



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년07월08일

(11) 등록번호 10-2275112

(24) 등록일자 2021년07월02일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*C07D 209/40* (2006.01) *A61K 31/4025* (2006.01)  
*A61K 31/404* (2006.01) *C07D 209/48* (2006.01)  
*C07D 401/04* (2006.01) *C07D 401/14* (2006.01)  
*C07D 403/04* (2006.01) *C07D 403/14* (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
*C07D 209/40* (2013.01)  
*A61K 31/4025* (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2015-7027506
- (22) 출원일자(국제) 2014년03월14일  
 심사청구일자 2019년03월13일
- (85) 번역문제출일자 2015년10월05일
- (65) 공개번호 10-2016-0006669
- (43) 공개일자 2016년01월19일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2014/028730
- (87) 국제공개번호 WO 2014/153023  
 국제공개일자 2014년09월25일
- (30) 우선권주장  
 61/783,290 2013년03월14일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌  
 W02005107466 A1\*

- (73) 특허권자  
 시티 오브 호프  
 미국 91010-3000 캘리포니아주 두아르테 이스트  
 두아르테 로드 1500  
 내셔널 앤드 카포디스트리안 유니버시티 오브 아  
 테네

그리스, 쥐알-10561 아테네, 씨에이치. 라다 6

(72) 발명자

조베 리차드

미국 91101 캘리포니아주 파사데나 이스트 그린  
 스트리트 #1530 275

남 상길

미국 91042 캘리포니아주 투중가 프랑스 에비뉴  
 10120

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 22 항

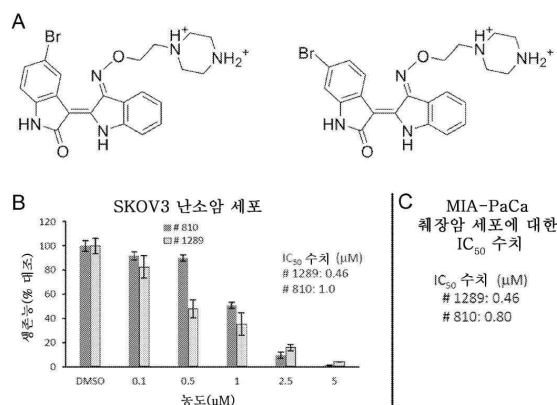
심사관 : 이선화

(54) 발명의 명칭 5-브로모-인디루빈

## (57) 요약

본 명세서에서는 특히 5-Br-인디루빈 유도체를 이용하여 암을 치료하기 위한 조성물 및 방법이 개시된다.

## 대표도



(52) CPC특허분류

**A61K 31/404** (2013.01)

**C07D 209/48** (2013.01)

**C07D 401/04** (2013.01)

**C07D 401/14** (2013.01)

**C07D 403/04** (2013.01)

**C07D 403/14** (2013.01)

(72) 발명자

**혼 데이비드**

미국 91001 캘리포니아주 알타데나 채프만 코트  
3904

**시에 준**

미국 91010 캘리포니아주 두아르테 유니트 비 헌팅  
턴 드라이브 1933

**스칼츠소니스 알렉시오스 레안드로스**

그리스 지알-15771 아테네 유니버시티 오브 아테네  
디파트먼트 오브 파머시 앤 내츄럴 프로덕츠 케미  
스트리

**크리츠사니다 마리나**

그리스 지알-15771 아테네 유니버시티 오브 아테네  
디파트먼트 오브 파머시 앤 내츄럴 프로덕츠 케미  
스트리

**가보리아우드 콜라르 니콜라스**

그리스 지알-15771 아테네 유니버시티 오브 아테네  
디파트먼트 오브 파머시 앤 내츄럴 프로덕츠 케미  
스트리

(56) 선행기술조사문헌

W02007099402 A2\*

W02010013168 A1\*

논문 : Bioorganic & Medicinal Chemistry, Vol.  
14, pp. 6434-6443 (2006)\*

논문 : Chemistry & Biodiversity, Vol. 9, pp.  
2175-2185 (2012)\*

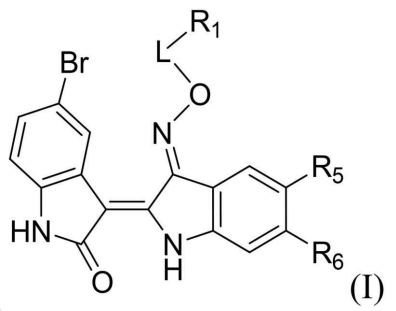
\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

하기 식을 갖는 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염:



여기서

L은 미치환된 알킬렌이고;

$R^1$ 는  $-NR^2R^3$ 이고;

$R^2$  및  $R^3$ 는 서로 결합하여 치환되거나 미치환된 헤테로사이클로알킬 또는 치환되거나 미치환된 헤테로아릴을 형성하고, 치환된 헤테로사이클로알킬 또는 치환된 헤테로아릴은 적어도 하나의 치환기로 치환되고;

$R^5$  및  $R^6$ 는 독립적으로 수소이고;

상기 치환기는 하기로부터 선택된다:

(A) 옥소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_2Cl$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(=O)NHNH_2$ ,  $-NHC(=O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(=O)H$ ,  $-NHC(O)-OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCHF_2$ , 미치환된 알킬, 미치환된 헤테로알킬, 미치환된 사이클로알킬, 미치환된 헤테로사이클로알킬, 미치환된 아릴, 미치환된 헤테로아릴, 및

(B) 하기로부터 선택된 적어도 하나의 치환기로 치환된 알킬, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴:

(i) 옥소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_2Cl$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(=O)NHNH_2$ ,  $-NHC(=O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(=O)H$ ,  $-NHC(O)-OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCHF_2$ , 미치환된 알킬, 미치환된 헤테로알킬, 미치환된 사이클로알킬, 미치환된 헤테로사이클로알킬, 미치환된 아릴, 미치환된 헤테로아릴, 및

(ii) 하기로부터 선택된 적어도 하나의 치환기로 치환된 알킬, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴:

(a) 옥소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_2Cl$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(=O)NHNH_2$ ,  $-NHC(=O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(=O)H$ ,  $-NHC(O)-OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCHF_2$ , 미치환된 알킬, 미치환된 헤테로알킬, 미치환된 사이클로알킬, 미치환된 헤테로사이클로알킬, 미치환된 아릴, 미치환된 헤테로아릴, 및

(b) 하기로부터 선택된 적어도 하나의 치환기로 치환된 알킬, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴: 옥소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_2Cl$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(=O)NHNH_2$ ,  $-NHC(=O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(=O)H$ ,  $-NHC(O)-OH$ ,

-NHOH, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, 미치환된 알킬, 미치환된 헤테로알킬, 미치환된 사이클로알킬, 미치환된 헤테로사이클로알킬, 미치환된 아릴, 및 미치환된 헤테로아릴.

## 청구항 2

제1항에 있어서, L은 미치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬렌인 화합물.

## 청구항 3

제1항에 있어서, L은 미치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬렌인 화합물.

## 청구항 4

제1항에 있어서, L은 미치환된 C<sub>2</sub> 알킬렌인 화합물.

## 청구항 5

제1항에 있어서, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>는 서로 결합하여 치환되거나 미치환된 헤테로사이클로알킬을 형성하는 화합물.

## 청구항 6

제5항에 있어서, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>는 서로 결합하여 치환되거나 미치환된 C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> 헤테로사이클로알킬을 형성하는 화합물.

## 청구항 7

제6항에 있어서, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>는 서로 결합하여 치환된 C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> 헤테로사이클로알킬을 형성하는 화합물.

## 청구항 8

제7항에 있어서, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>는 서로 결합하여 R<sup>23</sup>-치환된 C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> 헤테로사이클로알킬을 형성하고, 여기서 R<sup>23</sup>은 독립적으로 치환되거나 미치환된 알킬 또는 치환되거나 미치환된 헤테로알킬인 화합물.

## 청구항 9

제8항에 있어서, R<sup>23</sup>은 독립적으로 치환되거나 미치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬 또는 치환되거나 미치환된 2 내지 8원 헤테로알킬인 화합물.

## 청구항 10

제1항에 있어서, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>는 서로 결합하여 치환되거나 미치환된 피롤리디닐을 형성하는 화합물.

## 청구항 11

제1항에 있어서, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>는 서로 결합하여 치환되거나 미치환된 피페라지닐을 형성하는 화합물.

## 청구항 12

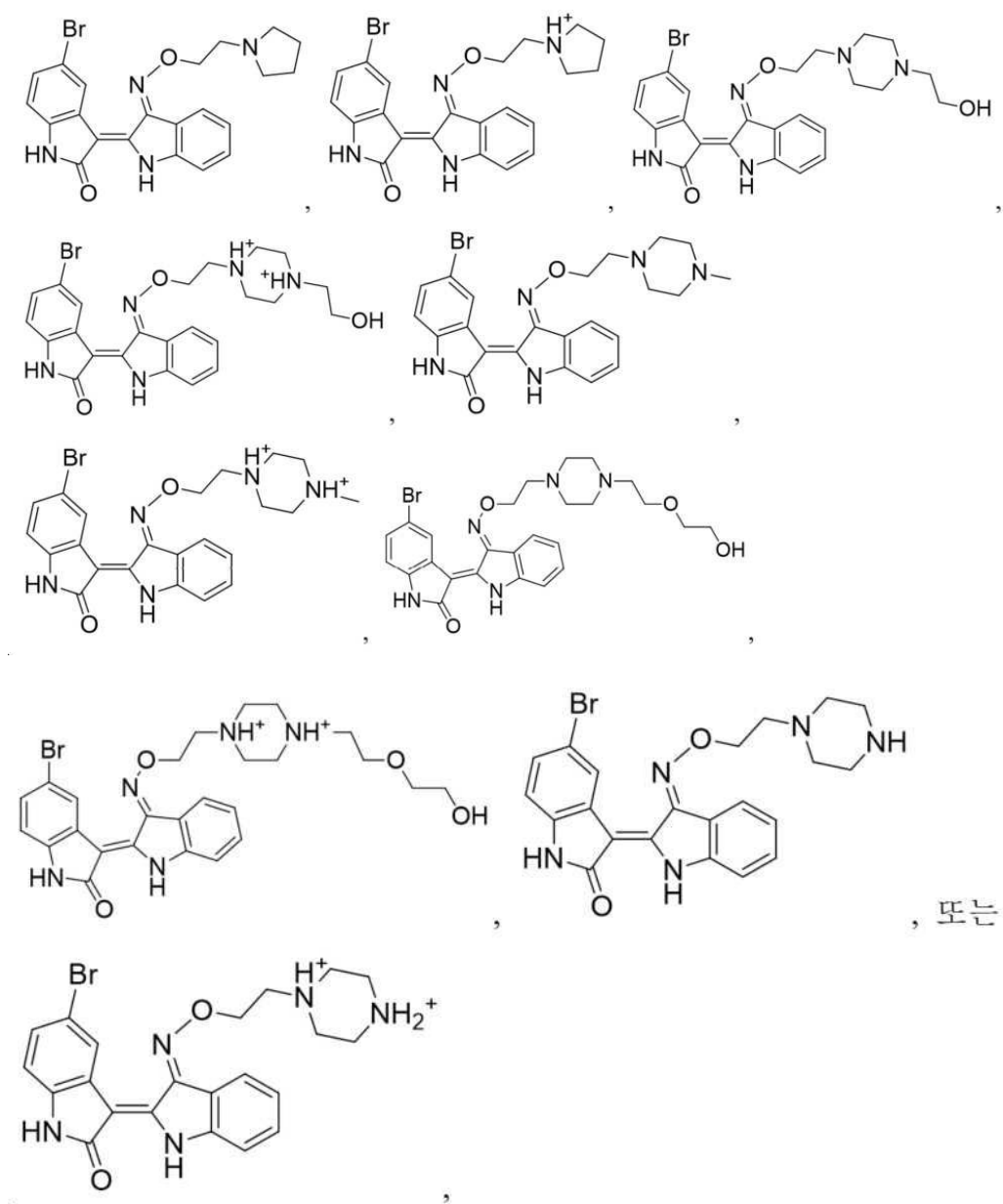
제1항에 있어서, 양자화된 질소 양이온을 포함하는 화합물.

## 청구항 13

제1항에 있어서, 복수의 양자화된 질소 양이온을 포함하는 화합물.

## 청구항 14

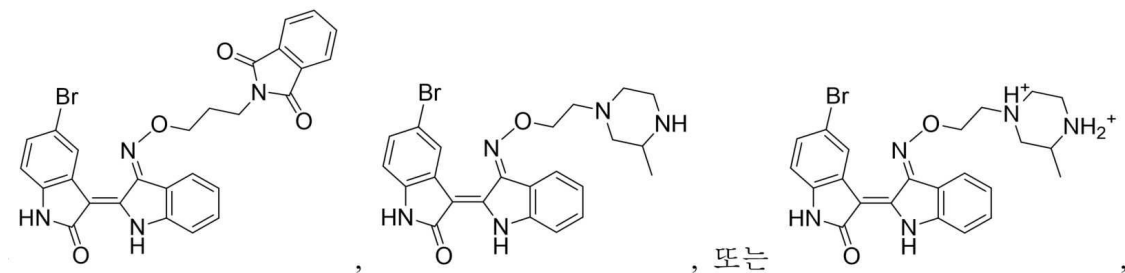
제1항에 있어서, 하기 식을 가지는 화합물:



그리고 약제학적으로 허용되는 이들의 염.

## 청구항 15

제1항에 있어서, 하기 식을 가지는 화합물:



그리고 약제학적으로 허용되는 이들의 염.

#### 청구항 16

약제학적으로 허용되는 부형제 및 제1항의 화합물을 포함하는 암의 치료를 필요로 하는 개체에서 암을 치료하기 위한 약학 조성물.

#### 청구항 17

제16항에 있어서, 화합물은 상기 개체에 유효량으로 투여되는 약학 조성물.

#### 청구항 18

제16항에 있어서, 상기 화합물은 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 조성물 내에 있는 약학 조성물.

#### 청구항 19

제16항에 있어서, 상기 암은 폐암, 유방암, 난소암, 백혈병, 림프종, 흑색종, 췌장 암, 육종, 방광암, 뼈암, 뇌암, 자궁경부 암, 결장암, 식도암, 위암, 간암, 두경부암, 신장암, 골수종, 갑상선암, 또는 전립선암인 약학 조성물.

#### 청구항 20

제16항에 있어서, 상기 화합물은 유효량의 항암제와 병용-투여되는 약학 조성물.

#### 청구항 21

제16항에 있어서, 상기 화합물은 JAK, JAK2, TYK2, Src, c-Src, ABL1, ABL1 T315I, Aurora 키나아제, Aurora A, GSK-3b, CDK, STAT, 또는 STAT3를 조절하는 약학 조성물.

#### 청구항 22

제16항에 있어서, 상기 화합물은 Janus 키나아제를 조절하는 약학 조성물.

#### 청구항 23

삭제

#### 청구항 24

삭제

#### 청구항 25

삭제

#### 청구항 26

삭제

#### 청구항 27

삭제

#### 청구항 28

삭제

#### 청구항 29

삭제

#### 청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

## 발명의 설명

## 기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호-참조

[0002] 본 명세서는 2013년 3월 14일에 출원된 미국 가출원 특허 제61/783,290호의 이익을 주장한다.

## 배경 기술

[0003] 발명의 배경

[0004] 암은 전세계적으로 중요한 사망 원인이다. 2008년, 암은 전세계 사망자의 약 13%를 차지했다. 폐암, 전립선암 및 대장암은 남성이 걸리는 암의 가장 흔한 종류이며 2008년에는 남성의 모든 암 중 40%를 차지했다. 유방암, 대장암, 및 자궁경부암은 동일한 해에 여성의 모든 암 중 40% 이상을 이루었다. 전반적으로, 폐암은 가장 흔한 암이다. 단백질 키나아제는 많은 신호 전달 및 다른 세포 내 과정에 관여한다. 키나아제 활성의 조절 이상은 많은 형태의 암과 연관된 것으로 나타났다. 본 명세서에서는, 그 중에서도, 상이한 키나아제 또는 단일 키나아제를 조절할 수 있는 인디루빈 유도체를 개시하며 이는 당해 분야에서 이들 및 다른 문제에 대한 해결책을 제공한다.

## 발명의 내용

[0005] 발명의 요약

[0006] 본 명세서에 제공된 것은, 그 중에서도, 하기 식을 가지는 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염이다:



[0007]

[0008] 식 (I)의 화합물에서, L은 결합 또는 치환되거나 미치환된 알킬렌이다.  $R^1$ 는 수소, 할로젠,  $-CX^1_3$ ,  $-OCX^1_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-C(O)OR^4$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-NR^2R^3$ ,  $-OR^4$ ,  $-SR^4$ , 치환되거나 미치환된 알킬, 치환되거나 미치환된 헤테로알킬, 치환되거나 미치환된 사이클로알킬, 치환되거나 미치환된 헤테로사이클로알킬, 치환되거나 미치환된 아릴 또는 치환되거나 미치환된 헤테로아릴이다.  $X^1$ 는 독립적으로 할로젠이다.  $R^2$  및  $R^3$ 는 독립적으로 치환되거나 미치환된 알킬, 치환되거나 미치환된 헤테로알킬, 치환되거나 미치환된 사이클로알킬, 치환되거나 미치환된 헤테로사이클로알킬, 치환되거나 미치환된 아릴 또는 치환되거나 미치환된 헤테로아릴이다.  $R^2$  및  $R^3$ 는 임의로 서로 결합하여 치환되거나 미치환된 헤테로사이클로알킬 또는 치환되거나 미치환된 헤테로아릴을 형성한다.  $R^4$ 는 치환되거나 미치환된 알킬, 치환되거나 미치환된 헤테로알킬, 치환되거나 미치환된 사이클로알킬, 치환되거나 미치환된 헤테로사이클로알킬, 치환되거나 미치환된 아릴 또는 치환되거나 미치환된 헤테로아릴이다.  $R^5$  및  $R^6$ 는 독립적으로 수소, 할로젠,  $-CX^2_3$ ,  $-OCX^2_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-NR^7R^8$ ,  $-OR^9$ ,  $-SR^9$ , 치환되거나 미치환된 알킬, 치환되거나 미치환된 헤테로알킬, 치환되거나 미치환된 사이클로알킬, 치환되거나 미치환된 헤테로사이클로알킬, 치환되거나 미치환된 아릴 또는 치환되거나 미치환된 헤테로아릴이다.  $X^2$ 는 독립적으로 할로젠이다.  $R^7$  및  $R^8$ 는 독립적으로 치환되거나 미치환된 알킬, 치환되거나 미치환된 헤테로알킬, 치환되거나 미치환된 사이클로알킬, 치환되거나 미치환된 헤테로사이클로알킬, 치환되거나 미치환된 아릴 또는 치환되거나 미치환된 헤테로아릴이고, 여기서  $R^7$  및  $R^8$ 는 임의로 서로 결합하여 치환되거나 미치환된 헤테로사이클로알킬 또는 치환되거나 미치환된 헤테로아릴을 형성한다.  $R^9$ 는 치환되거나 미치환된 알킬, 치환되거나 미치환된 헤테로알킬, 치환되거나 미치환된 사이클로알킬, 치환되거나 미치환된 헤테로사이클로알킬, 치환되거나 미치환된 아릴 또는 치환되거나 미치환된 헤테로아릴이다.

[0009] 또한 본 명세서에 제공된 것은 약제학적으로 허용되는 부형제 및 본 명세서에 기술된 바와 같은 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염 (예컨대 식 (I) 또는 식 (II)의 화합물, 가령 이들의 구체예)을 포함하는 약학 조성물이다.

[0010] 또다른 양태에서는 유효량의 본 명세서에 기술된 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염, 가령 이들의 구체예를 투여함으로써 암을 치료하는 방법이 제공된다.

[0011] 또다른 양태에서는 질환과 연관된 단백질의 수준, 활성, 또는 기능을 조절하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 단백질을 유효량의 본 명세서에 기술된 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염, 가령 이들의 구체예와 접촉시키는 단계를 포함한다.

## 도면의 간단한 설명

[0012] 도면의 간단한 설명

도 1. 5-브로모인디루빈-3'-옥심 유도체 (5BIOD)의 구조.

도 2. 인간 암 세포의 생존능에 대한 5BIOD의 효과; MTS 어세이를 세포 생존능에 대해 수행하였다; 인간 A549 비-소세포 폐암 (A), MDA-MB-231 및 MDA-MB-468 유방암 (B), A2058 흑색종 (C), DU145 전립선암 (D), SKOV3 난소암 (E), T315I Ab1 돌연변이 KCL-22 CML (F) 및 MIA-PaCa2 췌장암 (G) 세포를 96-웰 플레이트에 접종하고 (고체 종양 세포주에 대해 5000/웰 및 CML 세포주에 대해 10000 세포/웰), 밤새 37°C에서 5% (v/v) CO<sub>2</sub>에서 배양하고 1 μM 또는 10 μM 농도의 5BIOD에 48 h 동안 노출시켰으며; DMSO를 비히클 대조로 사용하고; 세포 생존능

을 포르마잔 염료에 대한 테트라졸륨 전환에 의해 측정하고 흡광도를 자동 ELISA 플레이트 판독기를 이용하여 490 nm에서 측정하였다, 각각의 실험을 사중복으로 수행하였다.

도 3. 화합물 1276 및 1289은 SKOV3 난소암 세포의 생존능을 낮춘다; MTS 어세이를 도 2에 기술된 바와 같이 세포 생존능에 대해 수행하고; IC<sub>50</sub> 수치를 결정하였다; 각각의 실험을 사중복으로 수행하였다.

도 4. 난소 및 췌장암 세포의 생존능에 대한 화합물 1289 및 810의 효과; (A). 화합물 1289 (5-브로모인디루빈-3'-옥심 유도체) 및 화합물 810 (6- 브로모인디루빈-3'-옥심 유도체)의 구조. 도 3에 기술된 바와 같이, IC<sub>50</sub> 수치를 SKOV3 난소 (B) 및 췌장 (C) 암 세포에서 MTS 어세이를 이용하여 측정하였다; 각각의 실험을 사중복으로 수행하였다.

도 5. 화합물 #1276 및 #1289에 대한 시험관 내 키나아제 프로파일링.

도 6. 5-브로모인디루빈-3'-옥심 유도체 (5BIOD)의 구조.

도 7. 인간 암 세포의 생존능에 대한 본 명세서에 기술된 화합물의 효과: A) A2058 흑색종 세포에 대한 효과; B) DU145 전립선암 세포에 대한 효과.

도 8. A549 폐암 SQ 이중이식편에 대한 화합물 1281 (좌측 패널) 및 1289 (우측 패널)의 효능.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0013]

발명의 상세한 설명

[0014]

본 명세서에서 사용된 축약어는 화학 및 생물학적 기술 분야 내에서의 전통적인 의미를 갖는다. 본 명세서에 제시된 화학 구조 및 식은 화학 분야에 공지된 화학적 원자의 표준 법칙에 따라 구성된다.

[0015]

치환기가 좌측에서 우측으로 쓰이는 전통적인 화학식에 의해 명시되는 경우, 이들은 우측에서 좌측으로 쓰게 되어 생성될 수 있는 화학적으로 동일한 치환기를 동일하게 포괄하며, 예컨대, -CH<sub>2</sub>O-는 -OCH<sub>2</sub>-와 동일하다.

[0016]

용어 "알킬"은 그 자체로 또는 또다른 치환기의 일부로서, 달리 언급되지 않는 경우, 지정된 탄소 원자 수를 가지는 (즉, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>은 한 개 내지 열 개의 탄소를 의미함), 전부 포화, 단일- 또는 다중불포화일 수 있고 단일-, 이중- 및 다원자가 라디칼을 포함할 수 있는, 선형 (즉, 미분지된) 또는 분지형 탄소 사슬 (또는 탄소), 또는 이들의 조합을 의미한다. 알킬은 고리화되지 않은 사슬이다. 포화된 탄화수소 라디칼의 예시는, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, t-부틸, 이소부틸, sec-부틸, (사이클로헥실)메틸과 같은 기의 상동체 및 이성질체, 예를 들면, n-펜틸, n-헥실, n-헵틸, n-옥틸, 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 불포화된 알킬 기는 하나 이상의 이중 결합 또는 삼중 결합을 가지는 알킬 기이다. 불포화된 알킬 기의 예시는 비닐, 2-프로펜일, 크로틸, 2-이소펜테닐, 2-(부타디에닐), 2,4-펜타디에닐, 3-(1,4-펜타디에닐), 에티닐, 1- 및 3-프로피닐, 3-부티닐, 및 고급 상동체 및 이성질체를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 알콕시는 분자의 나머지에 산소 연결기 (-O-)를 통해 부착된 알킬이다.

[0017]

용어 "알킬렌"은 그 자체로 또는 또다른 치환기의 일부로서, 달리 언급되지 않는 경우, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-로 예시되지만, 이에 제한되지 않는 알킬에서 유래한 이가 라디칼을 의미한다. 전형적으로, 알킬 (또는 알킬렌) 기는 1 내지 24개의 탄소 원자를 가지며, 10개 또는 더 적은 탄소 원자를 가지는 종류가 본 발명에서 바람직하다. "저급 알킬" 또는 "저급 알킬렌"은 일반적으로 여덟 개 또는 더 적은 탄소 원자를 가지는 더 짧은 사슬 알킬 또는 알킬렌 기이다. 용어 "알케닐렌"은 그 자체로 또는 또다른 치환기의 일부로서, 달리 언급되지 않는 경우, 알켄에서 유래한 이가 라디칼을 의미한다.

[0018]

용어 "헤테로알킬"은 그 자체로 또는 또다른 용어와 조합되어, 달리 언급되지 않는 경우, O, N, P, Si, 및 S로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나의 탄소 원자 및 적어도 하나의 헤테로원자를 포함하는 안정한 선형 또는 분지형 사슬, 또는 이들의 조합을 의미하며, 여기서 질소 및 황 원자는 임의로 산화될 수 있고, 질소 헤테로원자는 임의로 4급화(quaternized)될 수 있다. 헤테로원자(들) O, N, P, S, B, As, 및 Si는 헤테로알킬 기의 임의의 내부 위치 또는 분자의 나머지에 알킬 기가 부착된 위치에 위치할 수 있다. 헤테로알킬은 고리화되지 않은 사슬이다. 예시는 다음을 포함하지만 이에 제한되지 않는다: -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, -S(O)-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S(O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -CH=CH-O-CH<sub>3</sub>, -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=N-OCH<sub>3</sub>, -CH=CH-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>3</sub>, -O-CH<sub>3</sub>, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, 및 -CN. 최대 둘 또는 세 개의 헤테로원자가, 예를 들면, -CH<sub>2</sub>-NH-OCH<sub>3</sub>

및  $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 와 같이 연속될 수 있다.

[0019] 유사하게, 용어 "헤테로알킬렌"은 그 자체로 또는 또다른 치환기의 일부로서, 달리 언급되지 않는 경우,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  및  $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 로 예시되지만, 이에 제한되지 않는 헤테로알킬에서 유래한 이가 라디칼을 의미한다. 헤테로알킬렌 기에 있어서, 헤테로원자는 또한 사슬 말단 중 하나 또는 양쪽을 점유할 수 있다 (예컨대, 알킬렌옥시, 알킬렌디옥시, 알킬렌아미노, 알킬렌디아미노, 등). 또한, 알킬렌 및 헤테로알킬렌 연결기에 있어서, 연결기의 배향은 연결기의 화학식이 쓰인 방향을 의미하지 않는다. 예를 들면, 식  $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'-$ 은  $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'-$  및  $-\text{R}'\text{C}(\text{O})_2-$ 를 둘다 나타낸다. 상기 기술된 바와 같이, 본 명세서에 사용된 헤테로알킬 기는 분자의 나머지에 헤테로원자를 통해 부착된 기, 가령  $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'$ ,  $-\text{NR}'\text{R}''$ ,  $-\text{OR}'$ ,  $-\text{SR}'$ , 및/또는  $-\text{SO}_2\text{R}'$ 를 포함한다. "헤테로알킬"이 언급되고, 이어서 특정한 헤테로알킬 기, 가령  $-\text{NR}'\text{R}''$  등이 언급되는 경우, 용어 헤테로알킬 및  $-\text{NR}'\text{R}''$ 는 중복이거나 양립할 수 없는 것이 아님이 이해될 것이다. 오히려, 특정한 헤테로알킬 기는 명확성을 부여하기 위해 언급된다. 따라서, 용어 "헤테로알킬"은 본 명세서에서 특정한 헤테로알킬 기, 가령  $-\text{NR}'\text{R}''$  등을 배제하는 것으로 이해되어서는 안된다.

[0020] 용어 "사이클로알킬" 및 "헤테로사이클로알킬"은 그 자체로 또는 다른 용어와 조합되어, 달리 언급되지 않는 경우, 각각 "알킬" 및 "헤테로알킬"의 고리형을 의미한다. 사이클로알킬 및 헤테로알킬은 방향족이 아니다. 추가적으로, 헤테로사이클로알킬에 있어서, 헤테로원자는 분자의 나머지에 헤테로사이클이 부착된 위치를 점유할 수 있다. 사이클로알킬의 예시는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 1-사이클로헥세닐, 3-사이클로헥세닐, 사이클로헵틸, 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 헤테로사이클로알킬의 예시는 1-(1,2,5,6-테트라하이드로피리디닐), 1-피페리디닐, 2-피페리디닐, 3-피페리디닐, 4-모르폴리닐, 3-모르폴리닐, 테트라하이드로퓨란-2-일, 테트라하이드로퓨란-3-일, 테트라하이드로티오펜-2-일, 테트라하이드로티오펜-3-일, 1-피페라지닐, 2-피페라지닐, 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. "사이클로알킬" 및 "헤테로사이클로알킬"은 단독으로 또는 또다른 치환기의 일부로서, 각각 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬에서 유래한 이가 라디칼을 의미한다.

[0021] 용어 "할로" 또는 "할로젠"은 그 자체로 또는 또다른 치환기의 일부로서, 달리 언급되지 않는 경우, 불소, 염소, 브롬, 또는 요오드 원자를 의미한다. 추가적으로, "할로알킬"과 같은 용어는 모노할로알킬 및 폴리할로알킬을 포함하는 것으로 이해된다. 예를 들면, 용어 "할로( $\text{C}_1-\text{C}_4$ )알킬"은 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 4-클로로부틸, 3-브로모프로필, 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0022] 용어 "아실"은 달리 언급되지 않는 경우,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 을 의미하며 여기서 R는 치환되거나 미치환된 알킬, 치환되거나 미치환된 사이클로알킬, 치환되거나 미치환된 헤테로알킬, 치환되거나 미치환된 헤테로사이클로알킬, 치환되거나 미치환된 아릴, 또는 치환되거나 미치환된 헤테로아릴을 의미한다.

[0023] 용어 "아릴"은, 달리 언급되지 않는 경우, 서로 융합되거나 (즉, 융합된 고리 아릴) 공유적으로 연결된 단일 고리 또는 다중 고리 (바람직하게는 1 내지 3 고리)일 수 있는 다중불포화, 방향족, 탄화수소 치환기를 의미한다. 융합된 고리 아릴은 융합된 고리 중 적어도 하나가 아릴 고리인 서로 융합된 다중 고리를 가리킨다. 용어 "헤테로아릴"은 N, O, 또는 S와 같은 적어도 하나의 헤테로 원자를 포함하는 아릴 기 (또는 고리)를 가리키며, 여기서 질소 및 황 원자는 임의로 산화되고, 질소 원자(들)은 임의로 4급화된다. 따라서, 용어 "헤테로아릴"은 융합된 고리 헤테로아릴 기를 포함한다 (즉, 융합된 고리 중 적어도 하나가 헤테로방향족 고리인 서로 융합된 다중 고리이다). 5,6-융합된 고리 헤테로아릴렌은 한 고리는 5개 구성원을 가지고 다른 고리는 6개 구성원을 가지며, 적어도 하나의 고리는 헤테로아릴 고리인 서로 융합된 두 개의 고리를 가리킨다. 유사하게, 6,6-융합된 고리 헤테로아릴렌은 한 고리는 6개 구성원을 가지고 다른 고리는 6개 구성원을 가지며, 적어도 하나의 고리는 헤테로아릴 고리인 서로 융합된 두 개의 고리를 가리킨다. 6,5-융합된 고리 헤테로아릴렌은 한 고리는 6개 구성원을 가지고 다른 고리는 5개 구성원을 가지며, 적어도 하나의 고리는 헤테로아릴 고리인 서로 융합된 두 개의 고리를 가리킨다. 헤테로아릴 기는 분자의 나머지에 탄소 또는 헤테로원자를 통해 부착될 수 있다. 아릴 및 헤테로아릴 기의 비-제한적인 예시는 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 4-바이페닐, 1-피롤릴, 2-피롤릴, 3-피롤릴, 3-피라졸릴, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴, 피라지닐, 2-옥사졸릴, 4-옥사졸릴, 2-페닐-4-옥사졸릴, 5-옥사졸릴, 3-이속사졸릴, 4-이속사졸릴, 5-이속사졸릴, 2-티아졸릴, 4-티아졸릴, 5-티아졸릴, 2-퓨릴, 3-퓨릴, 2-티에닐, 3-티에닐, 2-피리디닐, 3-피리디닐, 4-피리디닐, 2-피리미디닐, 4-피리미디닐, 5-벤조티아졸릴, 푸리닐, 2-벤지미다졸릴, 5-인돌릴, 1-이소퀴놀릴, 5-이소퀴놀릴, 2-퀴녹살리닐, 5-퀴녹살리닐, 3-퀴놀릴, 및 6-퀴놀릴을 포함한다. 상기 언급된 아릴 및 헤테로아릴 고리 시스템의 각각의 치환기는 하기 기술된 허용되는 치환기의 군에서 선택된다. "아

릴렌" 및 "헤테로아릴렌"은 단독으로 또는 또다른 치환기의 일부로서, 각각 아릴 및 헤테로아릴에서 유래한 이 가 라디칼을 의미한다. 헤테로아릴 기 치환기는 고리 헤테로원자 질소에 결합된 -O-일 수 있다.

[0024] "융합된 고리 아릴-헤테로사이클로알킬"은 헤테로사이클로알킬에 융합된 아릴이다. "융합된 고리 헤테로아릴-헤테로사이클로알킬"은 헤테로사이클로알킬에 융합된 헤테로아릴이다. "융합된 고리 헤테로사이클로알킬-사이클로알킬"은 사이클로알킬에 융합된 헤테로사이클로알킬이다. "융합된 고리 헤테로사이클로알킬-헤테로사이클로알킬"은 또다른 헤테로사이클로알킬에 융합된 헤테로사이클로알킬이다. 융합된 고리 아릴-헤테로사이클로알킬, 융합된 고리 헤테로아릴-헤테로사이클로알킬, 융합된 고리 헤테로사이클로알킬-사이클로알킬, 또는 융합된 고리 헤테로사이클로알킬-헤테로사이클로알킬은 각각 독립적으로 치환되지 않거나 본 명세서에 기술된 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다. 융합된 고리 아릴-헤테로사이클로알킬, 융합된 고리 헤테로아릴-헤테로사이클로알킬, 융합된 고리 헤테로사이클로알킬-사이클로알킬, 또는 융합된 고리 헤테로사이클로알킬-헤테로사이클로알킬은 각각 독립적으로 각각의 융합된 고리의 크기에 따라 명명될 수 있다. 따라서, 예를 들면, 6,5 아릴-헤테로사이클로알킬 융합된 고리는 5 원 헤테로사이클로알킬에 융합된 6 원 아릴 모이 어터를 말한다. 스피로사이클릭 고리는 인접한 고리가 단일 원자를 통해 부착된 둘 이상의 고리이다. 스피로사이클릭 고리 내 개별적인 고리는 동일하거나 상이할 수 있다. 스피로사이클릭 고리 내 개별적인 고리는 치환되거나 미치환될 수 있고 스피로사이클릭 고리의 집합 내 다른 개별적인 고리와 상이한 치환기를 가질 수 있다. 스피로사이클릭 고리 내 개별적인 고리에 대해 가능한 치환기는 스피로사이클릭 고리의 일부가 아니더라도 동일한 고리에 대해 가능한 치환기이다 (예컨대 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 고리에 대한 치환기). 스피로사이클릭 고리는 치환되거나 미치환된 사이클로알킬, 치환되거나 미치환된 사이클로알킬, 치환되거나 미치환된 헤테로사이클로알킬 또는 치환되거나 미치환된 헤테로사이클로알킬렌일 수 있고 스피로사이클릭 고리 군 내의 개별적인 고리는 한 가지 유형의 모든 고리를 가지는 것(예컨대 모든 고리가 치환된 헤테로사이클로알킬렌이고 여기서 각각의 고리가 동일하거나 상이하게 치환된 헤테로사이클로알킬일 수 있음)을 비롯하여, 방금 나열한 목록 중 어느 하나일 수 있다. 스피로사이클릭 고리 시스템을 가리키는 경우, 헤테로사이클릭 스피로사이클릭 고리는 적어도 하나의 고리가 헤테로사이클릭 고리이고 각각의 고리가 상이한 고리일 수 있는 스피로사이클릭 고리를 의미한다. 스피로사이클릭 고리 시스템을 가리키는 경우, 치환된 스피로사이클릭 고리는 적어도 하나의 고리가 치환되고 각각의 치환기가 임의로 상이할 수 있음을 의미한다.

