의 화합물은 또한 일반 반응식 E에 따라서 제조될 수 있다. 출발 물질은 상업적으로 입수 가능하거나, 또는 보고된 문헌에서 또는 예시된 바와 같은 공지된 절차에 의해서 제조된다.

[0650] 일반 반응식 E



[0651]

[0652] 위에서 기재된 방법으로부터 얻어진 거울상이성질체, 부분입체이성질체 및/또는 시스/트랜스 이성질체의 혼합물이 분리 속성에 따라서 카이럴 염 수법, 정상 또는 역상 또는 카이럴 칼럼을 이용하는 크로마토그래피에 의해 그들의 단일 성분으로서 분리될 수 있다.

[0653] 위에서 나타난 화학식 및 설명에서, 각종 기, 예컨대, R<sub>1</sub> 내지 R<sub>6</sub>, m 및 n는 달리 표시된 경우를 제외하고 본 명세서에 정의된 바와 같다는 것이 이해되어야 한다. 또한, 합성 목적을 위하여, 반응식에서의 화합물은 본 명세서에 개시된 화합물의 일반적인 합성 방법을 예시하기 위하여 선택된 치환체를 가진 단지 대표적인 것이다.

[0654] 출발 물질, 시약 및 용매는 상업적 공급사로부터 구입되었고, 달리 언급되지 않는 한 추가의 정제 없이 사용되었다. 모든 반응은 Wusing Acquity UPLC® BEH C18 칼럼(2.1×50mm, 1.7µm 입자 크기): 용매 구배 = 0분에 85% A, 1.6분에 1% A; 용매 A = 수중 0.1% 폼산; 용매 B = 아세트나이트릴 중 0.1% 폼산; 유량: 0.6 ml/분을 이용하는 Waters Acquity UPLC/MS 시스템(Waters PDA eX Detector, QDa Detector, Sample manager - FL, Binary Solvent Manager)을 이용해서 모니터링되었다. 반응 생성물은 Teledyne Isco RediSep® R<sub>f</sub> 칼럼(4g, 12g, 24g, 40g 또는 80g)을 구비한 CombiFlash® Rf를 이용하는 플래시 칼럼 크로마토그래피 및 SunFire™ Prep C18 칼럼(19×100mm, 5µm 입자 크기): 용매 구배 = 0분에 80% A, 25분에 10% A; 용매 A = 수중 0.035% TFA; 용매 B = MeOH 중 0.035% TFA; 유량: 25 ml/분을 이용하는 Waters HPLC 시스템을 이용해서 정제되었다. <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼은 500 MHz Bruker Advance III 분광계 상에서 기록되었다. 화학적 이동은 <sup>1</sup>H NMR 및 <sup>13</sup>C NMR에 대해서 메탄올(δ = 3.30), 클로로폼(δ = 7.24) 또는 다이메틸 설펡사이드(δ = 2.50)에 대해서로 기록된다. 데이터는 (br = 브로드, s = 단일항, d = 이중항, t = 삼중항, q = 사중항, m = 다중항)으로서 기록된다.

[0655] 생물학적 검정법

[0656] 본 출원의 화합물은 각종 생물학적 검정법으로 이의 활성도에 대해서 시험될 수 있다. 적합한 검정법은 웨스턴 블롯 분석, MTS 검정법 및 셀 타이터 글로 발광 세포 생존능 검정법을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 비제한적인, 대표적인 검정법은 이하에 간단히 설명된다.

[0657] 증식 저해 검정

[0658] 세포 성장 저해는 MTS 검정법에 의해 또는 셀 타이터 글로 발광 세포 생존능 검정법(Luminescent Cell viability assay)(Promega®)에 의해 평가될 수 있다. 세포를 배양판에 파종하고 성장시키기 나서 각종 지속 기간 동안 대표적인 본 출원의 화합물에 노출시킨다. 이어서 세포의 생존능을 평가한다. 데이터는 미처리 세포에 대해서 정규화시키고 GraphPad Prism(GraphPad Software, Inc.)을 이용해서 그래프로 나타낸다. 성장 곡선은

비선형 회귀 모델을 이용해서 S자형 용량 곡선과 적합화시켰다.

[0659] 웨스턴 블롯 분석

[0660] 세포를 배양관에 파종하고 성장시키고, 이어서 다음날 대표적인 본 출원의 화합물로 각종 지속 기간 동안 처리한다. 세포를 PBS로 세척하고 용해시킨다. 용해물을 SDS-PAGE 겔에 의해 분리시키고, 나이트로셀룰로스막으로 옮기고, 적절한 항체, 예컨대, 포스포-EGFR(Tyr1068)(3777), 총 EGFR(2232), p-Akt(Ser473)(4060), 총 Akt(9272), p-ERK(Thr202/Tyr204)(4370), 총 ERK(9102) 및 HSP90(SC-7947)로 프로빙하였다.

[0661] 또한, 각종 유형의 세포주가 본 출원의 화합물을 시험하는데 사용될 수 있다. 비제한적인 예시적인 세포주가 이하의 표 7에 열거되어 있다.

표 7

표적	세포주명	아미노산 변화	뉴클레오타이드 변화
EGFR	Ins GY	D770delinsGY	2308_2309InsGTT
	Ins SVD	D770_N771insSVD	2301_2309DupCAGCGTGGA
	Ins ASV	V769_D770insASV	2297_2305DupTGGCCAGCG
	Ins HH	Y764_V765insHH	2290_2291InsACCATC
	Ins H	H773dupH	2316_2317InsCAC
	Ins NPG	D770_N771insNPG	2309_2310insCAACCCCGG
	DFCI 58(또는 DFCI 58-229)	H773_V774insNPH	2311_2319dupAACCCCCAC
	DFCI 127(또는 DFCI 127c)	P772_H773insPNP	2317_2318insCGAACCCCC
	DFCI 362JC	N771_P772insH	
HER2	Ins YVMA	A775_G776insYVMA	2311_2322dup
	Ins VC	G776delinsVC	2326_2327insTGT
	Ins GSP	P780_Y781insGSP	2331_2339dupGGGCTCCCC
	Ins WLW	M774delinsWLW	2320delinsTGGCTGG
	Ins CPG	G778_S779insCPG	2335_2336insGCCAGGCT

[0663] 본 출원의 방법

[0664] 본 출원의 또 다른 양상은 EGFR 및/또는 HER2, 및/또는 이의 돌연변이체의 조절(예컨대, 저해 또는 감소) 방법에 관한 것으로, 해당 방법은, 이를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본 출원의 화합물(예컨대, 화학식 I의 화합물), 또는 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 에스터를 투여하는 단계를 포함한다.

[0665] 본 출원의 또 다른 양상은, EGFR 및/또는 HER2, 및/또는 이의 돌연변이체가 역할하는 질환 또는 장애(예컨대, 암)를 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것으로, 해당 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본 출원의 화합물(예컨대, 화학식 I의 화합물), 또는 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 에스터를 투여하는 단계를 포함한다.

[0666] 몇몇 실시형태에 있어서, 질환 또는 장애는 EGFR 표적화 요법 및/또는 HER2 표적화 요법에 내성이 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, EGFR 표적화 요법 및/또는 HER2 표적화 요법은 EGFR, HER2, 및/또는 이의 돌연변이체의 저해제, 예컨대, 본 명세서에 기재된 저해제에 의한 요법이다.

[0667] 몇몇 실시형태에 있어서, 질환은 암 또는 증식성 질환이다.

[0668] 몇몇 실시형태에 있어서, 암세포는 돌연변이체 EGFR 및/또는 돌연변이체 HER2를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 암은 B 세포 기원 암이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 암은 혈통 의존적 암이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 암은, EGFR 및/또는 HER2, 및/또는 이의 돌연변이체가 암의 개시 및/또는 발달에 있어서 역할을 하는 혈통 의존적 암이다.

[0669] 몇몇 실시형태에 있어서, 대상체는 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 위하여 EGFR 또는 이의 돌연변이체 및/또는 HER2 또는 이의 돌연변이체의 조절(예컨대, 저해 또는 감소)이 필요한 것으로 식별된다.

[0670] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 출원은 본 명세서에 기재된 장애 중 어느 하나를 치료하는 방법을 제공하되, 대상체는 인간이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 출원은 본 명세서에 기재된 장애 중 어느 하나를 예방하는 방법을

제공하되, 대상체는 인간이다.

- [0671] 본 출원의 또 다른 양상은, EGFR 또는 이의 돌연변이체 및/또는 HER2 또는 이의 돌연변이체를 조절(예컨대, 저해 또는 감소)하기 위한; 질환 또는 장애, 예컨대, 키나제 매개 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하기 위한; EGFR 표적화 요법 및/또는 HER2 표적화 요법에 내성이 있는 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하기 위한; 암을 치료 또는 예방하기 위한(여기서 암세포는 돌연변이체 EGFR 및/또는 돌연변이체 HER2를 포함함); 또는 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 위하여 EGFR 또는 이의 돌연변이체 및/또는 HER2 또는 이의 돌연변이체의 조절(예컨대, 저해 또는 감소)을 필요로 하는 것으로 식별된 대상체에서의 질환 또는 장애, 예컨대, 키나제 매개 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하기 위한 본 출원의 화합물(예컨대, 화학식 I의 화합물), 또는 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 에스테르에 관한 것이다.
- [0672] 본 출원의 또 다른 양상은, EGFR 또는 이의 돌연변이체 및/또는 HER2 또는 이의 돌연변이체의 조절(예컨대, 저해 또는 감소)에서; 질환 또는 장애, 예컨대, 키나제 매개 질환 또는 장애의 치료 또는 예방에서; EGFR 표적화 요법 및/또는 HER2 표적화 요법에 내성이 있는 질환 또는 장애의 치료 또는 예방에서; 암의 치료 또는 예방에서(여기서 암세포는 돌연변이체 EGFR 및/또는 돌연변이체 HER2를 포함함); 또는 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 위하여 EGFR 또는 이의 돌연변이체 및/또는 HER2 또는 이의 돌연변이체의 조절(예컨대, 저해 또는 감소)을 필요로 하는 것으로 식별된 대상체에서의 질환 또는 장애, 예컨대, 키나제 매개 질환 또는 장애의 치료 또는 예방에서 사용하기 위한, 본 출원의 화합물(예컨대, 화학식 I의 화합물), 또는 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 에스테르에 관한 것이다.
- [0673] 본 출원의 또 다른 양상은, EGFR 또는 이의 돌연변이체 및/또는 HER2 또는 이의 돌연변이체의 조절(예컨대, 저해 또는 감소)에서; 질환 또는 장애, 예컨대, 키나제 매개 질환 또는 장애의 치료 또는 예방에서; EGFR 표적화 요법 및/또는 HER2 표적화 요법에 내성이 있는 질환 또는 장애의 치료 또는 예방에서; 암의 치료 또는 예방에서(여기서 암세포는 돌연변이체 EGFR 및/또는 돌연변이체 HER2를 포함함); 또는 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 위하여 EGFR 또는 이의 돌연변이체 및/또는 HER2 또는 이의 돌연변이체의 조절(예컨대, 저해 또는 감소)을 필요로 하는 것으로 식별된 대상체에서의 질환 또는 장애, 예컨대, 키나제 매개 질환 또는 장애의 치료 또는 예방에서의 본 출원의 화합물(예컨대, 화학식 I의 화합물), 또는 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 에스테르의 용도에 관한 것이다.
- [0674] 본 출원의 또 다른 양상은, EGFR 또는 이의 돌연변이체 및/또는 HER2 또는 이의 돌연변이체의 조절(예컨대, 저해 또는 감소)를 위한; 질환 또는 장애, 예컨대, 키나제 매개 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 위한; EGFR 표적화 요법 및/또는 HER2 표적화 요법에 대해 내성이 있는 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 위한; 암의 치료 또는 예방을 위한(여기서 암세포는 돌연변이체 EGFR 및/또는 돌연변이체 HER2를 포함함); 또는 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 위하여 EGFR 또는 이의 돌연변이체 및/또는 HER2 또는 이의 돌연변이체의 조절(예컨대, 저해 또는 감소)을 필요로 하는 것으로 식별된 대상체에서의 질환 또는 장애, 예컨대, 키나제 매개 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 위한 의약의 제조에서 사용하기 위한, 본 출원의 화합물(예컨대, 화학식 I의 화합물), 또는 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 에스테르에 관한 것이다.
- [0675] 본 출원의 또 다른 양상은, EGFR 또는 이의 돌연변이체 및/또는 HER2 또는 이의 돌연변이체의 조절(예컨대, 저해 또는 감소)을 위한; 질환 또는 장애, 예컨대, 키나제 매개 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 위한; EGFR 표적화 요법 및/또는 HER2 표적화 요법에 대해 내성이 있는 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 위한; 암의 치료 또는 예방을 위한(여기서 암세포는 돌연변이체 EGFR 및/또는 돌연변이체 HER2를 포함함); 또는 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 위하여 EGFR 또는 이의 돌연변이체 및/또는 HER2 또는 이의 돌연변이체의 조절(예컨대, 저해 또는 감소)을 필요로 하는 것으로 식별된 대상체에서의 질환 또는 장애, 예컨대, 키나제 매개 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조에서의, 본 출원의 화합물(예컨대, 화학식 I의 화합물), 또는 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 에스테르의 용도에 관한 것이다.
- [0676] 몇몇 실시형태에 있어서, EGFR은 야생형 EGFR이다. 다른 실시형태에 있어서, EGFR은 본 명세서에서 기재된 것과 같은 하나 이상의 돌연변이를 갖는다. 몇몇 실시형태에 있어서, HER2는 야생형 HER2이다. 다른 실시형태에 있어서, HER2는 본 명세서에서 기재된 것과 같은 하나 이상의 돌연변이를 갖는다.
- [0677] 본 발명의 일 양상은, 과도한 또는 비정상 세포 증식을 특징으로 하는 질환, 장애 및 병태의 치료에 유용한 화합물을 제공한다. 이러한 질환은 증식성 또는 과증식성 질환을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 증식성 질환 및 과증식성 질환의 예는 제한 없이, 암을 포함한다. 용어 "암"은 하기 암을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다: 유방암; 난소암; 자궁경부암; 전립선암; 고환암; 비뇨생식관암; 식도암; 후두암; 교모세포종; 신경모세포

종; 위암; 피부암; 각질가시세포종; 폐암, 표피 암종, 거대 세포 암종, 소세포 암종, 폐 선암종; 골암; 결장암; 결장직장암; 선종; 췌장, 선암; 갑상선, 소포 암종, 미분화 암종, 유두상 암종; 정상피종; 흑색종; 육종; 방광 암종; 간 암종 및 담즙관(biliary passage)암; 신장 암종; 골수 장애; 림프 장애; 호지킨, 모발 세포암; 협강 및 인두(구강)암, 구순암, 설암, 구강암, 인두암; 소장암; 결장직장암, 대장암, 직장암, 뇌암 및 중추신경계암; 만성 골수성 백혈병(CML) 및 백혈병. 용어 "암"은 하기 암을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다: 골수종, 림프 종, 또는 위암, 신암 및 두경부암, 구강인두암, 비소세포 폐암(NSCLC), 자궁내막암, 간암종, 비호지킨 림프종 및 폐암으로부터 선택된 암.

[0678] 용어 "암"은 악성 신생 세포의 증식에 의해서 유발되는 임의의 암, 예컨대, 종양, 신생물, 암종, 육종, 백혈병, 림프종 등을 지칭한다. 예를 들어, 암은 중피종, 백혈병 및 림프종, 예컨대, 피부 T-세포 림프종(CTCL), 비피부 주변 T-세포 림프종, 인간 T-세포 림프영양성 바이러스(human T-cell lymphotropic virus: HTLV)와 연관된 림프종, 예컨대, 성인 T-세포 백혈병/림프종(ATLL), B-세포 림프종, 급성 비림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 림프종 및 다발성 골수종, 비호지킨 림프종, 급성 림프성 백혈병(ALL), 만성 림프성 백혈병(CLL), 호지킨 림프종, 버킷 림프종, 성인 T-세포 백혈병 림프종, 급성-골수성 백혈병(AML), 만성 골수성 백혈병(CML) 또는 간세포 암종을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 추가 예는 골수이형성 증후군(myelodysplastic syndrome), 소아기 고형 종양, 예컨대, 뇌종양, 신경모세포종, 망막세포종, 빌름스 종양(Wilms' tumor), 골 종양 및 연조직 육종, 성인의 일반적인 고형 종양, 예컨대, 두경부암(예컨대, 구강, 후두, 비인두 및 식도), 비뇨생식기암(예컨대, 전립선, 방광, 신장, 자궁, 난소, 고환), 폐암(예컨대, 소세포 및 비소세포), 유방암, 췌장암, 흑색종 및 기타 피부암, 위암, 뇌종양, 골린 증후군(Gorlin's syndrome)과 관련된 종양(예컨대, 수모세포종, 수막종 등) 및 간암을 포함한다. 본 화합물에 의해서 치료될 수 있는 암의 추가의 예시적인 형태는 골격근 및 민무늬근의 암, 위암, 소장의 암, 직장 암종, 침샘의 암, 자궁내막암, 부신암, 항문암, 직장암, 부갑상선암 및 뇌하수체암을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0679] 본 명세서에 기재된 화합물이 예방, 치료 또는 연구에서 유용할 수 있는 추가의 암은, 예를 들어, 결장 암종, 가족성 선종 폴립성 암종(familial adenomatous polyposis carcinoma) 및 유전성 비용종증 결장직장암, 또는 흑색종이다. 추가로, 암은 순측 암종(labial carcinoma), 후두 암종, 하인두 암종, 설 암종, 침샘 암종, 위 암종, 선암종, 갑상선암(수질 유두상 갑상선 암종(medullary and papillary thyroid carcinoma), 신 암종, 신장 실질 암종, 자궁경부 암종, 자궁 체부 암종, 자궁 내막 암종, 장막 암종, 고환 암종, 비뇨기 암종, 흑색종, 뇌종양, 예컨대, 교모세포종, 성상세포종, 수막종, 수모세포종 및 말초 신경외배엽 종양(peripheral neuroectodermal tumor), 담낭 암종, 기관지 암종, 다발성 골수종, 기저세포종, 테라토마, 망막모세포종, 맥락막 흑색종(choroidea melanoma), 정상피종, 황문근육종, 두개인두종, 골육종, 연골육종, 근육종, 지방육종, 섬유육종, 유방암 및 형질세포종을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 본 출원의 일 양상에 있어서, 본 출원은 제한 없이 본 명세서에 개시된 각종 유형이 암을 비롯한 암의 치료용의 의약의 제조에서의 1종 이상의 본 출원의 화합물의 용도를 제공한다.

[0680] 본 출원은 또한 세포 증식성 장애, 예컨대, 과형성증, 이형성증 및 전암 병변의 치료 또는 예방을 포괄한다. 이형성증은 병리학자에 의한 생검에서 식별 가능한 전암성 병변의 초기 형태이다. 본 발명의 화합물은 상기 과형성증, 이형성증 또는 전암 병변이 암으로 되거나 또는 계속해서 확대되는 것을 방지할 목적으로 투여될 수 있다. 전암 병변의 예는 피부, 식도 조직, 유방 및 자궁경부 상피내 조직에서 일어날 수 있다.

