(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년05월03일
(11) 등록번호 10-2663309
(24) 등록일자 2024년04월29일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/14 (2006.01) *A61K 31/55* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *C07D 405/14* (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 401/14 (2013.01)
A61K 31/55 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7022282(분할)
(22) 출원일자(국제) 2015년03월19일
심사청구일자 2022년06월29일
(85) 번역문제출일자 2022년06월29일
(65) 공개번호 10-2022-0100081
(43) 공개일자 2022년07월14일
(62) 원출원 특허 10-2016-7028920
원출원일자(국제) 2015년03월19일
심사청구일자 2020년03월18일
(86) 국제출원번호 PCT/US2015/021455
(87) 국제공개번호 WO 2015/143148
국제공개일자 2015년09월24일
(30) 우선권주장
61/968,225 2014년03월20일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
KR102416358 B1*
WO2013184757 A1
WO2013184766 A1
WO2014036016 A1
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

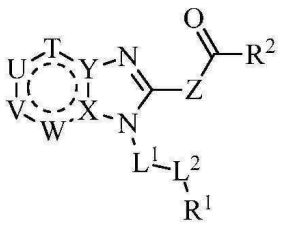
(73) 특허권자
카펠라 테라퓨틱스, 인크.
미국 캘리포니아주 92121 샌디에이고 메리필드 로우 3210
(72) 발명자
롱, 윈
미국 캘리포니아주 92127 샌디에이고 산타 토마사 애비뉴10763
(74) 대리인
특허법인 광장리앤고

전체 청구항 수 : 총 6 항 심사관 : 허순옥

(54) 발명의 명칭 **암 치료용의 ＥＲＢＢ 티로신 키나제 억제제로서의 벤즈이미다졸 유도체**

(57) 요 약

벤즈이미다졸 유도체, 예를 들어, 화학식 I의 벤즈이미다졸 유도체 및 이의 약제학적 조성물이 본원에 제공된다. 또한, 증식성 질환의 하나 이상의 증상을 치료, 예방 또는 개선시키기 위한 이의 사용방법도 본원에 제공된다.



(I)

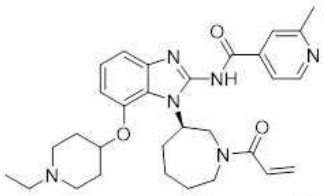
(52) CPC특허분류
A61P 35/00 (2018.01)
C07D 405/14 (2013.01)
C07D 409/14 (2013.01)

명 세 서

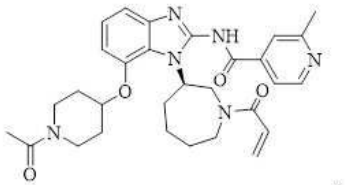
청구범위

청구항 1

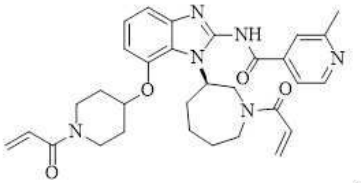
하기에서 선택되는 화합물, 또는 이의 단일 거울상이성질체, 라세미 혼합물, 부분입체이성질체 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 용매화물:



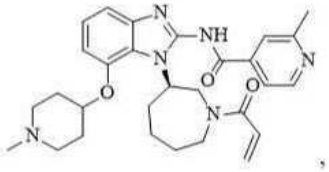
A1



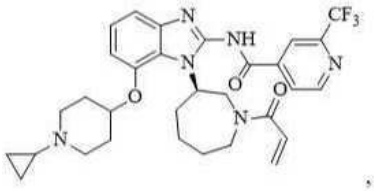
A2



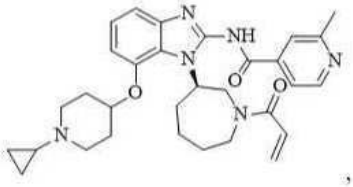
A3



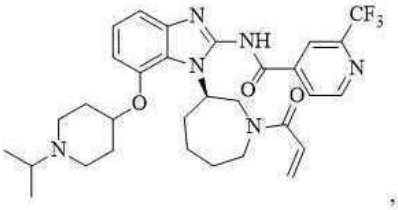
D2



D3



D4


,

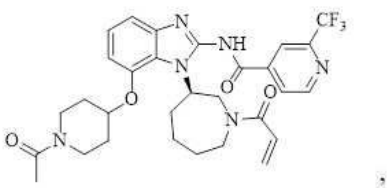
D5


,

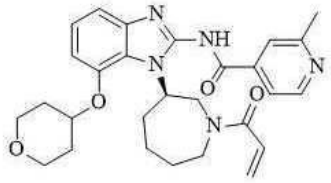
D6


,

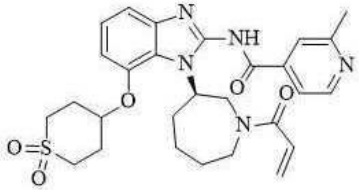
D7


,

D9


및

D10

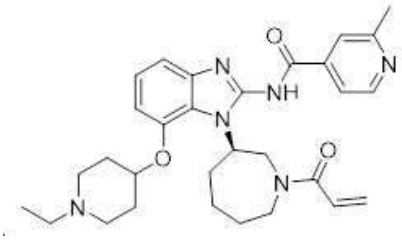


D11

.

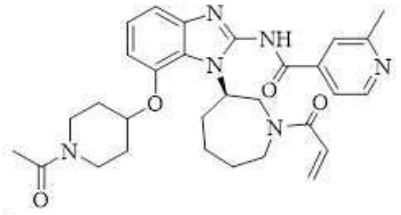
청구항 2

제1항에 있어서,


인, 화합물.

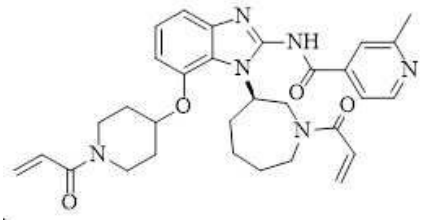
청구항 3

제1항에 있어서,


인, 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서,



인, 화합물.

청구항 5

삭제

청구항 6

표피암 또는 비소세포 폐암의 치료에 사용하기 위한 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 단일 거울상이성질체, 라세미 혼합물, 부분입체이성질체 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물; 및 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

표피암 또는 비소세포 폐암의 하나 이상의 증상을 치료, 예방 또는 개선시키는 의약의 제조에 사용되는 화합물 또는 이의 단일 거울상이성질체, 라세미 혼합물, 부분입체이성질체 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본원은 2014년 3월 20일에 출원된 미국 가출원 제61/968,225호를 우선권 주장하며, 이는 그 전문이 본원에 참조로 원용된다.