[0025] 본 명세서에서 사용된 용어 "옥소"는 탄소 원자에 이중 결합된 산소를 의미한다.

[0026] 본 명세서에서 사용된 용어 "티오"는 탄소 또는 또다른 황에 단일 결합된 황을 의미한다.

[0027] 각각의 상기 용어 (예컨대, "알킬", "헤테로알킬", "아릴" 및 "헤테로아릴")은 지정된 라디칼의 치환된 및 미치환된 형태를 둘다 포함한다. 각 유형의 라디칼에 있어서 바람직한 치환기는 하기에 제공된다.

[0028] 알킬 및 헤테로알킬 라디칼 (알킬렌, 알케닐, 헤테로알킬렌, 헤테로알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 사이클로알케닐, 및 헤테로사이클로알케닐로 종종 지칭되는 기를 포함)에 대한 치환기는 m'이 이러한 라디칼의 탄소 원자의 총 수로서 제로 내지 (2m'+1) 범위의 수로, -OR', =O, =NR', =N-OR', -NR'R'', -SR', -할로젠, -SiR'R''R''', -OC(O)R', -C(O)R', -CO<sub>2</sub>R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR'C(O)R', -NR'-C(O)NR'R'', -NR'C(O)<sub>2</sub>R', -NR-C(NR'R''R''')=NR'', -NR-C(NR'R'')=NR'', -S(O)R', -S(O)<sub>2</sub>R', -S(O)<sub>2</sub>NR'R'', -NRSO<sub>2</sub>R', -NR'NR'R''R''', -ONR'R'', -NR'C(O)NR'NR''R''R''', -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR'SO<sub>2</sub>R'', -NR'C(O)R'', -NR'C(O)OR'', -NR'OR''로부터 선택되지만, 이에 제한되지 않는 다양한 하나 이상의 기일 수 있다. R, R', R'', R''', 및 R''''은 각각 바람직하게는 독립적으로 수소, 치환되거나 미치환된 헤테로알킬, 치환되거나 미치환된 사이클로알킬, 치환되거나 미치환된 헤테로사이클로알킬, 치환되거나 미치환된 아릴 (예컨대, 1-3 할로젠으로 치환된 아릴), 치환되거나 미치환된 헤테로아릴, 치환되거나 미치환된 알킬, 알콕시, 또는 티오알콕시 기, 또는 아릴알킬 기를 가리킨다. 본 발명의 화합물은 하나 초과 R 기를 포함하며, 예를 들면, 하나 초과 이들 기가 존재하는 경우 각각의 R기는 각각의 R', R'', R''', 및 R'''' 기로서 독립적으로 선택된다. R' 및 R''가 동일한 질소 원자에 부착된 경우, 이들은 질소 원자와 조합되어 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 고리를 형성할 수 있다. 예를 들면, -NR'R''은 1-피롤리디닐 및 4-모르폴리닐을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 치환기에 대한 상기 논의로부터, 당해 분야의 숙련가는 용어 "알킬"이 수소 기가 아닌 기에 결합된 탄소 원자를 포함하는 기, 가령 할로알킬 (예컨대, -CF<sub>3</sub> 및 -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>) 및 아실 (예컨대, -C(O)CH<sub>3</sub>, -C(O)CF<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, 등)을 포함하는 것으로 이해됨을 이해할 것이다.

[0029] 알킬 라디칼에 대해 기술된 치환기와 유사하게, 아릴 및 헤테로아릴 기에 대한 치환기는 다양하며 예를 들면: 제로 내지 방향족 고리 시스템 상의 개방된 원자의 총 수의 수로 -OR', -NR'R'', -SR', -할로젠, -SiR'R''R''',

$-OC(O)R'$ ,  $-C(O)R'$ ,  $-CO_2R'$ ,  $-CONR'R''$ ,  $-OC(O)NR'R''$ ,  $-NR'C(O)R'$ ,  $-NR'-C(O)NR'R''$ ,  $-NR'C(O)_2R'$ ,  $-NR-C(NR'R''R''')=NR''''$ ,  $-NR-C(NR'R'')=NR''''$ ,  $-S(O)R'$ ,  $-S(O)_2R'$ ,  $-S(O)_2NR'R''$ ,  $-NRSO_2R'$ ,  $-NR'NR'R''$ ,  $-ONR'R''$ ,  $-NR'C(O)NR''NR''R''''$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-R'$ ,  $-N_3$ ,  $-CH(Ph)_2$ , 플루오로( $C_1-C_4$ )알콕시, 및 플루오로( $C_1-C_4$ )알킬,  $-NR'SO_2R''$ ,  $-NR'C(O)R''$ ,  $-NR'C(O)OR''$ ,  $-NR'OR''$ 에서 선택되며; 여기서  $R'$ ,  $R''$ ,  $R'''$ , 및  $R''''$ 는 바람직하게는 독립적으로 수소, 치환되거나 미치환된 알킬, 치환되거나 미치환된 헤테로알킬, 치환되거나 미치환된 사이클로알킬, 치환되거나 미치환된 헤테로사이클로알킬, 치환되거나 미치환된 아릴, 및 치환되거나 미치환된 헤테로아릴로부터 선택된다. 본 발명의 화합물은 하나 초과와 R 기를 포함하며, 예를 들면, 하나 초과와 이들 기가 존재하는 경우 각각의 R기는 각각의  $R'$ ,  $R''$ ,  $R'''$ , 및  $R''''$  기로서 독립적으로 선택된다.

[0030] 고리에 대한 치환기 (예컨대 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬렌, 아릴렌, 또는 헤테로아릴렌)는 고리의 특정한 원자 보다는 고리 상의 치환기로서 도시될 수 있다 (일반적으로 유동성 치환기로 지칭됨). 그러한 경우에, 치환기는 고리 원자 중 어느 하나에 부착될 수 있고 (화학 원자가 규칙을 따름) 융합된 고리 또는 스피로사이클릭 고리의 경우, 융합된 고리 또는 스피로사이클릭 고리의 한 구성원에 연합된 것으로 도시되는 치환기 (단일 고리 상의 유동성 치환기)는 융합된 고리 또는 스피로사이클릭 고리 중 어느 하나 상의 치환기 (다중 고리 상의 유동성 치환기)일 수 있다. 치환기가 고리에 부착되지만, 특정한 원자에는 부착되지 않고 (유동성 치환기), 및 치환기에 대한 첨자가 하나 초과와 정수인 경우, 다중 치환기는 동일한 원자, 동일한 고리, 상이한 원자, 상이한 융합된 고리, 상이한 스피로사이클릭 고리 상에 있을 수 있고, 각각의 치환기는 임의로 상이할 수 있다. 분자의 나머지에 대한 고리의 부착점이 단일 원자에 제한되지 않는 경우 (유동성 치환기), 부착점은 고리의 임의의 원자일 수 있고 융합된 고리 또는 스피로사이클릭 고리의 경우에는 화학 원자가 규칙을 따르면서 융합된 고리 또는 스피로사이클릭 고리 중 어느 하나의 임의의 원자일 수 있다. 고리, 융합된 고리, 또는 스피로사이클릭 고리가 하나 이상의 고리 헤테로원자를 포함하고 상기 고리, 융합된 고리, 또는 스피로사이클릭 고리가 하나 이상의 유동성 치환기 (가령 이에 제한되지 않지만, 분자의 나머지에 대한 부착점)와 함께 나타나는 경우, 유동성 치환기는 헤테로원자에 결합할 수 있다. 고리 헤테로원자가 유동성 치환기를 갖는 구조 또는 식에서 하나 이상의 수소에 결합된 것으로 나타나는 경우 (예컨대 고리 원자에 대해 두 개의 결합 그리고 수소에 대해 세 개의 결합을 갖는 고리 질소), 헤테로원자가 유동성 치환기에 결합되면, 치환기는 화학 원자의 규칙을 따르면서 수소를 대체하는 것으로 이해될 것이다.

[0031] 둘 이상의 치환기가 임의로 결합되어 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클로알킬 기를 형성할 수 있다. 그러한 소위 고리-형성 치환기는 전형적이지만, 필연적이지는 않게, 사이클릭 염기 구조에 부착된 것으로 발견된다. 한 구체예에서, 고리-형성 치환기는 기본 구조의 인접한 구성원에 부착된다. 예를 들면, 사이클릭 기본 구조의 인접한 구성원에 부착된 두 개의 고리-형성 치환기는 융합된 고리 구조를 생성한다. 또다른 구체예에서, 고리-형성 치환기는 기본 구조의 단일 구성원에 부착된다. 예를 들면, 사이클릭 기본 구조의 인접한 구성원에 부착된 두 개의 고리-형성 치환기는 스피로사이클릭 구조를 생성한다. 또다른 구체예에서, 고리-형성 치환기는 기본 구조의 비-인접 구성원에 부착된다.

[0032] 아릴 또는 헤테로아릴 고리의 인접한 원자 상의 두 개의 치환기는 임의로 식  $-T-C(O)-(CRR')_q-U-$ 의 고리를 형성할 수 있고, 여기서 T 및 U는 독립적으로  $-NR-$ ,  $-O-$ ,  $-CRR'-$ , 또는 단일 결합이고, q는 0 내지 3의 정수이다. 대안적으로, 아릴 또는 헤테로아릴 고리의 인접한 원자 상의 두 개의 치환기는 임의로 식  $-A-(CH_2)_r-B-$ 의 치환기로 대체될 수 있고, 여기서 A 및 B는 독립적으로  $-CRR'-$ ,  $-O-$ ,  $-NR-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-S(O)_2NR'-$ , 또는 단일 결합이고, r은 1 내지 4의 정수이다. 그렇게 형성된 신규한 고리의 단일 결합 중 하나는 임의로 이중 결합으로 대체될 수 있다. 대안적으로, 아릴 또는 헤테로아릴 고리의 인접한 원자 상의 두 개의 치환기는 임의로 식  $-(CRR')_s-X'-(C''R''R''')_d-$ 의 치환기로 대체될 수 있고, 여기서 s 및 d는 독립적으로 0 내지 3의 정수이고, X'는  $-O-$ ,  $-NR'-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ , 또는  $-S(O)_2NR'-$ 다. 치환기 R, R', R'', 및 R'''는 바람직하게는 독립적으로 수소, 치환되거나 미치환된 알킬, 치환되거나 미치환된 헤테로알킬, 치환되거나 미치환된 사이클로알킬, 치환되거나 미치환된 헤테로사이클로알킬, 치환되거나 미치환된 아릴, 및 치환되거나 미치환된 헤테로아릴로부터 선택된다.

[0033] 본 명세서에서 사용된, 용어 "헤테로원자" 또는 "고리 헤테로원자"는 산소 (O), 질소 (N), 황 (S), 인 (P), 붕소 (B), 비소 (As), 및 규소 (Si)를 포함하는 것으로 이해된다.

[0034] 본 명세서에서 사용된 "치환 기"는 다음의 모이어키로부터 선택된 기를 의미한다:

- [0035] (A) 옥소, 할로젠,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{SO}_2\text{Cl}$ ,  $-\text{SO}_3\text{H}$ ,  $-\text{SO}_4\text{H}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHNH}_2$ ,  $-\text{ONH}_2$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHSO}_2\text{H}$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{NHOH}$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{OCHF}_2$ , 미치환된 알킬, 미치환된 헤테로알킬, 미치환된 사이클로알킬, 미치환된 헤테로사이클로알킬, 미치환된 아릴, 미치환된 헤테로아릴, 및
- [0036] (B) 다음으로부터 선택된 적어도 하나의 치환기로 치환된 알킬, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴:
- [0037] (i) 옥소, 할로젠,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{SO}_2\text{Cl}$ ,  $-\text{SO}_3\text{H}$ ,  $-\text{SO}_4\text{H}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHNH}_2$ ,  $-\text{ONH}_2$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHSO}_2\text{H}$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{NHOH}$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{OCHF}_2$ , 미치환된 알킬, 미치환된 헤테로알킬, 미치환된 사이클로알킬, 미치환된 헤테로사이클로알킬, 미치환된 아릴, 미치환된 헤테로아릴, 및
- [0038] (ii) 다음으로부터 선택된 적어도 하나의 치환기로 치환된 알킬, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴:
- [0039] (a) 옥소, 할로젠,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{SO}_2\text{Cl}$ ,  $-\text{SO}_3\text{H}$ ,  $-\text{SO}_4\text{H}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHNH}_2$ ,  $-\text{ONH}_2$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHSO}_2\text{H}$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{NHOH}$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{OCHF}_2$ , 미치환된 알킬, 미치환된 헤테로알킬, 미치환된 사이클로알킬, 미치환된 헤테로사이클로알킬, 미치환된 아릴, 미치환된 헤테로아릴, 및
- [0040] (b) 다음으로부터 선택된 적어도 하나의 치환기로 치환된 알킬, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴: 옥소, 할로젠,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{SO}_2\text{Cl}$ ,  $-\text{SO}_3\text{H}$ ,  $-\text{SO}_4\text{H}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHNH}_2$ ,  $-\text{ONH}_2$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHSO}_2\text{H}$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{NHOH}$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{OCHF}_2$ , 미치환된 알킬, 미치환된 헤테로알킬, 미치환된 사이클로알킬, 미치환된 헤테로사이클로알킬, 미치환된 아릴, 미치환된 헤테로아릴.
- [0041] 본 명세서에서 사용된 "크기-제한된 치환기" 또는 "크기-제한된 치환 기"는 위에서 "치환 기"에 대해 기술된 모든 치환기 중에서 선택된 기를 의미하며 여기서 각각의 치환되거나 미치환된 알킬은 치환되거나 미치환된  $\text{C}_1\text{-C}_{20}$  알킬이고, 각각의 치환되거나 미치환된 헤테로알킬은 치환되거나 미치환된 2 내지 20원 헤테로알킬이고, 각각의 치환되거나 미치환된 사이클로알킬은 치환되거나 미치환된  $\text{C}_3\text{-C}_8$  사이클로알킬이고, 각각의 치환되거나 미치환된 헤테로사이클로알킬은 치환되거나 미치환된 3 내지 8원 헤테로사이클로알킬이다.
- [0042] 본 명세서에서 사용된 "저급 치환기" 또는 "저급 치환 기"는 위에서 "치환 기"에 대해 기술된 모든 치환기 중에서 선택된 기를 의미하며 여기서 각각의 치환되거나 미치환된 알킬은 치환되거나 미치환된  $\text{C}_1\text{-C}_8$  알킬이고, 각각의 치환되거나 미치환된 헤테로알킬은 치환되거나 미치환된 2 내지 8원 헤테로알킬이고, 각각의 치환되거나 미치환된 사이클로알킬은 치환되거나 미치환된  $\text{C}_3\text{-C}_7$  사이클로알킬이고, 각각의 치환되거나 미치환된 헤테로사이클로알킬은 치환되거나 미치환된 3 내지 7원 헤테로사이클로알킬이다.
- [0043] 일부 구체예에서, 본 명세서에 기술된 화합물 내 각각의 치환된 기는 적어도 하나의 치환 기로 치환된다. 더 상세하게는, 일부 구체예에서, 본 명세서에 기술된 화합물 내 각각의 치환된 알킬, 치환된 헤테로알킬, 치환된 사이클로알킬, 치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 아릴, 치환된 헤테로아릴, 치환된 알킬렌, 치환된 헤테로알킬렌, 치환된 사이클로알킬, 치환된 헤테로사이클로알킬렌, 치환된 아릴렌, 및/또는 치환된 헤테로아릴렌은 적어도 하나의 치환 기로 치환된다. 다른 구체예에서, 적어도 하나의 또는 모든 이들 기는 적어도 하나의 크기-제한된 치환 기로 치환된다. 다른 구체예에서, 적어도 하나의 또는 모든 이들 기는 적어도 하나의 저급 치환 기로 치환된다.
- [0044] 본 명세서의 화합물의 다른 구체예에서, 각각의 치환되거나 미치환된 알킬은 치환되거나 미치환된  $\text{C}_1\text{-C}_{20}$  알킬일 수 있고, 각각의 치환되거나 미치환된 헤테로알킬은 치환되거나 미치환된 2 내지 20원 헤테로알킬이고, 각각의 치환되거나 미치환된 사이클로알킬은 치환되거나 미치환된  $\text{C}_3\text{-C}_8$  사이클로알킬이고, 및/또는 각각의 치환되거나 미치환된 헤테로사이클로알킬은 치환되거나 미치환된 3 내지 8원 헤테로사이클로알킬이다. 본 명세서의 화합물의 일부 구체예에서, 각각의 치환되거나 미치환된 알킬렌은 치환되거나 미치환된  $\text{C}_1\text{-C}_{20}$  알킬렌일 수 있고, 각각

의 치환되거나 미치환된 헤테로알킬렌은 치환되거나 미치환된 2 내지 20원 헤테로알킬렌이고, 각각의 치환되거나 미치환된 사이클로알킬렌은 치환되거나 미치환된  $C_3-C_8$  사이클로알킬렌이고, 및/또는 각각의 치환되거나 미치환된 헤테로사이클로알킬렌은 치환되거나 미치환된 3 내지 8원 헤테로사이클로알킬렌이다.

[0045] 일부 구체예에서, 각각의 치환되거나 미치환된 알킬은 치환되거나 미치환된  $C_1-C_8$  알킬일 수 있고, 각각의 치환되거나 미치환된 헤테로알킬은 치환되거나 미치환된 2 내지 8원 헤테로알킬이고, 각각의 치환되거나 미치환된 사이클로알킬은 치환되거나 미치환된  $C_3-C_7$  사이클로알킬이고, 및/또는 각각의 치환되거나 미치환된 헤테로사이클로알킬은 치환되거나 미치환된 3 내지 7원 헤테로사이클로알킬이다. 일부 구체예에서, 각각의 치환되거나 미치환된 알킬렌은 치환되거나 미치환된  $C_1-C_8$  알킬렌일 수 있고, 각각의 치환되거나 미치환된 헤테로알킬렌은 치환되거나 미치환된 2 내지 8원 헤테로알킬렌이고, 각각의 치환되거나 미치환된 사이클로알킬렌은 치환되거나 미치환된  $C_3-C_7$  사이클로알킬렌이고, 및/또는 각각의 치환되거나 미치환된 헤테로사이클로알킬렌은 치환되거나 미치환된 3 내지 7원 헤테로사이클로알킬렌이다.

[0046] 본 발명의 특정 화합물은 비대칭 탄소 원자 (광학 또는 키랄 중심) 또는 이중 결합을 보유하며; 아미노산에 있어서 거울상이성질체, 라세미체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 기하이성질체, 절대 입체화학의 측면에서, (R)-또는 (S)- 또는, (D)- 또는 (L)-로서 정의될 수 있는 입체이성질체 형태, 및 개별적인 이성질체가 본 발명의 범위 내에 포함된다. 본 발명의 화합물은 당해 분야에서 합성 및/또는 단리하기에 너무 불안정한 것으로 공지인 화합물은 포함하지 않는다. 본 발명은 라세미 및 광학적으로 순수한 형태의 화합물을 포함하는 것으로 이해된다. 광학적으로 활성인 (R)- 및 (S)-, 또는 (D)- 및 (L)-이성질체는 키랄 신티온(synthon) 또는 키랄 시약을 이용하여 제조되거나, 통상적인 기술을 이용하여 분해될 수 있다. 본 명세서에 기술된 화합물이 올레핀 결합 또는 기하학적 비대칭의 다른 중심을 포함하는 경우에, 달리 명시되지 않은 한, 상기 화합물은 E 및 Z 기하이성질체를 둘다 포함하는 것으로 의도된다.

[0047] 본 명세서에서 사용된, 용어 "이성질체"는 동일한 수 및 종류의 원자를 가지며, 따라서 동일한 분자량을 가지지만, 원자의 구조적 배치 또는 구성에 있어서 상이한 화합물을 지칭한다.

[0048] 본 명세서에서 사용된 용어 "호변이성질체"는 평형으로 존재하며 한 이성질체 형태에서 다른 형태로 쉽게 전환되는 둘 이상의 구조적 이성질체 중 하나를 지칭한다.

[0049] 본 발명의 특정 화합물이 호변이성질체 형태로 존재할 수 있으며, 상기 화합물의 모든 그러한 호변이성질체 형태가 본 발명의 범위 내에 있음이 당해 분야의 숙련가에게 명백한 것이다.

[0050] 달리 언급되지 않는 경우, 본 명세서에 도시된 구조는 또한 구조의 모든 입체화학적 형태; 즉, 각각의 비대칭 중심에 대한 R 및 S 배열을 포함하는 것으로 이해된다. 그러므로, 본 화합물의 단일 입체화학적 이성질체 뿐만 아니라 거울상이성질체 및 부분입체이성질체 혼합물은, 일반적으로 당해 분야의 숙련가에게, 본 발명의 범위 내에서 안정한 것으로 인식된다.

[0051] 달리 언급되지 않는 경우, 본 명세서에 도시된 구조는 또한 하나 이상의 동위원소 농축된 원자의 존재에서만 상이한 화합물을 포함하는 것으로 이해된다. 예를 들면, 수소가 듀테륨 또는 트리튬으로 대체되거나, 탄소가  $^{13}C$ -또는  $^{14}C$ -농축된 탄소로 치환된 것뿐인 본 구조를 가지는 화합물은 본 발명의 범위 내에 있다.

[0052] 본 발명의 화합물은 또한 그러한 화합물을 구성하는 하나 이상의 원자에서 비자연스러운 비율의 원자의 동위원소를 포함할 수 있다. 예를 들면, 화합물은 방사성 동위원소, 가령 예를 들면 트리튬 ( $^3H$ ), 요오드-125 ( $^{125}I$ ), 또는 탄소-14 ( $^{14}C$ )로 방사성 표지될 수 있다. 본 발명의 화합물의 모든 동위원소 변형물은, 방사성이든 아니든, 본 발명의 범위 내에 포함된다.

[0053] 표식 "~~~~"은 분자 또는 화학식의 나머지에 화학 모이어티가 부착되는 지점을 나타낸다.

[0054] 본 명세서에서 사용된 용어 "a" 또는 "an"은 하나 이상을 의미한다. 또한, 본 명세서에서 사용된 표현 "a[n]로 치환된"은 구체적인 기가 지칭된 치환기 중 어느 하나 또는 모두 중 하나 이상으로 치환될 수 있음을 의미한다. 예를 들면, 알킬 또는 헤테로알킬 기와 같은 기가 "미치환된  $C_1-C_{20}$  알킬, 또는 미치환된 2 내지 20원 헤테로알킬로 치환된 경우", 상기 기는 하나 이상의 미치환된  $C_1-C_{20}$  알킬, 및/또는 하나 이상의 미치환된 2 내지 20원 헤테로알킬을 포함할 수 있다.

- [0055] 게다가, 모이어티가 R 치환기로 치환된 경우, 상기 기는 "R-치환된" 것으로 지칭될 수 있다. 모이어티가 R-치환된 경우, 상기 모이어티는 적어도 하나의 R 치환기로 치환되고 각각의 R 치환기는 임의로 상이하다. 특정 R 기가 화학식(가령 식 (I))의 설명에 존재하는 경우, 로마자 알파벳 표식이 특정 R 기 각각의 외형을 구분하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들면, 복수의  $R^{13}$  치환기가 존재하는 경우, 각각의  $R^{13}$  치환기는  $R^{13A}$ ,  $R^{13B}$ ,  $R^{13C}$ ,  $R^{13D}$ , 등으로 구별될 수 있고, 여기서 각각의  $R^{13A}$ ,  $R^{13B}$ ,  $R^{13C}$ ,  $R^{13D}$ , 등은  $R^{13}$ 의 정의의 범주 내에서 정의되며 임의로 상이하다.
- [0056] 본 발명의 화합물의 설명은 당해 분야의 숙련자에게 공지된 화학적 결합의 원리에 의해 제한된다. 따라서, 기가 하나 이상의 수많은 치환기로 치환될 수 있는 경우, 그러한 치환은 화학 결합의 원리를 따르고 내재적으로 불안정하거나 및/또는 주변 조건, 가령 수성, 중성, 및 몇 가지 공지된 생리학적 조건 하에서 불안정할 수 있다고 당해 분야의 숙련자에게 공지되어 있는 화합물이 아닌 화합물을 생성하도록 선택된다. 예를 들면, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴은 당해 분야의 숙련자에게 공지된 화학 결합의 원리에 따라 고리 헤테로 원자를 통해 분자의 나머지에 부착되며 이를 통해 내재적으로 불안정한 화합물을 방지한다.
- [0057] 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 본 명세서에 기술된 화합물에서 발견되는 특정 치환기에 따라, 비교적 무독성인 상 또는 염기와 함께 제조되는 활성 화합물의 염을 포함하는 것으로 이해된다. 본 발명의 화합물이 비교적 산성인 관능기를 포함하는 경우, 중성 형태의 그러한 화합물을, 순수하게 또는 적절한 불활성 용매 내에서 충분한 양의 요망되는 염기와 접촉시킴으로써 염기 부가 염을 수득할 수 있다. 약제학적으로 허용되는 염기 부가 염의 예시는 나트륨, 칼륨, 칼슘, 암모늄, 유기 아미노, 또는 마그네슘 염, 또는 유사한 염을 포함한다. 본 발명의 화합물이 비교적 염기성인 관능기를 포함하는 경우, 중성 형태의 그러한 화합물을, 순수하게 또는 적절한 불활성 용매 내에서 충분한 양의 요망되는 산과 접촉시킴으로써 산 부가 염을 수득할 수 있다. 약제학적으로 허용되는 산 부가 염의 예시는 무기 산 가령 염화수소산, 브롬화수소산, 질산, 탄산, 일수소탄산, 인산, 일수소인산, 이수소인산, 황산, 일수소황산, 요오드화수소산, 또는 아인산 등에서 유래한 염, 뿐만 아니라 비교적 무독성인 유기산 가령 아세트산, 프로피온산, 이소부티르산, 말레산, 말론산, 벤조산, 석신산, 수베르산, 푸마르산, 락트산, 만델산, 프탈산, 벤젠설폰산, p-톨릴설폰산, 시트르산, 타르타르산, 옥살산, 메탄설폰산, 등에서 유래한 염을 포함한다. 또한 아미노산 가령 아르지네이트 등, 및 유기산 가령 글루콘산 또는 갈락투로르산 등의 염이 포함된다 (예를 들면, Berge *et al.*, "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Science*, **1977**, 66, 1-19를 참조하라). 특정한 본 발명의 특정 화합물은 화합물이 염기 또는 산 부가 염으로 전환하게 하는 염기성 및 산성 관능기를 포함한다.
- [0058] 따라서, 본 발명의 화합물은 가령 약제학적으로 허용되는 산을 갖는 염으로서 존재할 수 있다. 본 발명은 그러한 염을 포함한다. 그러한 염의 예시는 염화수소산염, 브롬화수소산염, 설페이트, 메탄설포네이트, 니트레이트, 말레이트, 아세테이트, 시트레이트, 푸마레이트, 타르트레이트 (예컨대, (+)-타르트레이트, (-)-타르트레이트, 또는 라세미 혼합물을 비롯한 이들의 혼합물), 석시네이트, 벤조에이트, 및 아미노산 가령 글루탐산을 갖는 염을 포함한다. 이들 염은 당해 분야의 숙련자에게 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다.
- [0059] 중성 형태의 화합물은 바람직하게는 염을 염기 또는 산과 접촉시키고 모 화합물을 통상적인 방식으로 단리하여 재생성된다. 모 형태의 화합물은 다양한 염 형태와 특정 물리적 특성, 가령 극성 용매 내 용해성에서 차이가 있다.
- [0060] 염 형태 외에도, 본 발명은 프로드러그 형태인 화합물을 포함한다. 본 명세서에 기술된 화합물의 프로드러그는 생리학적 조건 하에서 쉽게 화학 변화를 일으켜 본 발명의 화합물을 제공하는 화합물을 포함한다. 추가적으로, 프로드러그는 생체외 환경에서 화학 또는 생화학적 방법에 의해 본 발명의 화합물로 전환될 수 있다. 예를 들면, 프로드러그는 경피 패치(patch) 저장소 내에 적절한 효소 또는 화학 시약과 함께 배치되었을 때 본 발명의 화합물로 천천히 전환될 수 있다.
- [0061] 본 발명의 특정 화합물은 미용화된 형태 뿐만 아니라 수화물 형태를 비롯한 용매화물 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 용매화물 형태는 미용화된 형태와 동등하며 본 발명의 범위 내에 포함된다. 본 발명의 특정 화합물은 다중 결정형 또는 무정형 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 모든 물리적 형태는 본 발명에서 고려되는 용도에 있어서 동등하며 본 발명의 범위 내에 속하는 것으로 의도된다.
- [0062] 본 명세서에서 사용된, 용어 "염"은 본 발명의 방법에서 사용되는 화합물의 산 또는 염기 염을 가리킨다. 허용되는 염의 예시적인 예는 무기산 (염화수소산, 브롬화수소산, 인산, 등) 염, 유기산 (아세트산, 프로피온산, 글루탐산, 시트르산 등) 염, 사차 암모늄 (메틸 아이오다이드, 에틸 아이오다이드, 등) 염이다.

- [0063] 용어 "치료하는", 또는 "치료"는 가령 감퇴; 차도; 증상의 악화 또는 상기 상해, 병리 또는 용태를 환자가 더 용인할 수 있게 만듦; 퇴행 또는 악화 속도의 늦춤; 퇴행의 종말점을 덜 쇠약하게 만듦; 환자의 물리적 또는 정신적 웰빙을 개선하는 것같은 임의의 객관적 또는 주관적 척도를 비롯하여 상해, 질환, 병리 또는 용태의 치료 또는 개선이 성공하는 임의의 징후를 가리킨다. 증상의 치료 또는 개선은 신체 검사, 신경정신적 검사, 및/또는 정신적 평가의 결과를 포함하여 객관적 또는 주관적 척도를 기초로 할 수 있다. 용어 "치료하는" 및 이의 활용형은 상해, 병리, 용태, 또는 질환의 예방을 포함한다.
- [0064] "유효량"은 언급한 목적 (예컨대 투여하여 얻기 바라는 효과, 질환을 치료, 효소 활성 감소, 질환 또는 용태의 하나 이상의 증상의 감소, 세포 내 키나아제 활성의 수준 감소 (예컨대 JAK2, Src, STAT3, ABL1, T35I 돌연변이 ABL1, TYK2, Aurora A, 사이클린 의존성 키나아제, 또는 GSK-3 $\beta$ )를 성취하기에 충분한 양이다. "유효량"의 예시는 질환의 증상 또는 증상들의 치료, 예방, 또는 감소에 기여하기에 충분한 양이며, 이는 또한 "치료적으로 효과적인 양"으로 지칭될 수 있다. 증상 또는 증상들의 감소 (및 이러한 표현의 문법적 균등물)는 증상(들)의 중증도 또는 빈도의 감소, 또는 증상(들)의 제거를 의미한다. 정확한 양은 치료의 목적에 따라 달라질 것이며, 공지의 기술을 이용하여 당해 분야의 숙련가에 의해 확정가능할 것이다 (예컨대, Lieberman, *Pharmaceutical Dosage Forms* (vols. 1-3, 1992); Lloyd, *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding* (1999); Pickar, *Dosage Calculations* (1999); 및 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20판, 2003, Gennaro, Ed., Lippincott, Williams & Wilkins를 참조하라).
- [0065] "대조" 또는 "대조 실험"은 이의 평범한 일반적인 의미에 따라 사용되며 실험의 개체 또는 시약이 실험의 절차, 시약, 또는 변수가 하나 제거된 것을 제외하고는 평행한 실험으로서 처리되는 실험을 지칭한다. 일부 경우에, 대조는 실험 효과를 평가함에 있어서 비교의 기준으로서 사용된다.
- [0066] "접촉시키는" 것은 이의 평범한 일반적인 의미에 따라 사용되며 적어도 두 자기의 개별적인 종류 (예컨대 생물 분자를 비롯한 화학적 화합물, 또는 세포)가 반응, 상호작용 또는 물리적으로 스칠 정도로 충분히 가까워지는 것을 허용하는 과정을 가리킨다. 그러나, 생성된 반응 생성물이 부가된 시약들 사이에 반응으로부터 직접 또는 반응 혼합물에서 생성될 수 있는 하나 이상의 부가된 물질로부터의 중간체로부터 생성될 수 있음이 이해되어야 한다.
- [0067] 용어 "접촉시키는" 것은 두 가지의 화학종이 반응, 상호작용, 또는 물리적으로 스치도록 허용하는 것을 포함할 수 있고, 여기서 상기 두 화학종은 본 명세서에 기술된 바와 같은 화합물 및 단백질 또는 효소 (예컨대 JAK, JAK2, TYK2, c-Src, ABL1, T315I 돌연변이 ABL1, Aurora A, GSK-3 $\beta$ , CDK)일 수 있다. 구체예에서 접촉시키는 것은 본 명세서에 기술된 화합물이 신호전달 경로 (예컨대 STAT3 경로)에 관여하는 단백질 또는 효소와 상호작용하도록 허용하는 것을 포함한다.
- [0068] 본 명세서에서 정의된 바와 같이, 단백질-저해제 상호작용과 관련된 용어 "저해", "저해하다", "저해하는" 등은 저해제 (예컨대 키나아제 저해제 또는 키나아제 저해제 화합물)가 부재할 경우의 단백질 (예컨대 키나아제)의 활성 또는 기능에 비하여 단백질의 활성 또는 기능에 부정적으로 작용 (예컨대 감소시킴)하는 것을 의미한다 (예컨대 키나아제에 의해 또다른 단백질의 인산화를 감소시킴). 구체예에서 저해는 질환 또는 질환의 증상의 감소를 가리킨다. 구체예에서, 저해는 신호 전달 경로 또는 신호전달 경로의 활성에서의 감소를 지칭한다 (예컨대 JAK, JAK2, TYK2, c-Src, ABL1, T315I 돌연변이 ABL1, Aurora A, GSK-3 $\beta$ , CDK, STAT, 또는 STAT3를 포함하는 경로의 감소). 따라서, 저해는, 적어도 부분적으로, 자극을 부분적으로 또는 전체적으로 차단하는 것, 활성화를 감소, 방지, 또는 지연하는 것, 또는 신호 전달 또는 효소 활성을 비활성화, 탈감작화, 또는 단백질 (예컨대 JAK, JAK2, TYK2, c-Src, ABL1, T315I 돌연변이 ABL1, Aurora A, GSK-3 $\beta$ , CDK, STAT, 또는 STAT3)의 양을 하향-조절하는 것을 포함한다. 구체예에서, JAK, JAK2, TYK2, c-Src, ABL1, T315I 돌연변이 ABL1, Aurora A, GSK-3 $\beta$ , CDK, STAT, 또는 STAT3은 인간 단백질이다.
- [0069] 용어 "조절제"는 표적 분자의 수준 또는 표적 분자의 기능을 증가 또는 감소시키는 조성물을 가리킨다 (예컨대 표적은 키나아제 (예컨대 JAK, JAK2, TYK2, c-Src, ABL1, T315I 돌연변이 ABL1, Aurora A, GSK-3 $\beta$ , CDK)일 수 있고 기능은 분자를 인산화하는 것일 수 있고 또는 표적은 키나아제 (예컨대 JAK, JAK2, TYK2, c-Src, ABL1, T315I 돌연변이 ABL1, Aurora A, GSK-3 $\beta$ , CDK)일 수 있고 기능은 STAT 또는 STAT3을 포함하는 하류 신호전달 경로의 기능일 수 있다). 구체예에서, 키나아제 조절제는 세포에서 키나아제의 활성을 감소시키는 화합물이다. 키나아제 조절제는 하나의 키나아제의 활성을 감소시키지만 또다른 키나아제의 효소 활성의 증가를 야기하여 세포 성장 및 증식을 각각 감소 또는 증가시킬 수 있다. 구체예에서, 키나아제 질환 조절제는 키나아제와 연관된 질환 (예컨대 암)의 하나 이상의 증상의 중증도를 감소시키는 화합물이다.