[0681] 약제학적 조성물

[0682] 다른 양상에 있어서, 본 출원은 본 명세서에 개시된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 에스터, 염, 또는 전구약물을 약제학적으로 허용 가능한 담체와 함께 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0683] 본 출원의 화합물은, 약제학적 조성물로서, 예컨대, 정제 또는 캡슐의 형태로, 임의의 통상의 경로, 특히 장내로, 예컨대, 경구로, 또는 예컨대, 주사 가능한 용액 또는 현탁액의 형태로 비경구적으로, 예컨대, 로션, 젤, 연고 또는 크림의 형태로 국소로, 또는 비강 또는 좌제 형태로 투여될 수 있다. 약제학적 조성물은 본 출원의 화합물을 유리 형태로 또는 회합하여 약제학적으로 허용 가능한 염 형태로 포함한다. 예를 들어, 경구 조성물은, 활성 성분을, a) 희석제, 예컨대, 락토스, 텍스트로스, 슈크로스, 만니톨, 솔비톨, 셀룰로스 및/또는 글리신; b) 윤활제, 예컨대, 실리카, 톨컴, 스테아르산, 이의 마그네슘 또는 칼슘염 및/또는 폴리에틸렌글리콜; 정제용으로서 또한 c) 결합제, 예컨대, 마그네슘 알루미늄 규산염, 전분 페이스트, 젤라틴, 트래커켄트, 메틸셀룰로스, 나트륨 카복시메틸셀룰로스 및/또는 폴리비닐피롤리돈; 필요한 경우 d) 붕해제, 예컨대, 전분, 한천, 알긴산 나트륨염, 또는 발포성 혼합물; 및/또는 e) 흡착제, 착색제, 향료 및 감미제와 함께 포함하는 정제 또는

젤라틴 캡슐일 수 있다. 주사 가능한 조성물은 수성 등장성 용액 또는 현탁액일 수 있고, 좌제는 지방 에멀션 또는 현탁액으로부터 제조될 수 있다. 조성물은 멸균되어 있을 수 있고/있거나 애주번트, 예컨대, 보존제, 안정제, 습윤제 또는 유효제, 용액 촉진제, 삼투압을 조절하기 위한 염 및/또는 완충제를 함유할 수 있다. 부가적으로, 이들은 또한 다른 치료적으로 가치 있는 물질을 함유할 수 있다. 경피 적용을 위한 적합한 제형은 유효량의 본 출원의 화합물을 담체와 함께 포함한다. 담체는 숙주의 피부를 통한 통과를 돕기 위하여 흡수성 약리학적으로 허용 가능한 용매를 포함할 수 있다. 예를 들어, 경피 디바이스는 배킹 부재(backing member), 화합물을 선택적으로 담체와 함께 수용하는 저장소, 선택적으로 연장된 시간 기간에 걸쳐서 제어된 미리 결정된 속도로 숙주의 피부에 화합물을 전달하는 속도 제어 장벽, 및 피부에 디바이스를 고정시키는 수단을 포함하는 봉대 형태이다. 매트릭스 경피 제형이 또한 사용될 수 있다. 예컨대, 피부 및 눈에 국소 도포를 위한 적합한 제형은, 바람직하게는 당업계에 잘 알려진 수성 용액, 연고, 크림 또는 겔이다. 이러한 것은 가용화제, 안정제, 긴장성 향상제, 완충제 및 보존제를 함유할 수 있다.

[0684] 본 출원의 약제학적 조성물은 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체와 함께 제형화된 치료적 유효량의 본 출원의 화합물을 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "약제학적으로 허용 가능한 담체"는 비독성, 비활성 고체, 반고체 또는 액체 충전제, 희석제, 캡슐화 재료 또는 임의의 유형의 제형 보조제를 의미한다. 본 출원의 약제학적 조성물은 인간 및 기타 동물에게 경구로, 직장으로, 비경구로, 낭내로, 질내로, 복강내로, 국소로(분말, 연고 또는 점적제에 의해서와 같이), 협측으로, 또는 구강 또는 비강 스프레이로서 투여될 수 있다.

[0685] 경구 투여용의 액체 투여 형태는 약제학적으로 허용 가능한 에멀션, 마이크로에멀션, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭시르를 포함한다. 액체 투여 형태는, 활성 화합물 이외에, 당업계에서 통상 이용되는 비활성 희석제, 예를 들어, 물 또는 기타 용매, 가용화제 및 유효제, 예컨대, 에틸 알코올, 아이소프로필 알코올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 다이메틸폼아마이드, 오일(특히, 면실유, 팜종유, 옥수수유, 배아유, 올리브유, 피마자유 및 참깨유), 글리세롤, 테트라하이드로푸르푸릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 및 솔비탄의 지방산 에스터, 및 이들의 혼합물을 함유할 수 있다. 경구 조성물은, 비활성 희석제 이외에, 또한 습윤제, 유효제 및 현탁제, 감미제, 착향료 및 방향제와 같은 애주번트를 포함할 수 있다.

[0686] 주사 가능 제제, 예를 들어, 멸균 주사 가능 수성 또는 유지성 현탁액이 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 이용해서 공지된 기술에 따라서 제형화될 수 있다. 멸균 주사 가능 제제는 또한 비독성의 비경구적으로 허용 가능한 희석제 또는 용매에, 예를 들어, 1,3-부탄다이올 중의 용액으로서, 멸균 주사 용액, 현탁액 또는 에멀션일 수도 있다. 이용될 수 있는 허용 가능한 비히클 및 용매 중에는, 물, 링거액, 미국약전(U.S.P.) 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균성 고정유가 용매 또는 현탁 매체로서 통상 사용된다. 이 목적을 위하여, 합성 모노- 또는 다이글리세라이드를 포함하는 임의의 완하성 지방유(bland fixed oil)가 사용될 수 있다. 또한 올레산과 같은 지방산이 주사제의 제조에 사용된다.

[0687] 약물의 효과를 연장시키기 위하여, 피하 또는 근육내 주사로부터 약물의 흡수를 늦추는 것이 종종 바람직하다. 이것은 불량한 수 용해도를 가진 결정질 또는 비정질 재료의 액체 현탁액의 사용에 의해 달성될 수 있다. 이어서 약물의 흡수율은 이의 용해속도에 따라 좌우되는데, 이러한 용해 속도는 결정 크기 및 결정질 형태에 따라 좌우도리 수도 있다. 대안적으로, 비경구적으로 투여된 약물 형태의 지연된 흡수는 오일 비히클에 약물을 용해 또는 현탁시킴으로써 달성된다.

[0688] 직장 또는 질 투여를 위한 조성물은, 바람직하게는, 본 출원의 화합물을 적합한 비자극성 부형제 또는 담체, 예컨대, 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 주위 온도에서 고체이지만 체온에서 액체이고 따라서 직장 또는 질강에서 용해되어 활성 화합물을 방출하는 좌제 왁스를 혼합함으로써 제조될 수 있는 좌제이다.

[0689] 유사한 형태의 고형 조성물이 또한 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등분만 아니라 락토스 또는 유당과 같은 부형제를 사용해서 연질 및 경질 충전 젤라틴 캡슐에서 충전제로서 사용될 수도 있다.

[0690] 활성 화합물은 또한 위에서 언급된 바와 같은 1종 이상의 부형제로 마이크로-캡슐화된 형태일 수 있다. 정제, 당의정, 캡슐, 환제 및 과립의 고형 투여 형태는 장용 코팅, 방출 제어 코팅 및 기타 약제학적 조제 분야에서 잘 공지된 기타 코팅과 같은 코팅 및 셀로 제조될 수 있다. 이러한 고형 투여 형태에서, 활성 화합물은 적어도 1종의 비활성 희석제, 예컨대, 수크로스, 락토스 또는 전분과 혼합될 수 있다. 또한 이러한 투여 형태는, 통상의 시행에서와 같이, 비활성 희석제 이외에 추가의 물질, 예컨대, 정제 윤활제 및 기타 정제 조제, 예컨대, 스테아르산마그네슘 및 미세결정질 셀룰로스를 포함할 수 있다. 캡슐, 정제 및 환제의 경우에, 투여 형태는 또한

완충제를 포함할 수도 있다.

- [0691] 본 출원의 화합물의 국소 또는 경피 투여를 위한 투여 형태는 연고, 페이스트, 크림, 로션, 겔, 분말, 용액, 스프레이, 흡입제 또는 패치를 포함한다. 활성 성분은, 필요한 경우, 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 임의의 필요로 되는 보존제 또는 완충제와 함께 멸균 조건 하에 혼합된다. 안과용 제형, 점이제, 눈 연고, 분말 및 용액이 또한 본 발명의 범위 내인 것으로 상정된다.
- [0692] 연고, 페이스트, 크림 및 겔은, 본 출원의 활성 화합물에 부가해서, 부형제, 예컨대, 동물성 및 식물성 지방, 오일, 왁스, 파라핀, 전분, 트래거캔트, 셀룰로스 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 규산, 텔크 및 산화아연, 또는 이들의 혼합물을 함유할 수 있다.
- [0693] 분말 및 스프레이는, 본 출원의 화합물에 부가해서, 본 출원의 화합물, 부형제, 예컨대, 락토스, 텔크, 규산, 수산화알루미늄, 규산칼슘 및 폴리아마이드 분말, 또는 이들 물질의 혼합물을 함유할 수 있다. 스프레이는 부가적으로 클로로플루오로탄화수소와 같은 통상의 추진제를 함유할 수 있다.
- [0694] 경피 패치는 신체에 화합물의 제어된 전달을 제공하는 부가된 이점을 갖는다. 이러한 투여 형태는 적절한 매체에 화합물을 용해 또는 분배시킴으로써 제조될 수 있다. 흡수 향상제는 또한 피부를 통한 화합물의 플럭스를 증가시키는데 사용될 수 있다. 속도는 속도제어막을 제공함으로써 또는 중합체 매트릭스 또는 겔에 화합물을 분산시킴으로써 제어될 수 있다.
- [0695] 본 출원의 치료 방법에 따르면, 목적하는 결과를 달성하기 위하여 이러한 양으로 이러한 시간 동안 치료적 유효량의 본 출원의 화합물을 대상체에게 투여함으로써 대상체, 예컨대, 인간 또는 다른 동물에서 장애가 치료 또는 예방된다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "치료적 유효량"의 본 출원의 화합물은, 대상체에서 장애의 증상을 감소시키기 위한 충분한 양의 화합물을 의미한다. 의학 분야에서 잘 이해되는 바와 같이, 치료적 유효량의 본 출원의 화합물은 임의의 의료적 치료에 적용 가능한 합리적인 이익/유해비로 있을 수 있다.
- [0696] 일반적으로, 본 출원의 화합물은 당업계에 공지된 통상의 허용 가능한 모드 중 어느 것인가를 통해서, 단독으로 또는 1종 이상의 치료제와 병용하여 치료적 유효량으로 투여될 것이다. 치료적 유효량은 질환의 중증도, 대상체의 연령 및 상대적 건강, 이용된 화합물의 역가 및 기타 인자에 따라서 광범위하게 변할 수 있다. 치료적 양 또는 용량은 또한 투여 경로뿐만 아니라 다른 제제와의 공동-사용의 가능성에 따라서 변할 것이다.
- [0697] 대상체의 병태의 개선 시, 본 출원의 화합물, 조성물 또는 병용물의 유지 용량이 필요 시 투여될 수도 있다. 이어서, 투여 용량 또는 빈도, 또는 둘 다는, 증상의 함수로서, 증상이 목적하는 수준으로 완화된 경우 개선된 병태가 유지되는 수준으로 저감될 수 있고, 치료는 중지되어야 한다. 그러나, 대상체는 질환 증상의 임의의 재발 시 장기간 기준으로 간헐적 치료를 필요로 할 수 있다.
- [0698] 그러나, 본 출원의 화합물 및 조성물의 총 일일 용량은 건전한 의학적 판단의 범위 내에서 담당 의사에 의해 결정될 것임이 이해될 것이다. 임의의 특정 환자에 대한 특정 저해 용량은 치료 중인 장애 및 장애의 중증도; 치료 중인 장애 및 장애의 중증도; 이용된 특정 화합물의 활성도; 이용된 특정 조성물; 환자의 연령, 체중, 일반적 건강, 성별 및 식이; 이용된 특정 화합물의 투여 시간, 투여 경로 및 배설물; 치료 지속 기간; 이용된 특정 화합물과 조합하여 또는 동시에 사용되는 약물; 및 의학 분야에서 잘 알려진 기타 인자를 비롯한 각종 인자에 따라 좌우될 것이다.
- [0699] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "약제학적 병용물"은 1종 초과 활성 성분의 혼합 또는 조합으로부터 기인하는 생성물을 의미하며 활성 성분의 고정된 조합물 및 비고정 조합물 둘 다를 포함한다. 용어 "고정된 조합물"은 활성 성분, 예컨대, 본 출원의 화합물과 공동제제가 둘 다 단일체 또는 용량의 형태로 동시에 환자에게 투여되는 것을 의미한다. 용어 "비고정 조합물"은 활성 성분, 예컨대, 본 출원의 화합물과 공동제제가 둘 다 개별의 독립체로서 특정한 시간 제한 없이 동시에, 함께 또는 순차적으로 환자에게 투여되는 것을 의미하며, 이러한 투여는 환자의 신체 내에서 두 화합물의 치료적 유효 수준을 제공한다. 후자는 또한 칵테일 요법, 예컨대, 3가지 이상의 활성 성분의 투여에도 적용된다.
- [0700] 약제학적으로 허용 가능한 담체로서 역할할 수 있는 재료의 몇몇 예는 이온교환제, 알루미늄, 스테아르산알루미늄, 레시틴 및 혈청 단백질, 예컨대, 인간 혈청 알부민, 완충제 물질, 예컨대, 인산염, 글리신, 솔브산, 또는 솔브산칼륨, 포화 식물성 지방산의 부분 글리세라이드 혼합물, 물, 염 또는 전해질, 예컨대, 프로타민 설페이트, 인산수소이나트륨, 인산수소칼륨, 염화수소, 아연염, 콜로이드성 실리카, 삼규산마그네슘, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌폴리옥시프로필렌-블록 중합체, 양모지, 당, 예컨대, 락토스, 글루코스 및 수크로스; 전분, 예컨대, 옥수수 전분 및 감자 전분; 셀룰로스 및 이의 유도체, 예컨대, 나트륨 카복

시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트; 분말화된 트래거캔트; 맥아; 젤라틴; 톨크; 부형제, 예컨대, 코코아 버터 및 좌제 왁스, 오일, 예컨대, 땅콩유, 면실유; 홍화유; 참깨유; 올리브유; 옥수수유; 및 대두유; 글리콜; 예컨대 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜; 에스터, 예컨대 에틸 올레이트 및 에틸 라우레이트, 한천; 완충제, 예컨대, 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄; 알긴산; 발열원-무함유수, 등장성 식염수; 링거액; 에틸 알코올, 및 인산염 완충제 용액뿐만 아니라, 비독성의 상용성 윤활제, 예컨대, 라우릴황 산나트륨 및 스테아르산나트륨뿐만 아니라, 착색제, 이형제, 코팅제, 감미제, 착향제 및 향료제, 보존제 및 산화방지제를 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니며, 이들은 또한 제형 제조자의 판단에 따라서 조성물에 존재할 수 있다. 단백질 키나제 저해제 또는 이의 약제학적 염은 동물 또는 인간에게 투여하기 위한 약제학적 조성물로 제형화될 수 있다. 단백질 키나제-매개 병태를 치료 또는 예방하는데 효과적인 소정량의 단백질 저해제 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 이들 약제학적 조성물은 본 출원의 다른 실시형태이다.

[0701] 다른 양상에 있어서, 본 출원은 본 명세서에 개시된 1종 이상의 화합물로부터 선택된 키나제 활성도를 저해할 수 있는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체, 또는 호변이성질체, 및 암의 치료에 사용하기 위한 설명서를 포함하는 키트를 제공한다.

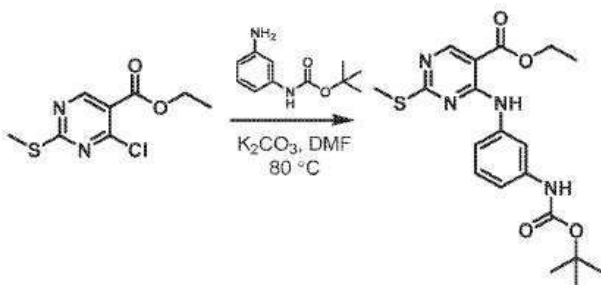
[0702] 다른 양상에 있어서, 본 출원은 본 명세서에 개시된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체, 또는 호변이성질체로부터 선택된 EGFR 및/또는 HER2 활성도를 저해할 수 있는 화합물을 포함하는 키트를 제공한다.

[0703] 본 출원은 하기 실시예 및 합성 반응식에 의해 더욱 예시되는데, 이들은 본 발명을 본 명세서에 기재된 특정 절차로 범위 또는 정신에 있어서 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다. 실시예는 소정의 실시형태를 예시하기 위하여 제공되며 이로써 본 출원의 범위로 제한하는 것을 의미하지 않는 것임이 이해되어야 한다. 또한 첨부된 청구항의 범위 및/또는 본 출원의 정신으로부터 벗어나는 일 없이 당업자에게 그 자체로 시사될 수 있는 각종 기타 실시형태, 이의 변형 및 등가물에 의지할 수도 있음이 또한 이해되어야 한다.

[0704] 실시예

[0705] 실시예 1. 화합물 1의 합성.

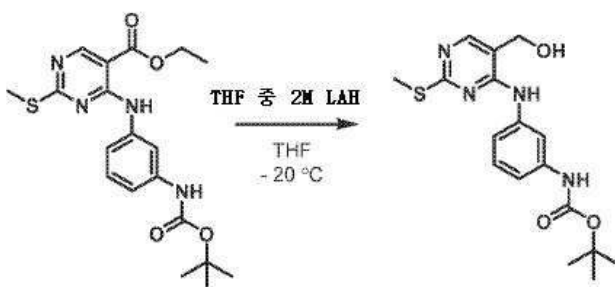
[0706] 단계 1: 에틸 4-((3-((tert-부톡시카보닐)아미노)페닐)아미노)-2-(메틸티오)피리미딘-5-카복실레이트의 합성



[0707]

[0708] *N,N*-다이메틸폼아마이드(100ml) 중 에틸 4-클로로-2-(메틸티오)피리미딘-5-카복실레이트(9.30g, 40.0 mmol) 및 tert-부틸 (3-아미노페닐)카바메이트(10.0g, 48.0 mmol)의 용액에 탄산칼륨(11.0g, 80.0 mmol)을 첨가하였다. 80 °C에서 2시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고, 이 혼합물에 냉수를 첨가하였다. 석출물을 여과시키고 질소 가스 취입에 의해 건조시켜, 에틸 4-((3-((tert-부톡시카보닐)아미노)페닐)아미노)-2-(메틸티오)피리미딘-5-카복실레이트(15.4g, 95 %)을 황색 고체로서 제공하였다.

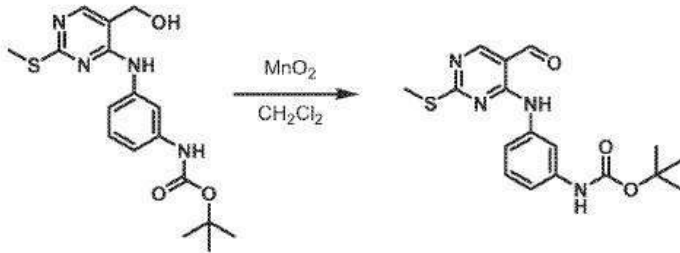
[0709] 단계 2: tert-부틸 (3-((5-(하이드록시메틸)-2-(메틸티오)피리미딘-4-일)아미노)페닐)카바메이트의 합성



[0710]

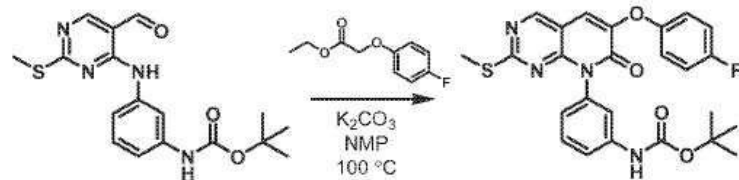
[0711] 건조 THF(60ml) 중 에틸 4-((3-((tert-부톡시카보닐)아미노)페닐)아미노)-2-(메틸티오)피리미딘-5-카복실레이트 (7.0g, 17.31 mmol)의 용액에 THF 중 2M 수산화알루미늄리튬 용액(21.6ml, 43.3 mmol)을 -78℃에서 적가하였다. 이 반응 혼합물을 최대 -20℃까지 서서히 가온시키고, 4시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 로셀 (Rochelle) 용액을 첨가함으로써 반응 중지시키고 1시간 동안 교반하였다. 백색 석출물을 여과시키고, 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 EtOAc에 재용해시키고, 포화 NaHCO<sub>3</sub>, 물 및 염수로 세척하였다. 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(EtOAc:헥산 = 2:8 내지 8:2)에 의해 정제시켜 tert-부틸 (3-((5-(하이드록시메틸)-2-(메틸티오)피리미딘-4-일)아미노)페닐)카바메이트 (4.10g, 65%)를 점착성 오일로서 제공하였다.

[0712] 단계 3: tert-부틸 (3-((5-폼일-2-(메틸티오)피리미딘-4-일)아미노)페닐)카바메이트의 합성



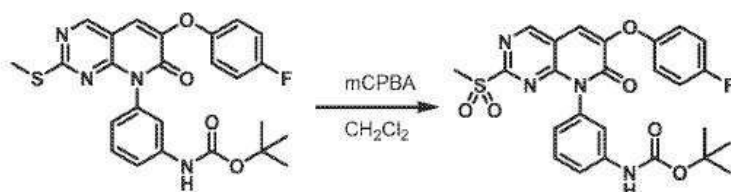
[0713] 건조 DCM(20ml) 중 tert-부틸 (3-((5-(하이드록시메틸)-2-(메틸티오)피리미딘-4-일)아미노)페닐)카바메이트(980 mg, 2.70 mmol)의 용액에 활성화 MnO<sub>2</sub>(1.20g, 13.5 mmol)를 첨가하였다. 35℃에서 4시간 동안 교반 후, 현탁액을 셀라이트의 패드를 통해서 여과시켰다. 여과액을 물로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 tert-부틸 (3-((5-폼일-2-(메틸티오)피리미딘-4-일)아미노)페닐)카바메이트(820mg, 84 %)을 황색 고체로서 제공하였다.