[0002] 벤즈이미다졸 유도체 및 그의 약제학적 조성물이 본원에 제공된다. 또한 증식성 질환의 하나 이상의 증상을 치료, 예방 또는 개선시키기 위한 이의 사용방법도 본원에 제공된다.

배 경 기 술

[0003] 사람 수용체 티로신 키나제 상과(superfamily)에서, ERBB 패밀리는 4개의 구성원, ERBB1(상피 성장 인자 수용체(epidermal growth factor receptor) 또는 EGFR), ERBB2(HER2), ERBB3(HER3) 및 ERBB4(HER4)를 포함한다. ERBB 수용체는 전체 유사 구조를 리간드-결합 엑토도메인(ectodomain), 단일 막관통(transmembrane) 도메인, 및 ERBB1, HER2 및 ERBB4에서는 활성이나 ERBB3에서는 결함이 있는 세포내 키나제 도메인과 공유한다. 리간드의 다양한 집합체가 ERBB1, ERBB3 및 ERBB4의 엑토도메인에 대해 확인되었으나, HER2에 대해서는 확인되지 않았다. 리간드 결합은 호모- 및 헤테로-이량체화를 생성시키기 위해 수용체에서의 구조적 변화를 유도한다. 리간드 결합없이, HER2의 세포외 도메인은 이미 다른 리간드 활성화된 ERBB 멤버와 비슷한 구조로 고정되어, 그것을 다른 리간드 결합된 ERBB에 대한 바람직한 이량체화 파트너로 만든다. 이량체화된 수용체는 고유 키나제 활성을 활성화하여 세포질 테일에서 티로신의 포스포릴화를 야기한다. ERBB 수용체는 키나제 효능, 포스포릴화 부위 및 기질 특이성이 다르다. 포스포릴화된 티로신은 다운스트림 효과기를 수집하고 항-세포사멸/생존 PI3K/AKT 및 미토겐(mitogenic) RAS/RAF/MEK/ERK 경로를 포함한 세포내 신호화 경로의 다수의 캐스케이드를 활성화시키기 위해 도킹 부위(docking site)로서 제공된다. 정상 세포에서, ERBB 수용체의 활성은 성장, 증식, 발달 및 분화, 생존 및 세포사멸, 세포 모양 및 접착, 이동 및 혈관형성과 같은 다양한 세포 과정을 조절하기 위한 엄격한 조건하에 있다(Yarden *et al.*, *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2001, *2*, 127-137; Hynes *et al.*, *Nat. Rev. Cancer* 2005, *5*, 341-354).

[0004] 세포에 대한 주요 증식 및 생존 엔진으로서, ERBB 수용체, 특히 ERBB1 및 HER2의 구성적 활성화는 종양 형성이고 배양된 세포 및 동물 모델에서 종양 형성에 대한 강한 동인(driver)일 수 있다. 추가로, 활성화된 수용체는 종양 혈관형성 및 전이를 촉진함으로써 암 발달을 가속시킨다. 지속적인 활성화는 수용체의 과발현, 과잉 리간드의 생산 또는 수용체의 엑토도메인 및 키나제 도메인에서의 활성화 돌연변이의 생성으로부터 초래된다(Yarden

et al., *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* **2001**, *2*, 127-137). 사람에 있어, ERBB 수용체의 유사한 조절 완화를 야기하는 ERBB 유전자 및 다른 유전자의 유전적 변이는 폐, 유방, 결장, 전립선, 뇌, 두부 및 경부, 식도, 난소, 자궁경부, 방광, 위 및 자궁내막의 암과 같이 다수의 암종에서 자주 확인된다. ERBB 수용체의 이상 활성화는 일반적으로 보다 높은 재발률 및 보다 짧은 생존 기간에 대한 부정적인 예상 지표이다(Nicholson *et al.*, *Eur. J. Cancer* **2001**, *37*, 9-15; Slamon *et al.*, *Science* **1997**, *235*, 177-182).

[0005] 사람 암과 ERBB 수용체의 활성화의 주목하지 않을 수 없는 관련성을 고려할 때, ERBB1 및 HER2는 암 치료를 위한 신호화 변환 경로를 길들이는 것을 목표로 하는, 약물 개발을 위한 키나제 표적이다. 종양에서 ERBB 수용체의 이상 활성을 역전시키기 위해, ERBB1 및 HER2의 세포외 도메인을 표적화하는 단클론 항체 및 세포내 키나제 도메인을 억제하는 소분자 화학물질이 개발되었다.

[0006] 단클론 항체 약물은 ERBB 수용체를 높은 특이성으로 공격하고, 리간드 결합 및 수용체 이량체화의 방지, 엔도시토시스(endocytosis)를 통한 세포 표면으로부터의 수용체의 제거, 세포외 도메인의 쉐딩(shedding)의 억제 및 면역 시스템의 활성화에 의해 ERBB 매개된 신호화를 약화시킨다(Hudis, *N. Engl. J. Med.* **2007**, *357*, 39-51). 2개의 항-ERBB1 항체인 세툭시맙 및 파니투무맙은 단일요법으로서 또는 화학요법과의 조합으로서 전이성 결장암의 치료에서 반응 속도 및 진행이 없는 생존율에서 개선을 보였다. 추가로, 세툭시맙은 또한 두부 및 경부의 국소 진행된, 절제불가능한 또는 전이성 편평세포 암종의 치료를 위해 승인되었다(Ciardiello *et al.*, *N. Engl. J. Med.* **2008**, *358*, 1160-1174). 항-HER2 항체 트라스투주맙은 막근접(juxtamembrane) 위치에서 HER2 수용체의 도메인 IV에 결합한다. 임상 실험에서, 트라스투주맙은 IHC 3+ HER2 과발현 또는 적어도 2.0의 FISH 유전 증폭비를 나타내는 종양을 갖는 초기 또는 전이 단계의 유방암 환자에 있어 증가된 전제 생존율을 나타냈다. 환자 선택에 대해 동일한 기준을 사용하여, HER2 수용체의 도메인 II에서 별개의 에피토프(epitope)에 결합하는 페르투주맙이 국소 진행된, 초기 단계 유방암을 갖는 환자를 위한 신보강 요법으로서 트라스투주맙 및 도세탁셀 섭생에 추가됨으로써 완전 반응 속도를 증가시키는 것으로 추가로 밝혀졌다(Gradishar, *N. Engl. J. Med.* **2012**, *366*, 176-178).