- [0070] "환자" 또는 "이를 필요로 하는 개체"는 본 명세서에 제공된 바와 같은 화합물 또는 약학 조성물의 투여로 치료될 수 있는 질환 또는 용태로 고통받거나 그렇게 될 가능성이 있는 살아있는 유기체를 가리킨다. 비-제한적인 예시는 인간, 그외 포유류, 소, 래트, 마우스, 개, 원숭이, 염소, 양, 젖소, 사슴, 및 다른 비-포유류 동물을 포함한다. 구체예에서, 환자는 인간이다.
- [0071] "질환" 또는 "용태"는 본 명세서에 제공된 화합물, 약학 조성물, 또는 방법으로 치료할 수 있는 환자 또는 개체의 상태 또는 건강 수준을 가리킨다. 구체예에서, 질환은 본 명세서에 기술된 활성화된 또는 과활성 키나아제 또는 비정상적인 키나아제 활성화와 관련된 (예컨대 이로 인해 야기된) 질환이다. 구체예에서, 질환은 저해된 키나아제 또는 감소된 키나아제 활성화와 관련된 (예컨대 이를 특징으로 하는) 질환이다 (예컨대 JAK, JAK2, TYK2, c-Src, ABL1, T315I 돌연변이 ABL1, Aurora A, GSK-3 $\beta$ , 또는 CDK 활성화 수준이 감소된 또는 JAK, JAK2, TYK2, c-Src, ABL1, T315I 돌연변이 ABL1, Aurora A, GSK-3 $\beta$ , CDK, STAT, 또는 STAT3이 관여하는 경로에서 신호 전달 활성화가 감소된 암). 질환, 장애, 또는 용태의 예시는 암, 폐암, 유방암, 난소암, 백혈병, 림프종, 흑색종, 췌장 암, 육종, 방광암, 뼈암, 뇌암, 자궁경부 암, 결장암, 식도암, 위암, 간암, 두경부암, 신장암, 골수종, 갑상선암, 전립선암, 전이성암, 또는 암종을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일부 경우에, "질환" 또는 "용태"는 암을 지칭한다. 일부 추가적인 경우에, "암"은 인간 암 및 암종, 육종, 선암종, 림프종, 백혈병, 흑색종, 등, 가령 충실성 및 림프양 암, 신장, 유방, 폐, 방광, 결장, 난소, 전립선, 췌장, 위, 뇌, 두경부, 피부, 자궁, 고환, 신경교, 식도, 간암, 가령 간암종, 림프종, 가령 B-급성 림프모구 림프종, 비-Hodgkin성 림프종 (예컨대, Burkitt, 소세포, 및 대세포 림프종), Hodgkin성 림프종, 백혈병 (가령 AML, ALL, 및 CML), 및/또는 다발성 골수종을 가리킨다.
- [0072] 본 명세서에서 사용된, 용어 "암"은 포유류에서 발견되는 모든 유형의 암, 신생물 또는 악성 종양, 가령 백혈병, 림프종, 암종 및 육종을 가리킨다. 본 명세서에 제공된 화합물, 약학 조성물, 또는 방법으로 치료할 수 있는 예시적인 암은 림프종, 육종, 방광암, 뼈암, 뇌종양, 자궁경부암, 결장암, 식도암, 위암, 두경부암, 신장암, 갑상선암, 백혈병, 전립선암, 유방암 (예컨대 ER 양성, ER 음성, 화학 요법 저항성, 허셉틴 저항성, HER2 양성, 독소루비신 저항성, 타목시펜 저항성, 유관암종, 소엽 암종, 원발성, 전이성), 난소암, 췌장암, 간암 (예컨대 간세포 암종), 폐암 (예컨대 비-소세포 폐암종, 편평세포 폐암종, 선암종, 대세포 폐암종, 소세포 폐암종, 유암종, 육종), 다형성 신경교아종, 신경교종, 또는 흑색종을 포함한다. 추가적인 예시는 갑상선, 내분비 시스템, 뇌, 유방, 자궁경부, 결장, 두경부, 간, 신장, 폐, 비-소세포 폐, 흑색종, 중피종, 난소, 육종, 위, 자궁의 암 또는 수모세포종, Hodgkin성 질환, 비-Hodgkin성 림프종, 다중 골수종, 신경모세포종, 신경교종, 다형성 신경교아종, 난소 암, 횡문근육종, 원발성 혈소판증가증, 원발성 마크로글로불린혈증, 원발성 뇌종양, 암, 악성 췌장 인슐린종, 악성 유암종, 방광 암, 전암성 피부 병변, 고환암, 림프종, 갑상선암, 신경모세포종, 식도암, 비뇨생식관암, 악성 고갈습혈증, 자궁내막암, 부신 피질 암, 내분비 또는 외분비 췌장의 신생물, 갑상선수질 암, 갑상선수질 암종, 흑색종, 대장암, 갑상선 유두암, 간세포 암종, 젓꼭지의 Paget 질환, 염상 종양, 소엽 암종, 유관 암종, 췌장 성상 세포의 암, 간의 성상 세포의 암, 또는 전립선암을 포함한다.
- [0073] 용어 "백혈병"은 혈액-형성 장기의 전반적인 진행성, 악성 혈액을 가리키며 일반적으로 혈액 및 골수에서 백혈구 및 이들의 전구체의 기형적 증식 및 발달을 특징으로 한다. 백혈병은 일반적으로 임상적으로 (1) 질환의 기간 및 특성에 따라 -급성 또는 만성으로; (2) 관여하는 세포의 유형에 따라; 골수의 (골수성), 림프양 (림프성), 또는 단세포성으로; 및 (3) 혈액 내 이상 세포의 수의 증가 또는 비-증가에 따라 -백혈성 또는 비백혈성 (아백혈성)으로 분류된다. 본 명세서에 제공된 화합물, 약학 조성물, 또는 방법으로 치료될 수 있는 예시적인 백혈병은, 예를 들면, 급성 비림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 급성 과립구성 백혈병, 만성 과립구성 백혈병, 급성 전골수구 백혈병, 성인 T-세포 백혈병, 비백혈성 백혈병, 백혈구증가성 백혈병, 호염구성 백혈병, 아세포 백혈병, 소의 백혈병, 만성 골수구성 백혈병, 피부 백혈병, 배아 백혈병, 호산구 백혈병, Gross 백혈병, 모발-세포 백혈병, 조혈세포 백혈병, 혈구모세포 백혈병, 조직구 백혈병, 줄기세포 백혈병, 급성 단세포성 백혈병, 백혈구감소 백혈병, 림프성 백혈병, 림프모구 백혈병, 림프구성 백혈병, 림프성 백혈병, 림프양 백혈병, 림프육종 세포 백혈병, 비만세포 백혈병, 거핵세포 백혈병, 소골수아구성 백혈병, 단세포성 백혈병, 골수아구성 백혈병, 골수구성 백혈병, 골수의 과립구성 백혈병, 골수단핵구성 백혈병, Naegeli 백혈병, 혈장 세포 백혈병, 다중 골수종, 형질세포성 백혈병, 전골수구성 백혈병, Rieder 세포 백혈병, Schilling 백혈병, 줄기세포 백혈병, 아백혈성 백혈병, 또는 미분화세포 백혈병을 포함한다.
- [0074] 용어 "육종"은 일반적으로 배아 결합 조직과 같은 물질로 이루어진 종양을 가리키며 일반적으로 섬유성 또는 동종의 물질 내에 포함된 조밀하게 집적된 세포로 이루어진다. 본 명세서에 제공된 화합물, 약학 조성물, 또는 방법으로 치료될 수 있는 육종은 연골육종, 섬유육종, 림프육종, 흑색육종, 점액육종, 골육종, Abemethy 육종, 지방

질 육종, 지방육종, 포상 연조직 육종, 사기질모세포성 육종, 포도상구 육종, 녹색종 육종, 융모막 암종, 배아 육종, Wilms 종양 육종, 자궁내막 육종, 기질의 육종, Ewing 육종, 근막 육종, 섬유아세포 육종, 거세포 육종, 과립구성 육종, Hodgkin성 육종, 특발성 다중 색소침착 출혈성 육종, B 세포의 면역아세포 육종, 림프종, T-세포의 면역아세포 육종, Jensen 육종, Kaposi 육종, Kupffer 세포 육종, 혈관육종, 백혈육종, 악성 간염세포종 육종, 뼈주위 육종, 망상적혈구 육종, Rous 육종, 장액낭성 육종, 활막 육종, 또는 모세혈관확장성 육종을 포함한다.

[0075] 용어 "흑색종"은 피부 및 다른 장기의 멜라닌세포 시스템에서 발생하는 종양을 의미하는 것으로 이해된다. 본 명세서에 제공된 화합물, 약학 조성물, 또는 방법으로 치료될 수 있는 흑색종은, 예를 들면, 말단-흑색점 흑색종, 무흑색소성 흑색종, 양성 소아 흑색종, Cloudman 흑색종, S91 흑색종, Harding-Passey 흑색종, 소아 흑색종, 악성 흑색점 흑색종, 악성 흑색종, 결절성 흑색종, 조갑하 흑색종, 또는 표재 확장성 흑색종을 포함한다.

[0076] 용어 "암종"은 주변 조직으로 파고들어가 전이를 일으키는 경향을 보이는 상피 세포로 이루어진 악성 신생물을 지칭한다. 본 명세서에 제공된 화합물, 약학 조성물, 또는 방법으로 치료될 수 있는 예시적인 암종은, 예를 들면, 갑상선수질 암종, 가족성 갑상선수질 암종, 소엽 암종, 선방상 암종, 샘낭 암종, 선모낭포 암종, 선암종, 부신피질 암종, 폐포성 암종, 폐포상피 암종, 기저의 세포 암종, 기저세포암, 기저세포양 암종, 기저편평 세포 암종, 세기관폐포 암종, 세기관지 암종, 기관지 암종, 대뇌양 암종, 담관세포 암종, 융모막 암종, 콜로이드 암종, 면포 암종, 자궁체부 암종, 사상의 암종, 갑옷 암종, 피각 암종, 원주 암종, 원주 세포 암종, 도관 암종, 유관 암종, 치밀 암종, 배아 암종, 뇌양 암종, 유피낭 암종, 선양상피암종, 외장성 암종, 켈양성 암종, 섬유성 암종, 교질양 암종, 교질 암종, 거세포 암종, 거대세포 암종, 샘암종, 과립막세포 암종, 모-기질 암종, 혈액성 암종, 간세포 암종, Hurthle 세포 암종, 유리질 암종, 고신장형 암종, 유아 배아 암종, 암종 인식추, 표피내 암종, 상피내 암종, Krompecher 암종, Kulchitzky-세포 암종, 대-세포 암종, 수정체 암종, 수정체양 암종, 지방종성 암종, 소엽 암종, 림프상피성 암종, 수질성 암종, 수질 암종, 흑색종 암종, 무른 암종, 점액성 암종, 점액성 암종, 콜로이드질 암종, 점액상피 암종, 점액암종, 점액 암종, 암종 점액종성, 비인두 암종, 연막세포 암종, 화골성 암종, 유골 암종, 갑상선유두 암종, 문맥주위 암종, 초기침윤성 암종, 유극세포 암종, 무른 암종, 신장의 신장 세포 암종, 예비세포 암종, 육종 암종, 슈나이더 암종, 경성 암종, 소양성 암종, 인환세포 암종, 미분화암종, 소-세포 암종, 감자모양 암종, 구상 세포 암종, 방추상세포 암종, 해면양 암종, 편평 암종, 편평세포 암종, 섬유 암종, 모세혈관 확장성 암종, 말초혈관 확장성 암종, 이행세포 암종, 결절성 암종, 관상 암종, 결절 암종, 사마귀모양 암종, 또는 유모 암종을 포함한다.

[0077] 질환과 연관된 물질 또는 물질 활성 또는 기능 (예컨대 질환과 연관된 단백질, 비정상적인 키나아제 활성과 연관된 암)의 맥락에서 용어 "연관된" 또는 "와 연관된"은 상기 물질 또는 물질 활성 또는 기능에 의해 질환 (예컨대 암)이 유발되거나 (전체 또는 부분적으로), 또는 질환의 증상이 (전체 또는 부분적으로) 유발되는 것을 의미한다. 예를 들면, 비정상적인 키나아제 활성 또는 기능과 연관된 암은 비정상적인 키나아제 활성 또는 기능 (예컨대 효소 활성, 단백질-단백질 상호작용, 신호전달 경로)을 (전체 또는 부분적으로) 일으키거나 달리 이것을 특징으로 하는 암 또는 질환의 특정 증상이 (전체 또는 부분적으로) 비정상적인 키나아제 활성 또는 기능에 의해 유발되는 암일 수 있다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 질환과 관련된 것으로 기술되는 것은, 만일 원인이 되는 물질인 경우, 질환의 치료를 위한 표적이 될 것이다. 예를 들면, 비정상적인 키나아제 활성 또는 기능과 연관된 암 또는 키나아제 연관된 암은, 증가된 키나아제 활성 또는 기능 (예컨대 신호전달 경로 활성)이 암을 유발하는 경우에, 키나아제 조절제 또는 키나아제 저해제로 치료될 수 있다.

[0078] 본 명세서에서 사용된 용어 "신호전달 경로"는 세포 및 임의로 세포-외 성분 (예컨대 단백질, 핵산, 소형 분자, 이온, 지질) 사이에서 한 성분 내 변화를 하나 이상의 다른 성분으로 전달하고, 이는 다시 또다른 성분에 변화를 전달하고, 이는 임의로 다른 신호전달 경로 성분으로 전파되는 일련의 상호작용을 가리킨다. 예를 들면, 본 명세서에 기술된 화합물과 키나아제의 결합은 키나아제의 하나 이상의 단백질-단백질 상호작용에 변화를 일으켜, 세포 성장, 증식, 또는 생존에 변화를 일으킬 수 있다.

[0079] "약제학적으로 허용되는 부형제" 및 "약제학적으로 허용되는 담체"는 활성 물질의 투여 및 개체에 의한 흡수를 도우며 환자에게 심각한 독성 부작용을 야기하지 않고 본 발명의 조성물에 포함될 수 있는 물질을 가리킨다. 약제학적으로 허용되는 부형제의 비-제한적인 예시는 물, NaCl, 정상 식염수 용액, 락테이트 Ringer액, 정상 수크로스, 정상 글루코스, 결합제, 충전제, 붕해제, 활택제, 코팅제, 감미제, 풍미제, 염 용액 (가령 Ringer 용액), 알코올, 오일, 젤라틴, 탄수화물 가령 락토스, 아밀로스 또는 전분, 지방산 에스테르, 하이드록시메틸셀룰로스, 폴리비닐 피롤리딘, 및 색소, 등을 포함한다. 그러한 제제는 살균될 수 있고, 요망되는 경우, 활택제, 보존제,

안정화제, 습윤제, 유화제, 삼투압에 영향을 주는 염, 완충액, 착색제, 및/또는 방향족 물질 등과 같이 본 발명의 화합물과 유해하게 반응하지 않는 보조제와 혼합될 수 있다. 당해 분야의 숙련가는 본 발명에서 유용한 다른 약학 부형제를 알고 있을 것이다.

[0080] 용어 "제제"는 캡셀제를 제공하는 담체로서의 캡셀화 물질을 갖는 활성 화합물의 제형을 포함하는 것으로 의도되며 여기서 다른 담체가 있거나 없는 활성 성분은 담체에 둘러싸여, 따라서 담체와 조합된다. 유사하게, 카세제 및 로젠지제가 포함된다. 정제, 분말, 캡셀, 알약, 카세, 및 로젠지는 경구 투여를 위해 적절한 고체 투여 형태로서 사용될 수 있다.

[0081] 본 명세서에서 사용된, 용어 "투여하는"은 개체로의 경구 투여, 좌제 투여, 국소 접촉, 정맥내, 비경구, 복강내, 근육내, 병변내, 척추강내, 비강내 또는 피하 투여, 또는 서방출 장치, 예컨대, 미니-삼투 펌프의 이식을 의미한다. 투여는 비경구 및 점막 흡수 (예컨대, 구강, 설하, 구개, 잇몸, 비강, 질, 직장, 또는 경피)를 비롯한 임의의 경로를 통한다. 비경구 투여는 예컨대, 정맥내, 근육내, 세동맥-내, 피내, 피하, 복강내, 심실내, 및 두개내를 포함한다. 다른 방식의 송달은 리포솜 제형, 정맥내 주사, 경피 패치, 등의 사용을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0082] "병용-투여"는 본 명세서에 기술된 조성물이 하나 이상의 추가적인 요법, 예를 들면 암 요법 가령 화학 요법, 호르몬 요법, 방사선 요법, 또는 면역 요법의 투여와 동시에, 직전에, 또는 직후에 투여되는 것을 의미한다. 본 발명의 화합물은 환자에게 단독으로 투여될 수 있거나 병용 투여될 수 있다. 병용투여는 화합물을 개별적으로 또는 조합으로 (하나 초과와 화합물 또는 물질) 동시에 또는 연속적으로 투여하는 것을 포함하는 것으로 이해된다. 따라서, 제제는 또한 바람직한 경우 (예컨대, 대사적 분해를 줄이기 위해) 다른 활성 물질과 조합될 수 있다.

[0083] 본 명세서에 기술된 화합물은 본 명세서에 기술된 특정 키나아제를 발현하는 세포와 연관된 질환을 치료하는데 유용하다고 공지된 다른 활성 물질, 또는 단독으로는 효과적이지 않지만 상기 활성 물질의 효능에 기여할 수 있는 부가 물질과 함께 조합되어 사용될 수 있다.

[0084] 구체예에서, 병용-투여는 하나의 활성 물질의 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 또는 24 시간 이내에 두 번째 활성 물질을 투여하는 것을 포함한다. 병용-투여는 두 가지 활성 물질을 동시에, 거의 동시에 (예컨대, 서로 약 1, 5, 10, 15, 20, 또는 30 분 이내), 또는 임의의 순서로 연속적으로 투여하는 것을 포함한다. 구체예에서, 병용-투여는 병용-제형, 즉, 두 활성 물질을 모두 포함하는 단일 약학 조성물을 제조함으로써 이루어질 수 있다. 다른 구체예에서, 활성 물질은 별도로 제형화될 수 있다. 구체예에서, 활성 및/또는 부가 물질은 다른 물질에 결합되거나 공액결합될 수 있다.

[0085] 본 발명의 조성물은 도포 막대, 용액, 현탁액, 에멀전, 겔, 크림, 연고, 페이스트, 젤리, 페인트, 분말, 및 에어로졸로서 제형화된 국소 경로에 의해 경피적으로 전달될 수 있다. 경구 제제는 환자가 소화시키기 적절한 정제, 알약제, 분말제, 드라제, 캡셀제, 용액제, 로젠지제, 카세제, 젤제, 시럽제, 슬러리레, 현탁액제, 등을 포함한다. 고체 형태 제제는 분말제, 정제, 알약제, 캡셀제, 카세제, 좌제, 및 분산가능한 과립제를 포함한다. 액체 형태 제제는 용액제, 현탁액제, 및 에멀전제, 예를 들면, 물 또는 물/프로필렌 글리콜 용액을 포함한다. 본 발명의 조성물은 추가적으로 서방출 및/또는 편의를 제공하기 위한 성분을 포함할 수 있다. 그러한 성분은 높은 분자량, 음이온성 점액태성 중합체, 젤화 다당류 및 미세하게-나뉘어진 약물 담체 기질을 포함한다. 이들 성분은 미국 특허 제4,911,920호; 제5,403,841호; 제5,212,162호; 및 제4,861,760호에서 더 자세하게 논의된다. 이들 특허의 전체 내용은 모든 목적에 있어서 그 전체가 본 명세서에서 참고로서 포함된다.

[0086] 본 발명의 조성물은 또한 체내에서 서방출되기 위해 미소구체로서 송달될 수 있다. 예를 들면, 미소구체는 천천히 피하로 방출되는 약물-함유 미소구체의 피내 주입을 통해 (Rao, *J. Biomater Sci. Polym. Ed.* 7:623-645, 1995 참조; 생분해가능하고 주사가능한 겔 제형으로 (예컨대, Gao *Pharm. Res.* 12:857-863, 1995 참조); 또는, 경구 투여를 위한 미소구체로 (예컨대, Eyles, *J. Pharm. Pharmacol.* 49:669-674, 1997 참조) 투여될 수 있다. 구체예에서, 본 발명의 조성물의 제형은 세포막과 융합되거나 세포내 이입, 즉, 세포의 표면 막 단백질 수용체에 부착되는 리포솜에 부착된 수용체 리간드를 이용함으로써, 식세포 작용을 일으키는 리포솜을 이용하여 송달될 수 있다. 리포솜을 이용하면, 특히 리포솜 표면이 표적 세포에 특이적인 수용체 리간드를 갖는 경우, 또는 달리 특정한 장기에 대해 선별적으로 공략적인 경우에, 본 발명의 조성물의 송달을 표적 세포 생체 내로 집중시킬 수 있다. (예컨대 Al-Muhammed, *J. Microencapsul.* 13:293-306, 1996; Chonn, *Curr. Opin. Biotechnol.* 6:698-708, 1995; Ostro, *Am. J. Hosp. Pharm.* 46:1576-1587, 1989를 참조).

- [0087] 본 발명에 의해 제공되는 약학 조성물은 활성 성분 (예컨대 본 명세서에 기술된 화합물, 가령 이들의 구체예)이 치료적 유효량, 즉, 이의 의도된 목적을 성취하기 위해 효과적인 양으로 함유된 조성물을 포함한다. 특정한 용도를 위해 효과적인 실제 양은, 그 중에서도, 치료되는 용태에 따라 달라질 것이다. 질환을 치료하는 방법에서 투여되는 경우, 그러한 조성물은 요망되는 결과, 예컨대, 본 명세서에 기술된 표적 분자 가령 키나아제의 활성을 조절, 및/또는 질환 증상의 진행(예컨대 암 성장 또는 전이)을 감소, 제거, 또는 느리게 하는 것을 성취하기 위해 유효량의 활성 성분을 함유할 것이다. 본 발명의 화합물의 치료적으로 효과적인 양의 결정은 본 명세서의 상세한 개시에 비추어, 당해 분야의 숙련가의 능력 범위 내에 있다.
- [0088] 포유류에게 투여되는 투여량 및 빈도 (단일 또는 다중 용량)는 다양한 요인에 따라, 예를 들면, 상기 포유류가 또다른 질환을 지녔는지 여부, 및 투여의 경로; 투여 대상의 체격, 연령, 성별, 건강, 체중, 체질량 지수, 및 식이; 치료되는 질환 증상의 성질 및 정도(예컨대 암, 폐암, 유방암, 난소암, 백혈병, 흑색종, 췌장암, 또는 전립선암), 병행 치료의 종류, 치료되는 질환으로부터의 합병증 또는 다른 건강-관련 문제에 따라 달라질 수 있다. 다른 치료 계획 또는 치료제가 본 출원인의 발명의 방법 및 화합물과 함께 사용될 수 있다. 확립된 투여의 조절 및 조작 (예컨대, 빈도 및 기간)은 당해 분야의 숙련가의 능력 범위 내에 있다.
- [0089] 본 명세서에 기술된 어느 한 화합물에 있어서, 치료적 유효량은 최초에는 세포 배양 어세이로부터 결정될 수 있다. 표적 농도는 본 명세서에 기술된 또는 당해 분야에 공지된 방법을 이용하여 측정된 것과 같이 본 명세서에 기술된 방법을 달성할 수 있는 활성 화합물(들)의 농도일 것이다.
- [0090] 당해 분야에 널리 공지된 바와 같이, 인간에서 사용하기 위해 치료적으로 효과적인 양은 또한 동물 모델로부터 결정될 수 있다. 예를 들면, 인간을 위한 투여량은 동물에서 효과적인 것으로 확인된 농도를 얻기 위해 구성될 수 있다. 인간에서의 투여량은 상기 기술된 바와 같이, 화합물의 효과성을 관찰하고 투여량을 상향 또는 하향 조정함으로써 조정될 수 있다. 상기 기술된 방법 및 다른 방법을 기초로 인간에서 최대 효능을 얻기 위한 용량 조정은 숙련가의 능력 범위 내에 있다.
- [0091] 투여량은 환자에게 요구되는 것 및 사용되는 화합물에 따라 달라질 수 있다. 환자에게 투여되는 용량은, 본 발명의 맥락에서 시간에 따라 환자에서의 유익한 치료적 반응을 나타내기에 충분해야 한다. 용량의 크기는 또한 임의의 불리한 부작용의 존재, 성질 및 정도에 의해 결정될 것이다. 특정한 상황을 위해 적절한 투여량의 결정은 전문의의 능력에 달려있다. 일반적으로, 치료는 화합물의 최적의 용량보다 더 적은 투여량부터 시작된다. 그 후에, 투여량은 상황 하에서 최적의 효과가 얻어질 때까지 소량씩 증가하면서 증가된다.
- [0092] 투여량 및 간격은 치료되는 특정한 임상 징후에 대하여 효과적인 투여 화합물의 수준을 제공하기 위해 개별적으로 조정될 수 있다. 이는 개체의 질환 상태의 중증도에 맞는 치료 계획을 제공할 것이다.
- [0093] 본 명세서에 제공된 교시를 이용하여, 상당한 독성을 야기하지 않으면서도 특정 환자에 의해 나타나는 임상적 증상을 치료하기에 효과적인 효과적인 예방 또는 요법 치료 계획을 짤 수 있다. 이러한 계획은 화합물 효능, 비교 생체이용률, 환자 체중, 불리한 부작용의 존재 및 중증도, 바람직한 투여 방식 및 선택된 물질의 독성 프로파일과 같은 요인들을 고려하여 활성 화합물을 주의 깊게 선택하는 것을 포함해야 한다.
- [0094] "항암제"는 이의 평범한 일반적인 의미에 따라 사용되며 항신생물 특성 또는 세포의 성장 또는 증식을 저해하는 능력을 가지는 조성물(예컨대 화합물, 약물, 길항제, 저해제, 조절제)을 가리킨다. 구체예에서, 항암제는 화학요법제이다. 구체예에서, 항암제는 암을 치료하는 방법에서 유용성을 가지는 본 명세서에서 규명된 물질이다. 구체예에서, 항암제는 FDA 또는 유사한 USA가 아닌 국가의 규제 기구에 의해 암을 치료하는 것으로 승인된 물질이다. 항암제의 예시는 MEK (예컨대 MEK1, MEK2, 또는 MEK1 및 MEK2) 저해제 (예컨대 XL518, CI-1040, PD035901, 셀루메티닙/AZD6244, GSK1120212/트라메티닙, GDC-0973, ARRY-162, ARRY-300, AZD8330, PD0325901, U0126, PD98059, TAK-733, PD318026, AS703026, BAY 869766), 알킬화제 (예컨대, 사이클로포스파미드, 이포스파미드, 클로람부실, 부설판, 멜팔란, 메클로르에타민, 우라무스틴, 티오테파, 니트로소우레아, 질소 머스터드 (예컨대, 메클로르에타민, 사이클로포스파미드, 클로람부실, 메팔란), 에틸렌이민 및 메틸멜라민 (예컨대, 헥사메틸멜라민, 티오테파), 알킬 설포네이트 (예컨대, 부설판), 니트로소우레아 (예컨대, 카르무스틴, 로무스틴, 세무스틴, 스트렙토조신), 트리아젠 (데카르바진), 항-대사물질 (예컨대, 5- 아자티오프린, 류코보린, 카페시타빈, 플루다라빈, 젬시타빈, 페메트렉세드, 팔티트렉세드, 폴산 유사체 (예컨대, 메토평렉세이트), 또는 피리미딘 유사체 (예컨대, 플루오로우라실, 플록소우리딘, 시타라빈), 퓨린 유사체 (예컨대, 머캅토평린, 티오구아닌, 펜토스타틴), 등), 식물 알칼로이드 (예컨대, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 비노렐빈, 빈데신, 포도필로톡신, 파클리탁셀, 도세탁셀, 등), 토포이소머라제 저해제 (예컨대, 이리노테칸, 토포테칸, 암사크린, 에토포시드 (VP16), 에토포시드 포스페이트, 테니포시드, 등), 항종양 항생제 (예컨대, 독소루비신, 아드리아마이신, 다우노루비신, 에피

루비신, 악티노마이신, 블레오마이신, 미토마이신, 미토잔트론, 플리카마이신, 등), 백금-계 화합물 (예컨대 시스플라틴, 옥살로플라틴, 카르보플라틴), 안트라세네디온 (예컨대, 미토잔트론), 치환된 우레아 (예컨대, 하이 드록시우레아), 메틸 하이드라진 유도체 (예컨대, 프로카바진), 부신피질 억제제 (예컨대, 미토탄, 아미노글 루테티미드), 에피도도필로톡신 (예컨대, 에토포시드), 항생제 (예컨대, 다우노루비신, 독소루비신, 블레오마이 신), 효소 (예컨대, L-아스파라기나제), 미토겐-활성화 단백질 키나아제 신호전달 억제제 (예컨대 U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142266, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, 워트만닌, 또는 LY294002, Syk 억제제, mTOR 억제제, 항체 (예컨대, 리툭산), 고시폴, 게나센스, 폴리페놀 E, 클로로푸신, 올트랜스(all trans)-레티노산 (ATRA), 브리오스타틴, 중앙 피사 인자-연관성 아픔토시스-유발 리간드 (TRAIL), 5-아자-2'-데 옥시시티딘, 올트랜스 레티노산, 독소루비신, 빈크리스틴, 에토포시드, 켄시타빈, 이마티닙 (Gleevec.RTM.), 젤 다나마이신, 17-N-알릴아미노-17-데메톡시젤다나마이신 (17-AAG), 플라보피리돌, LY294002, 보르테조미, 트라스 투주맙, BAY 11-7082, PKC412, PD184352, 20-에피-1, 25 디하이드록시비타민 D3; 5-에티닐우라실; 아비라테론; 아클라루비신; 아실폴벤; 아테시페놀; 아도제레신; 알테스류킨; ALL-TK 길항제; 알트레타민; 암바무스틴; 아미 독스; 아미포스틴; 아미노레볼린 산; 암루비신; 암사크린; 아나그렐리드; 아나스트로졸; 안드로그라폴리드; 혈 관형성 억제제; 길항제 D; 길항제 G; 안타렐릭스; 항- 형태형성 단백질-1; 항안드로겐, 전립선 암종; 항에스트 로겐; 항네오플라스톤; 안티센스 올리고뉴클레오타이드; 아피디콜린 글리시네이트; 아픔토시스 유전자 조절제; 아 품토시스 조절제; 아푸린 산; 아라-CDP-DL-PTBA; 아르기닌 데아미나제; 아술라크린; 아타메스탄; 아트리무스틴; 악시나스타틴 1; 악시나스타틴 2; 악시나스타틴 3; 아자세트론; 아자톡신; 아자티로신; 박카틴 III 유도체; 발 라놀; 바티마스타트; BCR/ABL 길항제; 벤조클로린; 벤조일스타우로스포린; 베타 락탐 유도체; 베타-알레틴; 베 타클라마이신 B; 베툴린 산; bFGF 억제제; 비칼루타미드; 비산트렌; 비사지리디닐스페르민; 비스나피드; 비스트 라텐 A; 비젤레신; 브레플레이트; 브로피리민; 부도티탄; 부티오닌 설포시민; 칼시포트리올; 칼포스틴 C; 캄프 토테신 유도체; 카나리폭스 IL-2; 카페시타빈; 카르복사미드-아미노-트리아졸; 카르복시아미도트리아졸; CaRest M3; CARN 700; 연골 유래 억제제; 카르젤레신; 카제인 키나아제 억제제 (ICOS); 카스타노스페르민; 세크로핀 B; 세트로렐릭스; 클로린; 클로로퀴녹살린 설포아미드; 시사프로스트; 시스(cis)-포르피린; 클라드리빈; 클로미펜 유사체; 클로트리마졸; 콜리스마이신 A; 콜리스마이신 B; 콤레타스타틴 A4; 콤레타스타틴 유사체; 코나게닌; 크람베시딘 816; 크리스나톨; 크립토피신 8; 크립토피신 A 유도체; 쿠라신 A; 사이클로펜탄트라퀴 논; 사이클로플라탐; 사이페마이신; 시타라빈 옥포스페이트; 세포용해 인자; 사이토스타틴; 드클릭시맙; 데시타 빈; 데하이드로디텐닌 B; 데스로렐린; 텍사메타손; 텍시포스파미드; 텍스라족산; 텍스베라파밀; 디아지쿠온; 디 템닌 B; 디독스; 디에틸노르스페르민; 디하이드로-5-아자시티딘; 9-디옥사마이신; 디페닐 스피로무스틴; 도쿄사 놀; 돌라세트론; 독시플루리딘; 드록시펜; 드로나비롤; 듀오카르마이신 SA; 엠셀렌; 에코무스틴; 에텔포신; 에드레콜로맘; 에플로르니틴; 엘레벤; 에미테푸르; 에피루비신; 에프리스테리드; 에스트라무스틴 유사체; 에스 트로겐 작용제; 에스트로겐 길항제; 에타니다졸; 에토포시드 포스페이트; 엑세메스탄; 파드로졸; 파자라빈; 펜 레티니드; 필그라스티م; 피나스테리드; 플라보피리돌; 플레젤라스틴; 플루아스테론; 플루다라빈; 플루오로다우노 루비신 하이드로클로라이드; 포르페니맥스; 포르메스탄; 포스트리에신; 포테무스틴; 가돌리늄 텍사피린; 갈륨 니트레이트; 갈로시타빈; 가니렐릭스; 젤라티나제 억제제; 켄시타빈; 글루타티온 억제제; 헵셀팜; 헤레굴린; 핵 사메틸렌 비사세타미드; 하이페리신; 이반드론산; 이다루비신; 이독시펜; 이드라만톤; 일모포신; 일모스타트; 이미다조아크리돈; 이미퀴모드; 면역자극성 펩티드; 인슐린-유사 성장 인자-1 수용체 억제제; 인터페론 작용제; 인터페론; 인터류킨; 이오벤구안; 아이오독소루비신; 이포메아놀, 4-; 이로플라트; 이르소글라딘; 이소벤가졸; 이소호모할리콘드린 B; 이타세트론; 자스플라키놀리드; 카할랄리드 F; 라멜라린-N 트리아세테이트; 란레오티드; 레이나마이신; 레노그라스티م; 렌티난 설포이트; 램톨스타틴; 레트로졸; 백혈병 억제 인자; 백혈구 알파 인터페 론; 류프롤리드+에스트로겐+프로게스테론; 류프로렐린; 레바미솔; 리아로졸; 선형 폴리아민 유사체; 친유성 이 당체 펩티드; 친유성 백금 화합물; 리스콜린아미드 7; 로바플라틴; 롬브리신; 로메트렉솔; 로니다민; 로속잔트 론; 로바스타틴; 록소리빈; 루르토테칸; 루테티움 텍사피린; 리소필린; 용해성 펩티드; 마이탄신; 만노스타틴 A; 마리아스타트; 마소프로콜; 마스핀; 마트릴리신 억제제; 기질 메탈로프로티나제 억제제; 메노가릴; 메르바론; 메테렐린; 메티오니나제; 메토클로프라미드; MIF 억제제; 미페프리스톤; 밀테포신; 미리모스탐; 미스 매치된 이중 가닥 RNA; 미토구아존; 미토락톨; 미토마이신 유사체; 미토나피드; 미토톡신 섬유아세포 성장 인자 -사포린; 미톡잔트론; 모파로텐; 몰그라모스탐; 단클론 항체, 인간 융모막 고나도트로핀; 모노포스포릴 지질 A+ 마이오박테리아 세포벽 sk; 모피다몰; 다중 약물 저항성 유전자 억제제; 다중 중양 억제제 1-기반 요법; 머스터 드 항암제; 미카파옥시드 B; 마이코박테리아 세포벽 추출물; 미리아포론; N-아세틸디날린; N-치환된 벤즈아미드; 나파렐린; 나그레스탐; 날록손+펜타조신; 나파빈; 나프테르핀; 나르토그라스탐; 네다플라틴; 네모 루비신; 네리돈산; 중성 엔도펩티다제; 니루타미드; 니사마이신; 산화질소 조절제; 니트록시드 항산화제; 니트 롤린; 06-벤질구아닌; 옥트레오티드; 오키세논; 올리고뉴클레오타이드; 오나프리스톤; 온단세트론; 온단세트론;