[0715] 단계 4: tert-부틸 (3-(6-(4-플루오로페녹시)-2-(메틸티오)-7-옥소피리도[2,3-d]피리미딘-8(7H)-일)페닐)카바메이트의 합성



[0716] tert-부틸 (3-((5-폼일-2-(메틸티오)피리미딘-4-일)아미노)페닐)카바메이트(260mg, 0.721 mmol), 에틸 2-(4-플루오로페녹시)아세테이트(214mg, 1.08 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(300mg, 2.16 mmol)의 혼합물을 건조 N-메틸-2-피롤리돈(5ml)에 용해시켰다. 120℃에서 6시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 과잉의 물에 부었다. 얻어진 석출물을 여과시키고, 물로 세척하였다. 얻어진 고형물을 질소 가스를 취급함으로써 건조시켜 tert-부틸 (3-(6-(4-플루오로페녹시)-2-(메틸티오)-7-옥소피리도[2,3-d]피리미딘-8(7H)-일)페닐)카바메이트(285mg, 80%)를 갈색 고체로서 얻었다.

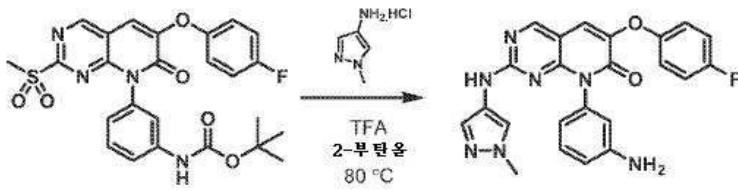
[0718] 단계 5: tert-부틸 (3-(6-(4-플루오로페녹시)-2-(메틸설포닐)-7-옥소피리도[2,3-d]피리미딘-8(7H)-일)페닐)카바메이트의 합성



[0719] 건조 DCM(4ml) 중 tert-부틸 (3-(6-(4-플루오로페녹시)-2-(메틸티오)-7-옥소피리도[2,3-d]피리미딘-8(7H)-일)페닐)카바메이트(200mg, 0.404 mmol)의 용액에 3-클로로퍼벤조산(300mg, 1.46 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 이 혼합물을 0℃에서 15분 동안 교반하고, 이어서 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그 후, 이 반응 혼합물을 DCM으

로 회석시키고, 포화 티오황산나트륨을 이용해서 반응 중지시켰다. 유기 층을 포화 NaHCO<sub>3</sub>로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 조질의 화합물은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용되었다.

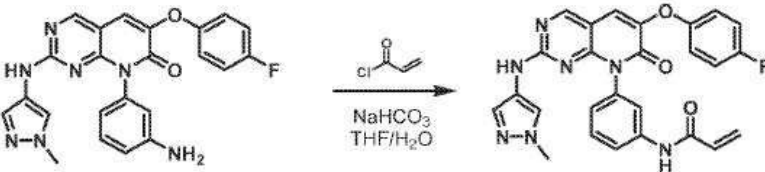
[0721] 단계 6: 8-(3-아미노페닐)-6-(4-플루오로페녹시)-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 합성



[0722]

[0723] 2-부탄올(4ml) 중 tert-부틸 (3-(6-(4-플루오로페녹시)-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-8(7H)-일)페닐)카바메이트의 용액에 1-메틸-1H-피라졸-4-아민 염산염(79.5mg, 0.600 mmol) 및 트라이플루오로아세트산(1.5ml)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 80°C에서 8시간 동안 교반하고, 이어서 실온까지 냉각시켰다. 이 반응 혼합물을 EtOAc로 회석시키고, 포화 NaHCO<sub>3</sub> 및 염수로 세척하였다. 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조질의 생성물은 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용되었다.

[0724] 단계 7: N-(3-(6-(4-플루오로페녹시)-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7-옥소피리도[2,3-d]피리미딘-8(7H)-일)페닐)아크릴아마이드의 합성

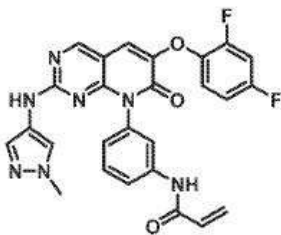


[0725]

[0726] THF/포화 NaHCO<sub>3</sub> 혼합물(1:1, 2ml) 중 8-(3-아미노페닐)-6-(4-플루오로페녹시)-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 용액에 염화아크릴로일(32.0μl, 0.400 mmol)을 적가하였다. 30분 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 DCM으로 회석시키고, 물 및 염수로 세척하였다. 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 분취 HPLC에 의해 정제시켜 N-(3-(6-(4-플루오로페녹시)-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7-옥소피리도[2,3-d]피리미딘-8(7H)-일)페닐)아크릴아마이드(화합물 1; 48.0mg, 48%, 3개 단계를 황색 고체로서 제공하였다.

[0727] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.43 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 2H), 7.25 - 7.10 (m, 6H), 6.79 (s, 1H), 6.44 (dd, J = 16.9, 10.2 Hz, 1H), 6.26 (dd, J = 16.9, 2.0 Hz, 1H), 5.77 (dd, J = 10.7, 1.8 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H); LC/MS (ESI) m/z 498.50 [M+H]<sup>+</sup>.

[0728] 실시예 2. 화합물 2의 합성.



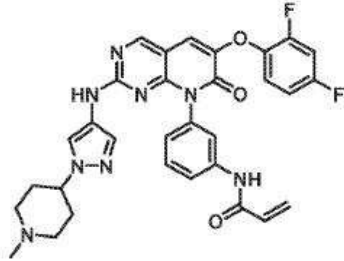
[0729]

[0730] 화합물 2는 실시예 1에 기재된 절차에 따라서 합성하였다.

[0731] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.43 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.77

(s, 1H), 7.65 -7.58 (m, 2H), 7.47 (ddd,  $J = 11.3, 8.7, 2.9$ , 1H), 7.36 (td,  $J = 9.3, 5.5$ , 1H), 7.17 - 7.06 (m, 3H), 6.79 (s, 1H), 6.44 (dd,  $J = 17.1, 10.1$  Hz, 1H), 6.26 (dd,  $J = 17.1, 1.8$  Hz, 1H), 5.77 (dd,  $J = 10.7, 1.8$  Hz, 1H), 3.52 (s, 3H); LC/MS (ESI)  $m/z$  516.52 [M+H]<sup>+</sup>.

[0732] 실시예 3. 화합물 3의 합성.

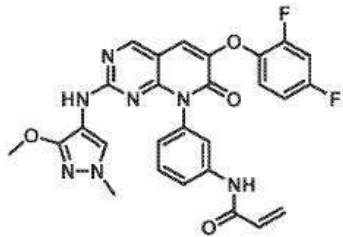


[0733]

[0734] 화합물 3은 실시예 1에 기재된 절차에 따라서 합성하였다.

[0735] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.43 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.92 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.66 -7.57 (m, 2H), 7.51 - 7.43 (m, 1H), 7.35 (td,  $J = 9.3, 5.5$ , 1H), 7.19 (s, 1H), 7.15 - 7.05 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.44 (dd,  $J = 17.1, 10.1$  Hz, 1H), 6.26 (dd,  $J = 17.1, 1.9$  Hz, 1H), 5.77 (dd,  $J = 10.7, 1.8$  Hz, 1H), 3.64 - 3.55 (m, 1H), 2.98 - 2.77 (m, 2H), 2.26 (br s, 3H), 2.17 - 1.99 (m, 2H), 1.83 -1.71 (m, 2H), 1.68 - 1.55 (m, 2H); LC/MS (ESI)  $m/z$  599.65 [M+H]<sup>+</sup>.

[0736] 실시예 4. 화합물 4의 합성.

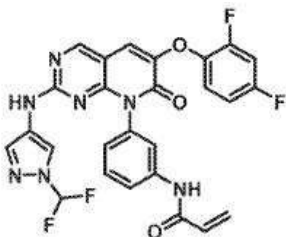


[0737]

[0738] 화합물 4는 실시예 1에 기재된 절차에 따라서 합성하였다.

[0739] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.42 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.86 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.72 (br s, 1H), 7.64 -7.58 (m, 2H), 7.50 - 7.43 (m, 1H), 7.36 (td,  $J = 9.2, 5.5$  Hz, 1H), 7.17 - 7.04 (m, 2H), 6.59 (s, 1H), 6.44 (dd,  $J = 16.8, 10.1$  Hz, 1H), 6.26 (dd,  $J = 16.9, 1.8$  Hz, 1H), 5.80 - 5.75 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.36 (s, 3H); LC/MS (ESI)  $m/z$  546.53 [M+H]<sup>+</sup>.

[0740] 실시예 5. 화합물 5의 합성.



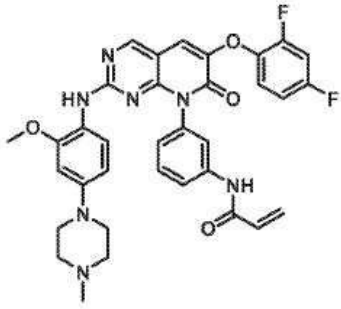
[0741]

[0742] 화합물 5는 실시예 1에 기재된 절차에 따라서 합성하였다.

[0743] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.37 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.75 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.59 - 7.53 (m, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 2H), 7.43 - 7.33 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.16 -7.06 (m, 2H), 6.43 (dd,  $J = 17.1, 10.1$  Hz, 1H), 6.23 (br d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 5.75 (br d,  $J =$

10.4 Hz, 1H); LC/MS (ESI)  $m/z$  552.53 [M+H]<sup>+</sup>.

[0744] 실시예 6. 화합물 6의 합성.

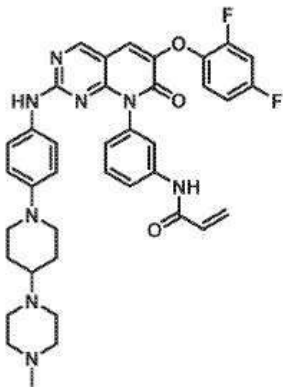


[0745]

[0746] 화합물 6은 실시예 1에 기재된 절차에 따라서 합성하였다.

[0747] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.39 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.55 - 7.43 (m, 2H), 7.37 (td, *J* = 9.2, 5.6 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.13 - 7.06 (m, 2H), 6.57 - 6.52 (m, 1H), 6.44 (dd, *J* = 17.1, 10.1 Hz, 1H), 6.23 (dd, *J* = 16.8, 1.6 Hz, 1H), 6.04 (br s, 1H), 5.77 (dd, *J* = 10.1, 1.8 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.10 (br s, 4H), 2.68 (br s, 4H), 2.41 (br s, 3H); LC/MS (ESI)  $m/z$  640.71 [M+H]<sup>+</sup>.

[0748] 실시예 7. 화합물 7의 합성.

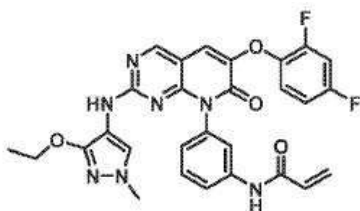


[0749]

[0750] 화합물 7은 실시예 1에 기재된 절차에 따라서 합성하였다.

[0751] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.47 (s, 1H), 10.03 - 9.68 (m, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.97 (br s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.55 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 1H), 7.36 (td, *J* = 9.3, 5.5 Hz, 1H), 7.28 - 7.14 (m, 2H), 7.12 - 7.04 (m, 2H), 6.59 (br s, 2H), 6.47 (dd, *J* = 17.1, 10.1 Hz, 1H), 6.27 (dd, *J* = 17.1, 1.5 Hz, 1H), 6.04 (br s, 1H), 5.77 (dd, *J* = 10.1, 1.8 Hz, 1H), 3.55 (br s, 4H), 3.13 - 2.88 (m, 4H), 2.76 (br s, 3H), 2.67 - 2.47 (m, 5H), 1.82 (br s, 2H), 1.51 (br s, 2H); LC/MS (ESI)  $m/z$  693.79 [M+H]<sup>+</sup>.

[0752] 실시예 8. 화합물 8의 합성.

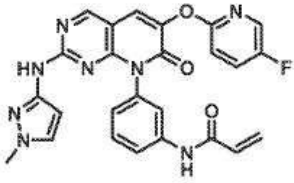


[0753]



= 10.2, 17.0 Hz, 1H), 6.26 (dd,  $J = 2.0, 16.9$  Hz, 1H), 5.78 (dd,  $J = 1.9, 10.2$  Hz, 1H), 3.54 (s, 3H); LC/MS (ESI)  $m/z$  499.40 [M+H]<sup>+</sup>.

[0768] 실시예 12. 화합물 12의 합성.

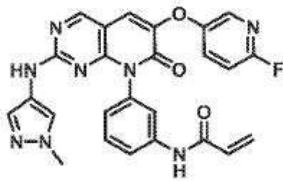


[0769]

[0770] 화합물 12는 실시예 1에 기재된 절차에 따라서 합성하였다.

[0771] <sup>1</sup>NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.54 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.91 (br t,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 7.77 (br d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.73 - 7.71 (m, 1H), 7.71 - 7.66 (m, 1H), 7.54 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.19 (br s, 1H), 7.08 - 7.04 (m, 1H), 6.53 (dd,  $J = 5.5, 10.1$  Hz, 1H), 6.43 (dd,  $J = 10.1, 16.8$  Hz, 1H), 6.25 (dd,  $J = 1.8, 17.0$  Hz, 1H), 5.77 (dd,  $J = 1.9, 10.1$  Hz, 1H), 5.56 (br, 1H), 3.65 (s, 3H); LC/MS (ESI)  $m/z$  499.40 [M+H]<sup>+</sup>.

[0772] 실시예 13. 화합물 13의 합성.

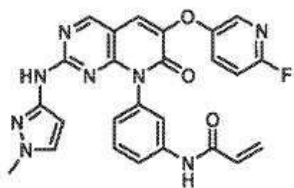


[0773]

[0774] 화합물 13은 실시예 1에 기재된 절차에 따라서 합성하였다.

[0775] <sup>1</sup>NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.44 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.13 - 8.09 (m, 1H), 7.87 (br d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.85 - 7.81 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.77 (br s, 1H), 7.62 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.20 (dd,  $J = 3.4, 8.9$  Hz, 1H), 7.15 (br d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.44 (dd,  $J = 10.2, 17.0$  Hz, 1H), 6.26 (dd,  $J = 1.8, 16.8$  Hz, 1H), 5.77 (dd,  $J = 1.8, 10.1$  Hz, 1H), 3.52 (s, 3H); LC/MS (ESI)  $m/z$  499.44 [M+H]<sup>+</sup>.

[0776] 실시예 14. 화합물 14의 합성.



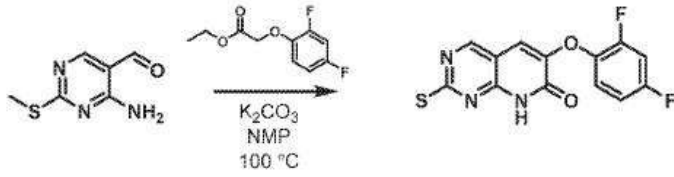
[0777]

[0778] 화합물은 실시예 1에 기재된 절차에 따라서 합성하였다.

[0779] <sup>1</sup>NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.34 (s, 1H), 10.24 (br s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.12 - 8.10 (m, 1H), 7.85 - 7.77 (m, 3H), 7.70 - 7.67 (m, 1H), 7.52 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.20 (dd,  $J = 3.4, 8.9$  Hz, 1H), 7.16 (br s, 1H), 7.09 (br d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 6.44 (dd,  $J = 10.2, 16.9$  Hz, 1H), 6.25 (dd,  $J = 1.9, 17.0$  Hz, 1H), 5.76 (dd,  $J = 1.9, 10.1$  Hz, 1H), 5.58 (br s, 1H), 3.64 (s, 3H); LC/MS (ESI)  $m/z$  499.44 [M+H]<sup>+</sup>.

[0780] 실시예 15. 화합물 15의 합성.

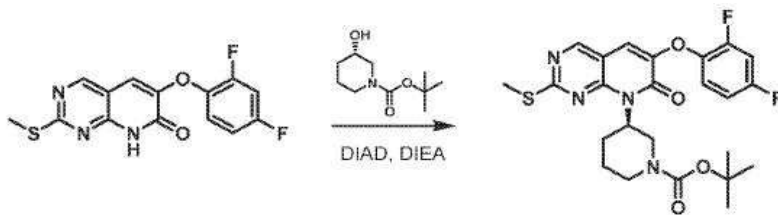
[0781] 단계 1: 6-(2,4-다이플루오로페녹시)-2-(메틸티오)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 합성



[0782]

[0783] 건조 *N*-메틸-2피롤리돈(12ml) 중 4-아미노-2-(메틸티오)피리미딘-5-카브알데하이드(782mg, 4.63 mmol) 및 에틸 2-(2,4-다이플루오로페녹시)아세테이트(1.30g, 6.01 mmol)의 용액에 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.78g, 12.9 mmol)를 첨가하였다. 100 °C에서 8시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 과잉의 물에 부었다. 얻어진 석출물을 여과시키고, 물로 세척하였다. 얻어진 고체에 질소 가스를 취입함으로써 건조시켜 6-(2,4-다이플루오로페녹시)-2-(메틸티오)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온(1.07mg, 72 %)을 갈색 고체로서 얻었다.

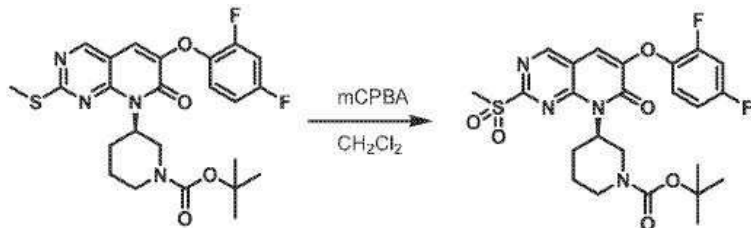
[0784] 단계 2: (*R*)-3-(6-(2,4-다이플루오로페녹시)-2-(메틸티오)-7-옥소피리도[2,3-d]피리미딘-8(7H)-일)피페리딘-1-카복실레이트



[0785]

[0786] 6-(2,4-다이플루오로페녹시)-2-(메틸티오)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온(400mg, 1.24 mmol), 트라이페닐포스핀(650mg, 2.48 mmol) 및 *tert*-부틸 (*S*)-3-하이드록시피페리딘-1-카복실레이트(374mg, 1.86 mmol)의 용액에 DIAD(0.730ml, 3.72 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 12시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 0.5 N HCl 용액에 부었다. 얻어진 현탁액을 여과시키고, 얻어진 고체를 질소 가스를 취입함으로써 건조시켜 *tert*-부틸 (*R*)-3-(6-(2,4-다이플루오로페녹시)-2-(메틸티오)-7-옥소피리도[2,3-d]피리미딘-8(7H)-일)피페리딘-1-카복실레이트(407mg, 65 %)을 황색 고체로서 얻었다.

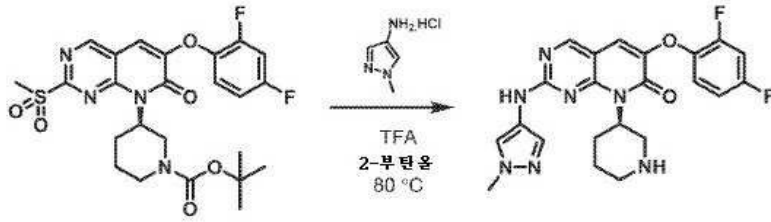
[0787] 단계 3: (*R*)-3-(6-(2,4-다이플루오로페녹시)-2-(메틸설포닐)-7-옥소피리도[2,3-d]피리미딘-8(7H)-일)피페리딘-1-카복실레이트



[0788]

[0789] 건조 DCM(6ml) 중 *tert*-부틸 (*R*)-3-(6-(2,4-다이플루오로페녹시)-2-(메틸티오)-7-옥소피리도[2,3-d]피리미딘-8(7H)-일)피페리딘-1-카복실레이트(300mg, 0.595 mmol)의 용액에 3-클로로퍼벤조산(308mg, 1.78 mmol)을 0°C에서 첨가하였다. 이 혼합물을 0°C에서 15분 동안 교반하고, 이어서 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그 후, 이 반응 혼합물을 DCM으로 희석시키고, 포화 티오황산나트륨을 이용해서 반응 중지시켰다. 유기층을 NaHCO<sub>3</sub> 및 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 조질의 화합물은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용되었다.