[0007] 소분자 ERBB1 키나제 억제제(ERBB1I)의 개발은 표적 약물 개발 및 치료를 안내하기 위해 암 유전체를 사용하는 발전하는 패러다임이 되었다. 처음 두 개의 ERBB1I 약물인 게피티닙 및 에를로티닙은 티로신 키나제 활성을 억제하기 위해 야생형 ERBB1 촉매적 도메인에 결합하는 가역적 ATP 미메틱 억제제이다. 비소세포 폐암(non-small cell lung cancer: NSCLC) 또는 췌장암의 비선택된 환자에 있어, 에를로티닙만이 전체 생존을 급격하지 않게 증가시킴으로써 임상적 이익을 나타냈다(Ciardiello *et al.*, *N. Engl. J. Med.* **2008**, *358*, 1160-1174). ERBB1 티로신 키나제 도메인 내 활성화 돌연변이를 품고 있는 NSCLC 환자의 부분집합에 있어, 게피티닙 및 에를로티닙 치료는 둘 다 고민감성이고 단일요법으로서의 지속적인 효능을 달성할 수 있다. 이들 약물 반응성 돌연변이는 대개 ERBB1 엑손(exon) 19에서 위치 747 내지 750의 Leu-Arg-Glu-Ala 주위에 내포된(nested) 인-프레임 삭제(in-frame deletion)이거나, 엑손 21에서 위치 858((L858R)에서의 류신 내지 아르기닌 치환이다.

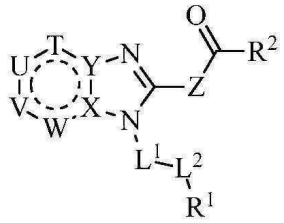
[0008] 그러나, 에를로티닙 또는 게피티닙의 초기 반응은 종양에서 저항성 돌연변이를 진행시킴으로써 10 내지 14개월 내에 재발된다. 이들 중, 약물 결합에 입체 방해를 제기하는, ERBB1의 엑손 20에서의 T790M 게이트 키퍼 포인트 돌연변이(gate-keeper point mutation)는 후천적 저항성 종양의 50%에 걸쳐 발견되었다. T790M 돌연변이로부터의 저항성을 극복하고 지속적인 ERBB1 억제를 부여하기 위해, 2세대 ERBB1I가 개발되었고, 이들 중 일부는 불가역성 ERBB1 및 HER2 이중 억제제이다. 상기 불가역성 화합물은 돌연변이된 결합 포켓에 보다 잘 일치하고 단백질 아미노산 잔기와 공유결합을 형성함으로써 T790M 돌연변이로부터의 키나제 결합 방해를 극복한다. 추가로, 불가역성 ERBB1I는 가역성 억제제보다 치료에 대해 보다 느린 후천적 저항을 일으키는 것으로 보인다(Sharma *et al.*, *Nat. Rev. Cancer* **2007**, *7*. 169-181).

[0009] 전임상 시험에서, 2세대 ERBB1I인 아파티닙은 민감한 엑손 19 삭제를 갖는 NSCLC HCC827 세포의 성장을 억제하였고, L858R 돌연변이와 함께 T790M 돌연변이 in-cis를 갖는 NSCLC H1975 세포 성장의 억제에서 에를로티닙보다 50배 더 효능이 있다. 그러나, 아파티닙은 또한, 그 성장이 야생형 ERBB1에 의해 이루어지는 A431세포를 H1975보다 100배 이상의 효능으로 억제한다. 효능의 차이는 암 환자에서 화합물이 T790M 돌연변이체 ERBB1에 대한 약리학적 효과를 위한 충분한 혈액 수준에 도달하기 전에 야생형 ERBB1을 완전히 억제할 수 있다는 것의 전조이다. 야생형 ERBB1의 억제가 이전의 모든 ERBB1I 약물에서 사실상 용량 제한 독성을 일으킨다고 보고되었기 때문에, 저항성 돌연변이체에 대한 야생형 ERBB1의 우선적 억제는 T790M 돌연변이체 억제에 대한 충분히 높은 용량을 달성하기 위해 아파티닙에 대한 잠재적 챌린지를 제기한다. 전임상 발견과 일치하게도, 임상적 발전은 아파티닙만이 민감한 돌연변이를 갖는 환자에서 에를로티닙 또는 게피티닙과 동등한 효능을 보이나, 최대 내약성 용량조차 후천적 T790M 저항성 돌연변이를 갖는 환자를 치료하는데에 에를로티닙 및 게피티닙보다 통계적

으로 의미있는 우수성을 나타내지는 못하는 것으로 밝혀졌다(Langer, *J. Clin. Oncol.* **2013**, *31*, 3303-3330). 따라서, 증식성 질병, 특히 약물 저항성 암의 치료를 위한 효과적인 치료제의 개발에 대한 분명하고 채워지지 않는 수요가 있다.

발명의 내용

[0010] 화학식 I의 화합물, 또는 이의 단일 거울상이성질체, 라세미 혼합물, 부분입체이성질체 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물이 본원에 제공된다.

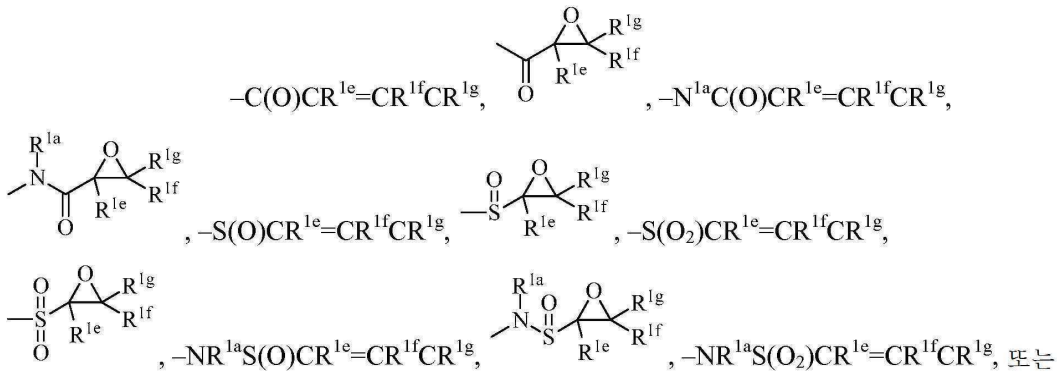


(I)