오라신; 경구 사이토킨 유도제; 오르마플라틴; 오사테론; 옥살리플라틴; 옥사우노마이신; 팔라우아민; 팔미토일 리족신; 파미드론산; 파낙시트리올; 파노미펜; 파라박틴; 파젤립틴; 페가스파르가제; 펠데신; 펜토산 폴리설페이트 나트륨; 펜토스타틴; 펜트로졸; 퍼플루브론; 퍼포스파미드; 페틸릴 알코올; 페나지노마이신; 페닐아세테이트; 포스파타제 저해제; 피시바닐; 필로카르핀 염화수소산염; 피라루비신; 피리트렉심; 플라세틴 A; 플라세틴 B; 플라스미노겐 활성화제 저해제; 백금 복합체; 백금 화합물; 백금-트리아민 복합체; 포르피머 나트륨; 포르피로마이신; 프레드니손; 프로필 비스-아크리돈; 프로스타글란딘 J2; 프로테아좀 저해제; 단백질 A-기반 면역 조절제; 단백질 키나아제 C 저해제; 단백질 키나아제 C 저해제, 미세조류; 단백질 티로신 포스파타제 저해제; 퓨린 뉴클레오시드 인산화제 저해제; 푸르푸린; 피라줄로아크리딘; 피리독실화 헤모글로빈 폴리옥시에틸레리 접합체; raf 길항제; 랄티트렉세드; 라모세트론; ras 파르네실 단백질 전이효소 저해제; ras 저해제; ras-GAP 저해제; 레텔립틴 탈메틸화물; 레늄 Re 186 에티드로네이트; 리족신; 리보자임; RII 레틴아미드; 로글레티미드; 로히투킨; 로무르티드; 로퀴니멕스; 루비기논 B1; 루복실; 사핀골; 세인토펜; SarCNU; 사르코피롤 A; 사그라모스틴; Sdi 1 모방체; 세무스틴; 세네센스 유래 저해제 1; 센스 올리고뉴클레오티드; 신호 전달 저해제; 신호 전달 조절제; 단일 사슬 항원-결합 단백질; 시조푸란; 소부족산; 나트륨 보로캡테이트; 나트륨 페닐아세테이트; 술베를; 소마토메딘 결합 단백질; 소네르민; 스파르포스 산; 스피카마이신 D; 스피로무스틴; 스피레노펜틴; 스폰지 스타틴 1; 스쿠알라민; 줄기세포 저해제; 줄기-세포 분열 저해제; 스티피아미드; 스트로멜리신 저해제; 설피노신; 초활성 혈관활성 대장 펩티드 길항제; 수라디스타; 수라민; 스와인소닌; 합성 글리코사미노글리칸; 탈리무스틴; 타목시펜 메티오다이드; 타우로무스틴; 타자로텐; 테코갈란 나트륨; 테가푸르; 텔루라피리움; 텔로머라제 저해제; 테모포르핀; 테모졸로미드; 테니포시드; 테트라클로로데카옥시드; 테트라조민; 탈리블라스틴; 티오코랄린; 트롬보포이에틴; 트롬보포이에틴 모방체; 티말파신; 티모포이에틴 수용체 작용제; 티모트리난; 갑상선 자극 호르몬; 주석 에틸 에티오프루푸린; 티라파자민; 티타노센 바이클로라이드; 톱센틴; 토레미펜; 다능성 줄기세포 인자; 번역 저해제; 트레티노인; 트리아세틸유리딘; 트리시리빈; 트리메트렉세이트; 트립토헤린; 트로피세트론; 투로스테리드; 티로신 키나아제 저해제; 티르포스틴; UBC 저해제; 우베니멕스; 비노생식기 공동-유래 성장 저해제 인자; 유로키나아제 수용체 길항제; 바프레오티드; 바리올린 B; 벡터 시스템, 적혈구 유전자 요법; 베라레솔; 베라민; 베르딘; 베르테포르핀; 비노렐빈; 빈잘틴; 비탁신; 보로졸; 자노테론; 제니플라틴; 질라스콜브; 지노스타틴 스티말라머, 아드리아마이신, 닥티노마이신, 블레오마이신, 빈블라스틴, 시스플라틴, 아시비신; 아클라루비신; 아코다졸 염화수소산염; 아크로닌; 아도제레신; 알데스류킨; 알트레타민; 암보마이신; 아메탄트론 아세테이트; 아미노글루테티미드; 암사크린; 아나스트로졸; 안트라마이신; 아스파라기나제; 아스펠린; 아자시티딘; 아제테파; 아조토마이신; 바티마스타트; 벤조페다; 비칼루타미드; 비산트렌 염화수소산염; 비스나피드 디메실레이트; 비젤레신; 블레오마이신 설페이트; 브레퀴나 나트륨; 브로피리민; 부설판; 캅티노마이신; 칼루스테론; 카라세미드; 카르베티머; 카르보플라틴; 카르무스틴; 카루비신 염화수소산염; 카르젤레신; 세데핀골; 클로람부실; 시로레마이신; 클라드리빈; 크리스나톨 메실레이트; 사이클로포스파미드; 시타라빈; 다카르바진; 다우노루비신 염화수소산염; 데시타빈; 텍소르마플라틴; 데자구아닌; 데자구아닌 메실레이트; 디아지쿠온; 독소루비신; 독소루비신 염화수소산염; 드롤록시펜; 드롤록시펜 시트레이트; 드로모스타놀론 프로피오네이트; 두아조마이신; 에다트렉세이트; 에플로르티딘 염화수소산염; 엘사미트루신; 엔로플라틴; 엔프로메이트; 에피프로피딘; 에피루비신 염화수소산염; 에르블로졸; 에로루비신 염화수소산염; 에스트라무스틴; 에스트라무스틴 포스페이트 나트륨; 에타니다졸; 에토포시드; 에토포시드 포스페이트; 에토프린; 파드라졸 염화수소산염; 파자라빈; 펜레티니드; 플록스우리딘; 플루다라빈 포스페이트; 플루오로우라실; 플루오로시타빈; 포스퀴돈; 포스트리에신 나트륨; 쟈시타빈; 쟈시타빈 염화수소산염; 하이드록시우레아; 이다루비신 염화수소산염; 이포스파미드; 이모포신; 인터류킨 I1 (재조합 인터류킨 II, 또는 rIL.sub.2을 포함), 인터페론 알파-2a; 인터페론 알파-2b; 인터페론 알파-n1; 인터페론 알파-n3; 인터페론 베타-1a; 인터페론 감마-1b; 이프로플라틴; 이리노테칸 염화수소산염; 란레오티드 아세테이트; 레트로졸; 류프롤리드 아세테이트; 리아로졸 염화수소산염; 로메트렉솔 나트륨; 로무스틴; 로소잔트론 염화수소산염; 마소프로콜; 마이탄신; 메클로레타민 염화수소산염; 메게스트롤 아세테이트; 멜레게스트롤 아세테이트; 멜팔란; 메노가릴; 머캅토펜; 메토티렉세이트; 메토티렉세이트 나트륨; 메토프린; 메투레타파; 미탄도미드; 미토카르신; 미토크로민; 미토길린; 미토말신; 미토마이신; 미토스피; 미토탄; 미토잔트론 염화수소산염; 미코페놀산; 노코다졸; 노갈라마이신; 오르마플라틴; 옥시수란; 페가스파르가제; 펠리오마이신; 펜타무스틴; 페플로마이신 설페이트; 퍼포스파미드; 피포브로만; 피포설판; 피록잔트론 염화수소산염; 플리카마이신; 플로메스탄; 포르피머 나트륨; 포르피로마이신; 프레드니무스틴; 프로카르바진 염화수소산염; 퓨로마이신; 퓨로마이신 염화수소산염; 피라조푸린; 리보프린; 로글레티미드; 사핀골; 사핀골 염화수소산염; 세무스틴; 심트라젠; 스파르포세이트 나트륨; 스파르소마이신; 스피로게르마늄 염화수소산염; 스피로무스틴; 스피로플라틴; 스트렙토니그린; 스트렙토조신; 술로페누르; 탈리소마이신; 테코갈란 나트륨; 테가푸르; 텔록잔트론 염화수소산염; 테모포르핀; 테니포시드; 테록시론; 테스토락톤; 티아미프린; 티오구아닌; 티오테파; 티아조푸린; 티

라파자민; 토레미펜 시트레이트; 트레스톨론 아세테이트; 트리시리빈 포스페이트; 트리메트렉세이트; 트리메트렉세이트 글루쿠로네이트; 트립토텐린; 튜블로줄 염화수소산염; 우라실 겨자; 우레데파; 바프레디트; 베르테포르핀; 빈블라스틴 설페이트; 빈크리스틴 설페이트; 빈테신; 빈테신 설페이트; 비네펜 설페이트; 빈글리시네이트 설페이트; 빈류로신 설페이트; 비노렐빈 타르트레이트; 빈로시딘 설페이트; 빈줄리딘 설페이트; 보로졸; 제니플라틴; 지노스타틴; 조루비신 염화수소산염, 세포를 G2-M 단계에 묶어두는 및/또는 미세소관의 형성 또는 안정성을 조절하는 물질 (예컨대, Taxol.TM (즉 파클리탁셀) Taxotere.TM, 탁산 골격을 포함하는 화합물, 에르볼로졸 (즉 R-55104), 도라스타틴 10 (즉 DLS-10 및 NSC-376128), 미보불린 이세티오네이트 (즉 CI-980로서), 빈크리스틴, NSC-639829, 디스토테르몰리드 (즉 NVP-XX-A-296로서), ABT-751 (Abbott, 즉 E-7010), 알토르히르틴 (예컨대 알토르히르틴 A 및 알토르히르틴 C), 스폰지스타틴 (예컨대 스폰지스타틴 1, 스폰지스타틴 2, 스폰지스타틴 3, 스폰지스타틴 4, 스폰지스타틴 5, 스폰지스타틴 6, 스폰지스타틴 7, 스폰지스타틴 8, 및 스폰지스타틴 9), 세마도틴 염화수소산염 (즉 LU-103793 및 NSC-D-669356), 에포틸론 (예컨대 에포틸론 A, 에포틸론 B, 에포틸론 C (즉 데스옥시에포틸론 A 또는 dEpoA), 에포틸론 D (즉 KOS-862, dEpoB, 및 데스옥시에포틸론 B), 에포틸론 E, 에포틸론 F, 에포틸론 B N-옥사이드, 에포틸론 A N-옥사이드, 16-아자-에포틸론 B, 21-아미노에포틸론 B (즉 BMS-310705), 21-하이드록시에포틸론 D (즉 데스옥시에포틸론 F 및 dEpoF), 26-플루오로에포틸론, 아우리스타틴 PE (즉 NSC-654663), 소빌도틴 (즉 T2T-1027), LS-4559-P (Pharmacia, 즉 LS-4577), LS-4578 (Pharmacia, 즉 LS-477-P), LS-4477 (Pharmacia), LS-4559 (Pharmacia), RPR-112378 (Aventis), 빈크리스틴 설페이트, DZ-3358 (Daichi), FR-182877 (Fujisawa, 즉 WS-9265B), GS-164 (Takeda), GS-198 (Takeda), KAR-2 (Hungarian Academy of Sciences), BSF-223651 (BASF, 즉 ILX-651 및 LU-223651), SAH-49960 (Lilly/Novartis), SDZ-268970 (Lilly/Novartis), AM-97 (Armad/Kyowa Hakko), AM-132 (Armad), AM-138 (Armad/Kyowa Hakko), IDN-5005 (Indena), 크립토피신 52 (즉 LY-355703), AC-7739 (Ajinomoto, 즉 AVE-8063A 및 CS-39.HCl), AC-7700 (Ajinomoto, 즉 AVE-8062, AVE-8062A, CS-39-L-Ser.HCl, 및 RPR-258062A), 비틸레브아미드, 튜블리신 A, 카나텐솔, 설타우레이딘 (즉 NSC-106969), T-138067 (Tularik, 즉 T-67, TL-138067 및 TI-138067), COBRA-1 (Parker Hughes Institute, 즉 DDE-261 및 WHI-261), H10 (Kansas State University), H16 (Kansas State University), 온코시딘 A1 (즉 BTO-956 및 DIME), DDE-313 (Parker Hughes Institute), 피지아놀리드 B, 라우리말리드, SPA-2 (Parker Hughes Institute), SPA-1 (Parker Hughes Institute, 즉 SPIKET-P), 3-IAABU (세포골격/Mt. Sinai School of Medicine, 즉 MF-569), 나르코신 (또한 NSC-5366로도 알려짐), 나스카핀, D-24851 (Asta Medica), A-105972 (Abbott), 헤미아스텔린, 3-BAABU (세포골격/Mt. Sinai School of Medicine, 즉 MF-191), TMPN (Arizona State University), 바나도센 아세틸아세토네이트, T-138026 (Tularik), 몬사트룰, 인아노신 (즉 NSC-698666), 3-IAABE (세포골격/Mt. Sinai School of Medicine), A-204197 (Abbott), T-607 (Tularik, 즉 T-900607), RPR-115781 (Aventis), 엘류테로빈 (가령 데스메틸엘류테로빈, 데사메틸엘류테로빈, 이소엘류테로빈 A, 및 Z-엘류테로빈), 카리바에오시드, 카리바에올린, 할리콘드린 B, D-64131 (Asta Medica), D-68144 (Asta Medica), 디아조나미드 A, A-293620 (Abbott), NPI-2350 (Nereus), 타칼로놀리드 A, TUB-245 (Aventis), A-259754 (Abbott), 디아조스타틴, (-)-페닐아히스틴 (즉 NSCL-96F037), D-62638 (Asta Medica), D-62636 (Asta Medica), 미오세베린 B, D-43411 (Zentaris, 즉 D-81862), A-289099 (Abbott), A-318315 (Abbott), HTI-286 (즉 SPA-110, 트리플루오로아세테이트 염) (Wyeth), D-82317 (Zentaris), D-82318 (Zentaris), SC-12983 (NCI), 레스베라스타틴 포스페이트 나트륨, BPR-OY-007 (National Health Research Institutes), 및 SSR-250411 (Sanofi)), 스테로이드 (예컨대, 텍사메타손), 피나스테리드, 아로마타제 저해제, 고나도트로핀-방출 호르몬 작용제 (GnRH) 가령 고세렐린 또는 류프롤리드, 아드레노코르티코스테로이드 (예컨대, 프레드니손), 프로게스틴 (예컨대, 하이드록시프로게스테론 카프로에이트, 메게스트롤 아세테이트, 메드록시프로게스테론 아세테이트), 에스트로겐 (예컨대, 디에틸스틸베스트롤, 에티닐 에스트라디올), 항에스트로겐 (예컨대, 타목시펜), 안드로겐 (예컨대, 테스토스테론 프로피오네이트, 플루옥시메스테론), 항안드로겐 (예컨대, 플루타미드), 면역자극제 (예컨대, Bacillus Calmette-Guerin (BCG), 레바미솔, 인터류킨-2, 알파-인터페론, 등), 단클론 항체 (예컨대, 항-CD20, 항-HER2, 항-CD52, 항-HLA-DR, 및 항-VEGF 단클론 항체), 면역독소 (예컨대, 항-CD33 단클론 항체-칼리케아미신 집합체, 항-CD22 단클론 항체-슈도모나스 외독소 집합체, 등), 방사면역치료제 (예컨대, <sup>111</sup>In, <sup>90</sup>Y, 또는 <sup>131</sup>I에 공액결합된 항-CD20 단클론 항체, 등), 트립톨리드, 호모하링토닌, 닥티노마이신, 독소루비신, 에피루비신, 토포테칸, 이트라코나졸, 빈테신, 세리바스타틴, 빈크리스틴, 데옥시아데노신, 세르트랄린, 피타바스타틴, 이리노테칸, 클로파지민, 5-노닐옥시트리타민, 베무라페닙, 다브라페닙, 엘로티닙, 게피티닙, EGFR 저해제, 상피 성장 인자 수용체 (EGFR)-표적화 요법 또는 치료적 (예컨대 게피티닙 (Iressa<sup>TM</sup>), 엘로티닙 (Tarceva<sup>TM</sup>), 세톡시맙 (Erbix<sup>TM</sup>), 라파티닙 (Tykerb<sup>TM</sup>), 파니투무맙 (Vectibix<sup>TM</sup>), 반데타닙 (Caprelsa<sup>TM</sup>), 아파티닙/BIBW2992, CI-1033/카네르티닙, 네라티닙/HKI-272, CP-

724714, TAK-285, AST-1306, ARRY334543, ARRY-380, AG-1478, 다코미티닙/PF299804, OSI-420/테스메틸 엘로티닙, AZD8931, AEE726, 펠리티닙/EKB-569, CUDC-101, WZ8040, WZ4002, WZ3146, AG-490, XL647, PD153035, BMS-599626), 소라페닙, 이마티닙, 수니티닙, 다사티닙, 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0095] "화학요법" 또는 "화학요법제"는 이의 평범한 일반적인 의미에 따라 사용되며 항신생물 특성 또는 세포의 성장 또는 증식을 저해하는 능력을 가지는 화학 조성물 또는 화합물을 가리킨다

[0096] 추가적으로, 본 명세서에 기술된 화합물은 면역자극제 (예컨대, Bacillus Calmette-Guerin (BCG), 레바미솔, 인터류킨-2, 알파-인터페론, 등), 단클론 항체 (예컨대, 항-CD20, 항-HER2, 항-CD52, 항-HLA-DR, 및 항-VEGF 단클론 항체), 면역독소 (예컨대, 항-CD33 단클론 항체-칼리케아미신 접합체, 항-CD22 단클론 항체-슈도모나스 외독소 접합체, 등), 및 방사면역치료제 (예컨대,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{90}\text{Y}$ , 또는  $^{131}\text{I}$ 에 공액결합된 항-CD20 단클론 항체, 등), 를 포함하지만, 이에 제한되지 않는 통상적인 면역치료제와 함께 병행-투여될 수 있다.

[0097] 추가의 구체예에서, 본 명세서에 기술된 화합물은 중앙 항원을 공략하는 항체와 임의로 공액결합된 방사선택종가령  $^{47}\text{Sc}$ ,  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{67}\text{Cu}$ ,  $^{89}\text{Sr}$ ,  $^{86}\text{Y}$ ,  $^{87}\text{Y}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{105}\text{Rh}$ ,  $^{111}\text{Ag}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{117\text{m}}\text{Sn}$ ,  $^{149}\text{Pm}$ ,  $^{153}\text{Sm}$ ,  $^{166}\text{Ho}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{186}\text{Re}$ ,  $^{126}\text{Re}$ ,  $^{211}\text{At}$ , 및  $^{212}\text{Bi}$ 를 포함하지만, 이에 제한되지 않는 통상적인 방사선택종가령과 함께 병행-투여될 수 있다.

## [0098] I. 조성물

[0099] 본 명세서에 제공된 것은, 하기 식을 가지는 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염이다:



[0100]

[0101] 식 (I)의 화합물에서, L은 결합, 치환되거나 미치환된 알킬렌, 또는 치환되거나 미치환된 헤테로알킬렌이다. R<sup>1</sup>는 수소, 할로젠, -CX<sup>1</sup><sub>3</sub>, -OCX<sup>1</sup><sub>3</sub>, -CN, -OH, -NH<sub>2</sub>, -COOH, -C(O)OR<sup>4</sup>, -CONH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -SH, -NHNH<sub>2</sub>, -NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, -OR<sup>4</sup>, -SR<sup>4</sup>, 치환되거나 미치환된 알킬, 치환되거나 미치환된 헤테로알킬, 치환되거나 미치환된 사이클로알킬, 치환되거나 미치환된 헤테로사이클로알킬, 치환되거나 미치환된 아릴 또는 치환되거나 미치환된 헤테로아릴이다. X<sup>1</sup>는 독립적으로 할로젠이다. R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>는 독립적으로 치환되거나 미치환된 알킬, 치환되거나 미치환된 헤테로알킬, 치환되거나 미치환된 사이클로알킬, 치환되거나 미치환된 헤테로사이클로알킬, 치환되거나 미치환된 아릴, 치환되거나 미치환된 헤테로아릴이고, 또는 R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>는 임의로 서로 결합하여 치환되거나 미치환된 헤테로사이클로알킬 또는 치환되거나 미치환된 헤테로아릴을 형성한다. R<sup>4</sup>는 치환되거나 미치환된 알킬, 치환되거나 미치환된 헤테로알킬, 치환되거나 미치환된 사이클로알킬, 치환되거나 미치환된 헤테로사이클로알킬, 치환되거나 미치환된 아릴 또는 치환되거나 미치환된 헤테로아릴이다. R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>는 독립적으로 수소, 할로젠, -CX<sup>2</sup><sub>3</sub>, -OCX<sup>2</sup><sub>3</sub>, -CN, -OH, -NH<sub>2</sub>, -COOH, -C(O)OR<sup>9</sup>, -CONH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -SH, -NHNH<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -OR<sup>9</sup>, -SR<sup>9</sup>, 치환되거나 미치환된 알킬, 치환되거나 미치환된 헤테로알킬, 치환되거나 미치환된 사이클로알킬, 치환되거나 미치환된 헤테로사이클로알킬, 치환되거나 미치환된 아릴 또는 치환되거나 미치환된 헤테로아릴이다. X<sup>2</sup>는 독립적으로 할로젠이다. R<sup>7</sup> 및 R<sup>8</sup>는 독립적으로 치환되거나 미치환된 알킬, 치환되거나 미치환된 헤테로알킬, 치환되거나 미치환된 사이클로알킬, 치환되거나 미치환된 헤테로사이클로알킬, 치환되거나 미치환된 아릴 또는 치환되거나 미치환된 헤테로아릴이고, 또는 R<sup>7</sup> 및 R<sup>8</sup>는 임의로 서로 결합하여 치환되거나 미치환된 헤테로사이클로알킬 또는 치환되거나 미치환된 헤테로아릴을 형성한다. R<sup>9</sup>는 치환되거나 미치환된 알킬, 치환되거나 미치환된 헤테로알킬, 치환되거나 미치환된 사이클로알킬, 치환되거나 미치환된 헤테로사이클로알킬, 치환되거나 미치환된 아릴 또는 치환되거나 미치환된 헤테로아릴이다.

[0102] 본 명세서에 제공된 것은, 하기 식을 가지는 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염이다:



[0103]

[0104] 식 (I)의 화합물에서, L은 결합 또는 치환되거나 미치환된 알킬렌이다.  $R^1$ 는 수소, 할로젠,  $-CX^1_3$ ,  $-OCX^1_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-C(O)OR^4$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-NR^2R^3$ ,  $-OR^4$ ,  $-SR^4$ , 치환되거나 미치환된 알킬, 치환되거나 미치환된 헤테로알킬, 치환되거나 미치환된 사이클로알킬, 치환되거나 미치환된 헤테로사이클로알킬, 치환되거나 미치환된 아릴 또는 치환되거나 미치환된 헤테로아릴이다.  $X^1$ 는 독립적으로 할로젠이다.  $R^2$  및  $R^3$ 는 독립적으로 치환되거나 미치환된 알킬, 치환되거나 미치환된 헤테로알킬, 치환되거나 미치환된 사이클로알킬, 치환되거나 미치환된 헤테로사이클로알킬, 치환되거나 미치환된 아릴, 치환되거나 미치환된 헤테로아릴이고, 또는  $R^2$  및  $R^3$ 는 임의로 서로 결합하여 치환되거나 미치환된 헤테로사이클로알킬 또는 치환되거나 미치환된 헤테로아릴을 형성한다.  $R^4$ 는 치환되거나 미치환된 알킬, 치환되거나 미치환된 헤테로알킬, 치환되거나 미치환된 사이클로알킬, 치환되거나 미치환된 헤테로사이클로알킬, 치환되거나 미치환된 아릴 또는 치환되거나 미치환된 헤테로아릴이다.  $R^5$  및  $R^6$ 는 독립적으로 수소, 할로젠,  $-CX^2_3$ ,  $-OCX^2_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-NR^7R^8$ ,  $-OR^9$ ,  $-SR^9$ , 치환되거나 미치환된 알킬, 치환되거나 미치환된 헤테로알킬, 치환되거나 미치환된 사이클로알킬, 치환되거나 미치환된 헤테로사이클로알킬, 치환되거나 미치환된 아릴 또는 치환되거나 미치환된 헤테로아릴이다.  $X^2$ 는 독립적으로 할로젠이다.  $R^7$  및  $R^8$ 는 독립적으로 치환되거나 미치환된 알킬, 치환되거나 미치환된 헤테로알킬, 치환되거나 미치환된 사이클로알킬, 치환되거나 미치환된 헤테로사이클로알킬, 치환되거나 미치환된 아릴 또는 치환되거나 미치환된 헤테로아릴이고, 또는  $R^7$  및  $R^8$ 는 임의로 서로 결합하여 치환되거나 미치환된 헤테로사이클로알킬 또는 치환되거나 미치환된 헤테로아릴을 형성한다.  $R^9$ 는 치환되거나 미치환된 알킬, 치환되거나 미치환된 헤테로알킬, 치환되거나 미치환된 사이클로알킬, 치환되거나 미치환된 헤테로사이클로알킬, 치환되거나 미치환된 아릴 또는 치환되거나 미치환된 헤테로아릴이다.

[0105] 구체예에서, L은 치환되거나 미치환된 알킬렌이다. L은 미치환된 알킬렌일 수 있다. L은 미치환된  $C_1$ - $C_8$  알킬렌일 수 있다. L은 미치환된  $C_1$ - $C_4$  알킬렌일 수 있다. L은 미치환된  $C_2$  알킬렌일 수 있다. L은 미치환된 메틸렌일 수 있다. 구체예에서, L은 결합이다. 구체예에서, L은 독립적으로 결합이거나  $R^{47}$ -치환되거나 미치환된 알킬렌이다.

[0106]  $R^{47}$ 은 옥소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_2Cl$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $R^{48}$ -치환되거나 미치환된 알킬,  $R^{48}$ -치환되거나 미치환된 헤테로알킬,  $R^{48}$ -치환되거나 미치환된 사이클로알킬,  $R^{48}$ -치환되거나 미치환된 헤테로사이클로알킬,  $R^{48}$ -치환되거나 미치환된 아릴, 또는  $R^{48}$ -치환되거나 미치환된 헤테로아릴이다.

[0107]  $R^{48}$ 은 옥소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_2Cl$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $R^{49}$ -치환되거나 미치환된 알킬,  $R^{49}$ -치환되거나 미치환된 헤테로알킬,  $R^{49}$ -치환되거나 미치환된 사이클로알킬,  $R^{49}$ -치환되거나 미치환된 헤테로사이클로알킬,  $R^{49}$ -치환되거나 미치환된 아릴, 또는  $R^{49}$ -치환되거나 미치환된 헤테로아릴이다.

- [0108] 구체예에서,  $R^1$ 는 할로젠,  $-CX^1_3$ ,  $-OCX^1_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-C(O)OR^4$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-NR^2R^3$ ,  $-OR^4$ ,  $-SR^4$ , 치환되거나 미치환된 알킬, 치환되거나 미치환된 헤테로알킬, 치환되거나 미치환된 사이클로알킬, 치환되거나 미치환된 헤테로사이클로알킬, 치환되거나 미치환된 아릴 또는 치환되거나 미치환된 헤테로아릴이다. 구체예에서,  $X^1$ 는 독립적으로  $-F$ 이다. 구체예에서,  $X^1$ 는 독립적으로  $-Cl$ 이다. 구체예에서,  $X^1$ 는 독립적으로  $-I$ 이다. 구체예에서,  $X^1$ 는 독립적으로  $-Br$ 이다. 구체예에서,  $R^1$ 는  $-NR^2R^3$ 이다. 구체예에서,  $R^1$ 는 치환된 알킬이다.  $R^1$ 은 치환된  $C_1-C_8$  알킬일 수 있다. 구체예에서,  $R^1$ 는 치환된  $C_1-C_4$  알킬이다.  $R^1$ 은 치환된 에틸일 수 있다. 구체예에서,  $R^1$ 는 치환된 메틸이다. 구체예에서,  $R^1$ 는 수소가 아니다.
- [0109] 구체예에서,  $R^1$ 는 독립적으로 수소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $R^{20}$ -치환되거나 미치환된 알킬,  $R^{20}$ -치환되거나 미치환된 헤테로알킬,  $R^{20}$ -치환되거나 미치환된 사이클로알킬,  $R^{20}$ -치환되거나 미치환된 헤테로사이클로알킬,  $R^{20}$ -치환되거나 미치환된 아릴, 또는  $R^{20}$ -치환되거나 미치환된 헤테로아릴이다.
- [0110] 구체예에서,  $R^1$ 는 독립적으로 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $R^{20}$ -치환되거나 미치환된 알킬,  $R^{20}$ -치환되거나 미치환된 헤테로알킬,  $R^{20}$ -치환되거나 미치환된 사이클로알킬,  $R^{20}$ -치환되거나 미치환된 헤테로사이클로알킬,  $R^{20}$ -치환되거나 미치환된 아릴, 또는  $R^{20}$ -치환되거나 미치환된 헤테로아릴이다.
- [0111]  $R^{20}$ 는 독립적으로 옥소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_2Cl$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $R^{21}$ -치환되거나 미치환된 알킬,  $R^{21}$ -치환되거나 미치환된 헤테로알킬,  $R^{21}$ -치환되거나 미치환된 사이클로알킬,  $R^{21}$ -치환되거나 미치환된 헤테로사이클로알킬,  $R^{21}$ -치환되거나 미치환된 아릴, 또는  $R^{21}$ -치환되거나 미치환된 헤테로아릴이다.
- [0112]  $R^{21}$ 는 독립적으로 옥소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_2Cl$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $R^{22}$ -치환되거나 미치환된 알킬,  $R^{22}$ -치환되거나 미치환된 헤테로알킬,  $R^{22}$ -치환되거나 미치환된 사이클로알킬,  $R^{22}$ -치환되거나 미치환된 헤테로사이클로알킬,  $R^{22}$ -치환되거나 미치환된 아릴, 또는  $R^{22}$ -치환되거나 미치환된 헤테로아릴이다.
- [0113] 구체예에서,  $R^2$ 는 독립적으로 치환되거나 미치환된 알킬이다.  $R^2$ 는 독립적으로 치환되거나 미치환된  $C_1-C_8$  알킬일 수 있다.  $R^2$ 는 독립적으로 치환된  $C_1-C_8$  알킬일 수 있다.  $R^2$ 는 독립적으로 미치환된  $C_1-C_8$  알킬일 수 있다.  $R^2$ 는 독립적으로 치환되거나 미치환된  $C_1-C_4$  알킬일 수 있다.  $R^2$ 는 독립적으로 치환된  $C_1-C_4$  알킬일 수 있다.  $R^2$ 는 독립적으로 미치환된  $C_1-C_4$  알킬일 수 있다.  $R^2$ 는 독립적으로  $-OH$  치환되거나 미치환된  $C_1-C_4$  알킬일 수 있다.  $R^2$ 는 독립적으로 치환되거나 미치환된 메틸일 수 있다.  $R^2$ 는 독립적으로 치환되거나 미치환된 에틸일 수 있다.  $R^2$ 는 독립적으로 치환되거나 미치환된 프로필일 수 있다. 구체예에서,  $R^2$ 는 독립적으로  $R^{23}$ -치환되거나 미치환된 알킬,  $R^{23}$ -치환되거나 미치환된 헤테로알킬,  $R^{23}$ -치환되거나 미치환된 사이클로알킬,  $R^{23}$ -치환되거나 미치환된 헤테로사이클로알킬,  $R^{23}$ -치환되거나 미치환된 아릴, 또는  $R^{23}$ -치환되거나 미치환된 헤테로아릴이다.
- [0114] 구체예에서,  $R^2$ 는 치환되거나 미치환된  $C_1-C_{20}$  알킬이다.  $R^2$ 는  $R^{23}$ -치환되거나 미치환된  $C_1-C_{20}$  알킬일 수 있다.  $R^2$

는 치환되거나 미치환된  $C_1-C_{10}$  알킬일 수 있다.  $R^2$ 는  $R^{23}$ -치환되거나 미치환된  $C_1-C_{10}$  알킬일 수 있다.  $R^2$ 는 치환되거나 미치환된  $C_1-C_8$  알킬일 수 있다.  $R^2$ 는  $R^{23}$ -치환되거나 미치환된  $C_1-C_8$  알킬일 수 있다.  $R^2$ 는 치환되거나 미치환된  $C_1-C_5$  알킬일 수 있다.  $R^2$ 는  $R^{23}$ -치환되거나 미치환된  $C_1-C_5$  알킬일 수 있다.

[0115] 구체예에서,  $R^2$ 는 치환되거나 미치환된 2 내지 20원 헤테로알킬이다.  $R^2$ 는  $R^{23}$ -치환되거나 미치환된 2 내지 20원 헤테로알킬일 수 있다.  $R^2$ 는 치환되거나 미치환된 2 내지 10원 헤테로알킬일 수 있다.  $R^2$ 는  $R^{23}$ -치환되거나 미치환된 2 내지 10원 헤테로알킬일 수 있다.  $R^2$ 는 치환되거나 미치환된 2 내지 8원 헤테로알킬일 수 있다.  $R^2$ 는  $R^{23}$ -치환되거나 미치환된 2 내지 8원 헤테로알킬일 수 있다.  $R^2$ 는 치환되거나 미치환된 2 내지 6원 헤테로알킬일 수 있다.  $R^2$ 는  $R^{23}$ -치환되거나 미치환된 2 내지 6원 헤테로알킬일 수 있다.

[0116] 구체예에서,  $R^2$ 는 치환되거나 미치환된 3 내지 20원 사이클로알킬이다.  $R^2$ 는  $R^{23}$ -치환되거나 미치환된 3 내지 20원 사이클로알킬일 수 있다.  $R^2$ 는 치환되거나 미치환된 3 내지 10원 사이클로알킬일 수 있다.  $R^2$ 는  $R^{23}$ -치환되거나 미치환된 3 내지 10원 사이클로알킬일 수 있다.  $R^2$ 는 치환되거나 미치환된 3 내지 8원 사이클로알킬일 수 있다.  $R^2$ 는  $R^{23}$ -치환되거나 미치환된 3 내지 8원 사이클로알킬일 수 있다.  $R^2$ 는 치환되거나 미치환된 3 내지 6원 사이클로알킬일 수 있다.  $R^2$ 는  $R^{23}$ -치환되거나 미치환된 3 내지 6원 사이클로알킬일 수 있다.  $R^2$ 는 치환되거나 미치환된 5원 사이클로알킬일 수 있다.  $R^2$ 는  $R^{23}$ -치환되거나 미치환된 5원 사이클로알킬일 수 있다.  $R^2$ 는 치환되거나 미치환된 6원 사이클로알킬일 수 있다.  $R^2$ 는  $R^{23}$ -치환되거나 미치환된 6원 사이클로알킬일 수 있다.