[0790] 단계 4: (*R*)-6-(2,4-다이플루오로페녹시)-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-8-(피페리딘-3-일)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온



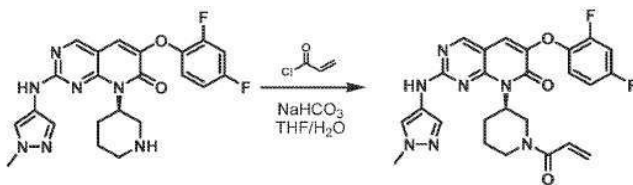
[0791]

[0792]

2-부탄올(3.5ml) 중 *tert*-부틸 (*R*)-3-(6-(2,4-다이플루오로페녹시)-2-(메틸설포닐)-7-옥소피리도[2,3-*d*]피리미딘-8(7*H*)-일)피페리딘-1-카복실레이트의 용액에 1-메틸-1*H*-피라졸-4-아민 염산염(191mg, 1.43 mmol) 및 트라이플루오로아세트산(1.5ml)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 80°C에서 8시간 동안 교반하고, 이어서 실온까지 냉각시켰다. 이 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 포화 NaHCO<sub>3</sub> 및 염수로 세척하였다. 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조질의 생성물은 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용되었다.

[0793]

단계 5: (*R*)-8-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-6-(2,4-다이플루오로페녹시)-2-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)아미노)피리도[2,3-*d*]피리미딘-7(8*H*)-온



[0794]

[0795]

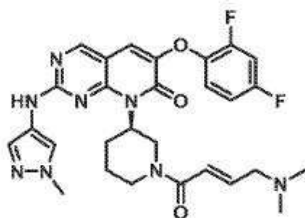
THF/포화 NaHCO<sub>3</sub> 혼합물(1:1, 4ml) 중 (*R*)-6-(2,4-다이플루오로페녹시)-2-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)아미노)-8-(피페리딘-3-일)피리도[2,3-*d*]피리미딘-7(8*H*)-온의 용액에 염화아크릴로일(78.0μl, 0.952 mmol)을 적가하였다. 30분 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 DCM으로 희석시키고, 물 및 염수로 세척하였다. 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 분취 HPLC에 의해 정제시켜 (*R*)-8-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-6-(2,4-다이플루오로페녹시)-2-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)아미노)피리도[2,3-*d*]피리미딘-7(8*H*)-온(화합물 15; 72.0mg, 24%, 3개 단계)을 황색 고체로서 제공하였다.

[0796]

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.47 (br s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.32 (ddd, *J* = 11.2, 8.6, 3.1 Hz, 1H), 7.21 (td, *J* = 9.3, 5.5 Hz, 1H), 7.06 - 6.97 (m, 1H), 6.74 (dd, *J* = 16.2, 10.7 Hz, 1H), 6.09 (dd, *J* = 16.8, 1.8 Hz, 1H), 5.63 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 5.36 (br s, 1H), 4.28 (br s, 2H), 4.01 (br s, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.88 (br s, 1H), 2.76 (qd, *J* = 12.6, 4.1 Hz, 1H), 1.92 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 1.82 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 1.61 - 1.48 (m, 1H); LC/MS (ESI) *m/z* 508.27 [M+H]<sup>+</sup>.

[0797]

실시예 16. 화합물 16의 합성.



[0798]

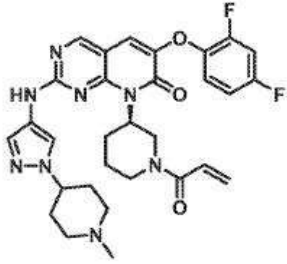
[0799]

화합물 16은 실시예 15에 기재된 절차에 따라서 합성하였다.

[0800]

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.49 (br s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.32 (ddd, *J* = 11.4, 8.6, 2.9 Hz, 1H), 7.21 (td, *J* = 9.3, 5.5 Hz, 1H), 7.06 - 6.99 (m, 1H), 6.82 (br d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 6.68 - 6.57 (m, 1H), 5.36 (br s, 1H), 4.55 - 3.92 (br m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.65 (br s, 2H), 2.84 - 2.70 (m, 1H), 2.61 (br s, 6H), 1.93 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 1.82 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 1.62 - 1.48 (m, 1H); LC/MS (ESI) *m/z* 565.33 [M+H]<sup>+</sup>.

[0801] 실시예 17. 화합물 17의 합성.

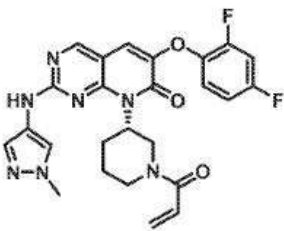


[0802]

[0803] 화합물 17은 실시예 15에 기재된 절차에 따라서 합성하였다.

[0804] LC/MS (ESI)  $m/z$  591.36  $[M+H]^+$ .

[0805] 실시예 18. 화합물 18의 합성.

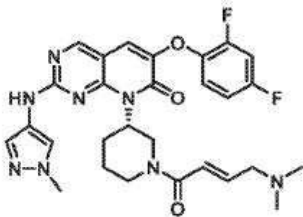


[0806]

[0807] 화합물 18은 실시예 15에 기재된 절차에 따라서 합성하였다.

[0808]  $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.47 (br s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.32 (ddd,  $J = 11.4, 8.7, 3.1$  Hz, 1H), 7.21 (td,  $J = 9.2, 5.6$  Hz, 1H), 7.06 - 6.97 (m, 1H), 6.74 (dd,  $J = 15.9, 10.4$  Hz, 1H), 6.09 (dd,  $J = 16.8, 1.8$  Hz, 1H), 5.63 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1H), 5.37 (br s, 1H), 4.29 (br s, 2H), 4.02 (br s, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.88 (br s, 1H), 2.76 (qd,  $J = 12.4, 4.0$  Hz, 1H), 1.92 (d,  $J = 13.4$  Hz, 1H), 1.82 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 1.61 - 1.48 (m, 1H); LC/MS (ESI)  $m/z$  508.31  $[M+H]^+$ .

[0809] 실시예 19. 화합물 19의 합성.

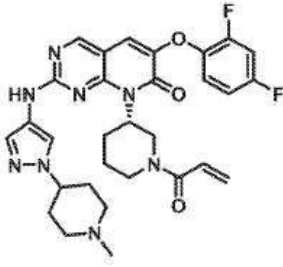


[0810]

[0811] 화합물 19는 실시예 15에 기재된 절차에 따라서 합성하였다.

[0812]  $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.45 (br s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.28 (ddd,  $J = 11.2, 8.6, 3.1$  Hz, 1H), 7.18 (td,  $J = 9.2, 5.6$  Hz, 1H), 7.01 - 6.95 (m, 1H), 6.68 - 6.52 (m, 2H), 5.33 (br s, 1H), 4.42 - 3.91 (br m, 4H), 3.75 (s, 3H), 3.23 (br s, 2H), 2.78 - 2.67 (m, 1H), 2.29 (br s, 6H), 1.88 (d,  $J = 12.5$  Hz, 1H), 1.78 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1H), 1.58 - 1.44 (m, 1H); LC/MS (ESI)  $m/z$  565.38  $[M+H]^+$ .

[0813] 실시예 20. 화합물 20의 합성.

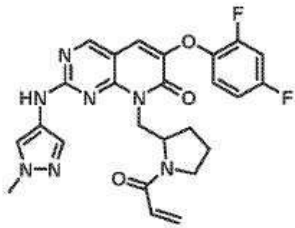


[0814]

[0815] 화합물 20은 실시예 15에 기재된 절차에 따라서 합성하였다.

[0816] LC/MS (ESI)  $m/z$  591.40  $[M+H]^+$ .

[0817] 실시예 21. 화합물 21의 합성.

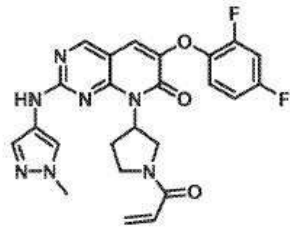


[0818]

[0819] 화합물 21은 실시예 15에 기재된 절차에 따라서 합성하였다.

[0820] LC/MS (ESI)  $m/z$  508.31  $[M+H]^+$ .

[0821] 실시예 22. 화합물 22의 합성.

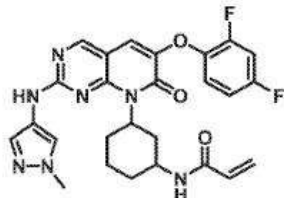


[0822]

[0823] 화합물 22는 실시예 15에 기재된 절차에 따라서 합성하였다.

[0824] LC/MS (ESI)  $m/z$  494.23  $[M+H]^+$ .

[0825] 실시예 23. 화합물 23의 합성.

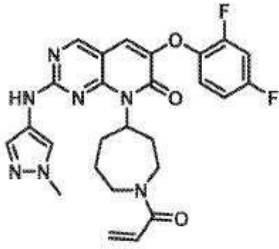


[0826]

[0827] 화합물 23은 실시예 15에 기재된 절차에 따라서 합성하였다.

[0828] LC/MS (ESI)  $m/z$  522.27  $[M+H]^+$ .

[0829] 실시예 24. 화합물 24의 합성.

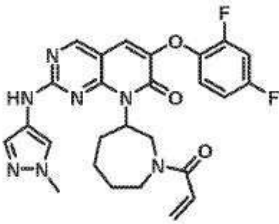


[0830]

[0831] 화합물 24는 실시예 15에 기재된 절차에 따라서 합성하였다.

[0832] LC/MS (ESI)  $m/z$  522.27 [M+H]<sup>+</sup>.

[0833] 실시예 25. 화합물 25의 합성.

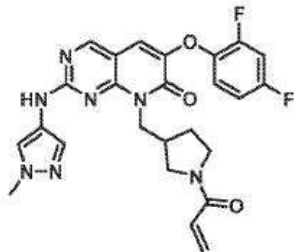


[0834]

[0835] 화합물 25는 실시예 15에 기재된 절차에 따라서 합성하였다.

[0836] LC/MS (ESI)  $m/z$  522.31 [M+H]<sup>+</sup>.

[0837] 실시예 26. 화합물 26의 합성.

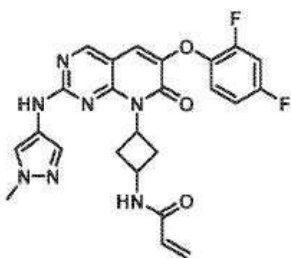


[0838]

[0839] 화합물 26은 실시예 15에 기재된 절차에 따라서 합성하였다.

[0840] <sup>1</sup>NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.99 (br s, 1H), 8.69 (br s, 1H), 7.87 (br s, 1H), 7.58 - 7.50 (m, 2H), 7.49 - 7.43 (m, 1H), 7.28 - 7.21 (m, 1H), 7.09 - 7.03 (m, 1H), 6.54 - 6.37 (m, 1H), 6.13 - 6.04 (m, 1H), 5.66 - 5.58 (m, 1H), 4.49 - 4.35 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.71 - 3.40 (m, 3H), 3.36 - 3.24 (m, 1H), 2.92 - 2.76 (m, 1H), 2.00 - 1.88 (m, 1H), 1.81 - 1.68 (m, 1H); LC/MS (ESI)  $m/z$  508.27 [M+H]<sup>+</sup>.

[0841] 실시예 27. 화합물 27의 합성.

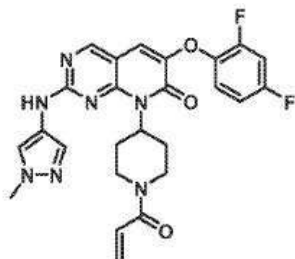


[0842]

[0843] 화합물 27은 실시예 15에 기재된 절차에 따라서 합성하였다.

[0844] <sup>1</sup>NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.94 - 9.66 (m, 1H), 8.67 (br s, 1H), 8.43 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.96 - 7.82 (m, 1H), 7.65 - 7.40 (m, 3H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 7.08 - 7.02 (m, 1H), 6.25 (dd, *J* = 10.1, 17.1 Hz, 1H), 6.08 (dd, *J* = 2.1, 17.1 Hz, 1H), 5.58 (dd, *J* = 2.0, 10.2 Hz, 1H), 5.51 - 5.36 (m, 1H), 4.20 - 4.09 (m, 1H), 3.84 (br s, 3H), 2.99 - 2.90 (m, 2H), 2.76 - 2.65 (m, 2H); LC/MS (ESI) *m/z* 494.19 [M+H]<sup>+</sup>.

[0845] 실시예 28. 화합물 28의 합성.



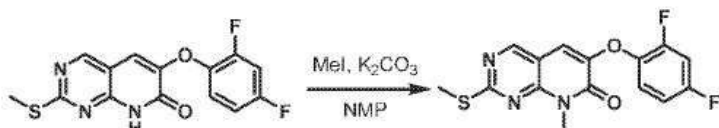
[0846] 화합물 28은 실시예 15에 기재된 절차에 따라서 합성하였다.

[0847]

[0848] <sup>1</sup>NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.00 - 9.71 (m, 1H), 8.68 (br s, 1H), 7.93 - 7.78 (m, 1H), 7.55 (br s, 1H), 7.48 - 7.42 (m, 2H), 7.26 - 7.18 (m, 1H), 7.09 - 7.03 (m, 1H), 6.88 (dd, *J* = 10.4, 16.8 Hz, 1H), 6.13 (dd, *J* = 2.4, 16.5 Hz, 1H), 5.71 - 5.68 (m, 1H), 5.68 - 5.57 (m, 1H), 4.71 - 4.62 (m, 1H), 4.31 - 4.23 (m, 1H), 3.82 (br s, 3H), 3.12 (t, *J* = 13.0 Hz, 1H), 2.75 - 2.56 (m, 3H), 1.80 - 1.68 (m, 2H); LC/MS (ESI) *m/z* 508.27 [M+H]<sup>+</sup>.

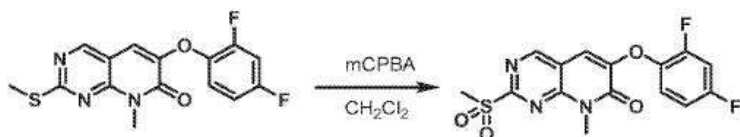
[0849] 실시예 29. 화합물 29의 합성.

[0850] 단계 1: 6-(2,4-다이플루오로페녹시)-8-메틸-2-(메틸티오)피리도[2,3-*d*]피리미딘-7(8*H*)-온의 합성



[0851] 건조 *N*-메틸-2-피롤리돈(6ml) 중 6-(2,4-다이플루오로페녹시)-2-(메틸티오)피리도[2,3-*d*]피리미딘-7(8*H*)-온 (1.00g, 3.11 mmol) 및 탄산칼륨(860mg, 6.22 mmol)의 용액에 아이오도메탄(291μl, 4.67 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 2시간 동안 교반하고 냉 0.5 *N* HCl 용액에 부었다. 석출물을 여과시키고 질소 가스를 취입함으로써 건조시켜 6-(2,4-다이플루오로페녹시)-8-메틸-2-(메틸티오)피리도[2,3-*d*]피리미딘-7(8*H*)-온(879mg, 84%)을 밝은 황색 고체로서 제공하였다.

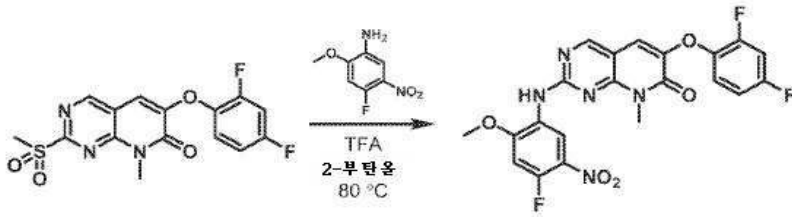
[0853] 단계 2: 6-(2,4-다이플루오로페녹시)-8-메틸-2-(메틸설포닐)피리도[2,3-*d*]피리미딘-7(8*H*)-온의 합성



[0854] 6-(2,4-다이플루오로페녹시)-8-메틸-2-(메틸설포닐)피리도[2,3-*d*]피리미딘-7(8*H*)-온은, *tert*-부틸 (3-(6-(4-플루오로페녹시)-2-(메틸설포닐)-7-옥소피리도[2,3-*d*]피리미딘-8(7*H*)-일)페닐)카바메이트를 합성하는데 사용된 동일한 방법을 이용해서 제조하였다. 조질의 생성물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(EtOAc:DCM = 0:100 내지 100:0)에 의해 정제시켜 표제의 화합물(878mg, 91%)을 밝은 황색 고체로서 수득하였다.

[0856] 단계 3: 6-(2,4-다이플루오로페녹시)-2-((4-플루오로-2-메톡시-5-나이트로페닐)아미노)-8-메틸피리도[2,3-*d*]피

리미딘-7(8H)-온의 합성



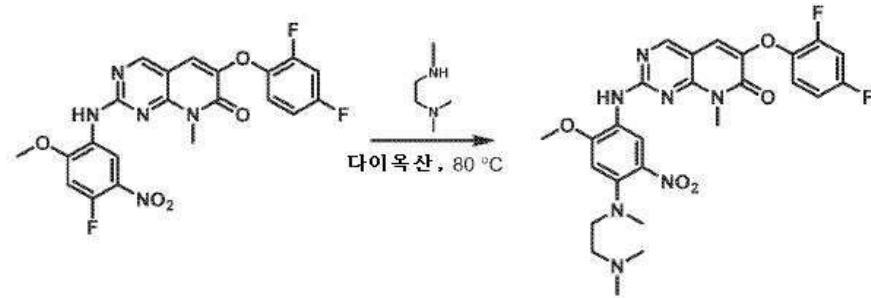
[0857]

[0858]

건조 2-부탄올(8.4ml) 중 6-(2,4-다이플루오로페녹시)-8-메틸-2-(메틸설포닐)피리도[2,3-*d*]피리미딘-7(8H)-온(878mg, 2.39 mmol) 및 4-플루오로-2-메톡시-5-나이트로아닐린(1.34g, 7.17 mmol)의 용액에 트라이플루오로아세트산(4.8ml)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 80°C에서 24시간 동안 교반하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 과잉의 다이에틸 에터를 첨가하였다. 얻어진 석출물을 여과시키고, DCM에 재용해시키고, 포화 NaHCO<sub>3</sub>로 반복해서 세척하였다. 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켜 6-(2,4-다이플루오로페녹시)-2-((4-플루오로-2-메톡시-5-나이트로페닐)아미노)-8-메틸피리도[2,3-*d*]피리미딘-7(8H)-온(574mg, 51%)을 밝은 황색 고체로서 제공하였다.

[0859]

단계 4: 6-(2,4-다이플루오로페녹시)-2-((4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시-5-나이트로페닐)아미노)-8-메틸피리도[2,3-*d*]피리미딘-7(8H)-온의 합성



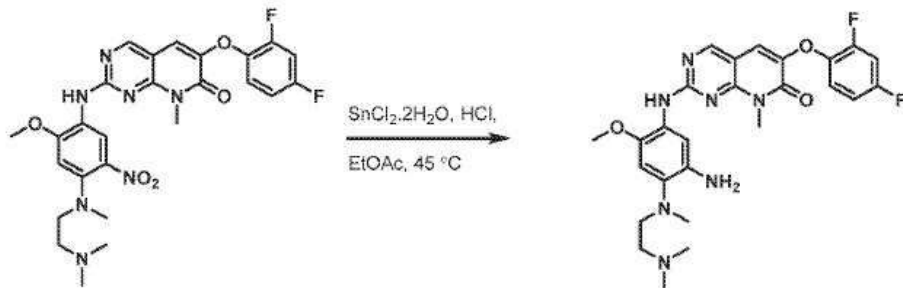
[0860]

[0861]

6-(2,4-다이플루오로페녹시)-2-((4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시-5-나이트로페닐)아미노)-8-메틸피리도[2,3-*d*]피리미딘-7(8H)-온(189mg, 0.40 mmol)과 *N,N,N'*-트라이메틸에틸렌디아민(104μl, 0.80 mmol)을 건조 다이옥산(4ml)에 용해시켰다. 얻어진 혼합물을 80°C에서 8시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 EtOAc에 재용해시키고, 포화 NaHCO<sub>3</sub>로 반복해서 세척하였다. 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 조질의 생성물은 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용되었다.