[0011]

[0012] 위의 화학식에서,

[0013] R^1은



[0014]

[0015] 이고;

[0016] R^2는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고;

[0017] L^1은 결합, -O-, -S-, -N(R^{1A})- 또는 -C($R^{1A}R^{1B}$)-이고, 각각의 R^{1A} 및 R^{1B}는 독립적으로 수소, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고;

[0018] L^2는 C_{3-10} 사이클로알킬렌, C_{6-14} 아릴렌, C_{7-15} 아르알킬렌, 헤테로아릴렌 또는 헤테로사이클릴렌이고;

[0019] T는 결합, -O-, -S-, -N=, -N(R^4)-, -C(R^4)= 또는 -C(R^4)$_2$-이고;

[0020] U는 결합, -O-, -S-, -N=, -N(R^5)-, -C(R^5)= 또는 -C(R^5)$_2$-이고;

[0021] V는 결합, -O-, -S-, -N=, -N(R^6)-, -C(R^6)= 또는 -C(R^6)$_2$-이고;

[0022] W는 결합, -O-, -S-, -N=, -N(R^7)-, -C(R^7)= 또는 -C(R^7)$_2$-이고;

[0023] X 및 Y는 각각 독립적으로 C 또는 N이고;

[0024] Z는 NR^{2A} 또는 $CR^{2A}R^{2B}$이고, 각각의 R^{2A} 및 R^{2B}는 독립적으로 수소, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고;

[0025] 각각의 R^4, R^5, R^6 및 R^7은 독립적으로 (a) 수소, 시아노, 할로, 또는 니트로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴; 또는 (c) -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)N$R^{1b}R^{1c}$, -C(NR^{1a})N$R^{1b}R^{1c}$, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)OR^{1a}, -OC(O)N$R^{1b}R^{1c}$, -OC(=NR^{1a})N$R^{1b}R^{1c}$, -OS(O)R^{1a}, -OS(O)$_2R^{1a}$, -OS(O)N$R^{1b}R^{1c}$, -OS(O)$_2$N$R^{1b}R^{1c}$, -N$R^{1b}R^{1c}$, -NR^{1a}C(O)R^{1d}, -NR^{1a}C(O)OR^{1d}, -NR^{1a}C(O)N$R^{1b}R^{1c}$, -NR^{1a}C(=NR^{1d})N$R^{1b}R^{1c}$, -NR^{1a}S(O)R^{1d}, -NR^{1a}S(O)$_2R^{1d}$, -NR^{1a}S(O)N$R^{1b}R^{1c}$, -NR^{1a}S(O)$_2$N$R^{1b}R^{1c}$, -SR^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)$_2R^{1a}$, -S(O)N$R^{1b}R^{1c}$ 또는 -S(O)$_2$N$R^{1b}R^{1c}$이고;

[0026] 각각의 R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} 및 R^{1d}는 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이거나; R^{1a}와 R^{1c}는 이들이 결합된 C 및 N 원자와 함께 헤테로사이클릴을 형성하거나; R^{1b}와 R^{1c}는 이들이 결합된 N 원자와 함께 헤테로사이클릴을 형성하고;

[0027] 각각의 R^{1e}, R^{1f} 및 R^{1g}는 독립적으로 수소, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고;

[0028] 단, T, U, V 및 W 중 1개 이하만 결합이고;

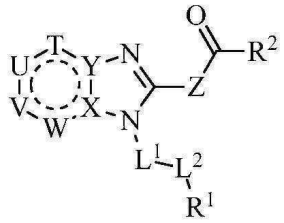
[0029] 단, L^1이 결합인 경우, R^4, R^5, R^6 및 R^7 중 하나 이상은 브로모, -OR^{7a} 또는 -N$R^{1b}R^{1c}$이고, R^{7a}는 C_{4-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고;

[0030] 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알킬렌, 아릴, 아릴렌, 아르알킬, 아르알킬렌, 헤테로아릴, 헤테로아릴렌, 헤테로사이클릴 및 헤테로사이클릴렌은 1개 이상, 하나의 실시양태에서, 1개, 2개, 3개 또는 4개의 치환기 Q로 선택적으로 치환되고, 각각의 Q는 (a) 옥소, 시아노, 할로 및 니트로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴(이들은 각각 추가로 1개 이상, 하나의 실시양태에서, 1개, 2개, 3개 또는 4개의 치환기 Q^a로 선택적으로 치환된다); 및 (c) -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^bR^c, -C(NR^a)NR^bR^c, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)OR^a, -OC(O)NR^bR^c, -OC(=NR^a)NR^bR^c, -OP(O)(OR^a)$_2$, -OS(O)R^a, -OS(O)$_2R^a$, -OS(O)NR^bR^c, -OS(O)$_2$NR^bR^c, -NR^bR^c, -NR^aC(O)R^d, -NR^aC(O)OR^d, -NR^aC(O)NR^bR^c, -NR^aC(=NR^d)NR^bR^c, -NR^aS(O)R^d, -NR^aS(O)$_2R^d$, -NR^aS(O)NR^bR^c, -NR^aS(O)$_2$NR^bR^c, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)$_2R^a$, -S(O)NR^bR^c 및 -S(O)$_2$NR^bR^c에서 독립적으로 선택되고, 각각의 R^a, R^b, R^c 및 R^d는 독립적으로 (i) 수소; (ii) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴(이들은 각각 1개 이상, 하나의 실시양태에서, 1개, 2개, 3개 또는 4개의 치환기 Q^a로 선택적으로 치환된다)이거나; (iii) R^b와 R^c는 이들이 결합된 N 원자와 함께 1개 이상, 하나의 실시양태에서, 1개, 2개, 3개 또는 4개의 치환기 Q^a로 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴을 형성하고;

[0031] 각각의 Q^a는 (a) 옥소, 시아노, 할로 및 니트로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴; 및 (c) -C(O)R^f, -C(O)OR^f, -C(O)NR^gR^h, -C(NR^f)NR^gR^h,