[0117] 구체예에서,  $R^2$ 는 치환되거나 미치환된 3 내지 20원 헤테로사이클로알킬이다.  $R^2$ 는  $R^{23}$ -치환되거나 미치환된 3 내지 20원 헤테로사이클로알킬일 수 있다.  $R^2$ 는 치환되거나 미치환된 3 내지 10원 헤테로사이클로알킬일 수 있다.  $R^2$ 는  $R^{23}$ -치환되거나 미치환된 3 내지 10원 헤테로사이클로알킬일 수 있다.  $R^2$ 는 치환되거나 미치환된 3 내지 8원 헤테로사이클로알킬일 수 있다.  $R^2$ 는  $R^{23}$ -치환되거나 미치환된 3 내지 8원 헤테로사이클로알킬일 수 있다.  $R^2$ 는 치환되거나 미치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬일 수 있다.  $R^2$ 는  $R^{23}$ -치환되거나 미치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬일 수 있다.  $R^2$ 는 치환되거나 미치환된 5원 헤테로사이클로알킬일 수 있다.  $R^2$ 는  $R^{23}$ -치환되거나 미치환된 5원 헤테로사이클로알킬일 수 있다.  $R^2$ 는 치환되거나 미치환된 6원 헤테로사이클로알킬일 수 있다.  $R^2$ 는  $R^{23}$ -치환되거나 미치환된 6원 헤테로사이클로알킬일 수 있다.

[0118] 구체예에서,  $R^2$ 는 치환되거나 미치환된 5 내지 10원 아릴이다.  $R^2$ 는  $R^{23}$ -치환되거나 미치환된 5 내지 10원 아릴일 수 있다.  $R^2$ 는 치환되거나 미치환된 5 내지 8원 아릴일 수 있다.  $R^2$ 는  $R^{23}$ -치환되거나 미치환된 5 내지 8원 아릴일 수 있다.  $R^2$ 는 치환되거나 미치환된 6원 아릴일 수 있다.  $R^2$ 는  $R^{23}$ -치환되거나 미치환된 6원 아릴일 수 있다.

[0119] 구체예에서,  $R^2$ 는 치환되거나 미치환된 5 내지 10원 헤테로아릴이다.  $R^2$ 는  $R^{23}$ -치환되거나 미치환된 5 내지 10원 헤테로아릴일 수 있다.  $R^2$ 는 치환되거나 미치환된 5 내지 8원 헤테로아릴일 수 있다.  $R^2$ 는  $R^{23}$ -치환되거나 미치환된 5 내지 8원 헤테로아릴일 수 있다.  $R^2$ 는 치환되거나 미치환된 6원 헤테로아릴일 수 있다.  $R^2$ 는  $R^{23}$ -치환되거나 미치환된 6원 헤테로아릴일 수 있다.

[0120]  $R^{23}$ 는 독립적으로 옥소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_2Cl$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_3H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $R^{24}$ -치환되거나 미치환된 알킬,  $R^{24}$ -치환되거나 미치환된 헤테로알킬,  $R^{24}$ -치환되거나 미치환된 사이클로알킬,  $R^{24}$ -치환되거나 미치환된 헤테로사이클로알킬,  $R^{24}$ -치환되거나 미치환된 아릴, 또는  $R^{24}$ -치환되거나 미치환된 헤테로아

릴이다.  $R^{23}$ 는 독립적으로 -OH일 수 있다.  $R^{23}$ 는 독립적으로 미치환된 메틸일 수 있다.  $R^{23}$ 는 독립적으로  $R^{24}$ -치환되거나 미치환된 헤테로알킬일 수 있다.  $R^{23}$ 는 독립적으로  $R^{24}$ -치환되거나 미치환된 알킬일 수 있다.  $R^{23}$ 는 독립적으로  $R^{24}$ -치환되거나 미치환된  $C_1-C_4$  알킬일 수 있다.

[0121]

$R^{24}$ 는 독립적으로 옥소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_2Cl$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $R^{25}$ -치환되거나 미치환된 알킬,  $R^{25}$ -치환되거나 미치환된 헤테로알킬,  $R^{25}$ -치환되거나 미치환된 사이클로알킬,  $R^{25}$ -치환되거나 미치환된 헤테로사이클로알킬,  $R^{25}$ -치환되거나 미치환된 아릴, 또는  $R^{25}$ -치환되거나 미치환된 헤테로아릴이다.  $R^{24}$ 는 독립적으로 -OH일 수 있다.

[0122]

구체예에서,  $R^3$ 은 독립적으로 치환되거나 미치환된 알킬이다.  $R^3$ 은 독립적으로 치환되거나 미치환된  $C_1-C_8$  알킬일 수 있다.  $R^3$ 은 독립적으로 치환된  $C_1-C_8$  알킬일 수 있다.  $R^3$ 은 독립적으로 미치환된  $C_1-C_8$  알킬일 수 있다.  $R^3$ 은 독립적으로 치환되거나 미치환된  $C_1-C_4$  알킬일 수 있다.  $R^3$ 은 독립적으로 치환된  $C_1-C_4$  알킬일 수 있다.  $R^3$ 은 독립적으로 미치환된  $C_1-C_4$  알킬일 수 있다.  $R^3$ 은 독립적으로 -OH 치환되거나 미치환된  $C_1-C_4$  알킬일 수 있다.  $R^3$ 은 독립적으로 치환되거나 미치환된 메틸일 수 있다.  $R^3$ 은 독립적으로 치환되거나 미치환된 에틸일 수 있다.  $R^3$ 은 독립적으로 치환되거나 미치환된 프로필일 수 있다. 구체예에서,  $R^3$ 은 독립적으로  $R^{26}$ -치환되거나 미치환된 알킬,  $R^{26}$ -치환되거나 미치환된 헤테로알킬,  $R^{26}$ -치환되거나 미치환된 사이클로알킬,  $R^{26}$ -치환되거나 미치환된 헤테로사이클로알킬,  $R^{26}$ -치환되거나 미치환된 아릴, 또는  $R^{26}$ -치환되거나 미치환된 헤테로아릴이다.

[0123]

구체예에서,  $R^3$ 은 치환되거나 미치환된  $C_1-C_{20}$  알킬이다.  $R^3$ 은  $R^{26}$ -치환되거나 미치환된  $C_1-C_{20}$  알킬일 수 있다.  $R^3$ 은 치환되거나 미치환된  $C_1-C_{10}$  알킬일 수 있다.  $R^3$ 은  $R^{26}$ -치환되거나 미치환된  $C_1-C_{10}$  알킬일 수 있다.  $R^3$ 은 치환되거나 미치환된  $C_1-C_8$  알킬일 수 있다.  $R^3$ 은  $R^{26}$ -치환되거나 미치환된  $C_1-C_8$  알킬일 수 있다.  $R^3$ 은 치환되거나 미치환된  $C_1-C_6$  알킬일 수 있다.  $R^3$ 은  $R^{26}$ -치환되거나 미치환된  $C_1-C_6$  알킬일 수 있다.

[0124]

구체예에서,  $R^3$ 은 치환되거나 미치환된 2 내지 20원 헤테로알킬이다.  $R^3$ 은  $R^{26}$ -치환되거나 미치환된 2 내지 20원 헤테로알킬일 수 있다.  $R^3$ 은 치환되거나 미치환된 2 내지 10원 헤테로알킬일 수 있다.  $R^3$ 은  $R^{26}$ -치환되거나 미치환된 2 내지 10원 헤테로알킬일 수 있다.  $R^3$ 은 치환되거나 미치환된 2 내지 8원 헤테로알킬일 수 있다.  $R^3$ 은  $R^{26}$ -치환되거나 미치환된 2 내지 8원 헤테로알킬일 수 있다.  $R^3$ 은 치환되거나 미치환된 2 내지 6원 헤테로알킬일 수 있다.  $R^3$ 은  $R^{26}$ -치환되거나 미치환된 2 내지 6원 헤테로알킬일 수 있다.

[0125]

구체예에서,  $R^3$ 은 치환되거나 미치환된 3 내지 20원 사이클로알킬이다.  $R^3$ 은  $R^{26}$ -치환되거나 미치환된 3 내지 20원 사이클로알킬일 수 있다.  $R^3$ 은 치환되거나 미치환된 3 내지 10원 사이클로알킬일 수 있다.  $R^3$ 은  $R^{26}$ -치환되거나 미치환된 3 내지 10원 사이클로알킬일 수 있다.  $R^3$ 은 치환되거나 미치환된 3 내지 8원 사이클로알킬일 수 있다.  $R^3$ 은  $R^{26}$ -치환되거나 3 내지 8원 사이클로알킬일 수 있다.  $R^3$ 은 치환되거나 미치환된 3 내지 6원 사이클로알킬일 수 있다.  $R^3$ 은  $R^{26}$ -치환되거나 3 내지 6원 사이클로알킬일 수 있다.  $R^3$ 은 치환되거나 미치환된 5원 사이클로알킬일 수 있다.  $R^3$ 은  $R^{26}$ -치환되거나 미치환된 5원 사이클로알킬일 수 있다.  $R^3$ 은 치환되거나 미치환된 6원 사이클로알킬일 수 있다.  $R^3$ 은  $R^{26}$ -치환되거나 미치환된 6원 사이클로알킬일 수 있다.

[0126]

구체예에서,  $R^3$ 은 치환되거나 미치환된 3 내지 20원 헤테로사이클로알킬이다.  $R^3$ 은  $R^{26}$ -치환되거나 미치환된 3 내

지 20원 헤테로사이클로알킬일 수 있다.  $R^3$ 은 치환되거나 미치환된 3 내지 10원 헤테로사이클로알킬일 수 있다.  $R^3$ 은  $R^{26}$ -치환되거나 미치환된 3 내지 10원 헤테로사이클로알킬일 수 있다.  $R^3$ 은 치환되거나 미치환된 3 내지 8원 헤테로사이클로알킬일 수 있다.  $R^3$ 은  $R^{26}$ -치환되거나 3 내지 8원 헤테로사이클로알킬일 수 있다.  $R^3$ 은 치환되거나 미치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬일 수 있다.  $R^3$ 은  $R^{26}$ -치환되거나 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬일 수 있다.  $R^3$ 은 치환되거나 미치환된 5원 헤테로사이클로알킬일 수 있다.  $R^3$ 은  $R^{26}$ -치환되거나 미치환된 5원 헤테로사이클로알킬일 수 있다.  $R^3$ 은 치환되거나 미치환된 6원 헤테로사이클로알킬일 수 있다.  $R^3$ 은  $R^{26}$ -치환되거나 미치환된 6원 헤테로사이클로알킬일 수 있다.

[0127] 구체예에서,  $R^3$ 은 치환되거나 미치환된 5 내지 10원 아릴이다.  $R^3$ 은  $R^{26}$ -치환되거나 미치환된 5 내지 10원 아릴일 수 있다.  $R^3$ 은 치환되거나 미치환된 5 내지 8원 아릴일 수 있다.  $R^3$ 은  $R^{26}$ -치환되거나 미치환된 5 내지 8원 아릴일 수 있다.  $R^3$ 은 치환되거나 미치환된 6원 아릴일 수 있다.  $R^3$ 은  $R^{26}$ -치환되거나 미치환된 6원 아릴일 수 있다.

[0128] 구체예에서,  $R^3$ 은 치환되거나 미치환된 5 내지 10원 헤테로아릴이다.  $R^3$ 은  $R^{26}$ -치환되거나 미치환된 5 내지 10원 헤테로아릴일 수 있다.  $R^3$ 은 치환되거나 미치환된 5 내지 8원 헤테로아릴일 수 있다.  $R^3$ 은  $R^{26}$ -치환되거나 미치환된 5 내지 8원 헤테로아릴일 수 있다.  $R^3$ 은 치환되거나 미치환된 6원 헤테로아릴일 수 있다.  $R^3$ 은  $R^{26}$ -치환되거나 미치환된 6원 헤테로아릴일 수 있다.

[0129]  $R^{26}$ 은 독립적으로 옥소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_2Cl$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $R^{27}$ -치환되거나 미치환된 알킬,  $R^{27}$ -치환되거나 미치환된 헤테로알킬,  $R^{27}$ -치환되거나 미치환된 사이클로알킬,  $R^{27}$ -치환되거나 미치환된 헤테로사이클로알킬,  $R^{27}$ -치환되거나 미치환된 아릴, 또는  $R^{27}$ -치환되거나 미치환된 헤테로아릴이다.  $R^{26}$ 은 독립적으로  $-OH$ 일 수 있다.  $R^{26}$ 은 독립적으로 미치환된 메틸일 수 있다.  $R^{23}$ 는 독립적으로  $R^{24}$ -치환되거나 미치환된 헤테로알킬일 수 있다.  $R^{26}$ 은 독립적으로  $R^{27}$ -치환되거나 미치환된 알킬일 수 있다.  $R^{26}$ 은 독립적으로  $R^{27}$ -치환되거나 미치환된  $C_1$ - $C_4$  알킬일 수 있다.

[0130]  $R^{27}$ 은 옥소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_2Cl$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $R^{28}$ -치환되거나 미치환된 알킬,  $R^{28}$ -치환되거나 미치환된 헤테로알킬,  $R^{28}$ -치환되거나 미치환된 사이클로알킬,  $R^{28}$ -치환되거나 미치환된 헤테로사이클로알킬,  $R^{28}$ -치환되거나 미치환된 아릴, 또는  $R^{28}$ -치환되거나 미치환된 헤테로아릴이다.  $R^{27}$ 은 독립적으로  $-OH$ 일 수 있다.

[0131] 구체예에서,  $R^2$  및  $R^3$ 는 서로 결합하여 치환되거나 미치환된 헤테로사이클로알킬 또는 치환되거나 미치환된 헤테로아릴을 형성한다.  $R^2$  및  $R^3$ 는 서로 결합하여 치환되거나 미치환된 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있다.  $R^2$  및  $R^3$ 는 서로 결합하여 치환되거나 미치환된 3 내지 8원 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있다.  $R^2$  및  $R^3$ 는 서로 결합하여 치환된 3 내지 8원 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있다.  $R^2$  및  $R^3$ 는 서로 결합하여 치환되거나 미치환된 5 내지 7원 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있다.  $R^2$  및  $R^3$ 는 서로 결합하여 치환되거나 미치환된 4원 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있다.  $R^2$  및  $R^3$ 는 서로 결합하여 치환되거나 미치환된 5원 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있다.  $R^2$  및  $R^3$ 는 서로 결합하여 치환되거나 미치환된 6원 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있다.

[0132]  $R^2$  및  $R^3$ 는 서로 결합하여  $R^{23}$ -치환되거나 미치환된 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있다.  $R^2$  및  $R^3$ 는 서로 결합

하여  $R^{23}$ -치환되거나 미치환된 5 내지 7원 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있다.  $R^2$  및  $R^3$ 는 서로 결합하여  $R^{23}$ -치환되거나 미치환된 4원 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있다.  $R^2$  및  $R^3$ 는 서로 결합하여  $R^{23}$ -치환되거나 미치환된 5 내지 7원 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있고, 여기서  $R^{23}$ 은 독립적으로 치환되거나 미치환된 알킬 또는 치환되거나 미치환된 헤테로알킬이다.  $R^2$  및  $R^3$ 는 서로 결합하여  $R^{23}$ -치환된 5 내지 7원 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있고, 여기서  $R^{23}$ 은 독립적으로 치환되거나 미치환된  $C_1-C_8$  알킬 또는 치환되거나 미치환된 2 내지 8원 헤테로알킬이다.

[0133] 구체예에서,  $R^2$  및  $R^3$ 는 서로 결합하여 치환되거나 미치환된 피롤리디닐을 형성한다. 구체예에서,  $R^2$  및  $R^3$ 는 서로 결합하여 치환되거나 미치환된 피페라지닐을 형성한다. 구체예에서,  $R^2$  및  $R^3$ 는 서로 결합하여  $R^{23}$ -치환되거나 미치환된 피롤리디닐을 형성한다. 구체예에서,  $R^2$  및  $R^3$ 는 서로 결합하여  $R^{23}$ -치환되거나 미치환된 피페라지닐을 형성한다.  $R^{23}$ 은 본 명세서에 기술된 바, 가령 이들의 구체예와 같다. 구체예에서,  $R^2$  및  $R^3$ 는 서로 결합하여  $R^{24}$ -치환되거나 미치환된 프탈리미딜을 형성한다.

[0134] 구체예에서,  $R^4$ 는 독립적으로  $R^{29}$ -치환되거나 미치환된 알킬,  $R^{29}$ -치환되거나 미치환된 헤테로알킬,  $R^{29}$ -치환되거나 미치환된 사이클로알킬,  $R^{29}$ -치환되거나 미치환된 헤테로사이클로알킬,  $R^{29}$ -치환되거나 미치환된 아릴, 또는  $R^{29}$ -치환되거나 미치환된 헤테로아릴이다.

[0135]  $R^{29}$ 는 옥소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_2Cl$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $R^{30}$ -치환되거나 미치환된 알킬,  $R^{30}$ -치환되거나 미치환된 헤테로알킬,  $R^{30}$ -치환되거나 미치환된 사이클로알킬,  $R^{30}$ -치환되거나 미치환된 헤테로사이클로알킬,  $R^{30}$ -치환되거나 미치환된 아릴, 또는  $R^{30}$ -치환되거나 미치환된 헤테로아릴이다.

[0136]  $R^{30}$ 은 독립적으로 옥소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_2Cl$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $R^{31}$ -치환되거나 미치환된 알킬,  $R^{31}$ -치환되거나 미치환된 헤테로알킬,  $R^{31}$ -치환되거나 미치환된 사이클로알킬,  $R^{31}$ -치환되거나 미치환된 헤테로사이클로알킬,  $R^{31}$ -치환되거나 미치환된 아릴, 또는  $R^{31}$ -치환되거나 미치환된 헤테로아릴이다.

[0137]  $R^5$ 는 독립적으로 할로젠,  $-CX_3^2$ ,  $-OCX_3^2$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-NR^7R^8$ ,  $-OR^9$ ,  $-SR^9$ , 치환되거나 미치환된 알킬, 치환되거나 미치환된 헤테로알킬, 치환되거나 미치환된 사이클로알킬, 치환되거나 미치환된 헤테로사이클로알킬, 치환되거나 미치환된 아릴 또는 치환되거나 미치환된 헤테로아릴일 수 있다. 구체예에서,  $R^5$ 는 독립적으로  $-F$ 이다. 구체예에서,  $R^5$ 는 독립적으로  $-Cl$ 이다. 구체예에서,  $R^5$ 는 독립적으로  $-I$ 이다. 구체예에서,  $R^5$ 는 독립적으로  $-Br$ 이다. 구체예에서,  $X^2$ 는 독립적으로  $-F$ 이다. 구체예에서,  $X^2$ 는 독립적으로  $-Cl$ 이다. 구체예에서,  $X^2$ 는 독립적으로  $-I$ 이다. 구체예에서,  $X^2$ 는 독립적으로  $-Br$ 이다. 구체예에서,  $R^5$ 는  $-NR^7R^8$ 이다.

[0138] 구체예에서,  $R^5$ 는  $-C(O)OCH_3$ 이다. 구체예에서,  $R^5$ 는  $-OCH_3$ 이다. 구체예에서,  $R^5$ 는  $-OCH(CH_3)_2$ 이다. 구체예에서,  $R^5$ 는  $-CN$ 이다. 구체예에서,  $R^5$ 는  $-NO_2$ 이다. 구체예에서,  $R^5$ 는  $-NH_2$ 이다. 구체예에서,  $R^5$ 는 할로젠이다. 구체예에서,  $R^5$ 는 독립적으로 수소이다. 구체예에서,  $R^5$ 는 독립적으로 미치환된 메틸이다. 구체예에서,  $R^5$ 는 독립적으로  $-OCF_3$ 이다. 구체예에서,  $R^5$ 는 독립적으로  $-NHAc$ 이다. 구체예에서,  $R^5$ 는 독립적으로  $-OH$ 이다. 구체예에서,  $R^5$ 는

미치환된 알킬이다.  $R^5$ 는 미치환된  $C_1-C_8$  알킬일 수 있다. 구체예에서,  $R^5$ 는 미치환된  $C_1-C_4$  알킬이다.  $R^5$ 는 미치환된 에틸일 수 있다. 구체예에서,  $R^5$ 는 미치환된 메틸이다. 구체예에서,  $R^5$ 는 독립적으로 수소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $R^{32}$ -치환되거나 미치환된 알킬,  $R^{32}$ -치환되거나 미치환된 헤테로알킬,  $R^{32}$ -치환되거나 미치환된 사이클로알킬,  $R^{32}$ -치환되거나 미치환된 헤테로사이클로알킬,  $R^{32}$ -치환되거나 미치환된 아릴, 또는  $R^{32}$ -치환되거나 미치환된 헤테로아릴이다. 구체예에서,  $R^5$ 는 독립적으로 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $R^{32}$ -치환되거나 미치환된 알킬,  $R^{32}$ -치환되거나 미치환된 헤테로알킬,  $R^{32}$ -치환되거나 미치환된 사이클로알킬,  $R^{32}$ -치환되거나 미치환된 헤테로사이클로알킬,  $R^{32}$ -치환되거나 미치환된 아릴, 또는  $R^{32}$ -치환되거나 미치환된 헤테로아릴이다. 구체예에서,  $R^5$ 는 수소가 아니다.

[0139] 각각의  $R^{32}$ 는 독립적으로 옥소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_2Cl$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $R^{33}$ -치환되거나 미치환된 알킬,  $R^{33}$ -치환되거나 미치환된 헤테로알킬,  $R^{33}$ -치환되거나 미치환된 사이클로알킬,  $R^{33}$ -치환되거나 미치환된 헤테로사이클로알킬,  $R^{33}$ -치환되거나 미치환된 아릴, 또는  $R^{33}$ -치환되거나 미치환된 헤테로아릴이다.

[0140] 각각의  $R^{33}$ 는 독립적으로 옥소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_2Cl$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $R^{34}$ -치환되거나 미치환된 알킬,  $R^{34}$ -치환되거나 미치환된 헤테로알킬,  $R^{34}$ -치환되거나 미치환된 사이클로알킬,  $R^{34}$ -치환되거나 미치환된 헤테로사이클로알킬,  $R^{34}$ -치환되거나 미치환된 아릴, 또는  $R^{34}$ -치환되거나 미치환된 헤테로아릴이다.

[0141]  $R^6$ 는 독립적으로 할로젠,  $-CX_3^2$ ,  $-OCX_3^2$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-NR^7R^8$ ,  $-OR^9$ ,  $-SR^9$ , 치환되거나 미치환된 알킬, 치환되거나 미치환된 헤테로알킬, 치환되거나 미치환된 사이클로알킬, 치환되거나 미치환된 헤테로사이클로알킬, 치환되거나 미치환된 아릴 또는 치환되거나 미치환된 헤테로아릴일 수 있다. 구체예에서,  $R^6$ 는 독립적으로  $-F$ 이다. 구체예에서,  $R^6$ 는 독립적으로  $-Cl$ 이다. 구체예에서,  $R^6$ 는 독립적으로  $-I$ 이다. 구체예에서,  $R^6$ 는 독립적으로  $-Br$ 이다. 구체예에서,  $X^2$ 는 독립적으로  $-F$ 이다. 구체예에서,  $X^2$ 는 독립적으로  $-Cl$ 이다. 구체예에서,  $X^2$ 는 독립적으로  $-I$ 이다. 구체예에서,  $X^2$ 는 독립적으로  $-Br$ 이다. 구체예에서,  $R^6$ 는  $-NR^7R^8$ 이다.

[0142] 구체예에서,  $R^6$ 는  $-C(O)OCH_3$ 이다. 구체예에서,  $R^6$ 는  $-OCH_3$ 이다. 구체예에서,  $R^6$ 는  $-OCH(CH_3)_2$ 이다. 구체예에서,  $R^6$ 는  $-CN$ 이다. 구체예에서,  $R^6$ 는  $-NO_2$ 이다. 구체예에서,  $R^6$ 는  $-NH_2$ 이다. 구체예에서,  $R^6$ 는 할로젠이다. 구체예에서,  $R^6$ 는 독립적으로 수소이다. 구체예에서,  $R^6$ 는 독립적으로 미치환된 메틸이다. 구체예에서,  $R^6$ 는 독립적으로  $-OCF_3$ 이다. 구체예에서,  $R^6$ 는 독립적으로  $-NHAc$ 이다. 구체예에서,  $R^6$ 는 독립적으로  $-OH$ 이다. 구체예에서,  $R^6$ 는 미치환된 알킬이다.  $R^6$ 는 미치환된  $C_1-C_8$  알킬일 수 있다. 구체예에서,  $R^6$ 는 미치환된  $C_1-C_4$  알킬이다.  $R^6$ 는 미치환된 에틸일 수 있다. 구체예에서,  $R^6$ 는 미치환된 메틸이다. 구체예에서,  $R^6$ 는 독립적으로 수소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCHF$ ,  $R^{35}$ -치환되거나 미치환된 알킬,  $R^{35}$ -치환되거나 미치환된 헤테로알킬,  $R^{35}$ -치환되거나 미치환된 사이클로알킬,  $R^{35}$ -치환되거나 미치환된 헤테로사이클로알킬,

$R^{35}$ -치환되거나 미치환된 아릴, 또는  $R^{35}$ -치환되거나 미치환된 헤테로아릴이다. 구체예에서,  $R^6$ 은 독립적으로 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCHF$ ,  $R^{35}$ -치환되거나 미치환된 알킬,  $R^{35}$ -치환되거나 미치환된 헤테로알킬,  $R^{35}$ -치환되거나 미치환된 사이클로알킬,  $R^{35}$ -치환되거나 미치환된 헤테로사이클로알킬,  $R^{35}$ -치환되거나 미치환된 아릴, 또는  $R^{35}$ -치환되거나 미치환된 헤테로아릴이다. 구체예에서,  $R^5$  및  $R^6$ 은 독립적으로 수소이다. 구체예에서,  $R^6$ 은 수소가 아니다.

[0143] 각각의  $R^{35}$ 는 독립적으로 옥소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_2Cl$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $R^{36}$ -치환되거나 미치환된 알킬,  $R^{36}$ -치환되거나 미치환된 헤테로알킬,  $R^{36}$ -치환되거나 미치환된 사이클로알킬,  $R^{36}$ -치환되거나 미치환된 헤테로사이클로알킬,  $R^{36}$ -치환되거나 미치환된 아릴, 또는  $R^{36}$ -치환되거나 미치환된 헤테로아릴이다.

[0144] 각각의  $R^{36}$ 은 독립적으로 옥소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_2Cl$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $R^{37}$ -치환되거나 미치환된 알킬,  $R^{37}$ -치환되거나 미치환된 헤테로알킬,  $R^{37}$ -치환되거나 미치환된 사이클로알킬,  $R^{37}$ -치환되거나 미치환된 헤테로사이클로알킬,  $R^{37}$ -치환되거나 미치환된 아릴, 또는  $R^{37}$ -치환되거나 미치환된 헤테로아릴이다.

[0145] 구체예에서,  $R^7$ 은 수소, 옥소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_2Cl$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $R^{38}$ -치환되거나 미치환된 알킬,  $R^{38}$ -치환되거나 미치환된 헤테로알킬,  $R^{38}$ -치환되거나 미치환된 사이클로알킬,  $R^{38}$ -치환되거나 미치환된 헤테로사이클로알킬,  $R^{38}$ -치환되거나 미치환된 아릴, 또는  $R^{38}$ -치환되거나 미치환된 헤테로아릴이다.

[0146]  $R^{38}$ 은 옥소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_2Cl$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-S(O)_2CHCH_2$ ,  $-NHS(O)_2CHCH_2$ ,  $R^{39}$ -치환되거나 미치환된 알킬,  $R^{39}$ -치환되거나 미치환된 헤테로알킬,  $R^{39}$ -치환되거나 미치환된 사이클로알킬,  $R^{39}$ -치환되거나 미치환된 헤테로사이클로알킬,  $R^{39}$ -치환되거나 미치환된 아릴, 또는  $R^{39}$ -치환되거나 미치환된 헤테로아릴이다.  $R^{38}$ 은 독립적으로  $-OH$ 일 수 있다.  $R^{38}$ 은 독립적으로 미치환된 메틸일 수 있다.  $R^{38}$ 은 독립적으로  $R^{39}$ -치환되거나 미치환된 헤테로알킬일 수 있다.  $R^{38}$ 은 독립적으로  $R^{39}$ -치환되거나 미치환된 알킬일 수 있다.  $R^{38}$ 은 독립적으로  $R^{39}$ -치환되거나 미치환된  $C_1$ - $C_4$  알킬일 수 있다.

[0147]  $R^{39}$ 는 독립적으로 옥소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_2Cl$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-S(O)_2CHCH_2$ ,  $-NHS(O)_2CHCH_2$ ,  $R^{40}$ -치환되거나 미치환된 알킬,  $R^{40}$ -치환되거나 미치환된 헤테로알킬,  $R^{40}$ -치환되거나 미치환된 사이클로알킬,  $R^{40}$ -치환되거나 미치환된 헤테로사이클로알킬,  $R^{40}$ -치환되거나 미치환된 아릴, 또는  $R^{40}$ -치환되거나 미치환된 헤테로아릴이다.

[0148] 구체예에서,  $R^8$ 은 수소, 옥소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_2Cl$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $R^{41}$ -

치환되거나 미치환된 알킬,  $R^{41}$ -치환되거나 미치환된 헤테로알킬,  $R^{41}$ -치환되거나 미치환된 사이클로알킬,  $R^{41}$ -치환되거나 미치환된 헤테로사이클로알킬,  $R^{41}$ -치환되거나 미치환된 아릴, 또는  $R^{41}$ -치환되거나 미치환된 헤테로아릴이다.

[0149]  $R^{41}$ 은 독립적으로 옥소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_2Cl$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-S(O)_2CHCH_2$ ,  $-NHS(O)_2CHCH_2$ ,  $R^{42}$ -치환되거나 미치환된 알킬,  $R^{42}$ -치환되거나 미치환된 헤테로알킬,  $R^{42}$ -치환되거나 미치환된 사이클로알킬,  $R^{42}$ -치환되거나 미치환된 헤테로사이클로알킬,  $R^{42}$ -치환되거나 미치환된 아릴, 또는  $R^{42}$ -치환되거나 미치환된 헤테로아릴이다.

[0150]  $R^{42}$ 는 독립적으로 옥소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_2Cl$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-S(O)_2CHCH_2$ ,  $-NHS(O)_2CHCH_2$ ,  $R^{43}$ -치환되거나 미치환된 알킬,  $R^{43}$ -치환되거나 미치환된 헤테로알킬,  $R^{43}$ -치환되거나 미치환된 사이클로알킬,  $R^{43}$ -치환되거나 미치환된 헤테로사이클로알킬,  $R^{43}$ -치환되거나 미치환된 아릴, 또는  $R^{43}$ -치환되거나 미치환된 헤테로아릴이다.

[0151] 구체예에서,  $R^7$  및  $R^8$ 은 서로 결합하여 치환되거나 미치환된 헤테로사이클로알킬 또는 치환되거나 미치환된 헤테로아릴을 형성한다.  $R^7$  및  $R^8$ 은 서로 결합하여 치환되거나 미치환된 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있다.  $R^7$  및  $R^8$ 은 서로 결합하여 치환되거나 미치환된 3 내지 8원 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있다.  $R^7$  및  $R^8$ 은 서로 결합하여 치환된 3 내지 8원 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있다.  $R^7$  및  $R^8$ 은 서로 결합하여 치환되거나 미치환된 5 내지 7원 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있다.  $R^7$  및  $R^8$ 은 서로 결합하여  $R^{38}$ -치환된 5 내지 7원 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있고, 여기서  $R^{38}$ 은 본 명세서에서 상기 기술된 바와 같다.  $R^7$  및  $R^8$ 은 서로 결합하여  $R^{38}$ -치환된 5 내지 7원 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있고, 여기서  $R^{38}$ 은 독립적으로 치환되거나 미치환된 알킬 또는 치환되거나 미치환된 헤테로알킬이다.  $R^7$  및  $R^8$ 은 서로 결합하여  $R^{38}$ -치환된 5 내지 7원 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있고, 여기서  $R^{38}$ 은 독립적으로 치환되거나 미치환된  $C_1$ - $C_8$  알킬 또는 치환되거나 미치환된 2 내지 8원 헤테로알킬이다.  $R^7$  및  $R^8$ 은 서로 결합하여 치환되거나 미치환된 피롤리디닐을 형성할 수 있다.  $R^7$  및  $R^8$ 은 서로 결합하여 치환되거나 미치환된 피페라지닐을 형성할 수 있다.

[0152] 구체예에서,  $R^9$ 는 독립적으로 수소, 옥소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_2Cl$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $R^{44}$ -치환되거나 미치환된 알킬,  $R^{44}$ -치환되거나 미치환된 헤테로알킬,  $R^{44}$ -치환되거나 미치환된 사이클로알킬,  $R^{44}$ -치환되거나 미치환된 헤테로사이클로알킬,  $R^{44}$ -치환되거나 미치환된 아릴, 또는  $R^{44}$ -치환되거나 미치환된 헤테로아릴이다.

[0153]  $R^{44}$ 는 독립적으로 옥소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_2Cl$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $R^{45}$ -치환되거나 미치환된 알킬,  $R^{45}$ -치환되거나 미치환된 헤테로알킬,  $R^{45}$ -치환되거나 미치환된 사이클로알킬,  $R^{45}$ -치환되거나 미치환된 헤테로사이클로알킬,  $R^{45}$ -치환되거나 미치환된 아릴, 또는  $R^{45}$ -치환되거나 미치환된 헤테로아릴이다.

[0154]  $R^{45}$  독립적으로 옥소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_2Cl$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $R^{46}$ -치환되거나 미치환된 알킬,  $R^{46}$ -치환되거나 미치환된 헤테로알킬,  $R^{46}$ -치환되거나 미치환된 사이클로알킬,  $R^{46}$ -치환되거나 미치환된 헤테로사이클로알킬,  $R^{46}$ -치환되거나 미치환된 아릴, 또는  $R^{46}$ -치환되거나 미치환된 헤테로아릴이다.

[0155] 각각의  $R^{22}$ ,  $R^{25}$ ,  $R^{28}$ ,  $R^{31}$ ,  $R^{34}$ ,  $R^{37}$ ,  $R^{40}$ ,  $R^{43}$ ,  $R^{46}$ , 및  $R^{49}$ 는 독립적으로 수소, 옥소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_2Cl$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCHF_2$ , 미치환된 알킬, 미치환된 헤테로알킬, 미치환된 사이클로알킬, 미치환된 헤테로사이클로알킬, 미치환된 아릴, 또는 미치환된 헤테로아릴이다.

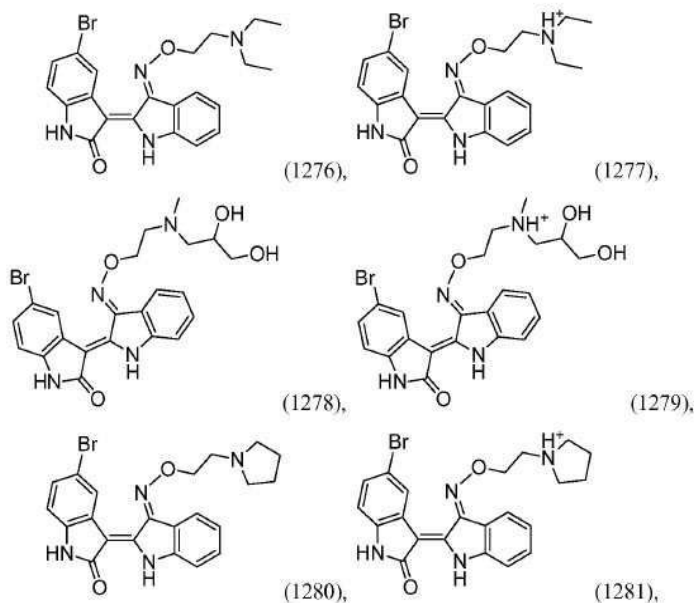
[0156] 구체예에서, 식 (I)의 화합물은 식 (II)의 화합물이다:



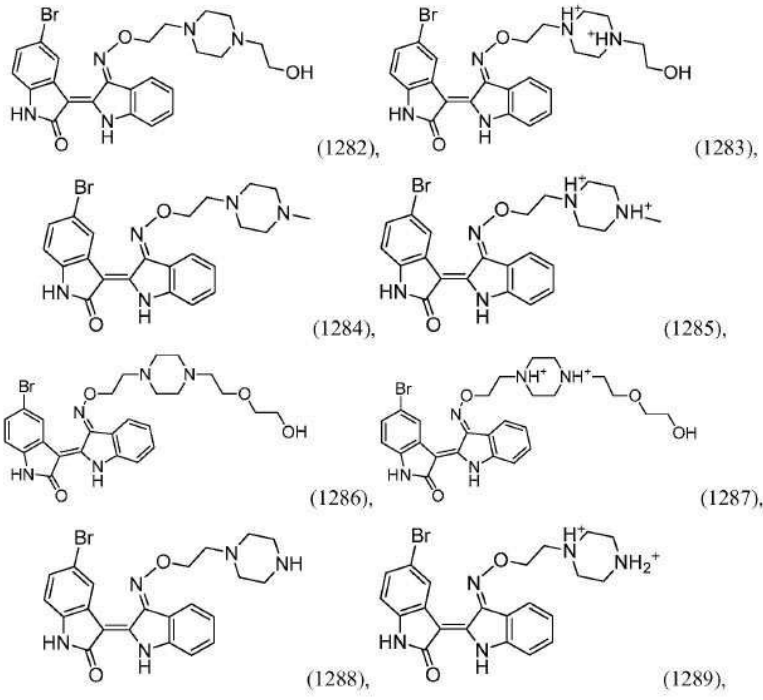
[0157]

[0158] 본 명세서에 제공된 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염은 양자화된 질소 양이온을 포함할 수 있다. 본 명세서에 제공된 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염은 복수의 양자화된 질소 양이온을 포함할 수 있다.