[0862]

단계 5: 2-((5-아미노-4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-6-(2,4-다이플루오로페녹시)-8-메틸피리도[2,3-*d*]피리미딘-7(8H)-온의 합성



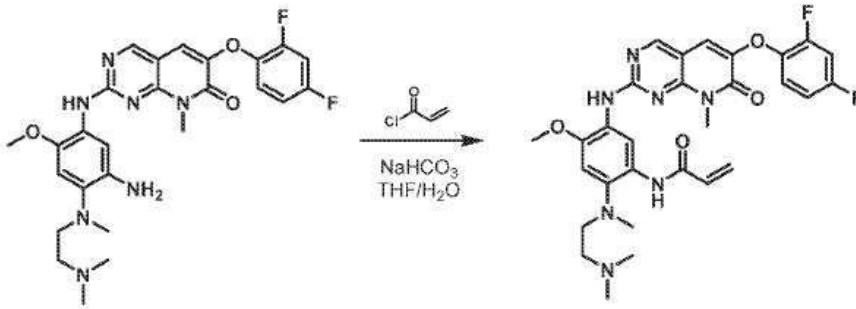
[0863]

[0864]

6-(2,4-다이플루오로페녹시)-2-((4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시-5-나이트로페닐)아미노)-8-메틸피리도[2,3-*d*]피리미딘-7(8H)-온(222mg, 0.40 mmol) 및 염화주석(II) 2수화물(903mg, 4.0 mmol)을 EtOAc(9 ml)에 현탁시켰다. 이어서, 촉매량의 진한 HCl(37%)를 첨가하였다. 얻어진 맑은 용액을 45°C에서 30분 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 과잉의 EtOAc로 희석시켰다. pH는 NH<sub>4</sub>OH 용액의 적가에 의해 pH 5 내지 6으로 조절하고, 그 후, 이 혼합물을 과잉의 무수 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>를 첨가함으로써 pH 7로 더욱 중화시켰다. 얻어진 백색 석출물을 셀라이트의 패드를 통해서 여과시키고 MeOH로 세척하였다. 여과액을 감압하에 농축시키고,

잔사를  $\text{CHCl}_3$ /*i*PrOH의 혼합물(4:1)에 재용해시키고 포화  $\text{NaHCO}_3$ 로 반복해서 세척하였다. 유기층을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 조질의 생성물은 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용되었다.

[0865] 단계 6: *N*-(5-((6-(2,4-다이플루오로페녹시)-8-메틸-7-옥소-7,8-다이하이드로피리도[2,3-*d*]피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아마이드의 합성



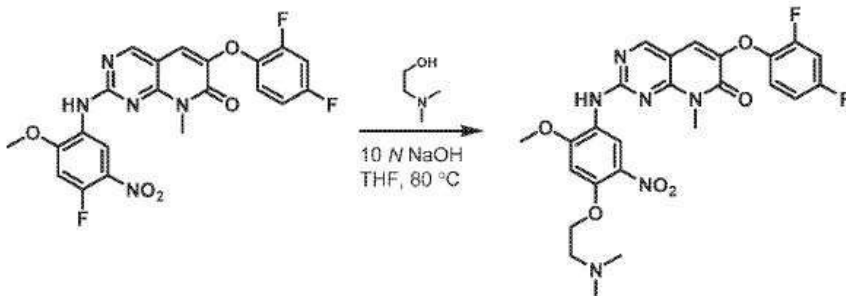
[0866]

[0867] *N*-(5-((6-(2,4-다이플루오로페녹시)-8-메틸-7-옥소-7,8-다이하이드로피리도[2,3-*d*]피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아마이드는 *N*-(3-(6-(4-플루오로페녹시)-2-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)아미노)-7-옥소피리도[2,3-*d*]피리미딘-8(7*H*)-일)페닐)아크릴아마이드(화합물 29; 32mg, 14%, 3개 단계, 담황색 고체)의 유사한 절차를 수행함으로써 합성되었다.

[0868]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  9.95 (br s, 1H), 8.90 (br s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 2H), 7.25 (td,  $J = 5.5, 9.3$  Hz, 1H), 7.09 - 7.04 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.50 (br s, 1H), 6.25 (dd,  $J = 1.8, 16.8$  Hz, 1H), 5.77 - 5.73 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.06 - 2.91 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.49 - 2.05 (br m, 8H); LC/MS (ESI)  $m/z$  580.69  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0869] 실시예 30. 화합물 30의 합성.

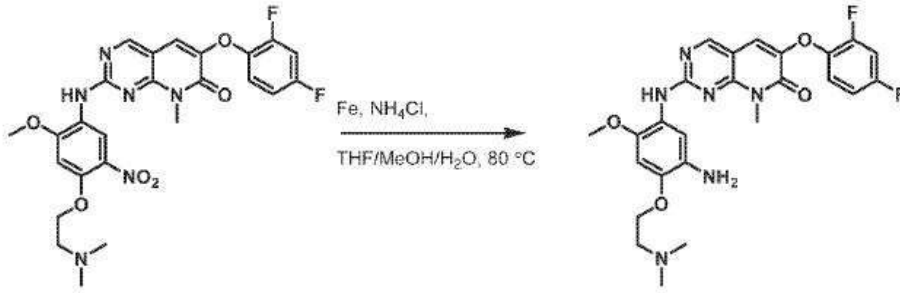
[0870] 단계 1: 6-(2,4-다이플루오로페녹시)-2-((4-(2-(다이메틸아미노)에톡시)-2-메톡시-5-나이트로페닐)아미노)-8-메틸피리도[2,3-*d*]피리미딘-7(8*H*)-온의 합성



[0871]

[0872] 6-(2,4-다이플루오로페녹시)-2-((4-플루오로-2-메톡시-5-나이트로페닐)아미노)-8-메틸피리도[2,3-*d*]피리미딘-7(8*H*)-온(101mg, 0.21 mmol) 및 2-(다이메틸아미노)에탄-1-올(63 $\mu\text{l}$ , 0.63 mmol)을 THF/10 *N* NaOH의 혼합물(3:1, 4ml)에 용해시켰다. 얻어진 혼합물을 80°C에서 4시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 DCM에 재용해시키고, 물에 반복해서 세척하였다. 유기층을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 조질의 생성물은 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용되었다.

[0873] 단계 2: 2-((5-아미노-4-(2-(다이메틸아미노)에톡시)-2-메톡시페닐)아미노)-6-(2,4-다이플루오로페녹시)-8-메틸피리도[2,3-*d*]피리미딘-7(8*H*)-온의 합성



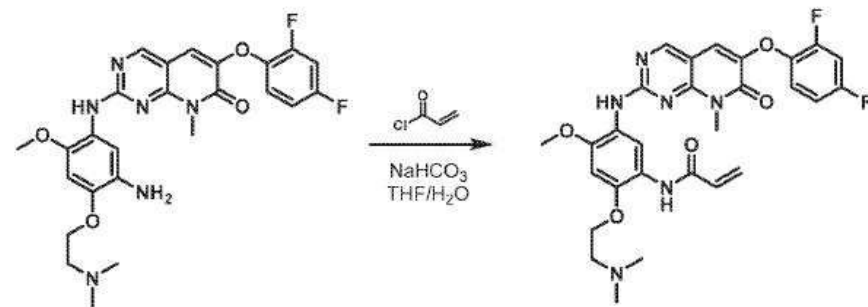
[0874]

[0875]

6-(2,4-다이플루오로페녹시)-2-((4-(2-(다이메틸아미노)에톡시)-2-메톡시-5-나이트로페닐)아미노)-8-메틸피리도 [2,3-*d*]피리미딘-7(8*H*)-온(90mg, 0.17 mmol), 철 분말(47mg, 0.85 mmol) 및 염화암모늄(91mg, 1.70 mmol)을 THF/MeOH/H<sub>2</sub>O의 혼합물(5:2:1, 2ml)에 현탁시켰다. 얻어진 혼합물을 80°C에서 30분 동안 격렬하게 교반하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 셀라이트의 패드를 통해서 여과시켰다. 여과액을 감압하에 농축시키고, 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(DCM:MeOH 중 1.75 *N* NH<sub>3</sub> = 100:0 내지 80:20)에 의해 정제시켜 2-((5-아미노-4-(2-(다이메틸아미노)에톡시)-2-메톡시페닐)아미노)-6-(2,4-다이플루오로페녹시)-8-메틸피리도 [2,3-*d*]피리미딘-7(8*H*)-온(55mg, 52%, 2개 단계)을 밝은 황색 고체로서 제공하였다.

[0876]

단계 3: *N*-(5-((6-(2,4-다이플루오로페녹시)-8-메틸-7-옥소-7,8-다이하이드로피리도[2,3-*d*]피리미딘-2-일)아미노)-2-(2-(다이메틸아미노)에톡시)-4-메톡시페닐)아크릴아마이드의 합성



[0877]

[0878]

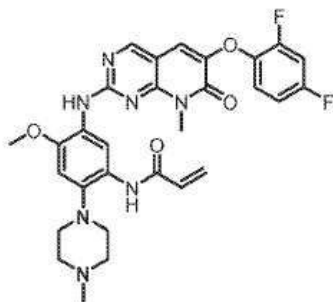
*N*-(5-((6-(2,4-다이플루오로페녹시)-8-메틸-7-옥소-7,8-다이하이드로피리도[2,3-*d*]피리미딘-2-일)아미노)-2-(2-(다이메틸아미노)에톡시)-4-메톡시페닐)아크릴아마이드는, *N*-(3-(6-(4-플루오로페녹시)-2-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)아미노)-7-옥소피리도[2,3-*d*]피리미딘-8(7*H*)-일)페닐)아크릴아마이드(화합물 30; 11mg, 17%, 담황색 고체)의 유사한 절차를 수행함으로써 합성하였다.

[0879]

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.64 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.63 (br s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 2H), 7.23 (td, *J* = 5.5, 9.3 Hz, 1H), 7.05 (tdd, *J* = 1.7, 3.0, 8.7 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.47 (dd, *J* = 10.1, 17.1 Hz, 1H), 6.22 (dd, *J* = 2.0, 16.9 Hz, 1H), 5.74 - 5.71 (m, 1H), 4.20 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 2.71 - 2.60 (m, 2H), 2.31 (br s, 6H); LC/MS (ESI) *m/z* 567.30 [M+H]<sup>+</sup>.

[0880]

실시예 31. 화합물 31의 합성.



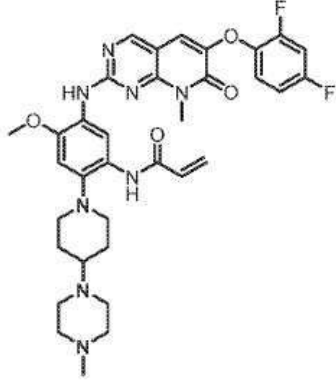
[0881]

[0882]

화합물 31은 실시예 29 및 실시예 30에 기재된 절차에 따라서 합성하였다.

[0883]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.97 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.65 (br s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 2H), 7.24 (td,  $J = 5.6, 9.2$  Hz, 1H), 7.08 - 7.03 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.60 (dd,  $J = 10.2, 17.2$  Hz, 1H), 6.21 (dd,  $J = 1.7, 16.9$  Hz, 1H), 5.73 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.86 (t,  $J = 4.7$  Hz, 4H), 2.58 - 2.51 (m, 4H), 2.25 (s, 3H); LC/MS (ESI)  $m/z$  578.27  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0884] 실시예 32. 화합물 32의 합성.

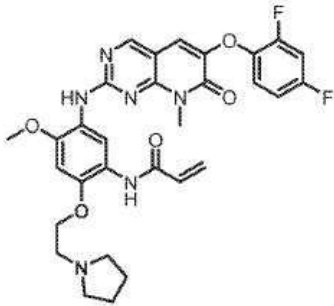


[0885]

[0886] 화합물 32는 실시예 29 및 실시예 30에 기재된 절차에 따라서 합성하였다.

[0887]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.95 (s, 1H), 8.67 (br s, 2H), 8.54 (s, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 2H), 7.24 (td,  $J = 5.6, 9.4$  Hz, 1H), 7.06 (tdd,  $J = 1.7, 3.1, 8.6$  Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.66 (dd,  $J = 10.4, 16.8$  Hz, 1H), 6.22 (dd,  $J = 1.8, 17.1$  Hz, 1H), 5.72 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.03 (d,  $J = 11.0$  Hz, 2H), 2.70 - 2.64 (m, 2H), 2.59 - 2.50 (m, 4H), 2.41 - 2.21 (m, 5H), 2.15 (s, 3H), 1.84 (d,  $J = 10.1$  Hz, 2H), 1.75 - 1.66 (m, 2H); LC/MS (ESI)  $m/z$  661.36  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0888] 실시예 33. 화합물 33의 합성.

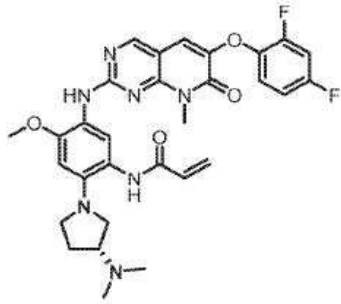


[0889]

[0890] 화합물 33은 실시예 29 및 실시예 30에 기재된 절차에 따라서 합성하였다.

[0891]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.41 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.56 (br s, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 2H), 7.23 (td,  $J = 5.5, 9.3$  Hz, 1H), 7.08 - 7.03 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.56 - 6.49 (m, 1H), 6.21 (dd,  $J = 1.8, 17.1$  Hz, 1H), 5.75 - 5.70 (m, 1H), 4.24 (br s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.98 - 2.79 (m, 2H), 2.75 - 2.54 (m, 4H), 1.76 (br s, 4 H); LC/MS (ESI)  $m/z$  593.58  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

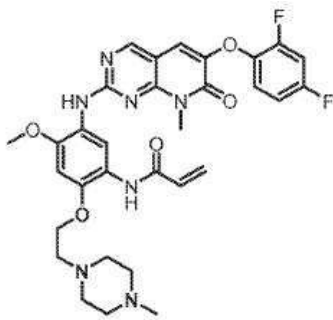
[0892] 실시예 34. 화합물 34의 합성.



[0893]  
[0894] 화합물 34는 실시예 29 및 실시예 30에 기재된 절차에 따라서 합성하였다.

[0895]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.33 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.86 (br s, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 2H), 7.22 (td,  $J = 5.5, 9.3$  Hz, 1H), 7.07 - 7.02 (m, 1H), 6.53 - 6.47 (m, 2H), 6.19 (dd,  $J = 1.8, 17.1$  Hz, 1H), 5.70 - 5.67 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.39 - 3.34 (m, 1H), 3.24 - 3.17 (m, 3H), 2.76 (br s, 1H), 2.21 (br s, 6H), 2.12 - 2.06 (m, 1H), 1.79 - 1.71 (m, 1H); LC/MS (ESI)  $m/z$  592.59  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

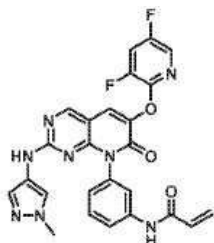
[0896] 실시예 35. 화합물 35의 합성.



[0897]  
[0898] 화합물 35는 실시예 29 및 실시예 30에 기재된 절차에 따라서 합성하였다.

[0899]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.15 (br s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.47 (br s, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 2H), 7.23 (td,  $J = 5.5, 9.3$  Hz, 1H), 7.05 (tdd,  $J = 1.7, 3.0, 8.7$  Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.60 (dd,  $J = 10.2, 16.6$  Hz, 1H), 6.21 (dd,  $J = 2.0, 16.9$  Hz, 1H), 5.72 - 5.70 (m, 1H), 4.23 - 4.19 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 2.89 - 2.53 (m, 10H), 2.35 (br s, 3H); LC/MS (ESI)  $m/z$  622.64  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

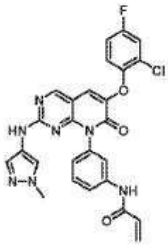
[0900] 실시예 36. 화합물 80의 합성.



[0901]  
[0902] 화합물 80은 본 명세서에 기재된 절차에 따라서 합성하였다.

[0903] LC-MS  $m/z$ : (pos) 517.27 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ )

[0904] 실시예 37. 화합물 81의 합성.

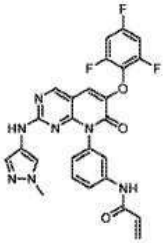


[0905]

[0906] 화합물 81은 본 명세서에 기재된 절차에 따라서 합성하였다.

[0907]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.45 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.86 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.77 (br s, 1H), 7.66 - 7.57 (m, 3H), 7.32 (dd,  $J$  = 9.2, 5.1 Hz, 1H), 7.22 (td,  $J$  = 8.5, 3.0 Hz, 1H), 7.15 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.44 (dd,  $J$  = 17.1, 10.0 Hz, 1H), 6.25 (dd,  $J$  = 16.9, 1.9 Hz, 1H), 5.77 (dd,  $J$  = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H).

[0908] 실시예 38. 화합물 82의 합성.

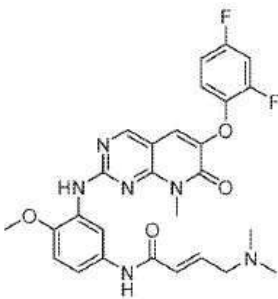


[0909]

[0910] 화합물 82는 본 명세서에 기재된 절차에 따라서 합성하였다.

[0911]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.45 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.88 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.64 (t,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.55 - 7.42 (m, 3H), 7.17 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.44 (dd,  $J$  = 16.9, 10.2 Hz, 1H), 6.26 (dd,  $J$  = 16.9, 1.9 Hz, 1H), 5.78 (dd,  $J$  = 10.4, 2.0 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H).

[0912] 실시예 39. 화합물 83의 합성.

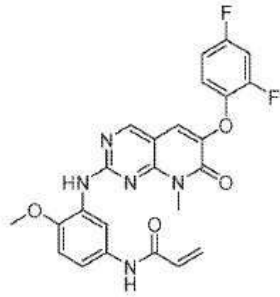


[0913]

[0914] 화합물 83은 본 명세서에 기재된 절차에 따라서 합성하였다.

[0915]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.95 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.56 - 8.54 (m, 2H), 7.50 - 7.45 (m, 2H), 7.31 - 7.23 (m, 2H), 7.07 (tdd,  $J$  = 1.5, 3.0, 8.6 Hz, 1H), 7.03 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 1H), 6.71 (dt,  $J$  = 5.9, 15.4 Hz, 1H), 6.27 (d,  $J$  = 15.6 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.10 (d,  $J$  = 5.8 Hz, 2H), 2.21 (s, 6H).

[0916] 실시예 40. 화합물 84의 합성.

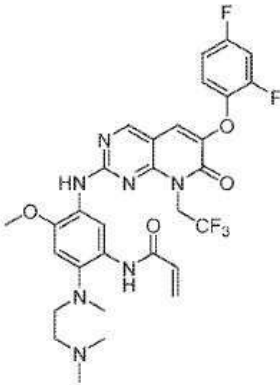


[0917]

[0918] 화합물 84는 본 명세서에 기재된 절차에 따라서 합성하였다.

[0919]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.03 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.58 - 8.55 (m, 2H), 7.50 - 7.45 (m, 2H), 7.31 - 7.23 (m, 2H), 7.10 - 7.03 (m, 2H), 6.44 (dd,  $J$  = 10.1, 16.8 Hz, 1H), 6.24 (dd,  $J$  = 2.1, 17.1 Hz, 1H), 5.74 - 5.70 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.64 (s, 3H).

[0920] 실시예 41. 화합물 85의 합성.

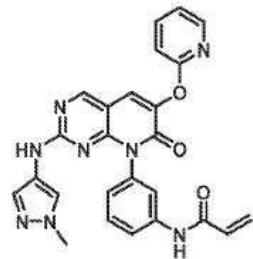


[0921]

[0922] 화합물 85는 본 명세서에 기재된 절차에 따라서 합성하였다.

[0923]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.12 (br s, 1H), 8.92 (br s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.69 (br s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.49 (ddd,  $J$  = 2.9, 8.7, 11.3 Hz, 1H), 7.29 (td,  $J$  = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 7.09 (tdd,  $J$  = 1.5, 3.0, 8.6 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.39 (dd,  $J$  = 10.1, 17.1 Hz, 1H), 6.28 - 6.23 (m, 1H), 5.76 - 5.72 (m, 1H), 5.24 (q,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.91 - 2.85 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.33 - 2.27 (m, 2H), 2.21 (br s, 6H).

[0924] 실시예 42. 화합물 86의 합성.