$-OR^f$, $-OC(O)R^f$, $-OC(O)OR^f$, $-OC(O)NR^gR^h$, $-OC(=NR^f)NR^gR^h$, $-OP(O)(OR^f)_2$, $-OS(O)R^f$, $-OS(O)_2R^f$, $-OS(O)NR^gR^h$, $-OS(O)_2NR^gR^h$, $-NR^gR^h$, $-NR^fC(O)R^k$, $-NR^fC(O)OR^k$, $-NR^fC(O)NR^gR^h$, $-NR^fC(=NR^k)NR^gR^h$, $-NR^fS(O)R^k$, $-NR^fS(O)_2R^k$, $-NR^fS(O)NR^gR^h$, $-NR^fS(O)_2NR^gR^h$, $-SR^f$, $-S(O)R^f$, $-S(O)_2R^f$, $-S(O)NR^gR^h$ 및 $-S(O)_2NR^gR^h$로 이루어진 그룹에서 독립적으로 선택되고; 각각의 R^f, R^g, R^h 및 R^k는 독립적으로 (i) 수소; (ii) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이거나; (iii) R^g와 R^h는 이들이 결합된 N 원자와 함께 헤테로사이클릴을 형성한다.

[0032] 화학식 I의 화합물, 또는 이의 단일 거울상이성질체, 라세미 혼합물, 부분입체이성질체 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물이 또한 본원에 제공된다.



(I)

[0033]

[0034] 위의 화학식에서,

[0035] R^1은 (a) 수소, 시아노, 할로 또는 니트로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴; 또는 (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$이고;

[0036] R^2는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고;

[0037] L^2는 C_{3-10} 사이클로알킬렌, C_{6-14} 아릴렌, C_{7-15} 아르알킬렌, 헤테로아릴렌 또는 헤테로사이클릴렌이고;

[0038] T는 결합, -O-, -S-, -N=, $-N(R^4)-$, $-C(R^4)=$ 또는 $-C(R^4)_2-$이고;

[0039] U는 결합, -O-, -S-, -N=, $-N(R^5)-$, $-C(R^5)=$ 또는 $-C(R^5)_2-$이고;

[0040] V는 결합, -O-, -S-, -N=, $-N(R^6)-$, $-C(R^6)=$ 또는 $-C(R^6)_2-$이고;

[0041] W는 결합, -O-, -S-, -N=, $-N(R^7)-$, $-C(R^7)=$ 또는 $-C(R^7)_2-$이고;

[0042] X 및 Y는 각각 독립적으로 C 또는 N이고;

[0043] Z는 NR^{2A} 또는 $CR^{2A}R^{2B}$이고, 각각의 R^{2A} 및 R^{2B}는 독립적으로 수소, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고;

[0044] R^4, R^5, R^6, R^7 및 L^1은,

[0045] (i) 각각의 R^4, R^5 및 R^6은 독립적으로 (a) 수소, 시아노, 할로 또는 니트로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴; 또는 (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$이고;

[0046] 각각의 R^7은 독립적으로 브로모, $-OR^{7a}$ 또는 $-NR^{7b}R^{7c}$이고;

[0047] R^{7a}는 C_{4-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고;

[0048] R^{7b} 및 R^{7c}는 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이거나; R^{7b}와 R^{7c}는 이들이 결합된 N 원자와 함께 헤테로사이클릴을 형성하고;

[0049] L^1은 결합이고; 또는

[0050] (ii) 각각의 R^4, R^5, R^6 및 R^7은 독립적으로 (a) 수소, 시아노, 할로 또는 니트로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴; 또는 (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$이고; 단 R^4, R^5, R^6 및 R^7 중 적어도 하나는 수소가 아니고;

[0051] L^1은 -O-, -S-, $-N(R^{1A})-$ 또는 $-C(R^{1A}R^{1B})-$이고, 각각의 R^{1A} 및 R^{1B}는 독립적으로 수소, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고;

[0052] 각각의 R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} 및 R^{1d}는 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이거나; R^{1a}와 R^{1c}는 이들이 결합된 C 및 N 원자와 함께 헤테로사이클릴을 형성하거나; R^{1b}와 R^{1c}는 이들이 결합된 N 원자와 함께 헤테로사이클릴을 형성하고;

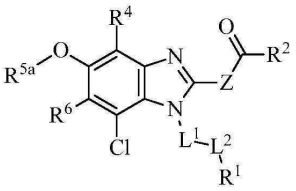
[0053] 단, T, U, V 및 W 중 1개 이하만 결합이고;

[0054] 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알킬렌, 아릴, 아릴렌, 아르알킬, 아르알킬렌, 헤테로아릴, 헤테로아릴렌, 헤테로사이클릴 및 헤테로사이클릴렌은 1개 이상, 하나의 실시양태에서, 1개, 2개, 3개 또는 4개의 치환기 Q로 선택적으로 치환되고, 각각의 Q는 (a) 옥소, 시아노, 할로 및 니트로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴(이들은 각각 1개 이상, 하나의 실시양태에서, 1개, 2개, 3개 또는 4개의 치환기 Q^a로 추가로 선택적으로 치환된다); 및 (c) $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^bR^c$, $-C(NR^a)NR^bR^c$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)NR^bR^c$, $-OC(=NR^a)NR^bR^c$, $-OP(O)(OR^a)_2$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-OS(O)NR^bR^c$, $-OS(O)_2NR^bR^c$, $-NR^bR^c$, $-NR^aC(O)R^d$, $-NR^aC(O)OR^d$, $-NR^aC(O)NR^bR^c$,

$-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)R^d$, $-NR^aS(O)_2R^d$, $-NR^aS(O)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)NR^bR^c$ 및 $-S(O)_2NR^bR^c$에서 독립적으로 선택되며, 각각의 R^a, R^b, R^c 및 R^d는 독립적으로 (i) 수소; (ii) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴(이들은 추가로 각각 1개 이상, 하나의 실시양태에서, 1개, 2개, 3개 또는 4개의 치환기 Q^a로 선택적으로 치환된다)이거나; (iii) R^b와 R^c는 이들이 결합된 N 원자와 함께 1개 이상, 하나의 실시양태에서, 1개, 2개, 3개 또는 4개의 치환기 Q^a로 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴을 형성하고;