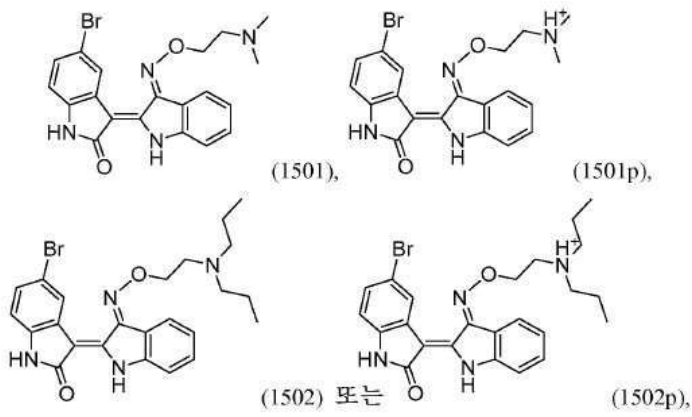
[0159] 구체예에서, 식 (I)의 화합물은 다음 식을 가지며:



[0160]



[0161]

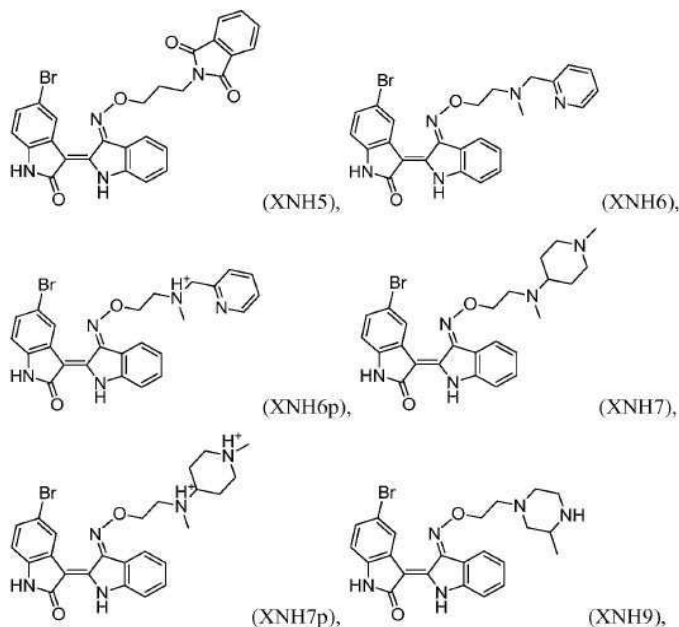


[0162]

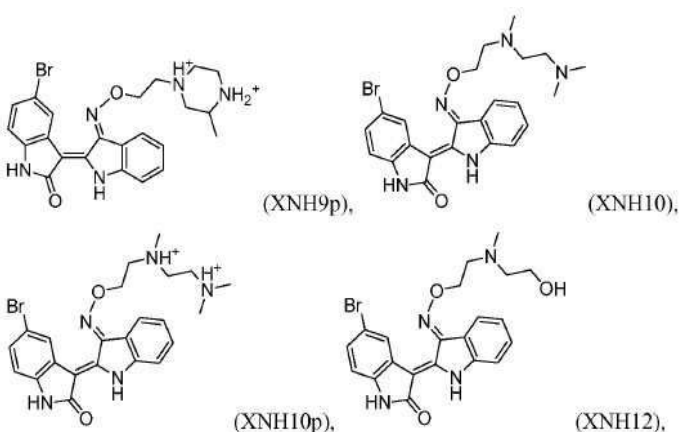
[0163]

그리고 약제학적으로 허용되는 이들의 염을 포함한다.

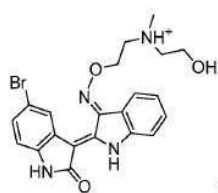
[0164] 구체예에서, 식 (I)의 화합물은 다음 식을 가지며:



[0165]



[0166]



[0167] 또는 (XNH12p), 그리고 약제학적으로 허용되는 이들의 염을 포함한다.

[0168] 구체예에서, 화합물은 식 1276, 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염을 갖는다. 구체예에서, 화합물은 식 1277, 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염을 갖는다. 구체예에서, 화합물은 식 1278, 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염을 갖는다. 구체예에서, 화합물은 식 1279, 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염을 갖는다. 구체예에서, 화합물은 식 1280, 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염을 갖는다. 구체예에서, 화합물은 식 1281, 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염을 갖는다. 구체예에서, 화합물은 식 1282, 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염을 갖는다. 구체예에서, 화합물은 식 1283, 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염을 갖는다. 구체예에서, 화합물은 식 1284, 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염을 갖는다. 구체예에서, 화합물은 식 1285, 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염을 갖는다. 구체예에서, 화합물은 식 1286, 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염을 갖는다. 구체예에서, 화합물은 식 1287, 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염을 갖는다. 구체예에서, 화합물은 식 1288, 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염을 갖는다. 구체예에서, 화합물은 식 1289를 갖는다. 구체예에서, 화합물은 식 1501을 갖는다. 구체예에서, 화합물은 식 1501p를 갖는다. 구체예에서, 화합물은 식 1502를 갖는다. 구체예에서, 화합물은 식 1502p를 갖는다. 구체예에서, 화합물은 식 XNH5 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염을 갖는다. 구체예에서, 화합물은 식 XNH6 또는 약제학적으로 허용

되는 이들의 염을 갖는다. 구체예에서, 화합물은 식 XNH6p 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염을 갖는다. 구체예에서, 화합물은 식 XNH7 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염을 갖는다. 구체예에서, 화합물은 식 XNH7p 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염을 갖는다. 구체예에서, 화합물은 식 XNH9 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염을 갖는다. 구체예에서, 화합물은 식 XNH9p 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염을 갖는다. 구체예에서, 화합물은 식 XNH10 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염을 갖는다. 구체예에서, 화합물은 식 XNH10p 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염을 갖는다. 구체예에서, 화합물은 식 XNH12 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염을 갖는다. 구체예에서, 화합물은 식 XNH12p 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염을 갖는다.

[0169]

구체예에서, 본 명세서에 기술된 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염은 다양한 경우의  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{20}$  내지  $R^{49}$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ , 및/또는 다른 변형태를 포함할 수 있다. 그러한 구체예에서, 각각의 변형태들은 임의로 상이할 수 있고 더 좋은 명확성을 위해 각 기를 구분할 수 있도록 적절히 표시될 수 있다. 예를 들면, 각각의  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{20}$  내지  $R^{49}$ ,  $X^1$ , 또는  $X^2$ 가 상이한 경우, 이들은 예를 들면, 각각  $R^{2.1}$ ,  $R^{2.2}$ ,  $R^{2.3}$ ,  $R^{2.4}$ ,  $R^{2.5}$ ,  $R^{2.6}$ ,  $R^{2.7}$ ,  $R^{2.8}$ ,  $R^{2.9}$ ,  $R^{2.10}$ ,  $R^{2.11}$ ,  $R^{2.12}$ ,  $R^{2.13}$ ,  $R^{2.14}$ ,  $R^{2.15}$ ,  $R^{2.16}$ ,  $R^{2.17}$ ,  $R^{2.18}$ ,  $R^{2.19}$ ,  $R^{2.20}$ ,  $R^{2.21}$ ,  $R^{2.22}$ ,  $R^{2.23}$ ,  $R^{2.24}$ ,  $R^{2.25}$ ,  $R^{2.26}$ ,  $R^{2.27}$ ,  $R^{2.28}$ ,  $R^{2.29}$ ,  $R^{2.30}$ ,  $R^{2.31}$ ,  $R^{2.32}$ ,  $R^{2.33}$ ,  $R^{2.34}$ ,  $R^{2.35}$ ,  $R^{2.36}$ ,  $R^{2.37}$ ,  $R^{2.38}$ ,  $R^{2.39}$ ,  $R^{2.40}$ ,  $R^{2.41}$ ,  $R^{2.42}$ ,  $R^{3.1}$ ,  $R^{3.2}$ ,  $R^{3.3}$ ,  $R^{3.4}$ ,  $R^{3.5}$ ,  $R^{3.6}$ ,  $R^{3.7}$ ,  $R^{3.8}$ ,  $R^{3.9}$ ,  $R^{3.10}$ ,  $R^{3.11}$ ,  $R^{3.12}$ ,  $R^{3.13}$ ,  $R^{3.14}$ ,  $R^{3.15}$ ,  $R^{3.16}$ ,  $R^{3.17}$ ,  $R^{3.18}$ ,  $R^{3.19}$ ,  $R^{3.20}$ ,  $R^{3.21}$ ,  $R^{3.22}$ ,  $R^{3.23}$ ,  $R^{3.24}$ ,  $R^{3.25}$ ,  $R^{3.26}$ ,  $R^{3.27}$ ,  $R^{3.28}$ ,  $R^{3.29}$ ,  $R^{3.30}$ ,  $R^{3.31}$ ,  $R^{3.32}$ ,  $R^{3.33}$ ,  $R^{3.34}$ ,  $R^{3.35}$ ,  $R^{3.36}$ ,  $R^{3.37}$ ,  $R^{3.38}$ ,  $R^{3.39}$ ,  $R^{3.40}$ ,  $R^{3.41}$ ,  $R^{3.42}$ ,  $R^{4.1}$ ,  $R^{4.2}$ ,  $R^{4.3}$ ,  $R^{4.4}$ ,  $R^{4.5}$ ,  $R^{4.6}$ ,  $R^{4.7}$ ,  $R^{4.8}$ ,  $R^{4.9}$ ,  $R^{4.10}$ ,  $R^{4.11}$ ,  $R^{4.12}$ ,  $R^{4.13}$ ,  $R^{4.14}$ ,  $R^{4.15}$ ,  $R^{4.16}$ ,  $R^{4.17}$ ,  $R^{4.18}$ ,  $R^{4.19}$ ,  $R^{4.20}$ ,  $R^{4.21}$ ,  $R^{4.22}$ ,  $R^{4.23}$ ,  $R^{4.24}$ ,  $R^{4.25}$ ,  $R^{4.26}$ ,  $R^{4.27}$ ,  $R^{4.28}$ ,  $R^{4.29}$ ,  $R^{4.30}$ ,  $R^{4.31}$ ,  $R^{4.32}$ ,  $R^{4.33}$ ,  $R^{4.34}$ ,  $R^{4.35}$ ,  $R^{4.36}$ ,  $R^{4.37}$ ,  $R^{4.38}$ ,  $R^{4.39}$ ,  $R^{4.40}$ ,  $R^{4.41}$ ,  $R^{4.42}$ ,  $R^{7.1}$ ,  $R^{7.2}$ ,  $R^{7.3}$ ,  $R^{7.4}$ ,  $R^{7.5}$ ,  $R^{7.6}$ ,  $R^{7.7}$ ,  $R^{7.8}$ ,  $R^{7.9}$ ,  $R^{7.10}$ ,  $R^{7.11}$ ,  $R^{7.12}$ ,  $R^{7.13}$ ,  $R^{7.14}$ ,  $R^{7.15}$ ,  $R^{7.16}$ ,  $R^{7.17}$ ,  $R^{7.18}$ ,  $R^{7.19}$ ,  $R^{7.20}$ ,  $R^{7.21}$ ,  $R^{7.22}$ ,  $R^{7.23}$ ,  $R^{7.24}$ ,  $R^{7.25}$ ,  $R^{7.26}$ ,  $R^{7.27}$ ,  $R^{7.28}$ ,  $R^{7.29}$ ,  $R^{7.30}$ ,  $R^{7.31}$ ,  $R^{7.32}$ ,  $R^{7.33}$ ,  $R^{7.34}$ ,  $R^{7.35}$ ,  $R^{7.36}$ ,  $R^{7.37}$ ,  $R^{7.38}$ ,  $R^{7.39}$ ,  $R^{7.40}$ ,  $R^{7.41}$ ,  $R^{7.42}$ ,  $R^{8.1}$ ,  $R^{8.2}$ ,  $R^{8.3}$ ,  $R^{8.4}$ ,  $R^{8.5}$ ,  $R^{8.6}$ ,  $R^{8.7}$ ,  $R^{8.8}$ ,  $R^{8.9}$ ,  $R^{8.10}$ ,  $R^{8.11}$ ,  $R^{8.12}$ ,  $R^{8.13}$ ,  $R^{8.14}$ ,  $R^{8.15}$ ,  $R^{8.16}$ ,  $R^{8.17}$ ,  $R^{8.18}$ ,  $R^{8.19}$ ,  $R^{8.20}$ ,  $R^{8.21}$ ,  $R^{8.22}$ ,  $R^{8.23}$ ,  $R^{8.24}$ ,  $R^{8.25}$ ,  $R^{8.26}$ ,  $R^{8.27}$ ,  $R^{8.28}$ ,  $R^{8.29}$ ,  $R^{8.30}$ ,  $R^{8.31}$ ,  $R^{8.32}$ ,  $R^{8.33}$ ,  $R^{8.34}$ ,  $R^{8.35}$ ,  $R^{8.36}$ ,  $R^{8.37}$ ,  $R^{8.38}$ ,  $R^{8.39}$ ,  $R^{8.40}$ ,  $R^{8.41}$ ,  $R^{8.42}$ ,  $R^{9.1}$ ,  $R^{9.2}$ ,  $R^{9.3}$ ,  $R^{9.4}$ ,  $R^{9.5}$ ,  $R^{9.6}$ ,  $R^{9.7}$ ,  $R^{9.8}$ ,  $R^{9.9}$ ,  $R^{9.10}$ ,  $R^{9.11}$ ,  $R^{9.12}$ ,  $R^{9.13}$ ,  $R^{9.14}$ ,  $R^{9.15}$ ,  $R^{9.16}$ ,  $R^{9.17}$ ,  $R^{9.18}$ ,  $R^{9.19}$ ,  $R^{9.20}$ ,  $R^{9.21}$ ,  $R^{9.22}$ ,  $R^{9.23}$ ,  $R^{9.24}$ ,  $R^{9.25}$ ,  $R^{9.26}$ ,  $R^{9.27}$ ,  $R^{9.28}$ ,  $R^{9.29}$ ,  $R^{9.30}$ ,  $R^{9.31}$ ,  $R^{9.32}$ ,  $R^{9.33}$ ,  $R^{9.34}$ ,  $R^{9.35}$ ,  $R^{9.36}$ ,  $R^{9.37}$ ,  $R^{9.38}$ ,  $R^{9.39}$ ,  $R^{9.40}$ ,  $R^{9.41}$ ,  $R^{9.42}$ ,  $R^{20.1}$  내지  $R^{49.1}$ ,  $R^{20.2}$  내지  $R^{49.2}$ ,  $R^{20.3}$  내지  $R^{49.3}$ ,  $R^{20.4}$  내지  $R^{49.4}$ ,  $R^{20.5}$  내지  $R^{49.5}$ ,  $R^{20.6}$  내지  $R^{49.6}$ ,  $R^{20.7}$  내지  $R^{49.7}$ ,  $R^{20.8}$  내지  $R^{49.8}$ ,  $R^{20.9}$  내지  $R^{49.9}$ ,  $R^{20.10}$  내지  $R^{49.10}$ ,  $R^{20.11}$  내지  $R^{49.11}$ ,  $R^{20.12}$  내지  $R^{49.12}$ ,  $R^{20.13}$  내지  $R^{49.13}$ ,  $R^{20.14}$  내지  $R^{49.14}$ ,  $R^{20.15}$  내지  $R^{49.15}$ ,  $R^{20.16}$  내지  $R^{49.16}$ ,  $R^{20.17}$  내지  $R^{49.17}$ ,  $R^{20.18}$  내지  $R^{49.18}$ ,  $R^{20.19}$  내지  $R^{49.19}$ ,  $R^{20.20}$  내지  $R^{49.20}$ ,  $R^{20.21}$  내지  $R^{49.21}$ ,  $R^{20.22}$  내지  $R^{49.22}$ ,  $R^{20.23}$  내지  $R^{49.23}$ ,  $R^{20.24}$  내지  $R^{49.24}$ ,  $R^{20.25}$  내지  $R^{49.25}$ ,  $R^{20.26}$  내지  $R^{49.26}$ ,  $R^{20.27}$  내지  $R^{49.27}$ ,  $R^{20.28}$  내지  $R^{49.28}$ ,  $R^{20.29}$  내지  $R^{49.29}$ ,  $R^{20.30}$  내지  $R^{49.30}$ ,  $R^{20.31}$  내지  $R^{49.31}$ ,  $R^{20.32}$  내지  $R^{49.32}$ ,  $R^{20.33}$  내지  $R^{49.33}$ ,  $R^{20.34}$  내지  $R^{49.34}$ ,  $R^{20.35}$  내지  $R^{49.35}$ ,  $R^{20.36}$  내지  $R^{49.36}$ ,  $R^{20.37}$  내지  $R^{49.37}$ ,  $R^{20.38}$  내지  $R^{49.38}$ ,  $R^{20.39}$  내지  $R^{49.39}$ ,  $R^{20.40}$  내지  $R^{49.40}$ ,  $R^{20.41}$  내지  $R^{49.41}$ ,  $R^{20.42}$  내지  $R^{49.42}$ ,  $X^{1.1}$ ,  $X^{1.2}$ ,  $X^{1.3}$ ,  $X^{1.4}$ ,  $X^{1.5}$ ,  $X^{1.6}$ ,  $X^{1.7}$ ,  $X^{1.8}$ ,  $X^{1.9}$ ,  $X^{1.10}$ ,  $X^{1.11}$ ,  $X^{1.12}$ ,  $X^{1.13}$ ,  $X^{1.14}$ ,  $X^{1.15}$ ,  $X^{1.16}$ ,  $X^{1.17}$ ,  $X^{1.18}$ ,  $X^{1.19}$ ,  $X^{1.20}$ ,  $X^{1.21}$ ,  $X^{1.22}$ ,  $X^{1.23}$ ,  $X^{1.24}$ ,  $X^{1.25}$ ,  $X^{1.26}$ ,  $X^{1.27}$ ,  $X^{1.28}$ ,  $X^{1.29}$ ,  $X^{1.30}$ ,  $X^{1.31}$ ,  $X^{1.32}$ ,  $X^{1.33}$ ,  $X^{1.34}$ ,  $X^{1.35}$ ,  $X^{1.36}$ ,  $X^{1.37}$ ,  $X^{1.38}$ ,  $X^{1.39}$ ,  $X^{1.40}$ ,  $X^{1.41}$ ,  $X^{1.42}$ ,  $X^{2.1}$ ,  $X^{2.2}$ ,  $X^{2.3}$ ,  $X^{2.4}$ ,  $X^{2.5}$ ,  $X^{2.6}$ ,  $X^{2.7}$ ,  $X^{2.8}$ ,  $X^{2.9}$ ,  $X^{2.10}$ ,  $X^{2.11}$ ,  $X^{2.12}$ ,  $X^{2.13}$ ,  $X^{2.14}$ ,  $X^{2.15}$ ,  $X^{2.16}$ ,  $X^{2.17}$ ,  $X^{2.18}$ ,  $X^{2.19}$ ,  $X^{2.20}$ ,  $X^{2.21}$ ,  $X^{2.22}$ ,  $X^{2.23}$ ,  $X^{2.24}$ ,  $X^{2.25}$ ,  $X^{2.26}$ ,  $X^{2.27}$ ,  $X^{2.28}$ ,  $X^{2.29}$ ,  $X^{2.30}$ ,  $X^{2.31}$ ,  $X^{2.32}$ ,  $X^{2.33}$ ,  $X^{2.34}$ ,  $X^{2.35}$ ,  $X^{2.36}$ ,  $X^{2.37}$ ,  $X^{2.38}$ ,  $X^{2.39}$ ,  $X^{2.40}$ ,  $X^{2.41}$ ,  $X^{2.42}$ 와 같이 표시할 수 있고, 여기서  $R^2$ 의 정의는  $R^{2.1}$ ,  $R^{2.2}$ ,  $R^{2.3}$ ,  $R^{2.4}$ ,  $R^{2.5}$ ,  $R^{2.6}$ ,  $R^{2.7}$ ,  $R^{2.8}$ ,  $R^{2.9}$ ,  $R^{2.10}$ ,  $R^{2.11}$ ,  $R^{2.12}$ ,  $R^{2.13}$ ,  $R^{2.14}$ ,  $R^{2.15}$ ,  $R^{2.16}$ ,  $R^{2.17}$ ,  $R^{2.18}$ ,  $R^{2.19}$ ,  $R^{2.20}$ ,  $R^{2.21}$ ,  $R^{2.22}$ ,  $R^{2.23}$ ,  $R^{2.24}$ ,  $R^{2.25}$ ,  $R^{2.26}$ ,  $R^{2.27}$ ,  $R^{2.28}$ ,  $R^{2.29}$ ,  $R^{2.30}$ ,  $R^{2.31}$ ,  $R^{2.32}$ ,  $R^{2.33}$ ,  $R^{2.34}$ ,  $R^{2.35}$ ,  $R^{2.36}$ ,  $R^{2.37}$ ,  $R^{2.38}$ ,  $R^{2.39}$ ,  $R^{2.40}$ ,  $R^{2.41}$ ,  $R^{2.42}$ 로 가정되며, 여기서  $R^3$ 의 정의는  $R^{3.1}$ ,  $R^{3.2}$ ,  $R^{3.3}$ ,  $R^{3.4}$ ,  $R^{3.5}$ ,  $R^{3.6}$ ,  $R^{3.7}$ ,  $R^{3.8}$ ,

$R^{3.9}, R^{3.10}, R^{3.11}, R^{3.12}, R^{3.13}, R^{3.14}, R^{3.15}, R^{3.16}, R^{3.17}, R^{3.18}, R^{3.19}, R^{3.20}, R^{3.21}, R^{3.22}, R^{3.23}, R^{3.24}, R^{3.25}, R^{3.26}, R^{3.27}, R^{3.28}, R^{3.29}, R^{3.30}, R^{3.31}, R^{3.32}, R^{3.33}, R^{3.34}, R^{3.35}, R^{3.36}, R^{3.37}, R^{3.38}, R^{3.39}, R^{3.40}, R^{3.41}, R^{3.42}$ 로 가정되며, 여기서  $R^4$ 의 정의는  $R^{4.1}, R^{4.2}, R^{4.3}, R^{4.4}, R^{4.5}, R^{4.6}, R^{4.7}, R^{4.8}, R^{4.9}, R^{4.10}, R^{4.11}, R^{4.12}, R^{4.13}, R^{4.14}, R^{4.15}, R^{4.16}, R^{4.17}, R^{4.18}, R^{4.19}, R^{4.20}, R^{4.21}, R^{4.22}, R^{4.23}, R^{4.24}, R^{4.25}, R^{4.26}, R^{4.27}, R^{4.28}, R^{4.29}, R^{4.30}, R^{4.31}, R^{4.32}, R^{4.33}, R^{4.34}, R^{4.35}, R^{4.36}, R^{4.37}, R^{4.38}, R^{4.39}, R^{4.40}, R^{4.41}, R^{4.42}$ 로 가정되며, 여기서  $R^7$ 의 정의는  $R^{7.1}, R^{7.2}, R^{7.3}, R^{7.4}, R^{7.5}, R^{7.6}, R^{7.7}, R^{7.8}, R^{7.9}, R^{7.10}, R^{7.11}, R^{7.12}, R^{7.13}, R^{7.14}, R^{7.15}, R^{7.16}, R^{7.17}, R^{7.18}, R^{7.19}, R^{7.20}, R^{7.21}, R^{7.22}, R^{7.23}, R^{7.24}, R^{7.25}, R^{7.26}, R^{7.27}, R^{7.28}, R^{7.29}, R^{7.30}, R^{7.31}, R^{7.32}, R^{7.33}, R^{7.34}, R^{7.35}, R^{7.36}, R^{7.37}, R^{7.38}, R^{7.39}, R^{7.40}, R^{7.41}, R^{7.42}$ 로 가정되며, 여기서  $R^8$ 의 정의는  $R^{8.1}, R^{8.2}, R^{8.3}, R^{8.4}, R^{8.5}, R^{8.6}, R^{8.7}, R^{8.8}, R^{8.9}, R^{8.10}, R^{8.11}, R^{8.12}, R^{8.13}, R^{8.14}, R^{8.15}, R^{8.16}, R^{8.17}, R^{8.18}, R^{8.19}, R^{8.20}, R^{8.21}, R^{8.22}, R^{8.23}, R^{8.24}, R^{8.25}, R^{8.26}, R^{8.27}, R^{8.28}, R^{8.29}, R^{8.30}, R^{8.31}, R^{8.32}, R^{8.33}, R^{8.34}, R^{8.35}, R^{8.36}, R^{8.37}, R^{8.38}, R^{8.39}, R^{8.40}, R^{8.41}, R^{8.42}$ 로 가정되며, 여기서  $R^9$ 의 정의는  $R^{9.1}, R^{9.2}, R^{9.3}, R^{9.4}, R^{9.5}, R^{9.6}, R^{9.7}, R^{9.8}, R^{9.9}, R^{9.10}, R^{9.11}, R^{9.12}, R^{9.13}, R^{9.14}, R^{9.15}, R^{9.16}, R^{9.17}, R^{9.18}, R^{9.19}, R^{9.20}, R^{9.21}, R^{9.22}, R^{9.23}, R^{9.24}, R^{9.25}, R^{9.26}, R^{9.27}, R^{9.28}, R^{9.29}, R^{9.30}, R^{9.31}, R^{9.32}, R^{9.33}, R^{9.34}, R^{9.35}, R^{9.36}, R^{9.37}, R^{9.38}, R^{9.39}, R^{9.40}, R^{9.41}, R^{9.42}$ 로 가정되며,  $R^{20}$  내지  $R^{49}$ 의 정의는  $R^{20.1}$  내지  $R^{49.1}, R^{20.2}$  내지  $R^{49.2}, R^{20.3}$  내지  $R^{49.3}, R^{20.4}$  내지  $R^{49.4}, R^{20.5}$  내지  $R^{49.5}, R^{20.6}$  내지  $R^{49.6}, R^{20.7}$  내지  $R^{49.7}, R^{20.8}$  내지  $R^{49.8}, R^{20.9}$  내지  $R^{49.9}, R^{20.10}$  내지  $R^{49.10}, R^{20.11}$  내지  $R^{49.11}, R^{20.12}$  내지  $R^{49.12}, R^{20.13}$  내지  $R^{49.13}, R^{20.14}$  내지  $R^{49.14}, R^{20.15}$  내지  $R^{49.15}, R^{20.16}$  내지  $R^{49.16}, R^{20.17}$  내지  $R^{49.17}, R^{20.18}$  내지  $R^{49.18}, R^{20.19}$  내지  $R^{49.19}, R^{20.20}$  내지  $R^{49.20}, R^{20.21}$  내지  $R^{49.21}, R^{20.22}$  내지  $R^{49.22}, R^{20.23}$  내지  $R^{49.23}, R^{20.24}$  내지  $R^{49.24}, R^{20.25}$  내지  $R^{49.25}, R^{20.26}$  내지  $R^{49.26}, R^{20.27}$  내지  $R^{49.27}, R^{20.28}$  내지  $R^{49.28}, R^{20.29}$  내지  $R^{49.29}, R^{20.30}$  내지  $R^{49.30}, R^{20.31}$  내지  $R^{49.31}, R^{20.32}$  내지  $R^{49.32}, R^{20.33}$  내지  $R^{49.33}, R^{20.34}$  내지  $R^{49.34}, R^{20.35}$  내지  $R^{49.35}, R^{20.36}$  내지  $R^{49.36}, R^{20.37}$  내지  $R^{49.37}, R^{20.38}$  내지  $R^{49.38}, R^{20.39}$  내지  $R^{49.39}, R^{20.40}$  내지  $R^{49.40}, R^{20.41}$  내지  $R^{49.41}, R^{20.42}$  내지  $R^{49.42}$ 로 가정되고, 여기서  $X^1$ 의 정의는  $X^{1.1}, X^{1.2}, X^{1.3}, X^{1.4}, X^{1.5}, X^{1.6}, X^{1.7}, X^{1.8}, X^{1.9}, X^{1.10}, X^{1.11}, X^{1.12}, X^{1.13}, X^{1.14}, X^{1.15}, X^{1.16}, X^{1.17}, X^{1.18}, X^{1.19}, X^{1.20}, X^{1.21}, X^{1.22}, X^{1.23}, X^{1.24}, X^{1.25}, X^{1.26}, X^{1.27}, X^{1.28}, X^{1.29}, X^{1.30}, X^{1.31}, X^{1.32}, X^{1.33}, X^{1.34}, X^{1.35}, X^{1.36}, X^{1.37}, X^{1.38}, X^{1.39}, X^{1.40}, X^{1.41}, X^{1.42}$ 로 가정되며, 여기서  $X^2$ 의 정의는  $X^{2.1}, X^{2.2}, X^{2.3}, X^{2.4}, X^{2.5}, X^{2.6}, X^{2.7}, X^{2.8}, X^{2.9}, X^{2.10}, X^{2.11}, X^{2.12}, X^{2.13}, X^{2.14}, X^{2.15}, X^{2.16}, X^{2.17}, X^{2.18}, X^{2.19}, X^{2.20}, X^{2.21}, X^{2.22}, X^{2.23}, X^{2.24}, X^{2.25}, X^{2.26}, X^{2.27}, X^{2.28}, X^{2.29}, X^{2.30}, X^{2.31}, X^{2.32}, X^{2.33}, X^{2.34}, X^{2.35}, X^{2.36}, X^{2.37}, X^{2.38}, X^{2.39}, X^{2.40}, X^{2.41}, X^{2.42}$ 로 가정된다.

[0170]  $R^2, R^3, R^4, R^7, R^8, R^9, R^{20}$  내지  $R^{49}, X^1, X^2$ 의 정의 내에서 사용된 변형태, 및/또는 복수의 경우에서 나타나는 서로 상이한 변형태는 유사하게 더 좋은 명확성을 위해 각 기를 구분할 수 있도록 적절히 표지될 수 있다.

[0171] 또한 본 명세서에 제공된 것은 약제학적으로 허용되는 부형제 및 본 명세서에 기술된 바와 같은 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염 (예컨대 식 (I) 또는 (II)의 화합물, 가령 이들의 구체예)을 포함하는 약학 조성물이다. 구체예에서, 약학 조성물은 치료적 유효량의 본 명세서에 기술된 바와 같은 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염 (예컨대 식 (I) 또는 (II)의 화합물, 가령 이들의 구체예)을 포함한다. 구체예에서, 약학 조성물은 두 번째 물질 (예컨대 치료제)을 포함한다. 구체예에서, 약학 조성물은 치료적 유효량의 두 번째 물질 (예컨대 치료제)을 포함한다. 구체예에서, 두 번째 물질 (예컨대 치료제)은 항암제이다. 구체예에서, 두 번째 물질 (예컨대 치료제)은 화학요법제이다.

## [0172] II. 치료 방법

[0173] 또한 본 명세서에 제공된 것은 암의 치료가 필요한 개체를 치료하는 방법이되 상기 개체에게 유효량의 본 명세서에 기술된 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염, 가령 이들의 구체예를 투여함으로써 암을 치료하는 방법이다. 화합물은 본 명세서에 기술된 바, 가령 이들의 구체예와 같이 투여될 수 있다. 상기 방법은 유효량의 본 명세서에 기술된 항암제를 병용-투여하는 것을 포함할 수 있다. 구체예에서, 항암제는 화학요법제이다.

[0174] 암은 예를 들면, 폐암, 유방암, 난소암, 백혈병, 림프종, 흑색종, 췌장 암, 육종, 방광암, 뼈암, 뇌암, 자궁경부 암, 결장암, 식도암, 위암, 간암, 두경부암, 신장암, 골수종, 갑상선암, 또는 전립선암을 포함할 수 있다.

암을 치료하는 방법은 폐암을 치료하는 방법일 수 있다. 암을 치료하는 방법은 유방암을 치료하는 방법일 수 있다. 암을 치료하는 방법은 난소암을 치료하는 방법일 수 있다. 암을 치료하는 방법은 림프종을 치료하는 방법일 수 있다. 암을 치료하는 방법은 췌장암을 치료하는 방법일 수 있다. 암을 치료하는 방법은 흑색종을 치료하는 방법일 수 있다. 암을 치료하는 방법은 전립선암을 치료하는 방법일 수 있다. 암을 치료하는 방법은 육종을 치료하는 방법일 수 있다. 암을 치료하는 방법은 방광암을 치료하는 방법일 수 있다. 암을 치료하는 방법은 뼈암을 치료하는 방법일 수 있다. 암을 치료하는 방법은 뇌암을 치료하는 방법일 수 있다. 암을 치료하는 방법은 자궁경부암을 치료하는 방법일 수 있다. 암을 치료하는 방법은 결장암을 치료하는 방법일 수 있다. 암을 치료하는 방법은 식도암을 치료하는 방법일 수 있다. 암을 치료하는 방법은 위암을 치료하는 방법일 수 있다. 암을 치료하는 방법은 간암을 치료하는 방법일 수 있다. 암을 치료하는 방법은 두경부암을 치료하는 방법일 수 있다. 암을 치료하는 방법은 신장암을 치료하는 방법일 수 있다. 암을 치료하는 방법은 골수종을 치료하는 방법일 수 있다. 암을 치료하는 방법은 다발성 골수종을 치료하는 방법일 수 있다. 암을 치료하는 방법은 갑상선암을 치료하는 방법일 수 있다. 구체예에서, 본 명세서에서 제시된 화합물의 집합은 상기 화합물 및 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 조성물로서 제공된다.

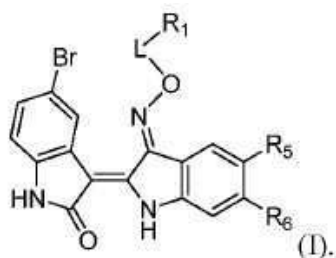
[0175] 또한 본 명세서에 제공된 것은 질환(예컨대, 암)과 연관된 단백질의 수준, 활성, 또는 기능을 조절하는 방법이다. 상기 방법은 단백질을 유효량의 본 명세서에 기술된 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염, 가령 이들의 구체예와 접촉시키는 단계를 포함한다.

[0176] 구체예에서, 상기 조절하는 방법은 유효량의 본 명세서에 기술된 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염, 가령 이들의 구체예를 투여하는 단계를 포함한다. 구체예에서, 단백질은 JAK, JAK2, TYK2, c-Src, ABL1, T315I 돌연변이 ABL1, Aurora A, GSK-3 $\beta$ , CDK, STAT, 및 STAT3로 이루어진 군에서 선택된다. 단백질은 JAK일 수 있다. 단백질은 Src일 수 있다. 단백질은 GSK-3 $\beta$ 일 수 있다. 단백질은 CDK일 수 있다. 단백질은 STAT3일 수 있다. 구체예에서, 상기 조절하는 방법은 상이한 단백질 (예컨대 키나아제)을 조절하는 것을 포함한다. 구체예에서, 상기 조절하는 방법은 두 개, 세 개, 네 개, 다섯 개, 또는 여섯 개의 단백질 (예컨대 키나아제)을 조절하는 것을 포함한다.