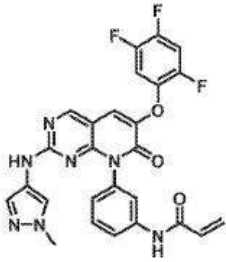
[0925]

[0926] 화합물 86은 본 명세서에 기재된 절차에 따라서 합성하였다.

[0927]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.45 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.86 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 2H), 7.51 (ddd,  $J$  = 9.1, 6.8, 2.0 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.11 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.51 - 6.38 (m, 2H), 6.33 - 6.21 (m, 2H), 5.80 - 5.75 (m, 1H), 3.54

(s, 3H).

[0928] 실시예 43. 화합물 87의 합성.

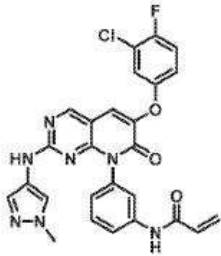


[0929]

[0930] 화합물 87은 본 명세서에 기재된 절차에 따라서 합성하였다.

[0931]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.45 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.87 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.84 - 7.72 (m, 3H), 7.68 - 7.57 (m, 2H), 7.15 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.44 (dd,  $J$  = 16.9, 10.2 Hz, 1H), 6.26 (dd,  $J$  = 16.8, 1.8 Hz, 1H), 5.79 - 5.75 (m, 1H), 3.52 (s, 3H).

[0932] 실시예 44. 화합물 88의 합성.

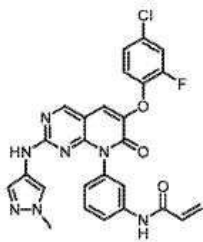


[0933]

[0934] 화합물 88은 본 명세서에 기재된 절차에 따라서 합성하였다.

[0935]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.44 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.87 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.77 (br s, 2H), 7.62 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.45 (dt,  $J$  = 6.0, 2.7 Hz, 1H), 7.40 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 7.20 - 7.10 (m, 3H), 6.79 (s, 1H), 6.44 (dd,  $J$  = 17.1, 10.0 Hz, 1H), 6.25 (dd,  $J$  = 16.9, 1.9 Hz, 1H), 5.77 (dd,  $J$  = 10.4, 1.8 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H).

[0936] 실시예 45. 화합물 89의 합성.

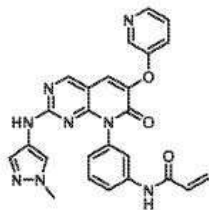


[0937]

[0938] 화합물 89는 본 명세서에 기재된 절차에 따라서 합성하였다.

[0939]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.44 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.86 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (br s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 2H), 7.33 (t,  $J$  = 8.9 Hz, 1H), 7.25 (d,  $J$  = 9.5 Hz, 1H), 7.14 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.48 - 6.40 (m, 1H), 6.29 - 6.22 (m, 1H), 5.80 - 5.75 (m, 1H), 3.52 (s, 3H).

[0940] 실시예 46. 화합물 90의 합성.

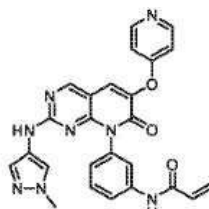


[0941]

[0942] 화합물 90은 본 명세서에 기재된 절차에 따라서 합성하였다.

[0943]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.44 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.46 (d,  $J$  = 2.8 Hz, 1H), 8.32 (dd,  $J$  = 4.8, 1.0 Hz, 1H), 7.90 - 7.86 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.76 (br s, 1H), 7.62 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (dd,  $J$  = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.39 (dd,  $J$  = 8.4, 4.6 Hz, 1H), 7.16 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.44 (dd,  $J$  = 17.1, 10.0 Hz, 1H), 6.25 (dd,  $J$  = 17.2, 1.9 Hz, 1H), 5.77 (dd,  $J$  = 10.2, 1.6 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H).

[0944] 실시예 47. 화합물 91의 합성.

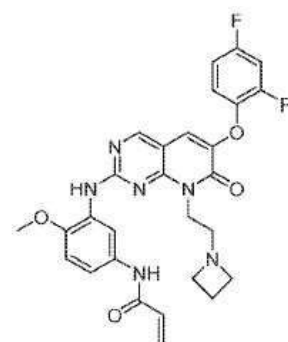


[0945]

[0946] 화합물 91은 본 명세서에 기재된 절차에 따라서 합성하였다.

[0947]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.52 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.83 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 7.64 (t,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.16 - 7.11 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.45 (dd,  $J$  = 17.2, 10.4 Hz, 1H), 6.29 - 6.21 (m, 1H), 6.20 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 5.80 - 5.74 (m, 1H), 3.53 (s, 3H).

[0948] 실시예 48. 화합물 92의 합성.

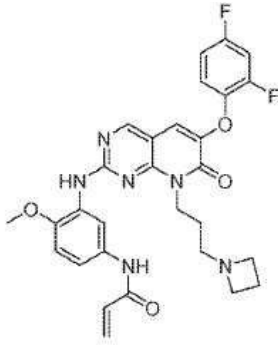


[0949]

[0950] 화합물 92는 본 명세서에 기재된 절차에 따라서 합성하였다.

[0951]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.01 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.34 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 7.50 - 7.47 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.35 (dd,  $J$  = 2.3, 8.7 Hz, 1H), 7.24 (td,  $J$  = 5.5, 9.3 Hz, 1H), 7.08 (tdd,  $J$  = 1.7, 3.0, 8.7 Hz, 1H), 7.04 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 1H), 6.44 (dd,  $J$  = 10.2, 16.9 Hz, 1H), 6.24 (dd,  $J$  = 2.0, 16.9 Hz, 1H), 5.75 - 5.72 (m, 1H), 4.23 (t,  $J$  = 6.7 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.07 - 2.98 (m, 4H), 2.62 - 2.54 (m, 2H), 1.88 - 1.82 (m, 2H).

[0952] 실시예 49. 화합물 93.

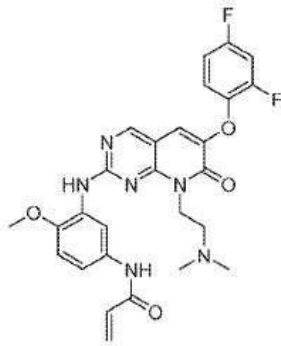


[0953]

[0954] 화합물 XX는 본 명세서에 기재된 절차에 따라서 합성하였다.

[0955]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.15 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.55 (br s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.48 (ddd,  $J$  = 3.1, 8.7, 11.4 Hz, 1H), 7.27 (td,  $J$  = 5.5, 9.2 Hz, 2H), 7.11 - 7.06 (m, 2H), 6.47 (dd,  $J$  = 10.1, 17.1 Hz, 1H), 6.27 (dd,  $J$  = 2.0, 16.9 Hz, 1H), 5.77 - 5.74 (m, 1H), 4.40 (t,  $J$  = 6.7 Hz, 2H), 3.91 - 3.78 (m, 7H), 3.07 - 2.99 (m, 2H), 2.30 - 2.19 (m, 2H), 1.86 - 1.79 (m, 2H).

[0956] 실시예 50. 화합물 94의 합성.

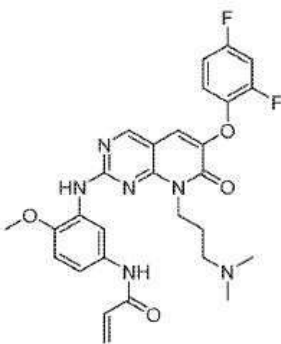


[0957]

[0958] 화합물 94는 본 명세서에 기재된 절차에 따라서 합성하였다.

[0959]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.98 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.31 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 2H), 7.38 (dd,  $J$  = 2.4, 8.9 Hz, 1H), 7.24 (td,  $J$  = 5.5, 9.3 Hz, 1H), 7.07 (tdd,  $J$  = 1.5, 3.1, 8.7 Hz, 1H), 7.04 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 1H), 6.41 (dd,  $J$  = 10.2, 16.9 Hz, 1H), 6.23 (dd,  $J$  = 2.0, 16.9 Hz, 1H), 5.74 - 5.71 (m, 1H), 4.38 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.47 - 2.42 (m, 2H), 2.07 (s, 6H).

[0960] 실시예 51. 화합물 95의 합성.



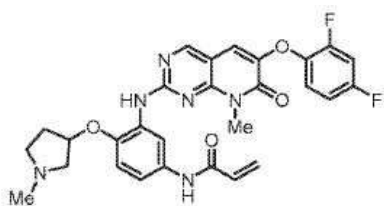
[0961]

[0962] 화합물 95는 본 명세서에 기재된 절차에 따라서 합성하였다.

[0963]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.12 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.51 (br s, 1H), 7.51 (s, 1H),

7.48 (ddd,  $J = 3.1, 8.7, 11.4$  Hz, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 2H), 7.10 - 7.05 (m, 2H), 6.46 (dd,  $J = 10.2, 16.9$  Hz, 1H), 6.25 (dd,  $J = 2.0, 16.9$  Hz, 1H), 5.76 - 5.73 (m, 1H), 4.38 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.78 - 2.67 (m, 2H), 2.43 (br s, 6H), 1.94 - 1.87 (m, 2H).

[0964] 실시예 52. 화합물 96의 합성.



[0965]

[0966] 화합물 96은 본 명세서에 기재된 절차에 따라서 합성하였다.

[0967]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.04 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 8.67 (s, 1H), 7.54-7.40 (m, 2H), 7.26 (td,  $J = 9.3, 5.5, 1\text{H}$ ), 7.22 (dd, 1H), 7.11-7.05 (m, 1H), 6.99 (d,  $J = 8.8, 1\text{H}$ ), 6.44 (dd,  $J = 16.9, 10.1, 1\text{H}$ ), 6.24 (dd,  $J = 17.0, 2.0, 1\text{H}$ ), 5.72 (dd,  $J = 10.1, 2.0, 1\text{H}$ ), 4.87 (ddt,  $J = 7.6, 5.1, 2.4, 1\text{H}$ ), 3.67 (s, 3H), 2.79-2.73 (m, 1H), 2.68 (dd,  $J = 10.4, 2.0, 1\text{H}$ ), 2.62 (dd,  $J = 10.5, 5.3, 1\text{H}$ ), 2.36-2.21 (m, 5H), 1.89-1.81 (m, 1H). LC-MS  $m/z$ : (pos) 548.87 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ )

[0968] 실시예 53. 화합물 97의 합성.

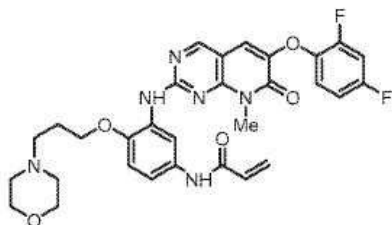


[0969]

[0970] 화합물 97은 본 명세서에 기재된 절차에 따라서 합성하였다.

[0971]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.07 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.55-7.39 (m, 2H), 7.26 (m,  $J = 14.8, 8.9, 3.7, 2\text{H}$ ), 7.08 (m,  $J = 9.3, 3.1, 1.6, 2\text{H}$ ), 6.43 (dd,  $J = 16.9, 10.2, 1\text{H}$ ), 6.24 (dd,  $J = 17.0, 1.8, 1\text{H}$ ), 5.73 (dd,  $J = 10.1, 1.9, 1\text{H}$ ), 4.70-4.45 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.54-3.45 (m, 1H), 3.14-2.97 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.34-2.17 (m, 1H), 2.21-1.86 (m, 3H), 1.87-1.67 (m, 1H). LC-MS  $m/z$ : (pos) 562.79 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ )

[0972] 실시예 54. 화합물 98의 합성.

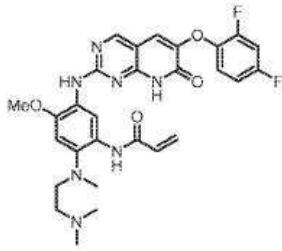


[0973]

[0974] 화합물 98은 본 명세서에 기재된 절차에 따라서 합성하였다.

[0975] LC-MS  $m/z$ : (pos) 592.87 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ )

[0976] 실시예 55. 화합물 99의 합성.

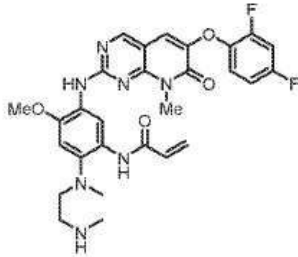


[0977]

[0978] 화합물 99는 본 명세서에 기재된 절차에 따라서 합성하였다.

[0979]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  12.37 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.45 (ddd,  $J = 11.5, 8.9, 3.0$ , 1H), 7.40 (s, 1H), 7.24 (td,  $J = 9.3, 5.5$ , 1H), 7.06 (tdd,  $J = 9.7, 2.9, 1.6$ , 1H), 6.98 (s, 1H), 6.48-6.36 (m, 1H), 6.22 (dd,  $J = 16.9, 1.7$ , 1H), 5.74 (dd,  $J = 10.2, 1.8$ , 1H), 3.79 (s, 3H), 2.90 (s, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.48 - 2.05 (m, 8H). LC-MS  $m/z$ : (pos) 565.92 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ )

[0980] 실시예 56. 화합물 100의 합성.

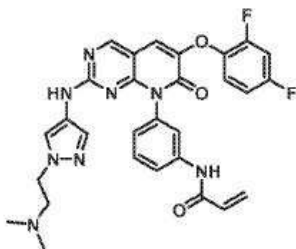


[0981]

[0982] 화합물 100은 본 명세서에 기재된 절차에 따라서 합성하였다.

[0983]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10.18 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.53-7.42 (m, 2H), 7.24 (td,  $J = 9.3, 5.6$ , 1H), 7.06 (tdd,  $J = 9.8, 3.0, 1.6$ , 1H), 6.96 (s, 1H), 6.58 (dd,  $J = 16.9, 10.2$ , 1H), 6.24 (dd,  $J = 17.0, 2.0$ , 1H), 5.72 (dd,  $J = 10.2, 1.9$ , 1H), 3.84 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 2.91-2.85 (m, 2H), 2.74-2.63 (m, 5H), 2.37 (s, 3H). LC-MS  $m/z$ : (pos) 565.86 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ )

[0984] 실시예 57. 화합물 101의 합성.

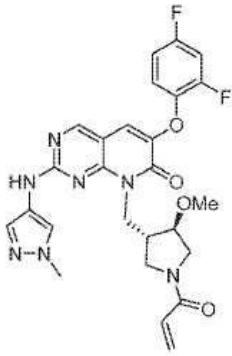


[0985]

[0986] 화합물 101은 본 명세서에 기재된 절차에 따라서 합성하였다.

[0987]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10.43 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.87 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 2H), 7.51 - 7.43 (m, 1H), 7.36 (td,  $J = 9.2, 5.6$  Hz, 1H), 7.18 - 7.13 (m, 2H), 7.09 (t,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.43 (dd,  $J = 17.1, 10.1$  Hz, 1H), 6.29 - 6.21 (m, 1H), 5.79 - 5.75 (m, 1H), 3.88 - 3.76 (m, 1H), 2.46 (br s, 2H), 2.12 (s, 6H).

[0988] 실시예 58. 화합물 102의 합성.

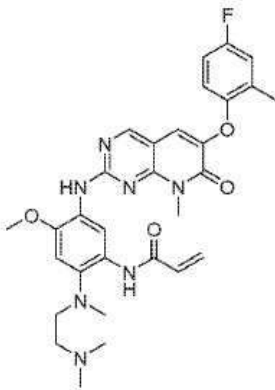


[0989]

[0990] 화합물 102는 본 명세서에 기재된 절차에 따라서 합성하였다.

[0991]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.99 (br s, 1H), 8.70 (br s, 1H), 7.87 (br s, 1H), 7.57 - 7.52 (m, 2H), 7.49 - 7.43 (m, 1H), 7.23 (td,  $J$  = 5.8, 9.3 Hz, 1H), 7.05 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 6.55 - 6.38 (m, 1H), 6.14 - 6.04 (m, 1H), 5.63 (dd,  $J$  = 10.2, 17.2 Hz, 1H), 4.43 - 4.34 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.82 - 3.78 (m, 1H), 3.69 - 3.52 (m, 2H), 3.52 - 3.37 (m, 2H), 3.11 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 3H), 2.95 - 2.82 (m, 1H).

[0992] 실시예 59. 화합물 103의 합성.

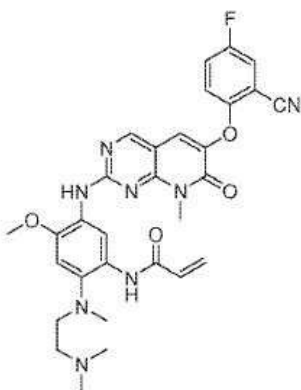


[0993]

[0994] 화합물 103은 본 명세서에 기재된 절차에 따라서 합성하였다.

[0995]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.34 (br s, 1H), 9.97 (br s, 1H), 8.42 (br s, 1H), 8.08 (br s, 1H), 7.18 (dd,  $J$  = 3.1, 9.5 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.03 - 6.94 (m, 3H), 6.54 - 6.38 (m, 1H), 6.21 (dd,  $J$  = 1.8, 17.1 Hz, 1H), 5.75 - 5.72 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.51 (s, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.00 - 2.86 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.36 (br s, 6H), 2.20 (s, 3H).

[0996] 실시예 60. 화합물 104의 합성.

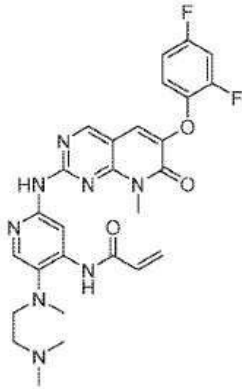


[0997]

[0998] 화합물 104는 본 명세서에 기재된 절차에 따라서 합성하였다.

[0999]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.62 (br s, 1H), 8.84 (br s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.91 - 7.87 (m, 2H), 7.49 (ddd,  $J$  = 3.4, 8.1, 9.3 Hz, 1H), 7.17 (dd,  $J$  = 4.3, 9.2 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.68 - 6.50 (m, 1H), 6.25 (dd,  $J$  = 1.8, 16.8 Hz, 1H), 5.77 - 5.73 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.24 - 2.90 (m, 4H), 2.67 (s, 6H).

[1000] 실시예 61. 화합물 105의 합성.

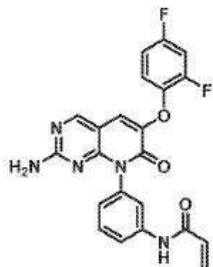


[1001]

[1002] 화합물 105는 본 명세서에 기재된 절차에 따라서 합성하였다.

[1003]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.35 (br s, 1H), 10.08 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.28 (td,  $J$  = 5.5, 9.3 Hz, 1 H), 7.11 - 7.05 (m, 1H), 6.59 - 6.40 (m, 1H), 6.37 - 6.32 (m, 1H), 5.89 - 5.86 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.02 - 2.88 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.45 - 2.14 (m, 8H).

[1004] 실시예 62. 화합물 106의 합성.

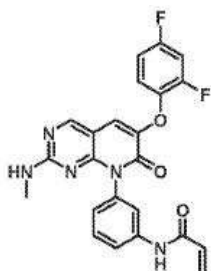


[1005]

[1006] 화합물 106은 본 명세서에 기재된 절차에 따라서 합성하였다.

[1007]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.31 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.70 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 7.60 (t,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.50 - 7.39 (m, 2H), 7.36 (td,  $J$  = 9.3, 5.5 Hz, 1H), 7.09 - 6.98 (m, 4H), 6.44 (dd,  $J$  = 16.9, 10.2 Hz, 1H), 6.26 (dd,  $J$  = 17.1, 1.8 Hz, 1H), 5.77 (dd,  $J$  = 10.7, 1.8 Hz, 1H).

[1008] 실시예 63. 화합물 107의 합성.

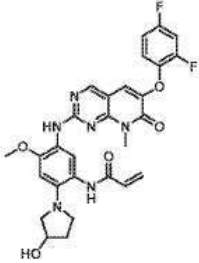


[1009]

[1010] 화합물 107은 본 명세서에 기재된 절차에 따라서 합성하였다.

[1011]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.29 (s, 1H), 8.70 - 8.55 (m, 1H), 7.68 (br s, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.56 (br s, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 2H), 7.31 (td,  $J = 9.2, 5.5$  Hz, 1H), 7.09 - 6.98 (m, 2H), 6.43 (dd,  $J = 16.9, 10.2$  Hz, 1H), 6.25 (dd,  $J = 16.8, 1.8$  Hz, 1H), 5.76 (dd,  $J = 10.7, 1.8$  Hz, 1H), 2.69 (br s, 1.5H), 2.39 (br s, 1.5H).