[0055] 각각의 Q^a 는 (a) 옥소, 시아노, 할로 및 니트로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴; 및 (c) $-C(O)R^f$, $-C(O)OR^f$, $-C(O)NR^gR^h$, $-C(NR^f)NR^gR^h$, $-OR^f$, $-OC(O)R^f$, $-OC(O)OR^f$, $-OC(O)NR^gR^h$, $-OC(=NR^f)NR^gR^h$, $-OP(O)(OR^f)_2$, $-OS(O)R^f$, $-OS(O)_2R^f$, $-OS(O)NR^gR^h$, $-OS(O)_2NR^gR^h$, $-NR^gR^h$, $-NR^fC(O)R^k$, $-NR^fC(O)OR^k$, $-NR^fC(O)NR^gR^h$, $-NR^fC(=NR^k)NR^gR^h$, $-NR^fS(O)R^k$, $-NR^fS(O)_2R^k$, $-NR^fS(O)NR^gR^h$, $-NR^fS(O)_2NR^gR^h$, $-SR^f$, $-S(O)R^f$, $-S(O)_2R^f$, $-S(O)NR^gR^h$ 및 $-S(O)_2NR^gR^h$로 이루어진 그룹에서 독립적으로 선택되고; 각각의 R^f, R^g, R^h 및 R^k는 독립적으로 (i) 수소; (ii) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴이거나; (iii) R^g와 R^h는 이들이 결합된 N 원자와 함께 헤테로사이클릴을 형성한다.

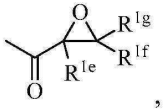
[0056] 추가로, 화학식 XXI의 화합물, 또는 이의 단일 거울상이성질체, 라세미 혼합물, 부분입체이성질체 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물이 본원에 제공된다.

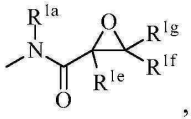
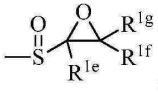
[0057] 

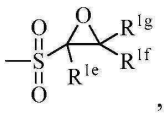
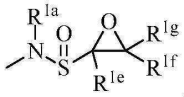
[0058] (XXI)

[0059] 위의 화학식에서,

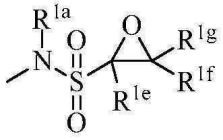
[0060] R^1은

$-C(O)CR^{1e}=CR^{1f}CR^{1g}$,  , $-N^{1a}C(O)CR^{1e}=CR^{1f}CR^{1g}$,

 , $-S(O)CR^{1e}=CR^{1f}CR^{1g}$,  , $-S(O_2)CR^{1e}=CR^{1f}CR^{1g}$,

 , $-NR^{1a}S(O)CR^{1e}=CR^{1f}CR^{1g}$,  , $-NR^{1a}S(O_2)CR^{1e}=CR^{1f}CR^{1g}$, 또는

[0061]



[0062] 이고;

[0063] R^2는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고;

[0064] L^1은 결합, -O-, -S-, $-N(R^{1A})-$ 또는 $-C(R^{1A}R^{1B})-$이고, 각각의 R^{1A} 및 R^{1B}는 독립적으로 수소, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고;

[0065] L^2는 C_{3-10} 사이클로알킬렌, C_{6-14} 아릴렌, C_{7-15} 아르알킬렌, 헤테로아릴렌 또는 헤테로사이클릴렌이고;

[0066] Z는 NR^{2A} 또는 $CR^{2A}R^{2B}$이고, 각각의 R^{2A} 및 R^{2B}는 독립적으로 수소, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고;

[0067] R^4 및 R^6은 각각 독립적으로 (a) 수소, 시아노, 할로, 또는 니트로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴; 또는 (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$이고;

[0068] R^{5a}는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고;

[0069] 각각의 R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} 및 R^{1d}는 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이거나; R^{1a}와 R^{1c}가 이들이 결합된 C 및 N 원자와 함께 헤테로사이클릴을 형성하거나; R^{1b}와 R^{1c}가 이들이 결합된 N 원자와 함께 헤테로사이클릴을 형성하고;

[0070] 각각의 R^{1e}, R^{1f} 및 R^{1g}는 독립적으로 수소, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고;

[0071] 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알킬렌, 아릴, 아릴렌, 아르알킬, 아르알킬렌, 헤테로아릴, 헤테로아릴렌, 헤테로사이클릴 및 헤테로사이클릴렌은 1개 이상, 하나의 실시양태에서, 1개, 2개, 3개 또는 4개의 치환기 Q로 선택적으로 치환되고, Q는 (a) 옥소, 시아노, 할로 및 니트로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴(이들은 각각 추가로 1개 이상, 하나의 실시양태에서, 1개, 2개, 3개 또는 4개의 치환기 Q^a로 선택적으로 치환된다); 및 (c) $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^bR^c$, $-C(NR^a)NR^bR^c$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)NR^bR^c$, $-OC(=NR^a)NR^bR^c$, $-OP(O)(OR^a)_2$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-OS(O)NR^bR^c$, $-OS(O)_2NR^bR^c$, $-NR^bR^c$, $-NR^aC(O)R^d$, $-NR^aC(O)OR^d$, $-NR^aC(O)NR^bR^c$, $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)R^d$, $-NR^aS(O)_2R^d$, $-NR^aS(O)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)NR^bR^c$ 및 $-S(O)_2NR^bR^c$에서 독립적으로 선택되고, 각각의 R^a, R^b, R^c 및 R^d는 독립적으로 (i) 수소; (ii) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴(이들은 각각 1개 이상, 하나의 실시양태에서, 1개, 2개, 3개 또는 4개의 치환기 Q^a로 선택적으로 치환된다)이거나; 또는 (iii) R^b와 R^c가 이들이 결합된 N 원자와 함께 1개 이상, 하나의 실시양태에서, 1개, 2개, 3개 또는 4개의 치환

기 Q^a로 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴을 형성하고;

[0072] 각각의 Q^a는 (a) 옥소, 시아노, 할로 및 니트로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴; 및 (c) $-C(O)R^f$, $-C(O)OR^f$, $-C(O)NR^gR^h$, $-C(NR^f)NR^gR^h$, $-OR^f$, $-OC(O)R^f$, $-OC(O)OR^f$, $-OC(O)NR^gR^h$, $-OC(=NR^f)NR^gR^h$, $-OP(O)(OR^f)_2$, $-OS(O)R^f$, $-OS(O)_2R^f$, $-OS(O)NR^gR^h$, $-OS(O)_2NR^gR^h$, $-NR^gR^h$, $-NR^fC(O)R^k$, $-NR^fC(O)OR^k$, $-NR^fC(O)NR^gR^h$, $-NR^fC(=NR^k)NR^gR^h$, $-NR^fS(O)R^k$, $-NR^fS(O)_2R^k$, $-NR^fS(O)NR^gR^h$, $-NR^fS(O)_2NR^gR^h$, $-SR^f$, $-S(O)R^f$, $-S(O)_2R^f$, $-S(O)NR^gR^h$ 및 $-S(O)_2NR^gR^h$로 이루어지는 그룹에서 독립적으로 선택되고, 각각의 R^f, R^g, R^h 및 R^k는 독립적으로 (i) 수소; (ii) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이거나; 또는 (iii) R^g와 R^h가 이들이 결합된 N 원자와 함께 헤테로사이클릴을 형성한다.