[0177] 상기 방법은 질환 (예컨대 암)과 연관된 단백질의 수준 (예컨대 양)을 조절하는 것을 포함할 수 있다. 상기 방법은 질환 (예컨대 암)과 연관된 단백질의 활성을 조절하는 것을 포함할 수 있다. 상기 방법은 질환 (예컨대 암)과 연관된 단백질의 기능을 조절하는 것을 포함할 수 있다. 구체예에서, 조절하는 것은 저해하는 것이며 본 명세서에 기술된 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염(구체예 포함)은 저해제이다. 구체예에서, 본 명세서에서 제시된 화합물의 집합은 상기 화합물 및 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 조성물로서 제공된다.

### [0178] III. 구체예:

[0179] 구체예 P1 하기 식을 갖는 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염:



[0180]

[0181] L은 결합이거나 치환되거나 미치환된 알킬렌이다. R<sup>1</sup>는 수소, 할로젠, -CX<sup>1</sup><sub>3</sub>, -OCX<sup>1</sup><sub>3</sub>, -CN, -OH, -NH<sub>2</sub>, -C(O)OH, -C(O)OR<sup>4</sup>, -CONH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -SH, -NHNH<sub>2</sub>, -NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, -OR<sup>4</sup>, -SR<sup>4</sup>, 치환되거나 미치환된 알킬, 치환되거나 미치환된 헤테로알킬, 치환되거나 미치환된 사이클로알킬, 치환되거나 미치환된 헤테로사이클로알킬, 치환되거나 미치환된 아릴 또는 치환되거나 미치환된 헤테로아릴이다. X<sup>1</sup>는 독립적으로 할로젠이다. R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>는 독립적으로 치환되거나 미치환된 알킬, 치환되거나 미치환된 헤테로알킬, 치환되거나 미치환된 사이클로알킬, 치환되거나 미치환된 헤테로사이클로알킬, 치환되거나 미치환된 아릴 또는 치환되거나 미치환된 헤테로아릴이고, 여기서 R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>는 임의로 서로 결합하여 치환되거나 미치환된 헤테로사이클로알킬 또는 치환되거나 미치환된 헤테로아릴을 형성한

다.  $R^4$ 는 치환되거나 미치환된 알킬, 치환되거나 미치환된 헤테로알킬, 치환되거나 미치환된 사이클로알킬, 치환되거나 미치환된 헤테로사이클로알킬, 치환되거나 미치환된 아릴 또는 치환되거나 미치환된 헤테로아릴이다.  $R^5$  및  $R^6$ 는 독립적으로 수소, 할로젠,  $-CX_3^2$ ,  $-OCX_3^2$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-NR^7R^8$ ,  $-OR^9$ ,  $-SR^9$ , 치환되거나 미치환된 알킬, 치환되거나 미치환된 헤테로알킬, 치환되거나 미치환된 사이클로알킬, 치환되거나 미치환된 헤테로사이클로알킬, 치환되거나 미치환된 아릴 또는 치환되거나 미치환된 헤테로아릴이다.  $X^2$ 는 독립적으로 할로젠이다.  $R^7$  및  $R^8$ 는 독립적으로 치환되거나 미치환된 알킬, 치환되거나 미치환된 헤테로알킬, 치환되거나 미치환된 사이클로알킬, 치환되거나 미치환된 헤테로사이클로알킬, 치환되거나 미치환된 아릴 또는 치환되거나 미치환된 헤테로아릴이고, 여기서  $R^7$  및  $R^8$ 는 임의로 서로 결합하여 치환되거나 미치환된 헤테로사이클로알킬 또는 치환되거나 미치환된 헤테로아릴을 형성한다. 그리고  $R^9$ 는 치환되거나 미치환된 알킬, 치환되거나 미치환된 헤테로알킬, 치환되거나 미치환된 사이클로알킬, 치환되거나 미치환된 헤테로사이클로알킬, 치환되거나 미치환된 아릴 또는 치환되거나 미치환된 헤테로아릴이다.

- [0182] 구체예 P2 구체예 1에 있어서,  $R^5$  및  $R^6$ 는 수소인 화합물.
- [0183] 구체예 P3 구체예 1 내지 2 중 어느 하나에 있어서, L은 미치환된 알킬렌인 화합물.
- [0184] 구체예 P4 구체예 1 내지 3 중 어느 하나에 있어서, L은 미치환된  $C_1-C_8$  알킬렌인 화합물.
- [0185] 구체예 P5 구체예 1 내지 4 중 어느 하나에 있어서, L은 미치환된  $C_1-C_4$  알킬렌인 화합물.
- [0186] 구체예 P6 구체예 2 내지 5 중 어느 하나에 있어서, L은 미치환된  $C_2$  알킬렌인 화합물.
- [0187] 구체예 P7 구체예 1에 있어서, L은 결합인 화합물.
- [0188] 구체예 P8 구체예 1 내지 7 중 어느 하나에 있어서,  $R^1$ 은 할로젠,  $-CX_3$ ,  $-OCX_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)OR^4$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-NR^2R^3$ ,  $-OR^4$ ,  $-SR^4$ , 치환되거나 미치환된 알킬, 치환되거나 미치환된 헤테로알킬, 치환되거나 미치환된 사이클로알킬, 치환되거나 미치환된 헤테로사이클로알킬, 치환되거나 미치환된 아릴 또는 치환되거나 미치환된 헤테로아릴인 화합물.
- [0189] 구체예 P9 구체예 1 내지 8 중 어느 하나에 있어서,  $R^1$ 은  $-NR^2R^3$ 인 화합물.
- [0190] 구체예 P10 구체예 1 내지 9 중 어느 하나에 있어서,  $R^2$  및  $R^3$ 는 독립적으로 치환되거나 미치환된 알킬, 치환되거나 미치환된 헤테로알킬, 치환되거나 미치환된 사이클로알킬, 치환되거나 미치환된 헤테로사이클로알킬, 치환되거나 미치환된 아릴 또는 치환되거나 미치환된 헤테로아릴인 화합물.
- [0191] 구체예 P11 구체예 1 내지 10 중 어느 하나에 있어서,  $R^2$  및  $R^3$ 는 독립적으로 치환되거나 미치환된 알킬인 화합물.
- [0192] 구체예 P12 구체예 1 내지 11 중 어느 하나에 있어서,  $R^2$  및  $R^3$ 는 독립적으로 치환되거나 미치환된  $C_1-C_8$  알킬인 화합물.
- [0193] 구체예 P13 구체예 11 내지 12 중 어느 하나에 있어서,  $R^2$  및  $R^3$ 는 독립적으로 치환되거나 미치환된  $C_1-C_4$  알킬인 화합물.
- [0194] 구체예 P14 구체예 1 내지 13 중 어느 하나에 있어서,  $R^2$  및  $R^3$ 는 독립적으로  $-OH$  치환되거나 미치환된  $C_1-C_4$  알킬인 화합물.
- [0195] 구체예 P15 구체예 1 내지 15 중 어느 하나에 있어서,  $R^2$  및  $R^3$ 는 독립적으로 미치환된  $C_1-C_4$  알킬인 화합물.
- [0196] 구체예 P16 구체예 1 내지 9 중 어느 하나에 있어서,  $R^2$  및  $R^3$ 는 서로 결합하여 치환되거나 미치환된 헤테로사이

클로알킬 또는 치환되거나 미치환된 헤테로아릴을 형성하는 화합물.

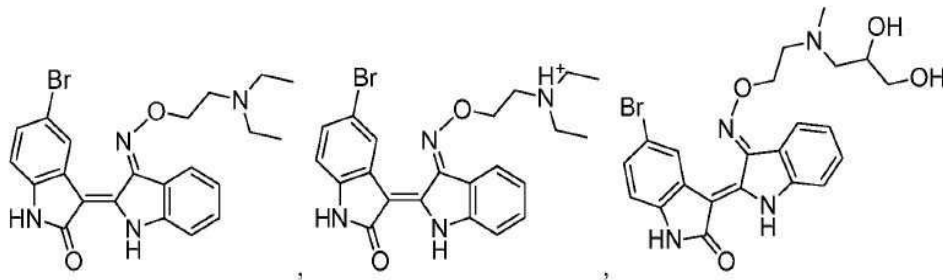
- [0197] 구체예 P17 구체예 16에 있어서,  $R^2$  및  $R^3$ 는 서로 결합하여 치환되거나 미치환된 헤테로사이클로알킬을 형성하는 화합물.
- [0198] 구체예 P18 구체예 16 내지 17 중 어느 하나에 있어서,  $R^2$  및  $R^3$ 는 서로 결합하여 치환되거나 미치환된  $C_5-C_7$  헤테로사이클로알킬을 형성하는 화합물.
- [0199] 구체예 P19 구체예 16 내지 19 중 어느 하나에 있어서,  $R^2$  및  $R^3$ 는 서로 결합하여 치환된  $C_5-C_7$  헤테로사이클로알킬을 형성하는 화합물.
- [0200] 구체예 P20 구체예 16 내지 19 중 어느 하나에 있어서,  $R^2$  및  $R^3$ 는 서로 결합하여  $R^{23}$ -치환된  $C_5-C_7$  헤테로사이클로알킬을 형성하고, 여기서  $R^{23}$ 은 독립적으로 치환되거나 미치환된 알킬 또는 치환되거나 미치환된 헤테로알킬인 화합물.
- [0201] 구체예 P21 구체예 20에 있어서,  $R^{23}$ 은 독립적으로 치환되거나 미치환된  $C_1-C_8$  알킬 또는 치환되거나 미치환된 2 내지 8원 헤테로알킬인 화합물.
- [0202] 구체예 P22 구체예 16 내지 18 중 어느 하나에 있어서,  $R^2$  및  $R^3$ 는 서로 결합하여 치환되거나 미치환된 피롤리딘을 형성하는 화합물.
- [0203] 구체예 P23 구체예 16 내지 18 중 어느 하나에 있어서,  $R^2$  및  $R^3$ 는 서로 결합하여 치환되거나 미치환된 피페라지딘을 형성하는 화합물.
- [0204] 구체예 P24 양자화된 질소 양이온을 포함하는 구체예 1 내지 23 중 어느 하나의 화합물.
- [0205] 구체예 P25 복수의 양자화된 질소 양이온을 포함하는 구체예 1 내지 24 중 어느 하나의 화합물.
- [0206] 구체예 P26 약제학적으로 허용되는 부형제 및 구체예 1 내지 25 중 어느 하나의 화합물을 포함하는 약학 조성물.
- [0207] 구체예 P27 암의 치료를 필요로 하는 개체에서 암을 치료하는 방법이되, 상기 방법은 유효량의 구체예 1 내지 25 중 어느 하나의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [0208] 구체예 P28 구체예 27의 방법에 있어서, 화합물은 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 조성물 내에 있는 방법.
- [0209] 구체예 P29 구체예 27 내지 28 중 어느 하나에 있어서, 암은 폐암, 유방암, 난소암, 백혈병, 림프종, 흑색종, 췌장 암, 육종, 방광암, 뼈암, 뇌암, 자궁경부 암, 결장암, 식도암, 위암, 간암, 두경부암, 신장암, 골수종, 갑상선암, 또는 전립선암인 방법.
- [0210] 구체예 P30 구체예 27 내지 29 중 어느 하나에 있어서, 유효량의 항암제를 병용-투여하는 것을 포함하는 방법.
- [0211] 구체예 P31 키나아제, JAK, JAK2, TYK2, Src, c-Src, ABL1, ABL1 T315I, Aurora 키나아제, Aurora A, GSK-3b, CDK, STAT, 또는 STAT3를 조절하는 방법이되, 상기 방법은 상기 단백질을 구체예 1 내지 25 중 어느 하나의 화합물과 접촉시키는 단계를 포함하는 방법.
- [0212] 구체예 P32 구체예 31에 있어서, 화합물은 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 조성물 내에 있는 방법.
- [0213] 구체예 P33 Janus 키나아제를 조절하는 방법이되, 상기 방법은 Janus 키나아제를 구체예 1 내지 25 중 어느 하나의 화합물과 접촉시키는 단계를 포함하는 방법.
- [0214] 구체예 P34 구체예 33에 있어서, 화합물은 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 조성물 내에 있는 방법.



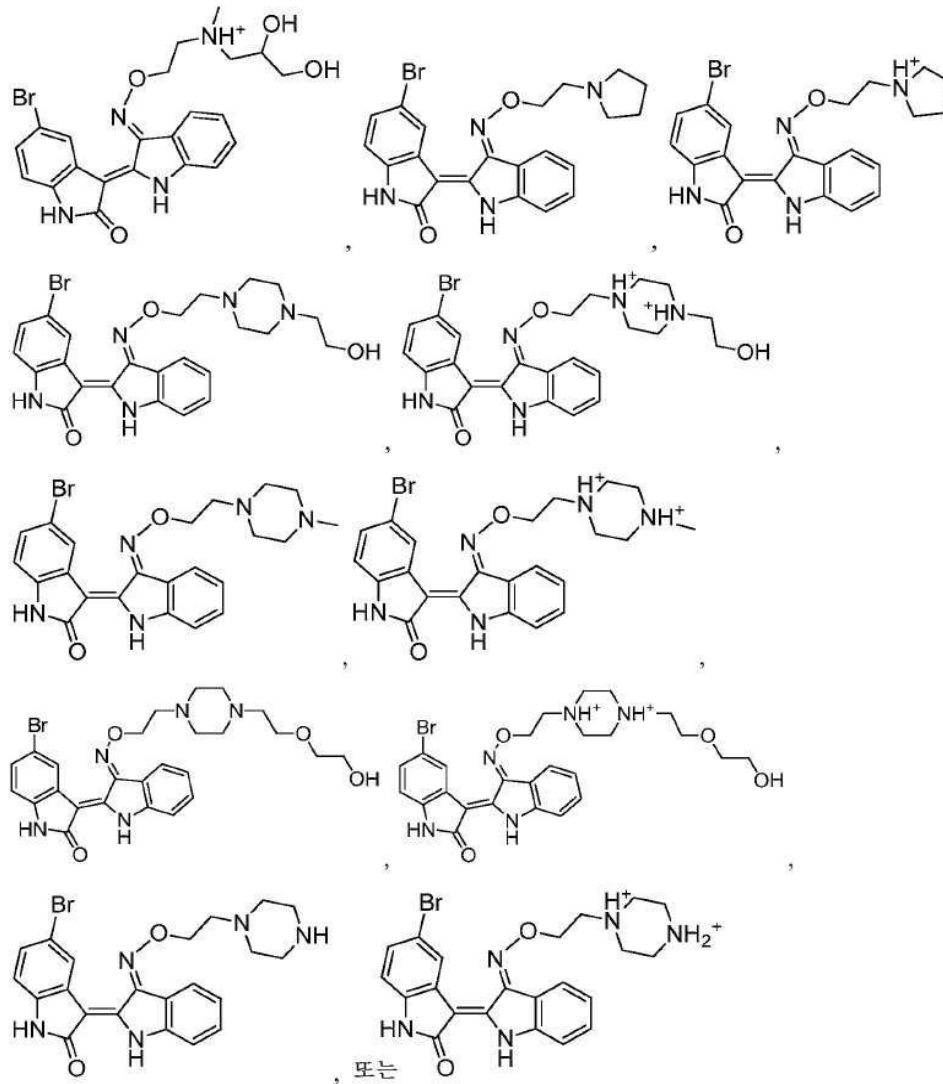
거나 미치환된 아릴 또는 치환되거나 미치환된 헤테로아릴인 화합물.

- [0227] 구체예 11 구체예 1 내지 10 중 어느 하나에 있어서,  $R^2$  및  $R^3$ 는 독립적으로 치환되거나 미치환된 알킬인 화합물.
- [0228] 구체예 12 구체예 1 내지 11 중 어느 하나에 있어서,  $R^2$  및  $R^3$ 는 독립적으로 치환되거나 미치환된  $C_1-C_8$  알킬인 화합물.
- [0229] 구체예 13 구체예 1 내지 12 중 어느 하나에 있어서,  $R^2$  및  $R^3$ 는 독립적으로 치환되거나 미치환된  $C_1-C_4$  알킬인 화합물.
- [0230] 구체예 14 구체예 1 내지 13 중 어느 하나에 있어서,  $R^2$  및  $R^3$ 는 독립적으로 -OH 치환되거나 미치환된  $C_1-C_4$  알킬인 화합물.
- [0231] 구체예 15 구체예 1 내지 14 중 어느 하나에 있어서,  $R^2$  및  $R^3$ 는 독립적으로 미치환된  $C_1-C_4$  알킬인 화합물.
- [0232] 구체예 16 구체예 1 내지 15 중 어느 하나에 있어서,  $R^2$  및  $R^3$ 는 서로 결합하여 치환되거나 미치환된 헤테로사이클로알킬 또는 치환되거나 미치환된 헤테로아릴을 형성하는 화합물.
- [0233] 구체예 17 구체예 1 내지 16에 있어서,  $R^2$  및  $R^3$ 는 서로 결합하여 치환되거나 미치환된 헤테로사이클로알킬을 형성하는 화합물.
- [0234] 구체예 18 구체예 1 내지 17에 있어서,  $R^2$  및  $R^3$ 는 서로 결합하여 치환되거나 미치환된  $C_5-C_7$  헤테로사이클로알킬을 형성하는 화합물.
- [0235] 구체예 19 구체예 1 내지 16 중 어느 하나에 있어서,  $R^2$  및  $R^3$ 는 서로 결합하여 치환된  $C_5-C_7$  헤테로사이클로알킬을 형성하는 화합물.
- [0236] 구체예 20 구체예 1 내지 16 중 어느 하나에 있어서,  $R^2$  및  $R^3$ 는 서로 결합하여  $R^{23}$ -치환된  $C_5-C_7$  헤테로사이클로알킬을 형성하고, 여기서  $R^{23}$ 은 독립적으로 치환되거나 미치환된 알킬 또는 치환되거나 미치환된 헤테로알킬인 화합물.
- [0237] 구체예 21 구체예 20에 있어서,  $R^{23}$ 은 독립적으로 치환되거나 미치환된  $C_1-C_8$  알킬 또는 치환되거나 미치환된 2 내지 8원 헤테로알킬인 화합물.
- [0238] 구체예 22 구체예 1 내지 16에 있어서,  $R^2$  및  $R^3$ 는 서로 결합하여 치환되거나 미치환된 피롤리디닐을 형성하는 화합물.
- [0239] 구체예 23 구체예 1 내지 16에 있어서,  $R^2$  및  $R^3$ 는 서로 결합하여 치환되거나 미치환된 피페라지닐을 형성하는 화합물.
- [0240] 구체예 24 양자화된 질소 양이온을 포함하는 구체예 1 내지 23의 화합물.
- [0241] 구체예 25 복수의 양자화된 질소 양이온을 포함하는 구체예 1 내지 24의 화합물.

[0242] 구체예 26 하기 식을 가지는 구체예 1의 화합물:



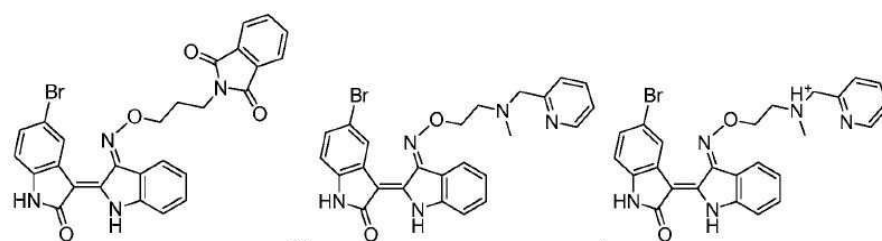
[0243]



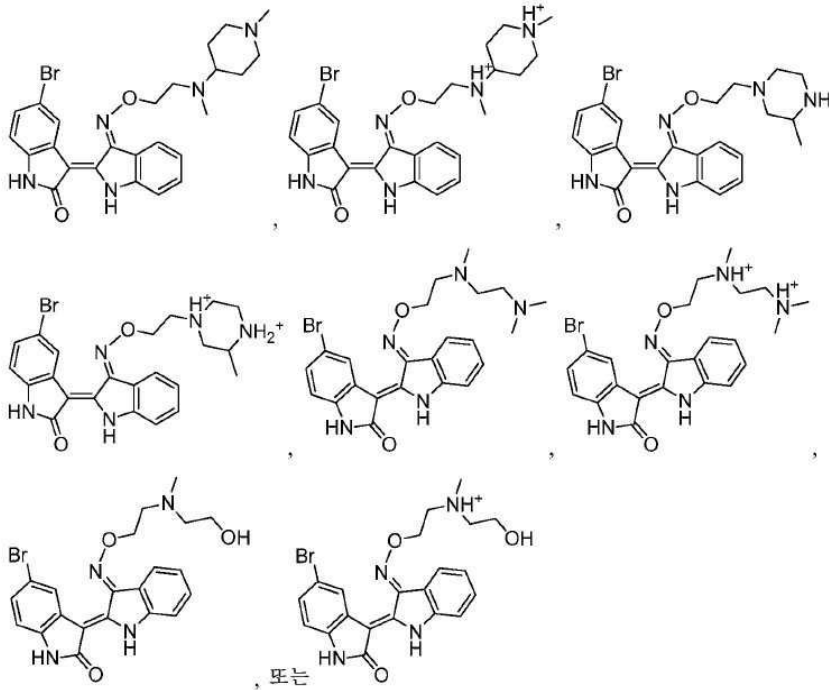
[0244]

[0245] , 그리고 약제학적으로 허용되는 이들의 염.

[0246] 구체예 27 하기 식을 가지는 구체예 1의 화합물:



[0247]



[0248]

[0249]

[0250]

[0251]

[0252]

[0253]

[0254]

[0255]

[0256]

[0257]

[0258]

[0259]

[0260]

[0261]

[0262]

그리고 이들의 약제학적 염.

구체에 28 약제학적으로 허용되는 부형제 및 구체에 1 내지 27의 화합물을 포함하는 약학 조성물.

구체에 29 암의 치료를 필요로 하는 개체에서 암을 치료하기 위해 사용되는 구체에 1 내지 28의 화합물.

구체에 30 구체에 29에 있어서, 화합물은 개체에 유효량으로 투여되는 화합물.

구체에 31 구체에 29 내지 30에 있어서, 화합물은 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 조성물 내에 있는 화합물.

구체에 32 구체에 29 내지 31에 있어서, 암은 폐암, 유방암, 난소암, 백혈병, 림프종, 흑색종, 췌장 암, 육종, 방광암, 뼈암, 뇌암, 자궁경부 암, 결장암, 식도암, 위암, 간암, 두경부암, 신장암, 골수종, 갑상선암, 또는 전립선암인 화합물.

구체에 33 구체에 29 내지 32에 있어서, 화합물은 유효량의 항암제와 병용-투여되는 화합물.

구체에 34 키나아제, JAK, JAK2, TYK2, Src, c-Src, ABL1, ABL1 T315I, Aurora 키나아제, Aurora A, GSK-3b, CDK, STAT, 또는 STAT3를 조절하는 방법이되, 상기 방법은 상기 단백질을 구체에 1 내지 28의 화합물과 접촉시키는 단계를 포함하는 방법.

구체에 35 구체에 34에 있어서, 화합물은 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 조성물 내에 있는 방법.

구체에 36 Janus 키나아제를 조절하는 방법이되, 상기 방법은 Janus 키나아제를 구체에 1 내지 28의 화합물과 접촉시키는 단계를 포함하는 방법.

구체에 37 구체에 36에 있어서, 화합물은 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 조성물 내에 있는 방법.

#### IV. 실시예

본 명세서에 기술된 예시 및 구체에는 오로지 설명의 목적을 위함이며 이에 비추어 다양한 변형 또는 변화가 당해 분야의 숙련가에게 제안될 수 있고 본 명세서의 사상 및 이해 범위 및 첨부된 청구범위의 범위 내에 포함됨이 이해된다. 본 명세서에 언급된 모든 간행물, 특허, 및 특허 출원은 모든 목적에 있어서 그 전체가 참고로서 본 명세서에 포함된다.

실시예 1

표 1

[0263]

| 표 1. 충실성 및 혈액 종양 세포를 이용한 5BIOD의 IC <sub>50</sub> 수치의 측정. 도 2에 대해 기술된 바와 같이 세포 생존능에 대해 MTS 어세이를 수행하였다. 각각의 실험을 사중복으로 수행하였다. 암 세포에 대한 5-브로모 인디루빈의 IC <sub>50</sub> 수치 (μM) |        |               |          |           |           |          |                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|---------------|----------|-----------|-----------|----------|---------------------------|
| 화합물 ID                                                                                                                                                                   | A549 폐 | MDA-MB-231 유방 | SKOV3 난소 | A2058 흑색종 | DU145 전립선 | PaCa2 췌장 | T3151 A1b 돌연변이 KCL-22 CML |
| 1276                                                                                                                                                                     | 0.47   | 0.30          | 0.41     | 0.36      | 0.42      | 1.2      | 0.30                      |
| 1277                                                                                                                                                                     | *ND    | ND            | ND       | 1.9       | 0.77      | ND       | ND                        |
| 1278                                                                                                                                                                     | 0.60   | 0.71          | 0.75     | 1.7       | 0.78      | 2.5      | 0.5                       |
| 1279                                                                                                                                                                     | ND     | ND            | ND       | 2.2       | 2.0       | ND       | ND                        |
| 1280                                                                                                                                                                     | 0.84   | 0.66          | 1.34     | 1.6       | 0.66      | 0.96     | 0.86                      |
| 1281                                                                                                                                                                     | 0.40   | 0.37          | 0.75     | 1.8       | 0.66      | 0.44     | 0.58                      |
| 1282                                                                                                                                                                     | 0.50   | 0.78          | 0.77     | ND        | 0.91      | 1        | ND                        |
| 1283                                                                                                                                                                     | ND     | ND            | ND       | ND        | 2.1       | ND       | ND                        |
| 1284                                                                                                                                                                     | 0.44   | 1.0           | 1.36     | ND        | ND        | ND       | ND                        |
| 1285                                                                                                                                                                     | ND     | ND            | ND       | ND        | ND        | ND       | ND                        |
| 1286                                                                                                                                                                     | 0.93   | 1.36          | 1.84     | ND        | ND        | ND       | ND                        |
| 1287                                                                                                                                                                     | ND     | ND            | ND       | ND        | ND        | ND       | ND                        |
| 1226                                                                                                                                                                     | ND     | ND            | ND       | ND        | 3.0       | ND       | ND                        |
| 1289                                                                                                                                                                     | 0.38   | 0.40          | 0.46     | 1.1       | 0.69      | 0.46     | 0.6                       |
| 1501                                                                                                                                                                     | ND     | ND            | ND       | 0.88      | 0.32      | ND       | ND                        |
| 1502                                                                                                                                                                     | ND     | ND            | ND       | 1.7       | 1.5       | ND       | ND                        |

[0264]

\*ND: 측정되지 않음

[0265]

실시예 2

[0266]

표 2. 5BIOD는 시험관 내에서 Src 및 Janus 키나아제 (JAK)의 활성을 저해한다.

표 2

[0267]

| 재조합 단백질을 이용한 시험관 내 키나아제 활성화에 대한 IC <sub>50</sub> 수치 (nM) |      |         |      |      |       |      |      |
|----------------------------------------------------------|------|---------|------|------|-------|------|------|
| 키나아제                                                     | 1276 | 1277    | 1278 | 1279 | 1281  | 1226 | 1289 |
| ABL1                                                     | 1020 | 4770    | 392  | 1440 | 2500  | 432  | 71.4 |
| ABL1 (T315I)                                             | 6580 | > 10000 | 1550 | 5550 | 7080  | 1480 | 214  |
| AuroraA                                                  | 954  | 3310    | 122  | 301  | 2050  | 366  | 143  |
| c-Src                                                    | 34.3 | 95.4    | 12.1 | 69.6 | 19.7  | 18.2 | 3.7  |
| JAK2                                                     | 526  | 1250    | 104  | 410  | 264.0 | 274  | 47.6 |
| TYK2                                                     | 31.6 | 146     | 27   | 62.7 | 21.0  | 138  | 20.1 |

[0268]

키나아제 어세이를 재조합 단백질을 이용하여 수행하였다. 간략하게, 단백질, 갓 제조한 기질 및 <sup>33</sup>P-ATP (특이적 활성 0.01 μCi/μl 최종)를 대조로서의 DMSO 또는 5BIOD의 존재에서 반응 완충액 (20 mM HEPES pH 7.5, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM EGTA, 0.02% Brij35, 0.02 mg/ml BSA, 0.1 mM Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>, 2 mM DTT) 내에 혼합하였다. 혼합물을 실온에서 120분간 반응시켰다. 샘플을 P81 이온 교환 페이퍼 위로 옮기고 필터를 0.75% 인산으로 충분히 세척하였다. 방사능을 관찰하였다.

[0269]

실시예 3

[0270]

5-브로모-인디루빈의 제조를 위한 일반 절차

[0271]

시판되는 5-브로모-이사틴 (1 당량) 및 3-아세트옥시인돌 (0.8 당량)을 탄산나트륨의 존재에서 메탄올에 용해하였다. 혼합물을 약 3.5h동안 교반하였다. 메탄올수(1/1)의 부가 후에 침전물을 여과하고, 물로 세척하고 건조하여 5-브로모인디루빈을 ~80% 수율로 얻었다.

[0272]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz,  $\delta$  ppm, Hz로 된  $J$ ): 11.12 (2H, s, N-H, N'-H), 8.94 (1H, s, H-4), 7.66 (1H, d,  $J$  = 7.5 Hz, H-4'), 7.60 (1H, t,  $J$  = 7.5 Hz, H-6'), 7.45 (2H, m, H-6, 7'), 7.05 (1H, t,  $J$  = 7.5 Hz, H-5'), 6.86 (1H, d,  $J$  = 8.3 Hz, H-7). **MS** ( $m/z$ , ESI+):  $m/z$ : 341, 343 (M+H)+.

[0273] **5-브로모-3'-옥심-인디루빈의 제조를 위한 일반 절차**

[0274] 5-브로모인디루빈 (1당량)을 이후 과량의 하이드록실아민 염화수소산염 (10당량)의 존재에서 피리딘에 용해하고 1h30 동안 환류시켰다. 냉각 후 물을 부가하고, 여과하고 물로 세척하여 5-브로모-3'-옥심-인디루빈 (5-BIO)을 정량적 수율로 얻었다.

[0275]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz,  $\delta$  ppm, Hz로 된  $J$ ): 13.71 (1H, brs, NOH), 11.85 (1H, s, N'-H), 10.84 (1H, s, N-H), 8.76 (1H, brs, H-4), 8.24 (1H, d,  $J$  = 7.7 Hz, H-4'), 7.42 (2H, m, H-6', 7'), 7.26 (1H, m, H-6), 7.06 (1H, t,  $J$  = 7.7 Hz, H-5'), 6.84 (1H, d,  $J$  = 8.2 Hz, H-7). **MS** ( $m/z$ , ESI+): 356, 358 (M+H)+.

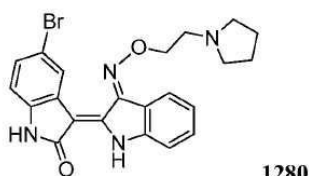
[0276] **5-브로모인디루빈-3'-(*O*-브로모에틸)옥심의 제조를 위한 일반 절차**

[0277] DMF 내 5-BIO (1 당량)의 용액에 트리에틸아민 및 디브로모에탄 (2당량)을 부가하였다. 반응물을 실온에서 24h 동안 교반하였다. 이후 물을 부가하고 침전물을 여과하고 물로 세척하여 5-브로모인디루빈-3'-(*O*-브로모에틸)-옥심을 얻었다.

[0278]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz,  $\delta$  ppm, Hz로 된  $J$ ): 11.72 (1H, s, N'-H), 10.94 (1H, s, N-H), 8.80 (1H, d,  $J$  = 1.9 Hz, H-4), 8.21 (1H, d,  $J$  = 7.5 Hz, H-4'), 7.47 (2H, m, H-6', 7'), 7.32 (1H, dd,  $J$  = 8.0, 1.9 Hz, H-6), 7.08 (1H, m, H-5'), 6.87 (1H, d,  $J$  = 8.0 Hz, H-7), 4.89 (2H, t,  $J$  = 5.6 Hz, H-1''), 4.03 (2H, t,  $J$  = 5.6 Hz, H-2''). **MS** ( $m/z$ , ESI+): 463, 465, 467 (M+H)+.

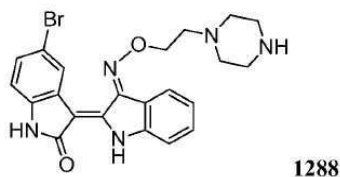
[0279] **5-브로모인디루빈-3'-(*O*-에틸아민)옥심의 제조를 위한 일반 절차**

[0280] 5-브로모인디루빈-3'-(*O*-브로모에틸)옥심을 무수 DMF에 용해하였다. 과량의 적절한 아민 (디에틸아민, 피페라진, *N*-메틸피페라진, 3-메틸아민-1,2-프로판디올, 1-(2-하이드록시에틸)피페라진 및 1-[2-(2-하이드록시)-에틸]피페라진)을 부가하고 혼합물을 CEM 단일-방식 마이크로웨이브 (100W)에서 90°C로 약 40분간 가열하였다. 물을 부가하고, 침전물을 여과하고 물 및 사이클로헥산을 부가하여 상응하는 유도체를 80-90% 수율로 얻었다.



[0281]

[0282]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz,  $\delta$  ppm, Hz로 된  $J$ ): 11.75 (1H, s, N'-H), 10.92 (1H, s, N-H), 8.86 (1H, d,  $J$  = 2.0 Hz, H-4), 8.16 (1H, d,  $J$  = 7.6 Hz, H-4'), 7.46 (2H, m, H-6', 7'), 7.30 (1H, d,  $J$  = 8.2 Hz, H-6), 7.07 (1H, m, H-5'), 6.86 (1H, d,  $J$  = 8.2 Hz, H-7), 4.70 (2H, t,  $J$  = 5.8 Hz, H-1''), 3.04 (2H, t,  $J$  = 5.8 Hz, H-2''), 2.60 (4H, m, H-2''', 5'''), 1.68 (4H, m, H-3''', 4'''). **MS** ( $m/z$ , ESI+): 453, 455 (M+H)+.



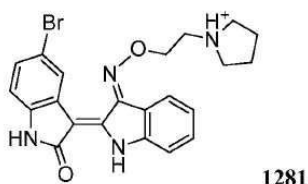
[0283]

[0284]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz,  $\delta$  ppm, Hz로 된  $J$ ): 11.73 (1H, s, N'-H), 10.90 (1H, s, N-H), 8.88 (1H, d,  $J$  = 2.0 Hz, H-4), 8.14 (1H, d,  $J$  = 7.6 Hz, H-4'), 7.45 (2H, m, H-6', 7'), 7.30 (1H, d,  $J$  = 8.2 Hz, H-6), 7.07 (1H, m, H-5'), 6.86 (1H, d,  $J$  = 8.2 Hz, H-7), 4.70 (2H, t,  $J$  = 5.8 Hz, H-1''), 2.85 (2H, t,  $J$  = 5.8 Hz, H-2''), 2.69 (4H, m, H-2''', 5'''), 2.49 (4H, m, H-3''', 4'''). **MS** ( $m/z$ , ESI+): 453, 455

(M+H)<sup>+</sup>.

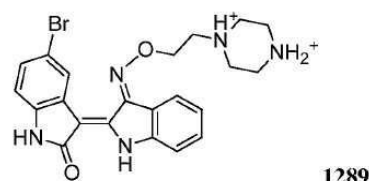
[0285] 5-브로모인디루빈-3'-(*O*-에틸아민)옥심 염의 제조를 위한 일반 절차

[0286] 각각의 아미노 유도체를 이후 무수 THF에 용해시키고 더 이상의 침전이 관찰되지 않을 때까지 2 M HCl-Et<sub>2</sub>O 용액을 점적하여 부가하여 상응하는 클로라이드 염을 얻었다.