[1012] 실시예 64. 화합물 108의 합성.

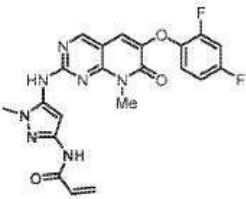


[1013]

[1014] 화합물 108은 본 명세서에 기재된 절차에 따라서 합성하였다.

[1015] LC-MS  $m/z$ : (pos) 565.22 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

[1016] 실시예 65. 화합물 109의 합성.

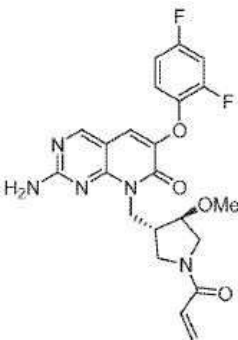


[1017]

[1018] 화합물 109는 본 명세서에 기재된 절차에 따라서 합성하였다.

[1019]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.58 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.50-7.45 (m, 2H), 7.25 (dt,  $J = 9.3, 4.7$ , 1H), 7.08 (tt,  $J = 8.7, 2.2$ , 1H), 6.73 (s, 1H), 6.45 (dd,  $J = 17.0, 10.2$ , 1H), 6.23 (dd,  $J = 17.1, 1.8$ , 1H), 5.70 (dd,  $J = 10.2, 1.8$ , 1H), 3.63 (s, 3H), 3.59 (s, 3H). LC-MS  $m/z$ : (pos) 453.91 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

[1020] 실시예 66. 화합물 110의 합성.



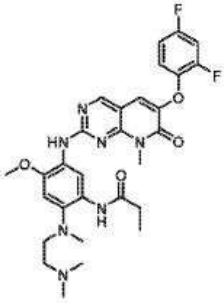
[1021]

[1022] 화합물 110은 본 명세서에 기재된 절차에 따라서 합성하였다.

[1023]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.57 (s, 1H), 7.50 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 1H), 7.21 - 7.16 (m, 3H), 7.05 - 7.00 (m, 1H), 6.65 - 6.46 (m, 1H), 6.13 (ddd,  $J = 2.4, 11.3, 16.8$  Hz, 1H), 5.69 - 5.62 (m, 1H), 4.31 (ddd,  $J = 3.8, 9.0, 12.8$  Hz, 1H), 4.15 (dd,  $J = 6.3, 13.0$  Hz, 1H), 3.98 (dd,  $J = 4.9$ ,

11.6 Hz, 1H), 3.75 - 3.61 (m, 2H), 3.57 - 3.44 (m, 2H), 3.11 (d,  $J = 10.4$  Hz, 3H), 2.89 - 2.75 (m, 1H).

[1024] 실시예 67. 화합물 111의 합성.

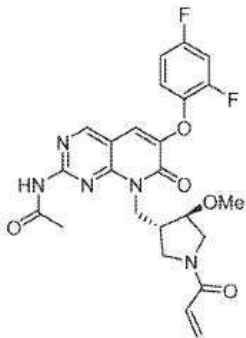


[1025]

[1026] 화합물 111은 본 명세서에 기재된 절차에 따라서 합성하였다.

[1027]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.44 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 2H), 7.25 (td,  $J = 9.3, 5.5$  Hz, 1H), 7.11 - 7.03 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.35 - 3.13 (m, 4H), 2.77 (br s, 6H), 2.61 (s, 3H), 2.42 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 1.12 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H).

[1028] 실시예 68. 화합물 112의 합성.

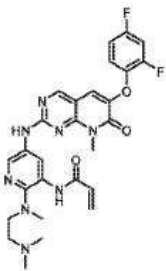


[1029]

[1030] 화합물 112는 본 명세서에 기재된 절차에 따라서 합성하였다.

[1031]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.76 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 8.88 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 2H), 7.37 - 7.31 (m, 1H), 7.15 - 7.09 (m, 1H), 6.60 - 6.45 (m, 1H), 6.11 (ddd,  $J = 2.3, 7.5, 16.8$  Hz, 1H), 5.68 - 5.60 (m, 1H), 4.41 (dd,  $J = 8.5, 13.1$  Hz, 1H), 4.28 (td,  $J = 7.0, 13.6$  Hz, 1H), 4.03 (dd,  $J = 5.2, 11.3$  Hz, 1H), 3.77 - 3.60 (m, 2H), 3.57 - 3.44 (m, 2H), 3.10 (d,  $J = 3.7$  Hz, 3H), 2.96 - 2.84 (m, 1H), 2.23 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H).

[1032] 실시예 69. 화합물 113의 합성.

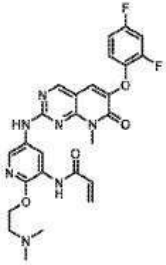


[1033]

[1034] 화합물 113은 본 명세서에 기재된 절차에 따라서 합성하였다.

[1035]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.12 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.55 - 7.45 (m, 2H), 7.30 - 7.21 (m, 1H), 7.11 - 7.03 (m, 1H), 6.52 - 6.43 (m, 1H), 6.33 - 6.25 (m, 1H), 5.84 - 5.79 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.98 - 2.94 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.50 - 2.43 (m, 2H), 2.24 (s, 6H).

[1036] 실시예 70. 화합물 114의 합성.

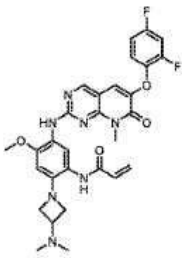


[1037]

[1038] 화합물 114는 본 명세서에 기재된 절차에 따라서 합성하였다.

[1039]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.04 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.99 (br s, 1H), 8.31 - 8.23 (m, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 2H), 7.24 (td,  $J = 9.3, 5.6$  Hz, 1H), 7.07 (t,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 6.72 (dd,  $J = 16.9, 10.3$  Hz, 1H), 6.27 (dd,  $J = 17.0, 1.6$  Hz, 1H), 5.77 (dd,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 4.43 (t,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.70 (t,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 2.24 (s, 6H).

[1040] 실시예 71. 화합물 115의 합성.

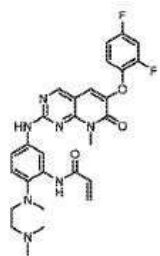


[1041]

[1042] 화합물 115는 본 명세서에 기재된 절차에 따라서 합성하였다.

[1043] LC-MS  $m/z$ : (pos) 578.26 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

[1044] 실시예 72. 화합물 116의 합성.

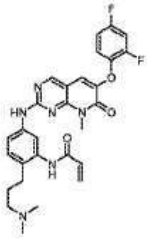


[1045]

[1046] 화합물 116는 본 명세서에 기재된 절차에 따라서 합성하였다.

[1047]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.22 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.87 (br s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 1H), 7.29 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 7.10 - 7.30 (m, 1H), 6.40 (dd,  $J = 16.8, 10.0$  Hz, 1H), 6.27 (dd,  $J = 17.1, 2.0$  Hz, 1H), 5.78 (dd,  $J = 10.4, 2.0$  Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.81 (t,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.27 (t,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 2.19 (s, 6H).

[1048] 실시예 73. 화합물 117의 합성.

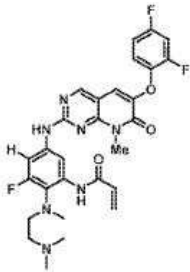


[1049]

[1050] 화합물 117은 본 명세서에 기재된 절차에 따라서 합성하였다.

[1051]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.31 (br s, 1H), 10.01 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.18 (br s, 1H), 7.58 - 7.41 (m, 3H), 7.29 - 7.21 (m, 2H), 7.11 - 7.02 (m, 1H), 6.41 (dd,  $J$  = 16.9, 10.2 Hz, 1H), 6.25 (dd,  $J$  = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.80 - 5.73 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.57 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 2.16 (s, 6H), 2.12 (t,  $J$  = 6.7 Hz, 2H), 1.69 (t,  $J$  = 6.7 Hz, 2H).

[1052] 실시예 74. 화합물 118의 합성.

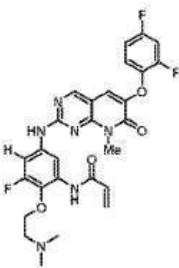


[1053]

[1054] 화합물 118은 본 명세서에 기재된 절차에 따라서 합성하였다.

[1055]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.59 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.59-7.36 (m, 3H), 7.26 (td,  $J$  = 9.3, 5.5, 1H), 7.12-7.03 (m, 1H), 6.45-6.22 (m, 2H), 5.82 (dd, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.01 (s, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.45-1.95 (m, 8H). LC-MS  $m/z$ : (pos) 567.86 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

[1056] 실시예 75. 화합물 119의 합성.



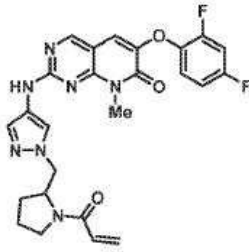
[1057]

[1058] 화합물 119는 본 명세서에 기재된 절차에 따라서 합성하였다.

[1059]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.54 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.57 (s, 1H),

[1060] 7.66-7.43 (m, 3H), 7.26 (td,  $J$  = 9.2, 5.4, 1H), 7.08 (ddt,  $J$  = 10.8, 8.7, 2.0, 1H), 6.43-6.26 (m, 2H), 5.84 (dd, 1H), 4.25-4.06 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.76-2.53 (m, 2H), 2.45-2.08 (m, 6H). LC-MS  $m/z$ : (pos) 554.83 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

[1061] 실시예 76. 화합물 120의 합성.

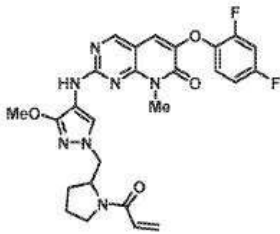


[1062]

[1063] 화합물 120은 본 명세서에 기재된 절차에 따라서 합성하였다.

[1064]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.03 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.54-7.40 (m, 2H), 7.26-7.18 (m, 1H), 7.06 (t,  $J = 9.0$ , 1H), 6.60 (dd,  $J = 16.7$ , 10.3, 1H), 6.21 (dd,  $J = 16.7$ , 2.4, 1H), 5.72 (dd,  $J = 10.2$ , 2.4, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.24-4.12 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.48-3.38 (m, 2H), 1.88-1.61 (m, 4H). LC-MS  $m/z$ : (pos) 507.88 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

[1065] 실시예 77. 화합물 121의 합성.

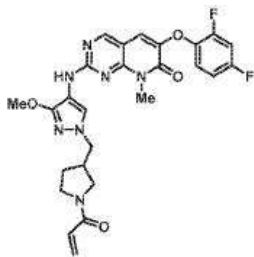


[1066]

[1067] 화합물 121은 본 명세서에 기재된 절차에 따라서 합성하였다.

[1068]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.11 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.45 (m,  $J = 14.2$ , 7.3, 3.0, 2H), 7.21 (td,  $J = 9.3$ , 5.4, 1H), 7.09-7.01 (m, 1H), 6.60 (dd,  $J = 16.7$ , 10.3, 1H), 6.19 (dd,  $J = 16.7$ , 2.4, 1H), 5.70 (dd,  $J = 10.3$ , 2.4, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.24-4.01 (m, 2H), 3.82 (d, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.52-3.44 (m, 2H), 1.97-1.71 (m, 4H). LC-MS  $m/z$ : (pos) 537.78 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

[1069] 실시예 78. 화합물 122의 합성.

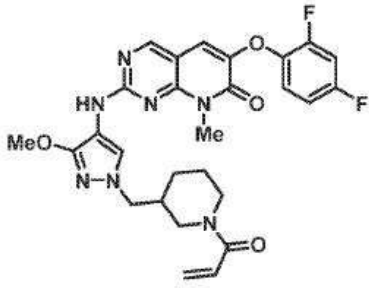


[1070]

[1071] 화합물 122는 본 명세서에 기재된 절차에 따라서 합성하였다.

[1072] LC-MS  $m/z$ : (pos) 537.84 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

[1073] 실시예 79. 화합물 123의 합성.

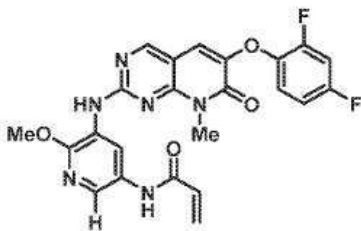


[1074]

[1075] 화합물 123은 본 명세서에 기재된 절차에 따라서 합성하였다.

[1076] LC-MS  $m/z$ : (pos) 551.82 ( $[M+H]^+$ ).

[1077] 실시예 80. 화합물 124의 합성.

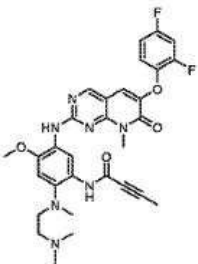


[1078]

[1079] 화합물 124는 본 명세서에 기재된 절차에 따라서 합성하였다.

[1080]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.23 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.10 (d,  $J = 2.1$ , 1H), 7.52-7.46 (m, 2H), 7.27 (td,  $J = 9.4, 5.6$ , 1H), 7.08 (tdd,  $J = 8.6, 3.0, 1.6$ , 1H), 6.44 (dd,  $J = 17.0, 10.2$ , 1H), 6.27 (dd,  $J = 16.9, 2.0$ , 1H), 5.77 (dd,  $J = 10.1, 2.0$ , 1H), 3.93 (s, 3H), 3.65 (s, 3H). LC-MS  $m/z$ : (pos) 480.92 ( $[M+H]^+$ ).

[1081] 실시예 81. 화합물 125의 합성.

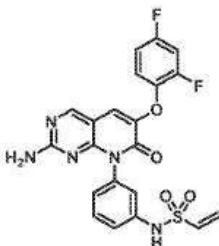


[1082]

[1083] 화합물 125는 본 명세서에 기재된 절차에 따라서 합성하였다.

[1084] LC-MS  $m/z$ : (pos) 591.87 ( $[M+H]^+$ )

[1085] 실시예 82. 화합물 126의 합성.

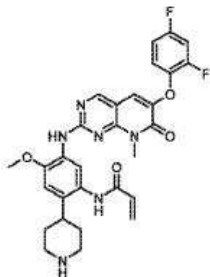


[1086]

[1087] 화합물 126은 본 명세서에 기재된 절차에 따라서 합성하였다.

[1088] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.24 (br s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 2H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 7.06 - 6.97 (m, 5H), 6.82 (dd, *J* = 16.5, 10.1 Hz, 1H), 6.17 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 6.06 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H).

[1089] 실시예 83. 화합물 127의 합성.

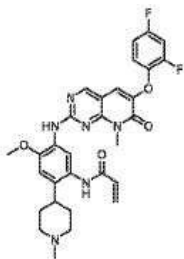


[1090]

[1091] 화합물 127은 본 명세서에 기재된 절차에 따라서 합성하였다.

[1092] LC-MS *m/z*: (pos) 563.22 ([M+H]<sup>+</sup>), 체류 시간 = 0.83

[1093] 실시예 84. 화합물 128의 합성.

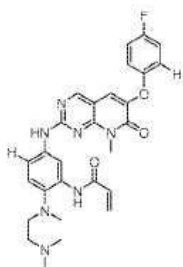


[1094]

[1095] 화합물 128은 본 명세서에 기재된 절차에 따라서 합성하였다.

[1096] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.50 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.52 - 7.41 (m, 2H), 7.24 (td, *J* = 9.3, 5.4 Hz, 1H), 7.06 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.50 (dd, *J* = 16.9, 10.3 Hz, 1H), 6.21 (dd, *J* = 17.1, 2.0 Hz, 1H), 5.75 - 5.68 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.87 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.72 - 2.61 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.92 (t, *J* = 10.3 Hz, 1H), 1.78 - 1.59 (m, 4H).

[1097] 실시예 85. 화합물 129의 합성.



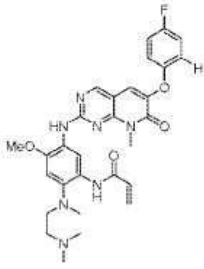
[1098]

[1099] 화합물 129는 본 명세서에 기재된 절차에 따라서 합성하였다.

[1100] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.05 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.72 (d, *J* = 15.4, 2H), 7.58 - 7.49 (m, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.7, 1H), 7.24-7.18 (m, 2H), 7.09 (dd, *J* = 9.1, 4.3, 2H), 6.74 (dd, *J* = 16.9, 10.2, 1H), 6.31 (dd, *J* = 16.9, 1.9, 1H), 5.79 (dd, *J* = 10.2, 2.0, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.28-3.24

(m, 2H), 3.22-3.17 (m, 2H), 2.80 (d,  $J = 4.4$ , 6H), 2.55 (s, 3H). LC-MS  $m/z$ : (pos) 532.31 ( $[M+H]^+$ ).

[1101] 실시예 86. 화합물 130의 합성.

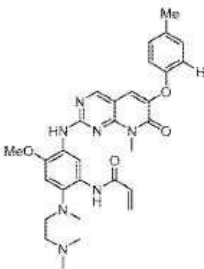


[1102]

[1103] 화합물 130은 본 명세서에 기재된 절차에 따라서 합성하였다.

[1104]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  9.87 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.19 (t,  $J = 8.8$ , 2H), 7.09 (dd,  $J = 9.1$ , 4.3, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.54-6.43 (m, 1H), 6.25 (dd,  $J = 16.9$ , 2.0, 1H), 5.75 (dd,  $J = 9.9$ , 2.0, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.00 (s, 2H), 2.75-2.55 (m, 5H), 2.39 (s, 6H). LC-MS  $m/z$ : (pos) 562.33 ( $[M+H]^+$ ).

[1105] 실시예 87. 화합물 131의 합성.

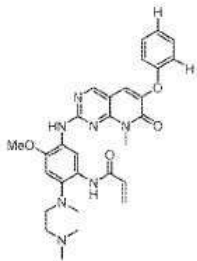


[1106]

[1107] 화합물 131은 본 명세서에 기재된 절차에 따라서 합성하였다.

[1108]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10.03 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.17 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.95 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.46-6.38 (m, 1H), 6.24 (dd,  $J = 16.9$ , 2.1 Hz, 1H), 5.74 (dd,  $J = 10.1$ , 2.1 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.91 (s, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.42-2.19 (m, 11H). LC-MS  $m/z$ : (pos) 558.32 ( $[M+H]^+$ ).

[1109] 실시예 88. 화합물 132의 합성.

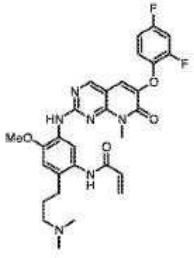


[1110]

[1111] 화합물 132는 본 명세서에 기재된 절차에 따라서 합성하였다.

[1112]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10.21 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.36 (t,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.10 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.03 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.25 (dd,  $J = 16.9$ , 2.1 Hz, 1H), 5.72 (dd,  $J = 10.0$ , 2.1 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.96-2.51 (m, 10H). LC-MS  $m/z$ : (pos) 544.34 ( $[M+H]^+$ ).

[1113] 실시예 89. 화합물 133의 합성.

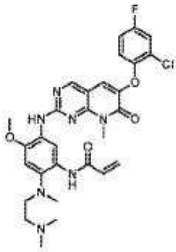


[1114]

[1115] 화합물 133은 본 명세서에 기재된 절차에 따라서 합성하였다.

[1116]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.16 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.36 (d,  $J = 19.1$  Hz, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 2H), 7.24 (td,  $J = 9.3, 5.5$  Hz, 1H), 7.06 (ddd,  $J = 10.9, 6.6, 2.3$  Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.40 (dd,  $J = 17.0, 10.1$  Hz, 1H), 6.22 (dd,  $J = 17.0, 2.1$  Hz, 1H), 5.73 (dd,  $J = 10.1, 2.1$  Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 2.59 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.17-2.13 (m, 8H), 1.76 -1.70 (m, 2H).

[1117] 실시예 90. 화합물 134의 합성.

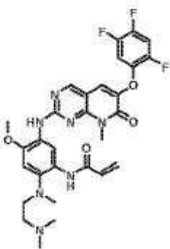


[1118]

[1119] 화합물 134는 본 명세서에 기재된 절차에 따라서 합성하였다.

[1120] LC-MS  $m/z$ : (pos) 596.24 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 체류 시간 = 0.94

[1121] 실시예 91. 화합물 135의 합성.

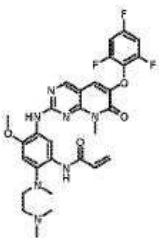


[1122]

[1123] 화합물 135는 본 명세서에 기재된 절차에 따라서 합성하였다.