[0073] 본원에 기재된 화합물, 예를 들어, 화학식 I 또는 XXI의 화합물, 또는 이의 단일 거울상이성질체, 라세미 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물; 및 선택적으로 약제학적으로 허용되는 부형제 또는 담체를 포함하는 약제학적 조성물이 또한 본원에 제공된다.

[0074] 추가로, 대상체에 본원에 기재된 화합물, 예를 들어, 화학식 I 의 화합물, 또는 이의 단일 거울상이성질체, 라세미 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서의 증식성 질환의 하나 이상의 증상을 치료, 예방 또는 개선시키기 위한 방법이 본원에 제공된다.

[0075] 대상체에 본원에 기재된 화합물, 예를 들어, 화학식 I 또는 XXI의 화합물, 또는 이의 단일 거울상이성질체, 라세미 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서의 ERBB 매개된 병태, 질병 또는 질환의 하나 이상의 증상을 치료, 예방 또는 개선시키기 위한 방법이 본원에 제공된다.

[0076] 대상체에 본원에 기재된 화합물, 예를 들어, 화학식 I 또는 XXI의 화합물, 또는 이의 단일 거울상이성질체, 라세미 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서의 암의 하나 이상의 증상을 치료, 예방 또는 개선시키기 위한 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시양태에서, 상기 암은 약물 내성이다.

[0077] 세포를 본원에 제공된 화합물, 예를 들어, 화학식 I 또는 XXI의 화합물, 또는 이의 단일 거울상이성질체, 라세미 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물과 접촉시키는 것을 포함하는, 세포 성장의 억제방법이 본원에 제공된다.

[0078] 대상체에 본원에 기재된 화합물, 예를 들어, 화학식 I 또는 XXI의 화합물, 또는 이의 단일 거울상이성질체, 라세미 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서의 세포 성장의 억제방법이 본원에 제공된다.

[0079] ERBB 키나제를 본원에 기재된 화합물, 예를 들어, 화학식 I 또는 XXI의 화합물, 또는 이의 단일 거울상이성질체, 라세미 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물과 접촉시키는 것을 포함하는, 티로신 키나제, 하나의 실시양태에서, ERBB 키나제의 활성을 조절하는 방법이 본원에 제공된다.

[0080] 대상체에 본원에 기재된 화합물, 예를 들어, 화학식 I 또는 XXI의 화합물, 또는 이의 단일 거울상이성질체, 라세미 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서의 티로신 키나제, 하나의 실시양태에서, ERBB 키나제의 활성을 조절하는 방법이 본원에 제공된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0081] 본원에 제시된 기재 내용의 이해를 돕기 위해, 다수의 용어를 아래에 정의한다.

[0082] 일반적으로, 본원에 사용된 명명법, 및 본원에 기재된 생물학, 생화학, 의학 화학, 유기 화학 및 약리학에서의 실험 절차는 잘 알려진 것이고 당업계에서 통상 사용되는 것이다. 달리 정의되지 않는 한, 일반적으로 본원에 사용된 모든 기술 및 과학 용어들은 본 기재가 속하는 기술 분야의 기술자에 의해 통상 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다.

[0083] 용어 "종양", "신생물" 및 "종양 질병 또는 질환"은 본원에서 교환적으로 사용되고, 다세포 유기체에 유해한 결과(즉, 불편함 또는 감소된 수명)를 야기하는, 다세포 유기체에서의 세포의 하나 이상의 부분집합의 원치않는 세포 증식을 지칭하고자 한다. 특정 실시양태에서, 종양은 양성(비침입성) 또는 악성(침입성)일 수 있다.

[0084] 용어 "암"은 세포가 세포 성장 속도를 통제할 수 있는 정상 조절 제어를 상실하는 비제어 세포 증식을 특징으로 하는 악성 신생물을 지칭하고자 한다. 이들 비조절된 분열 세포는 신체 전반에 퍼질 수 있고 "전이"라 불리는 과정에서 정상 조직을 침임한다.

[0085] 용어 "대상체"는 영장류(예를 들어, 사람), 소, 돼지, 양, 염소, 말, 개, 고양이, 토끼, 래트 및 마우스를 포함하는, 그러나 이에 한정되지 않는, 동물을 지칭한다. 용어 "대상체" 및 "환자"는 본원에서, 예를 들어, 사람 대상체, 하나의 실시양태로 사람과 같은 포유동물 대상체와 관련하여 교환적으로 사용된다.

[0086] 용어 "치료하다", "치료하는" 및 "치료"는 병태, 질병 또는 질환, 또는 상기 병태, 질병 또는 질환과 관련된 하나 이상의 증상을 경감시키거나 없애고; 또는 상기 병태, 질병 또는 질환 자체의 원인(들)을 감소시키거나 없애는 것을 포함하고자 한다.

[0087] 용어 "예방하다", "예방하는" 및 "예방"은 병태, 질병 또는 질환, 및/또는 이의 증상의 개시의 지연방법 및/또는 개시되지 못하게 하는 방법; 대상체가 병태, 질병 또는 질환을 얻지 못하게 하는 방법; 또는 대상체가 병태, 질병 또는 질환을 얻을 위험성을 저하시키는 방법을 포함하고자 한다.

[0088] 용어 "접촉하는" 또는 "접촉하다"는 치료제와 세포 또는 조직이 함께 결합되어 그 접촉 결과 생리학적 및/또는 화학적 효과가 일어나는 것을 지칭하고자 한다. 접촉은 시험관내, 생체외 또는 생체내에서 일어날 수 있다. 하나의 실시양태에서, 치료제는 세포에 대한 치료제의 효과를 측정하기 위해 세포 배양물에서 세포와 접촉(시험관내)된다. 다른 실시양태에서, 치료제와 세포 또는 조직의 접촉은 접촉될 세포 또는 조직을 갖고 있는 대상체로의 치료제의 투여를 포함한다.