[0287]

[0288] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz, δ ppm, Hz로 된 *J*): 11.75 (1H, s, N'-H), 10.97 (1H, s, N-H), 9.92 (1H, brs, H-1'''), 8.79 (1H, d, *J* = 2.0 Hz, H-4), 8.24 (1H, dd, *J* = 7.8, 0.8 Hz, H-4'), 7.49 (2H, m, H-6', 7'), 7.33 (1H, dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, H-6), 7.09 (1H, m, H-5'), 6.88 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, H-7), 4.91 (2H, m, H-1''), 3.86 (2H, m, H-2''), 3.67 (2H, m, H-2'''a, 5'''a), 3.16 (2H, m, 2'''b, 5'''b), 2.03 (2H, m, H-3'''a, 4'''a), 1.86 (2H, m, H-3'''b, 4'''b).



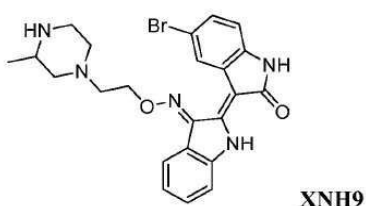
[0289]

[0290] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz, δ ppm, Hz로 된 *J*): 11.82 (1H, s, N'-H), 11.05 (1H, s, N-H), 9.32 (2H, br, H-1''', 4'''), 8.79 (1H, d, *J* = 2.0 Hz, H-4), 8.25 (1H, d, *J* = 7.5 Hz, H-4'), 7.48 (2H, m, H-6', 7'), 7.35 (1H, dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, H-6), 7.06 (1H, ddd, *J* = 7.5, 4.1, 1.4 Hz, H-5'), 6.89 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, H-7), 4.98 (2H, m, H-1''), 3.70 (2H, m, H-2''), 3.50 (8H, 중첩됨, H-2''', 3''', 5''', 6''').



[0291]

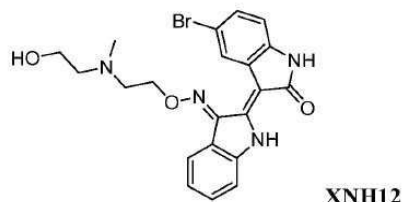
[0292] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.72 (b, 1H), 10.88 (b, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.58-7.36 (m, 4H), 7.27 (d, *J* = 2.0, 8.2 Hz, 1H), 7.20-7.10 (m, 1H), 7.10-7.01 (m, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.72 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.80-3.70 (m, 2H), 3.10-2.96 (m, 2H), 2.35 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.9, 151.8, 149.1, 145.8, 145.4, 138.0, 136.7, 133.5, 128.8, 128.6, 125.7, 124.9, 123.0, 122.5, 122.3, 116.6, 112.9, 112.6, 111.0, 99.3, 75.1, 63.8, 55.9, 42.9; HRMS C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>BrN<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 계산값 504.1030, 확인값 504.1039.



[0293]

[0294] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.72 (b, 1H), 10.89 (b, 1H), 8.83 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 7.4 Hz,

1H), 7.48-7.40 (m, 2H), 7.28 (dd,  $J = 2.0, 8.2$  Hz, 1H), 7.09-7.00 (m, 1H), 6.84 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 4.69 (t,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 3.40-3.30 (m, 4H), 2.87 (t,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 2.85-2.70 (m, 3H), 2.70-2.60 (m, 2H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.72 (t,  $J = 10.2$  Hz, 1H), 0.87 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.9, 151.8, 145.8, 145.4, 138.0, 133.4, 128.7, 128.7, 125.7, 124.9, 122.3, 116.6, 112.9, 112.6, 111.0, 99.2, 74.9, 61.6, 57.3, 53.9, 50.6, 45.7, 19.9; HRMS  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{BrN}_5\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  계산값 482.1186, 확인값 482.1183.



[0295]

[0296]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.73 (b, 1H), 10.89 (b, 1H), 8.83 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.15 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.48-7.40 (m, 2H), 7.28 (dd,  $J = 2.0, 8.2$  Hz, 1H), 7.09-7.01 (m, 1H), 6.84 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 4.67 (t,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 4.34 (t,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 3.46 (dd,  $J = 6.2, 11.8$  Hz, 1H), 2.99 (t,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 2.54 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 2.3 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.9, 151.8, 145.8, 145.4, 138.0, 133.4, 128.8, 128.6, 125.7, 124.9, 122.4, 116.6, 112.9, 112.5, 111.0, 99.2, 75.4, 60.2, 59.5, 56.5, 43.3; HRMS  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{BrN}_4\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  계산값 457.0870, 확인값 457.0863.

[0297]

실시예 4

[0298]

1276 및 1289에 대한 *시험관 내* 키나아제 프로파일링. 도 5를 참조하라. 키나아제 어세이를 제조한 단백질을 이용하여 수행하였다. 간략하게, 단백질, 갓 제조한 기질 및  $^{33}\text{P}$ -ATP (특이적 활성 0.01  $\mu\text{Ci}/\mu\text{l}$  최종)를 대조로서 DMSO, 1276 또는 1289의 존재에서 반응 완충액 (20 mM HEPES pH 7.5, 10 mM  $\text{MgCl}_2$ , 1 mM EGTA, 0.02% Brij35, 0.02 mg/ml BSA, 0.1 mM  $\text{Na}_3\text{VO}_4$ , 2 mM DTT) 내에 혼합하였다. 혼합물을 실온에서 120분간 반응시켰다. 샘플을 P81 이온 교환 페이퍼 위로 옮기고 필터를 0.75% 인산으로 충분히 세척하였다. 방사능을 관찰하였다. GraphPad Prism 소프트웨어를 이용하여  $\text{IC}_{50}$  수치를 측정하였다.

[0299]

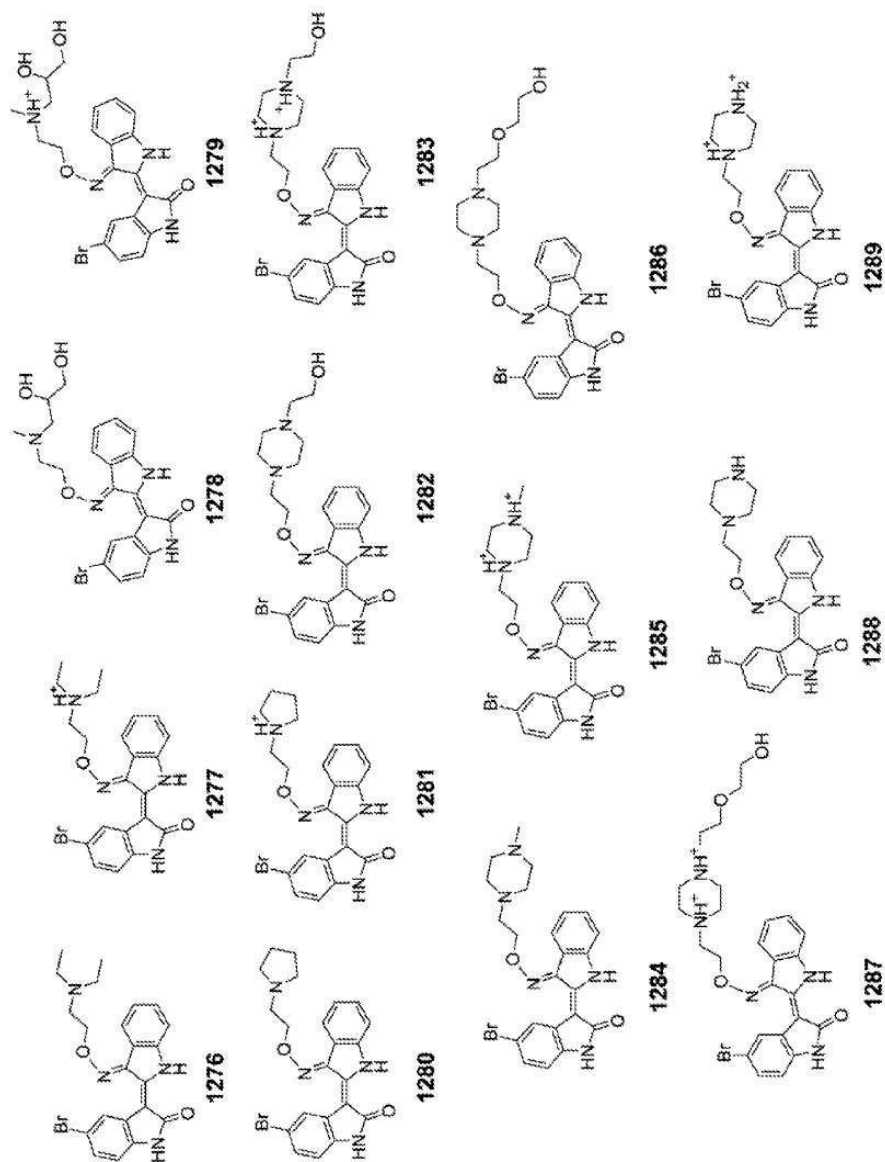
세포 생존능에 대해 MTS 어세이를 수행하였다. 도 7을 참조하라. 인간 A2058 흑색종 (A) 및 DU145 전립선암 (B) 암 세포 (5000/웰)을 96-웰 플레이트에 접종하고, 밤새 37°C에서 5% (v/v)  $\text{CO}_2$ 에서 배양하고 0.25  $\mu\text{M}$  또는 1  $\mu\text{M}$  농도의 XNH에 48 h동안 노출시켰다. DMSO를 비히클 대조로서 사용하였다. 세포 생존능을 포르마잔 염료에 대한 테트라졸륨 전환에 의해 측정하고 자동 ELISA 플레이트 판독기를 이용하여 490 nm에서의 흡광도를 측정하였고 각각의 실험을 사중복으로 수행하였다.

[0300]

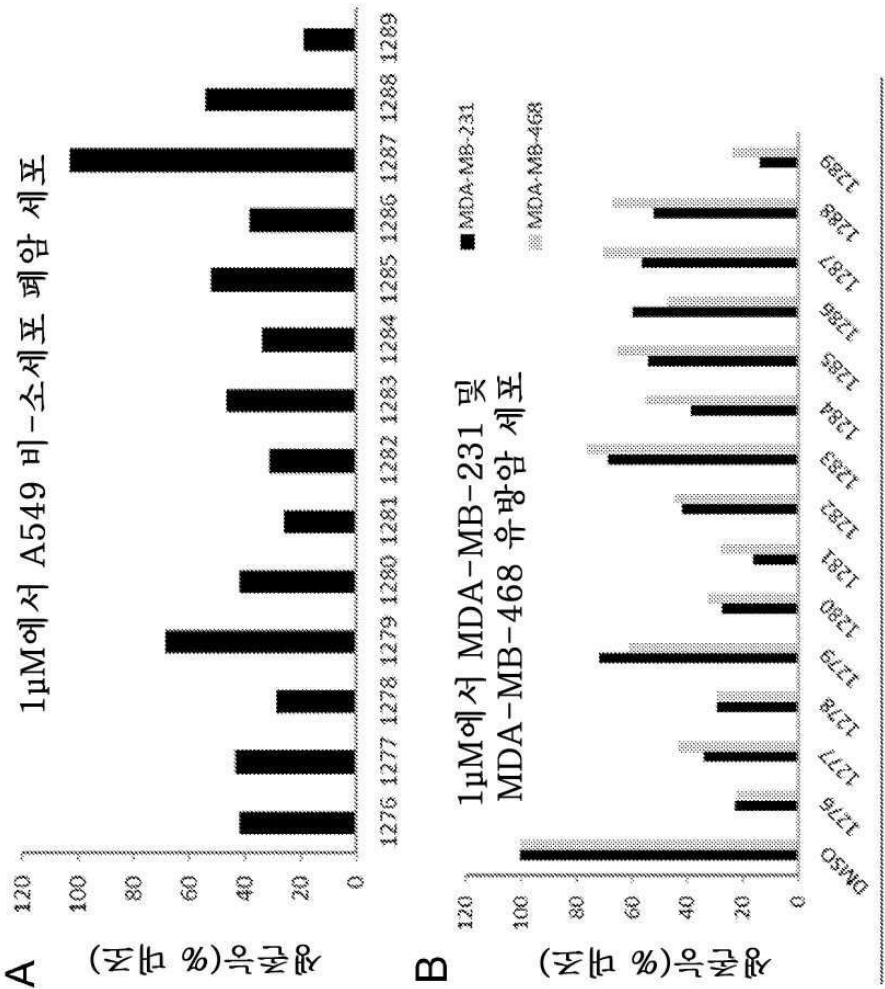
인간 A549 비-소세포 폐암 세포 ( $5 \times 10^6$ )를 무-혈청 RPMI1640 배지에 재현탁시키고 5-6 주령 NOD/SCID/ IL-2rg(ko)(NSG) 암컷 마우스의 옆구리에 피하로 주입하였다. 도 8을 참조하라. 대략 70  $\text{mm}^3$ 의 뚜렷한 종양 크기에 도달하면, 마우스를 두 그룹으로 나누었다 (비히클군 = 10마리, 처리군 = 10마리). 이후, 1281 (좌측 패널) 또는 1289 (우측 패널)을 비히클 (10% DMSO + 30% Solutol + 60% 식염수)과 함께 25 mg/kg로, 하루 두 번씩 31일간 경구 투여 주사로 투여하였다. 종양 부피를 식  $1/2a \times b^2$ 에 의해 산출하고, 여기서 a는 긴쪽 직경이고, b는 짧은쪽 직경이다. 종양 부피는 종양 중량과 연관성이 있었다. 군간 차이에 대한 통계적인 유의성을 양방-분포와 함께 스튜던트 t-시험을 이용하여 분석하였다. 0.05보다 더 적은 P 수치는 통계적으로 유의하다고 간주하였다.

도면

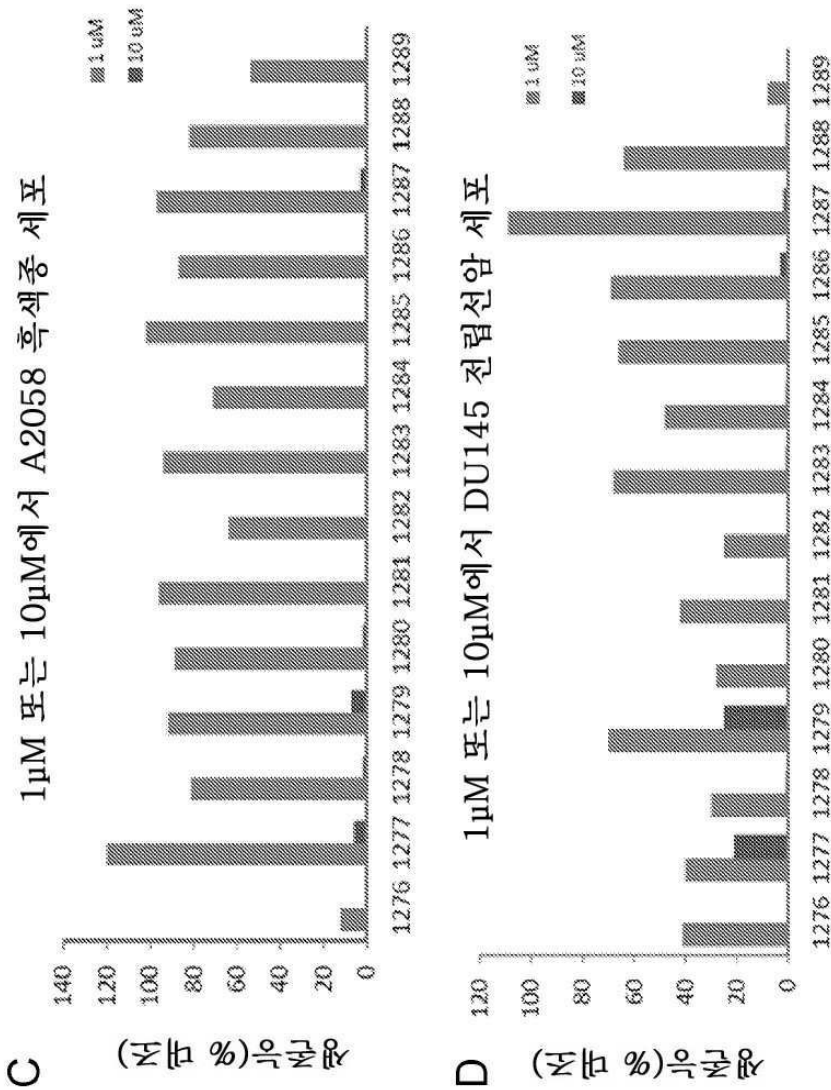
도면1



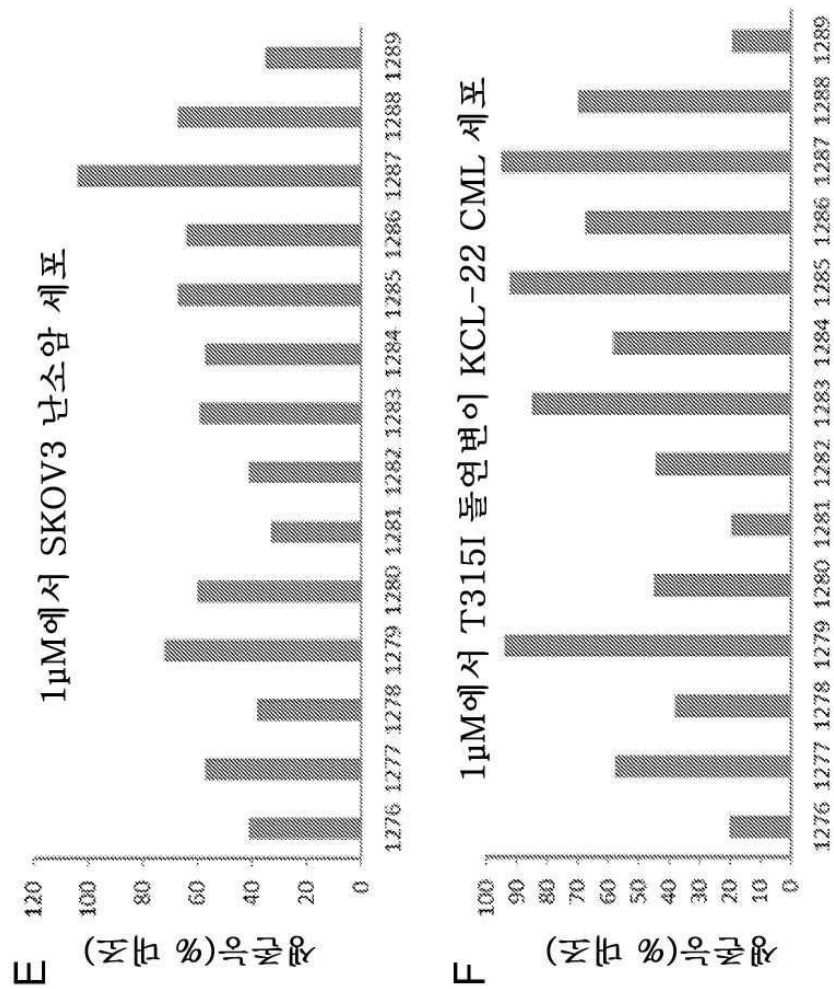
도면2a



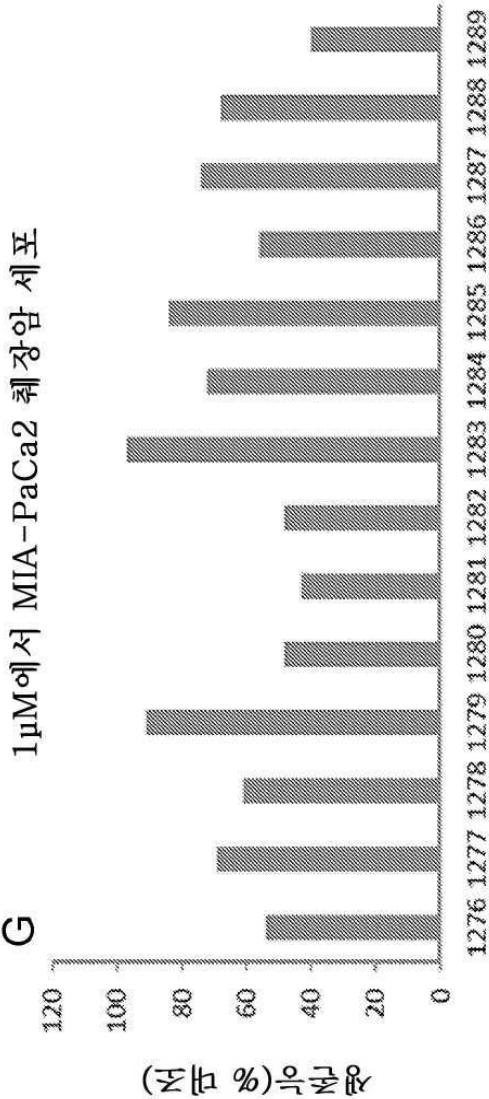
도면2b



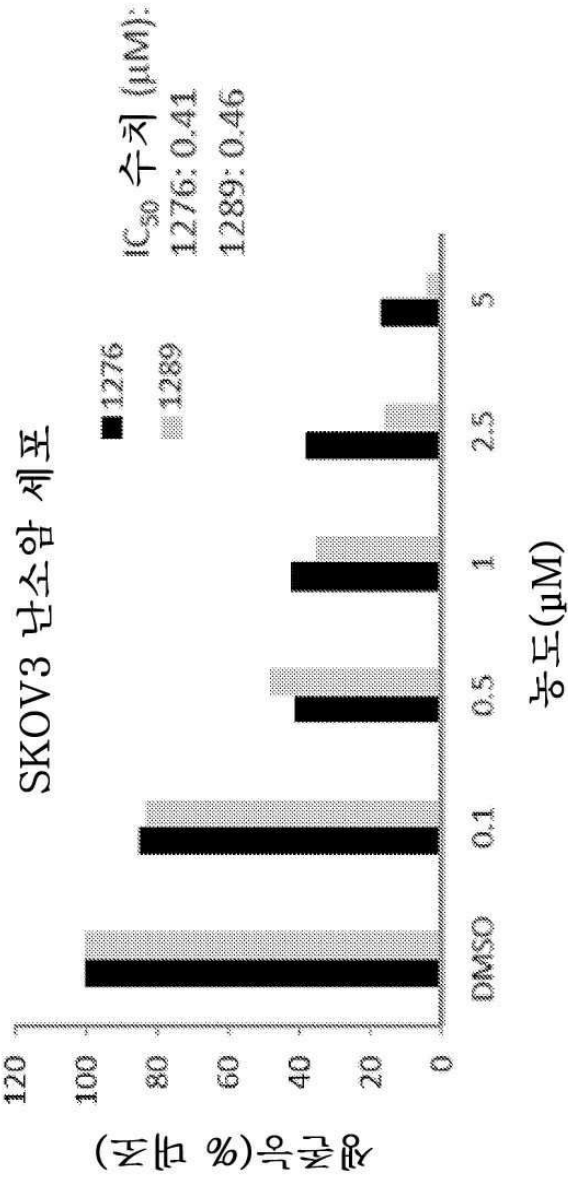
도면2c



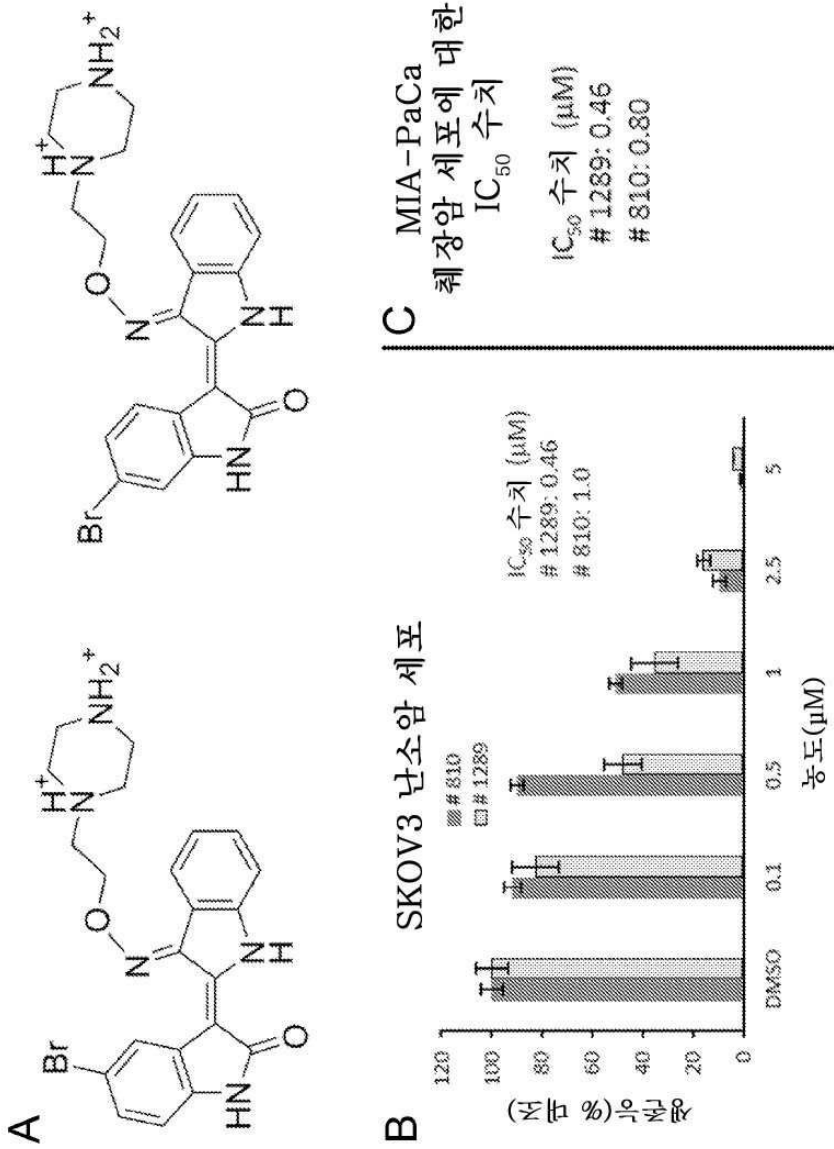
도면2d



도면3



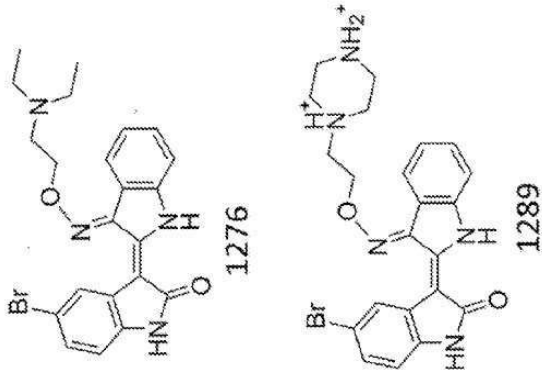
도면4



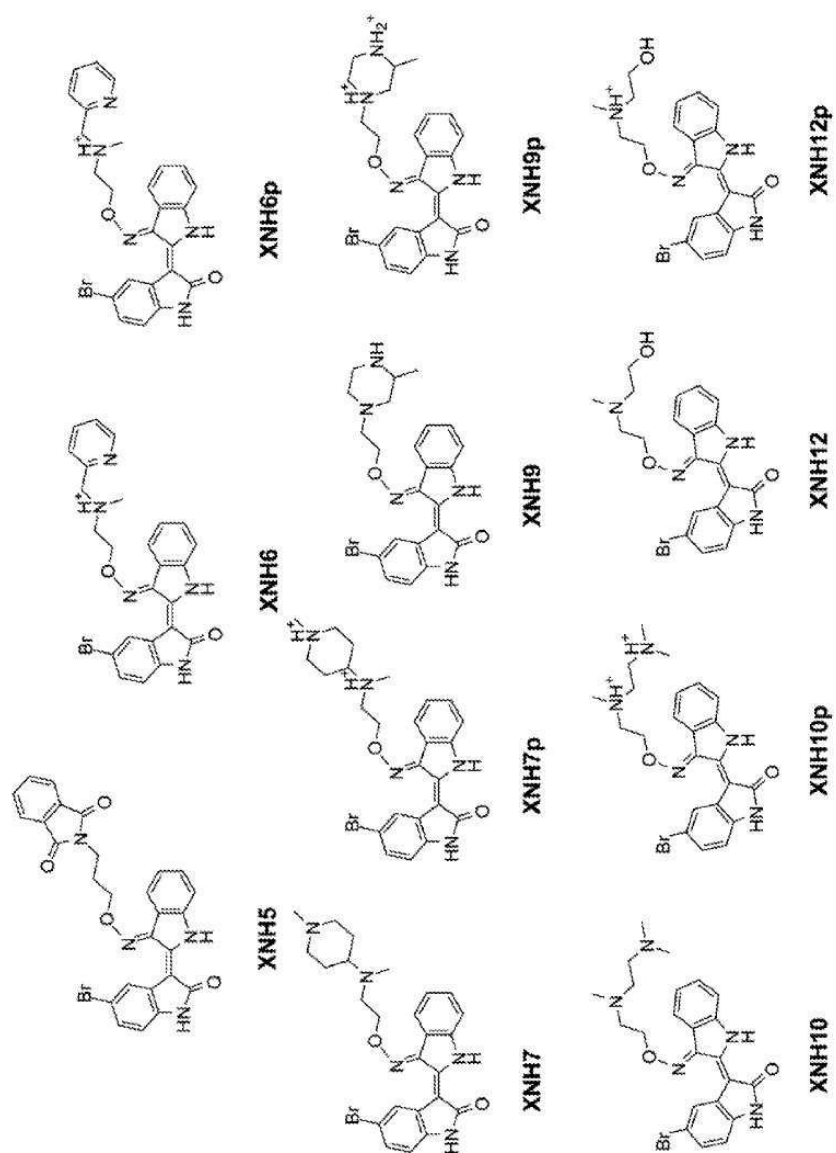
도면5

#1276 및 #1289에 대한 시험관 내 키나아제 프로파일링

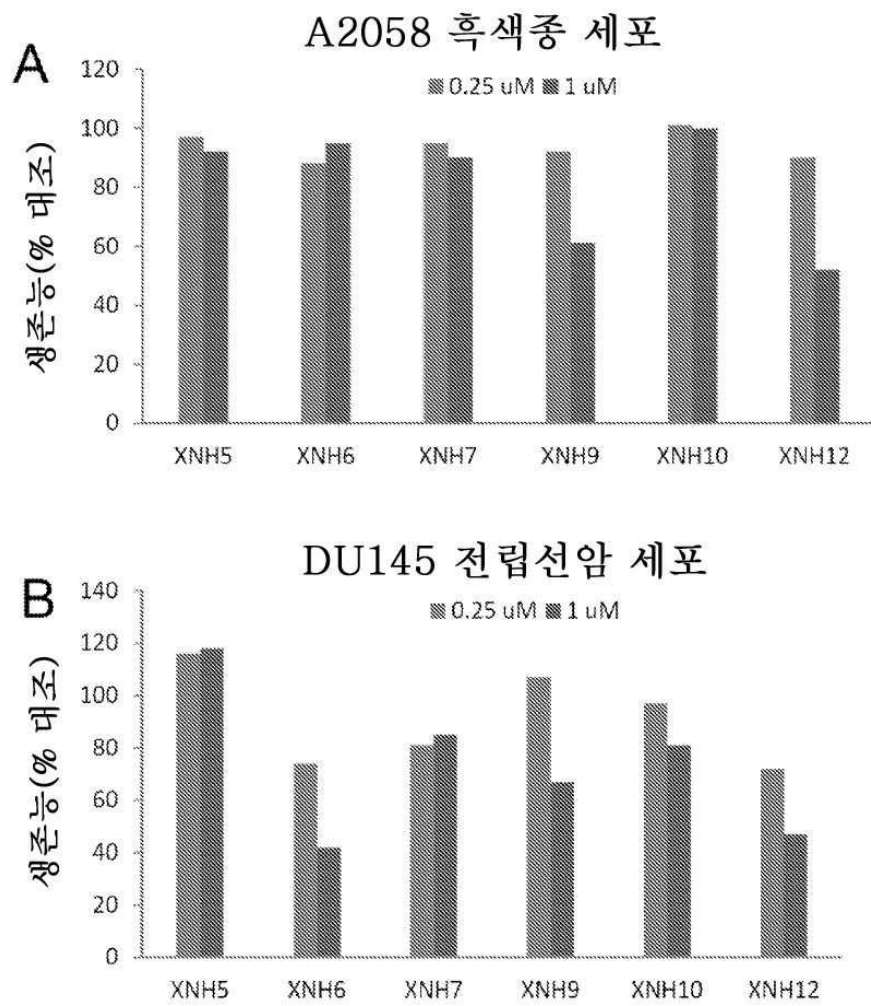
| 키나아제         | 화합물 IC <sub>50</sub> (nM) |         |
|--------------|---------------------------|---------|
|              | 1276                      | 1289    |
| AKT1         | 3430.00                   | 204     |
| BRAF         | > 10000                   | > 10000 |
| c-Kit        | 91.60                     | 47.70   |
| c-MET        | > 10000                   | 8960.00 |
| CDK2/사이클린A   | 0.50                      | 0.59    |
| EGFR         | > 10000                   | 348.00  |
| GSK3b        | 3.79                      | 3.01    |
| IGF1R        | 163                       | 12.4    |
| KDR/VEGFR2   | 1530                      | 17.30   |
| mTOR/FRAP1   | > 10000                   | > 10000 |
| ABL1         | 1020                      | 71.4    |
| ABL1 (T315I) | 6580                      | 214     |
| Aurora A     | 954                       | 143     |
| c-Src        | 34.3                      | 3.7     |
| HCK          | 304                       | 3.36    |
| LYN          | 7.95                      | 0.83    |
| JAK1         | 56.5                      | 33.9    |
| JAK2         | 526                       | 47.6    |
| TYK2         | 31.6                      | 20.1    |



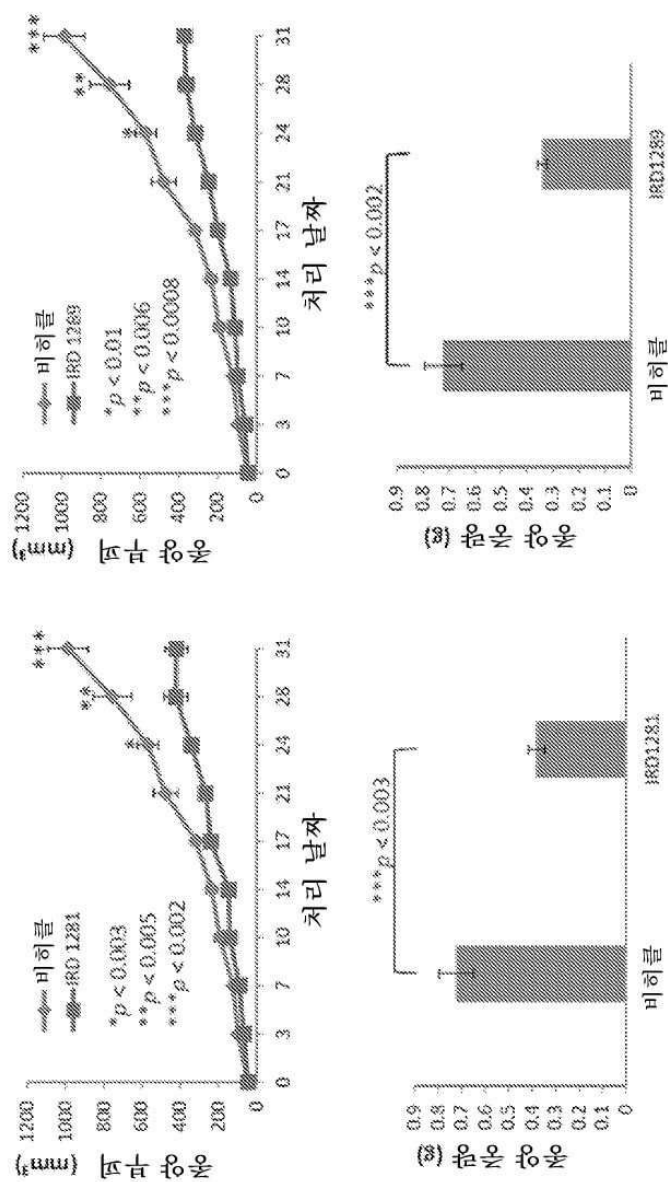
도면6



도면7



도면8



NSG 마우스, 암컷  
비히클군: 10마리  
처리군: 10마리  
25mg/kg, 2회/일로 경구 투여