[1124] LC-MS  $m/z$ : (pos) 598.25 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 체류 시간 = 0.92

[1125] 실시예 92. 화합물 136의 합성.

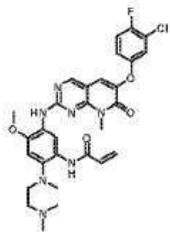


[1126]

[1127] 화합물 136은 본 명세서에 기재된 절차에 따라서 합성하였다.

[1128] LC-MS  $m/z$ : (pos) 598.25 ( $[M+H]^+$ ), 체류 시간 = 0.89

[1129] 실시예 93. 화합물 137의 합성.

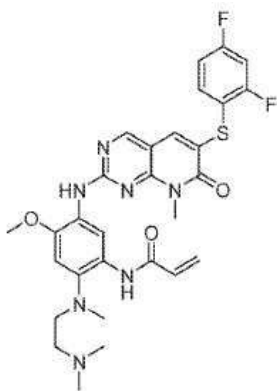


[1130]

[1131] 화합물 137은 본 명세서에 기재된 절차에 따라서 합성하였다.

[1132]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10.09 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.39 (t,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.34 (dd,  $J = 6.1, 3.1$  Hz, 1H), 7.09 (dt,  $J = 9.2, 3.3$  Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.39 (dd,  $J = 16.7, 9.9$  Hz, 1H), 6.23 (dd,  $J = 16.8, 1.8$  Hz, 1H), 5.77 - 5.72 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 2.87 (t,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.30 (t,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 2.20 (s, 6H). LC-MS  $m/z$ : (pos) 596.25 ( $[M+H]^+$ ), 체류 시간 = 0.97

[1133] 실시예 94. 화합물 138의 합성.

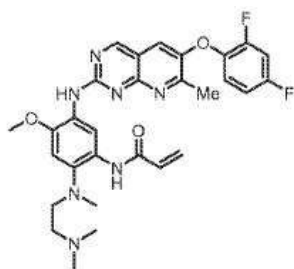


[1134]

[1135] 화합물 138은 본 명세서에 기재된 절차에 따라서 합성하였다.

[1136]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12.41 (s, 1H), 9.89 (br s, 1H), 8.42 (br s, 1H), 8.00 (br s, 1H), 7.62 (td,  $J = 6.4, 8.5$  Hz, 1H), 7.48 (td,  $J = 2.7, 9.3$  Hz, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.76 - 6.55 (m, 1H), 6.22 (dd,  $J = 2.0, 16.9$  Hz, 1H), 5.75 - 5.71 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.23 - 2.84 (m, 4H), 2.65 (s, 6H).

[1137] 실시예 95. 화합물 139의 합성.

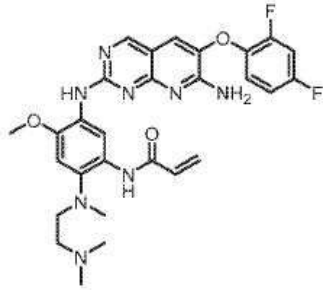


[1138]

[1139] 화합물 139는 본 명세서에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라서 합성하였다.

[1140] LC-MS  $m/z$ : (pos) 563.91

[1141] 실시예 96. 화합물 140의 합성.

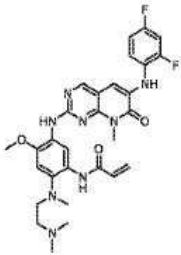


[1142]

[1143] 화합물 140은 본 명세서에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라서 합성하였다.

[1144]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.09 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.55 (ddd,  $J = 11.5, 8.9, 3.0, 1\text{H}$ ), 7.43 (td,  $J = 9.2, 5.6, 1\text{H}$ ), 7.19 (tdd,  $J = 9.2, 3.1, 1.6, 1\text{H}$ ), 7.14 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.48-6.38 (m, 1H), 6.24 (d,  $J = 16.8, 1\text{H}$ ), 5.77 (d,  $J = 11.1, 1\text{H}$ ), 3.85 (s, 3H), 2.93 (s, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.28 (s, 8H).

[1145] 실시예 97. 화합물 141의 합성.

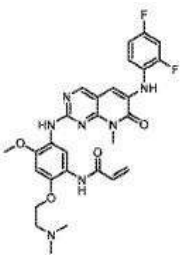


[1146]

[1147] 화합물 141은 본 명세서에 기재된 절차에 따라서 합성하였다.

[1148]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.04 (br s, 1H), 9.08 (br s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.48 (td,  $J = 9.0, 6.1\text{ Hz}, 1\text{H}$ ), 7.41 - 7.33 (m, 1H), 7.15 - 7.08 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.84 (d,  $J = 1.8\text{ Hz}, 1\text{H}$ ), 6.49 - 6.35 (m, 1H), 6.29 - 6.25 (m, 1H), 5.75 - 5.72 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.91 (br s, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.46 - 2.08 (m, 8H).

[1149] 실시예 98. 화합물 142의 합성.

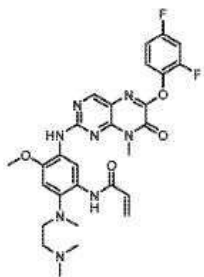


[1150]

[1151] 화합물 142는 본 명세서에 기재된 절차에 따라서 합성하였다.

[1152]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.69 (br s, 1H), 8.79 (br s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.48 (td,  $J = 9.0, 6.1\text{ Hz}, 1\text{H}$ ), 7.42 - 7.33 (m, 1H), 7.16 - 7.07 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.83 (d,  $J = 1.8\text{ Hz}, 1\text{H}$ ), 6.47 (dd,  $J = 16.9, 10.2\text{ Hz}, 1\text{H}$ ), 6.28 - 6.18 (m, 1H), 5.78 - 5.69 (m, 1H), 4.18 (t,  $J = 5.3\text{ Hz}, 2\text{H}$ ), 3.85 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.63 (s, 2H), 2.31 (m, 6H).

[1153] 실시예 99. 화합물 143의 합성.

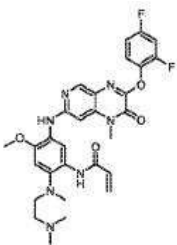


[1154]

[1155] 화합물 143은 본 명세서에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라서 합성하였다.

[1156] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.00 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.37 - 7.22 (m, 3H), 7.17 - 7.08 (m, 1H), 6.56 (dd, J = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 6.01 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.28 (br s, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.42 -3.34 (m, 2H), 2.94 (m, 6H).

[1157] 실시예 100. 화합물 144의 합성.



[1158]

[1159] 화합물 144는 본 명세서에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라서 합성하였다.

[1160] LC-MS m/z: (pos) 579.26 ([M+H]<sup>+</sup>), 체류 시간 = 0.79

[1161] 실시예 101. 생물학적 검정

[1162] 증식 저해 검정:

[1163] 세포 성장 저해는 Ba/F3, DFCI58-229 및 DFCI127c 세포에 대해서 MTS 검정에 의해, 또는 DFCI362JC 세포에 대해서 셀 타이터 글로 발광 세포 생존능 검정(Cell Titer Glo Luminescent Cell viability assay)(Promega®)에 의해 평가되었다. 3000 Ba/F3 세포를 96-웰 플레이트에서 웰마다 파종하고 대표적인 본 출원의 화합물(3.3nM 내지 10 μM)에 72시간 동안 노출시켰다. DFCI58-229, DFCI127c 및 DFCI362JC 세포에 대해서, 5000개의 세포를 웰마다 파종하였다. 모든 실험 지점은 6 내지 12웰을 포함하였다. 데이터는 미처리 세포에 대해서 정규화하고 GraphPad Prism(GraphPad Software, Inc.)을 사용해서 그래프로 표시하였다. 성장 곡선은 비선형 회귀 모델을 이용해서 S자형 용량 반응과 적합화시켰다.

[1164] 웨스턴 블롯 분석:

[1165] 6-웰 플레이트에 웰당 5×10<sup>5</sup>개 세포로 세포를 평판 배양하고, 대표적인 본 출원의 화합물로 다음날 처리였다. 6시간의 처리 후, 세포를 PBS로 세척하고 Complete<sup>TM</sup> Mini 프로테아제 저해제 및 PhosSTOP<sup>TM</sup> 포스파타제 저해제 (Roche®)가 보충된 NP40 완충제(Calbiochem®)와 용해시켰다. 용해물을 SDS-PAGE 겔에 의해 분리시키고, 나이트로셀룰로스로 옮기고, 이하의 항체로 프로빙하였다: 포스포-EGFR(Tyr1068)(3777), 총 EGFR(2232), p-Akt(Ser473)(4060), 총 Akt(9272), p-ERK(Thr202/Tyr204)(4370), 총 ERK(9102)(Cell Signaling) 및 HSP90(SC-7947)(Santa Cruz Biotechnology®).

[1166] 실시예 102. EGFR 및 HER2를 저해함에 있어서 본 출원의 대표적인 화합물의 활성도를 평가.

[1167] EGFR 및 HER2를 저해함에 있어서 대표적인 본 출원의 화합물의 활성도는 (Ba/F3 세포, DFCI58-229 세포 및 DFCI127c 세포에 대해서) MTS 검정에 의해서 또는 (DFCI362JC 세포에 대해서) CellTiter-Glo® 발광 세포 생존능 검정에 의해서 시험되었다. Ba/F3 세포에 의한 검정을 위하여, 3000개의 세포를 96-웰 플레이트의 웰마다 파

중하고 3.3 내지 10 μM의 농도로 표시된 화합물에 72시간 동안 노출시켰다. DFCI58-229 세포, DFCI127c 세포, 또는 DFCI362JC 세포에 의한 검정을 위하여, 5000개의 세포를 96-웰 플레이트의 웰마다 과중하고 3.3 내지 10 μM의 농도로 표시된 화합물에 72시간 동안 노출시켰다.

[1168] 이어서, 웨스턴 블롯 분석을 또한 세포에 대해서 수행하였다. 세포를 6-웰 플레이트에 웰당  $5 \times 10^5$  개의 세포로 평판배양하고, 표시된 농도의 화합물로 처리하였다. 6시간의 처리 후에, 세포를 PBS로 세척하고, 컴플리트 미니 프로테아제 저해제(Complete Mini protease inhibitor) 및 PhosSTOP 포스파타제 저해제(Roche)가 보충된 NP40 완충제(Calbiochem)와 용해시켰다. 이어서 용해물을 SDS-PAGE 겔에 의해 분리시키고, 나이트로셀룰로스막으로 옮겨, 이하의 항체로 프로빙하였다: 포스포-EGFR(Tyr1068)(3777), 총 EGFR(2232), p-Akt(Ser473)(4060), 총 Akt(9272), p-ERK(Thr202/Tyr204)(4370), 총 ERK(9102)(Cell Signaling) 및 HSP90(SC-7947)(Santa Cruz Biotechnology).

[1169] 본 출원의 대표적인 화합물의 활성도는 도 1, 도 2a 내지 도 2c 및 도 3과 이하의 표 8 내지 11에 나타낸다.

**표 8**

[1170] 야생형 또는 삽입 돌연변이체 EGFRs 형질전환된 Ba/F3 세포에 대한 증식 저해 검정에서의 EC<sub>50</sub>값(A = 1000nM 초과; B = 600 내지 1000nM; C = 200 내지 600nM; D = 200nM 미만).

화합물 번호	EGFR 형질전환된 Ba/F3 세포						
	야생형	InsGY	InsSVD	InsASV	InsHH	InsH	InsNPG
1	D	D	D	D	D	D	D
2	D	D	D	D	D	D	D
3	D	D	D	D	C	C	D
4	D	D	D	D	D	D	D
5	D	D	D	D	D	D	D
6	D	D	D	D	D	D	D
7	D	D	D	D	D	C	D
15	D	D	D	D	C	A	D
17	D	D	D	D	C	B	D
23	D	D	D	D	D	C	D
24	D	D	D	D	C	C	D
8	D	D	D	D	D	D	D
29	D	D	D	D	D	D	D
10	C	C	C	D	C	B	D
26	D	D	D	D	B	A	D
82	D	D	D			D	
85	D	D	D			D	
87	D		D			B	
88	D		D			C	
89	D		D			C	
94	D	D	C			A	
99	D	D	D			C	
102	D	D	D			C	
105	C	A	A			A	
106	D	D	D			C	
110	C		D				
111	A	A	A			A	
112	D		D				
113	D	D	D			B	
116	D		D			D	
117	D		C			A	
125	D	D	D			B	
127	A		A				
128	C		B				
129	D		C			A	
130	D		D			D	
131	D		D			C	

132	D		D			D	
134	D	D	D			C	
135	D	D	D			C	
136	D	D	D			C	
140	D	C	C			B	
141	D	D	D			C	
142	D	D	D			B	
144	D	D	D			C	

표 9

[1171] 야생형 또는 삽입 돌연변이체 HER2 형질전환된 Ba/F3 세포에 대한 증식 저해 검정에서의 EC<sub>50</sub>값(A = 500nM 초과; B = 250 내지 500nM; C = 100 내지 250nM; D = 100nM 미만).

화합물 번호	HER2 형질전환된 Ba/F3 세포				
	야생형	InsYVMA	InsVC	InsGSP	InsWLV
1	D	D	D	D	C
2	D	D	D	D	D
3	D	D	C	D	C
4	D	D	D	D	D
5	D	D	C	D	C
6	D	D	C	D	D
7	D	D	C	D	C
15	D	D	D	D	C
17	D	D	D	D	B
23	D	D	D	D	C
24	D	D	D	D	C
8	D	D	D	D	D
29	D	D	D	D	D
10	D	D	B	D	B
26	D	A	B	D	C
140	D	D			B
141	D	D			D
142	D	D			C
144	D	D			C

표 10

[1172] 야생형 또는 삽입 돌연변이체 HER2 형질전환된 Ba/F3 세포에 대한 증식 저해 검정에서의 EC<sub>50</sub>값(A = 1000nM 초과; B = 600 내지 1000nM; C = 200 내지 600nM; D = 200nM 미만).

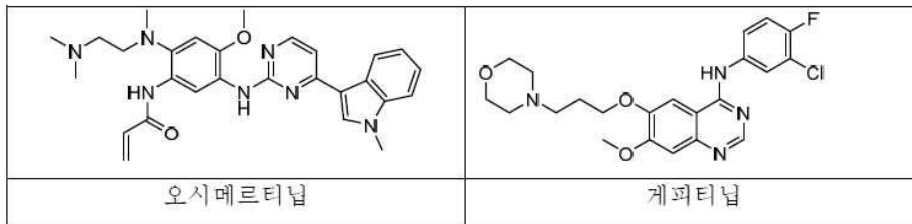
화합물 번호	HER2 형질전환된 Ba/F3 세포		
	야생형	InsYVMA	InsWLV
82	D	D	D
85	D	D	D
87	D	D	D
88	D	D	C
89	D	D	D
94	D	D	C
99	D	D	D
102	D	D	D
105	C	B	B
106	D	D	D
110	D	D	
111	A	A	A
112	C	C	

113	D	D	D
116	D	D	D
117	D	D	C
125	D	D	C
127	A	A	
128	C	D	
129	D	D	B
130	D	D	D
131	D	D	D
132	D	D	D
134	D	D	D
135	D	D	D
136	D	D	D
137	D	D	D

**표 11**

[1173] 돌연변이체 EGFR 형질전환된 Ba/F3 세포에 대한 증식 저해 검정에서의 EC<sub>50</sub>값(A = 100nM 이하; B = 100nM 초과).

	L858R	엑손19del	T790M/L858R	T790M/엑손19del
게피티닙	A	A	B	B
오시메르티닙	A	A	A	A
화합물 2	A	A	A	A



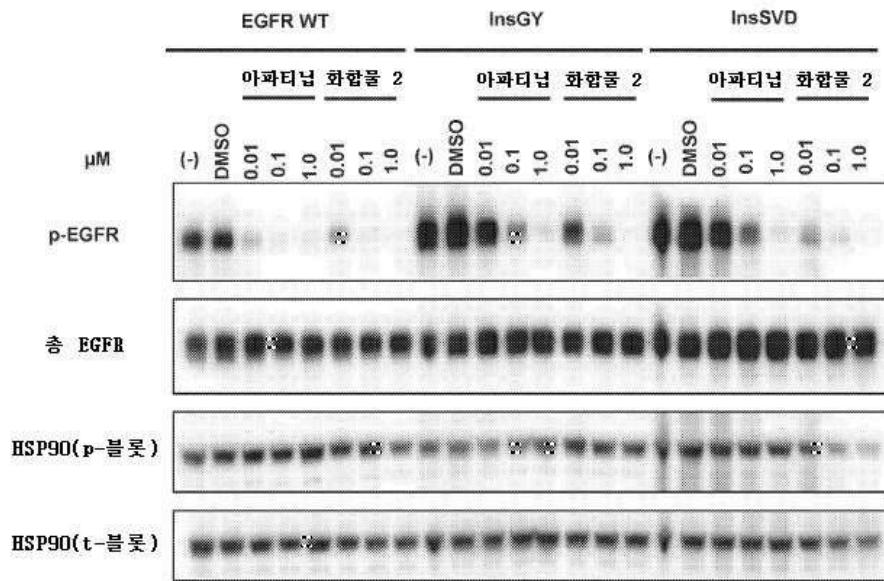
[1174]

[1175] **등가물**

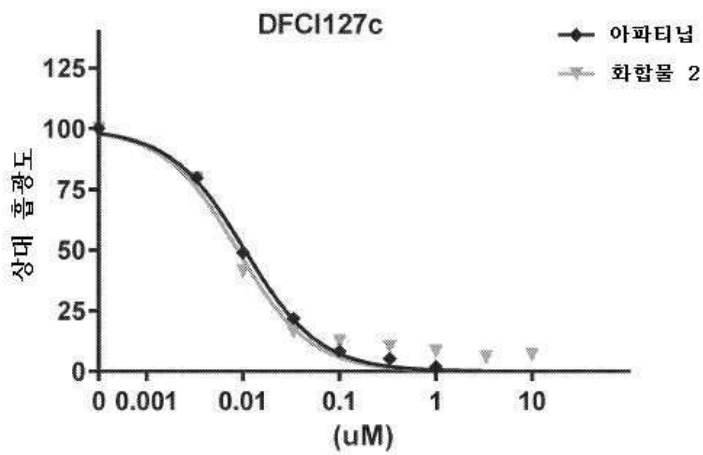
[1176] 당업자라면, 단지 일상적인 실험을 이용해서, 본 명세서에 구체적으로 기재된 구체적인 실시형태와 등가인 수많은 등가물을 인식할 것이거나 확인할 수 있다. 이러한 등가물은 이하의 청구범위의 범주에 포괄되도록 의도된다.

도면

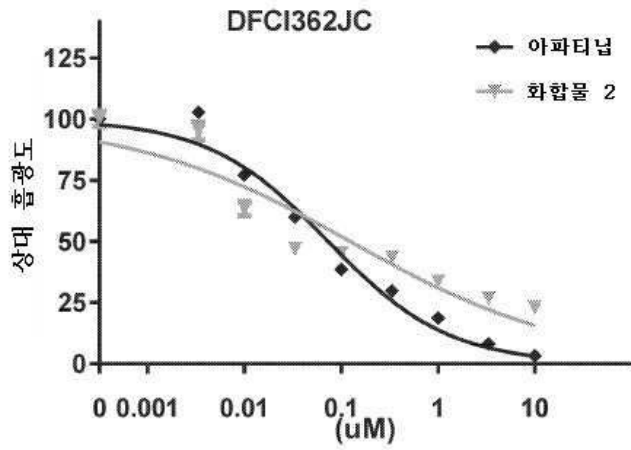
도면1



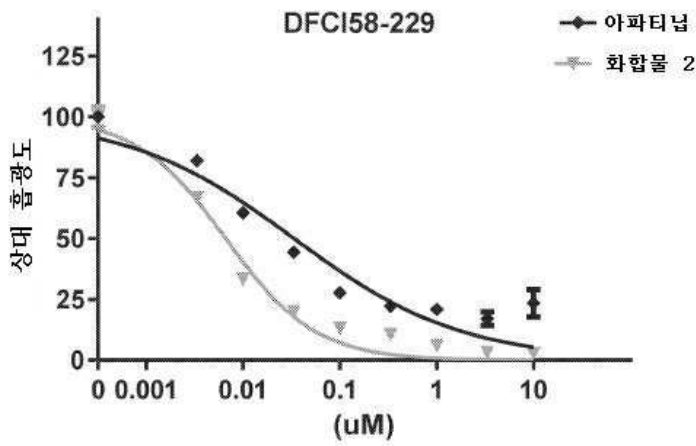
도면2a



도면2b



도면2c



도면3