[0089] 용어 "치료학적 유효량"은, 투여된 경우, 치료될 병태, 질병 또는 질환의 하나 이상의 증상의 진행을 막거나 그 증상을 어느 정도 완화시키기에 충분한 화합물의 양을 포함한다. 용어 "치료학적 유효량"은 또한 연구원, 수의사, 의사 또는 임상의에 의해 탐색되는 생물학적 분자(예를 들어, 단백질, 효소, RNA 또는 DNA), 세포, 조직, 시스템, 동물 또는 사람의 생물학적 또는 의학적 반응을 끌어 내기에 충분한 화합물의 양을 말한다.

[0090] 용어 "IC_{50}" 또는 "EC_{50}"은 최대 반응을 측정하는 분석에서 이러한 최대 반응의 50%를 억제하는데에 필요한 화합물의 양, 농도 또는 투여량을 말한다.

[0091] 용어 "GC_{50}"은 화합물로 처리되지 않은 세포와 비교하여, 그 화합물로 처리된 세포의 생존력을 50% 저하시키는데에 필요한 그 화합물의 양, 농도 또는 투여량을 말한다.

[0092] 용어 "CC_{50}"은 숙주의 생존력을 50% 저하시키는 화합물의 양, 농도 또는 투여량을 말한다. 특정 실시양태에서, 화합물의 CC_{50}은 그 화합물로 처리되지 않은 세포와 비교하여, 그 화합물로 처리된 세포의 생존력을 50% 저하시키는데에 필요한 그 화합물의 양, 농도 또는 투여량을 말한다.

[0093] 용어 "재발"은 치료 후 암에 차도가 있었던 대상체에서 암세포의 복귀 상태를 말한다.

[0094] 용어 "불응 또는 내성"은 집중 치료 후에도 대상체의 몸 안에 암세포가 잔류하는 상황을 말한다.

[0095] 용어 "약물 내성"은 질병이 약물 또는 약물들의 치료에 반응하지 않는 상태를 말한다. 약물 내성은 질병이 약물 또는 약물들에 전혀 반응하지 않는 것을 의미하는 내인성이거나, 약물 또는 약물들에 이전에는 반응을 하였던 질병이 약물 또는 약물들에 반응하지 않는 것을 의미하는 후천적인 것일 수 있다. 특정 실시양태에서, 약물 내성은 내인성이다. 특정 실시양태에서, 약물 내성은 후천적인 것이다.

[0096] 용어 "약제학적으로 허용되는 담체", "약제학적으로 허용되는 부형제", "생리학적으로 허용되는 담체" 또는 "생리학적으로 허용되는 부형제"는 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 용매 또는 캡슐화 물질과 같은 약제학적으로 허용되는 물질, 조성물 또는 비히클을 지칭한다. 하나의 실시양태에서, 약제학적 제형의 각 성분은 다른 성분들

과 상용성이라는 의미에서 "약제학적으로 허용"되고, 과도한 독성, 자극, 알러지 반응, 면역원성 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 사람 및 동물의 조직 또는 기관과 접촉하여 사용하기에 적합하고, 합당한 이익/위험 비율과 잘 맞는다. "*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21st ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6th ed.; Rowe *et al.*, Eds.; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2012; *Handbook of Pharmaceutical Additives*, 3rd ed.; Ash and Ash Eds.; Gower Publishing Company: 2007; *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*, 2nd ed.; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2009"를 참조한다.

[0097] 용어 "약" 또는 "대략"은 당업계의 기술자에 의해 측정된 특정 값에 대한 허용되는 오차를 의미하고, 이는 부분적으로 그 값이 어떻게 측정 또는 결정되는지에 좌우된다. 특정 실시양태에서, 용어 "약" 또는 "대략"은 1, 2, 3, 또는 4개의 표준편차 내를 의미한다. 특정 실시양태에서, 용어 "약" 또는 "대략"은 제시된 값 또는 범위의 50%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5% 또는 0.05% 내를 의미한다.

[0098] 용어 "활성 성분" 또는 "활성 물질"은 병태, 질병 또는 질환의 증상 중 하나 이상을 치료, 예방 또는 개선시키기 위해 대상체에 단독으로 또는 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제와의 조합으로 투여되는 화합물을 말한다. 본원에서 사용된 바와 같이, "활성 성분" 또는 "활성 물질"은 선택적으로 본원에 기재된 화합물의 활성 이성질체 또는 동위원소 변이체일 수 있다.

[0099] 용어 "약물", "치료제" 및 "화학요법제"는 병태, 질병 또는 질환의 증상 중 하나 이상을 치료, 예방 또는 개선시키기 위해 대상체에 투여되는 화합물 또는 이의 약제학적 조성물을 말한다.

[0100] 용어 "자연 발생" 또는 "천연"은, 핵산 분자, 폴리펩타이드, 숙주 세포 등과 관련하여 사용되는 경우, 자연에서 발견되고 사람에 의해 취급되지 않는 물질을 말한다. 유사하게, "비-자연 발생" 또는 "비-천연"은 자연에서 발견되지 않고 사람에 의해 구조적으로 변경되거나 합성된 물질을 말한다.

[0101] 용어 "ERBB" 또는 "ERBB 키나제"는 ERBB1(EGFR 또는 HER1), ERBB2(HER2/c-neu), ERBB3(HER3) 및 ERBB4(HER4)를 포함하나, 이에 한정되지 않는, ERBB 패밀리 또는 이의 변이체의 티로신 키나제를 말한다. ERBB 변이체는 천연 ERBB 키나제와 실질적으로 상동인 단백질, 즉 천연 ERBB의 아미노산 서열과 비교해 하나 이상의 자연 발생 또는 비-자연 발생 아미노산 결실, 삽입 또는 치환을 갖는 단백질(예들 들어, ERBB 유도체, 동족체 및 단편)을 포함한다. ERBB 변이체의 아미노산 서열은 천연 ERBB와 적어도 약 80%, 적어도 약 90% 또는 적어도 약 95%가 동일하다

[0102] 용어 "ERBB 매개된 병태, 질병 또는 질환" 및 "ERBB에 의해 매개된 병태, 질병 또는 질환"은 비정상 또는 비조절된(dysregulated), 예를 들어, 정상보다 높은, ERBB 활성을 특징으로 하는 병태, 질병 또는 질환을 말한다. 비정상의 ERBB 키나제 기능 활성은 세포에서의 ERBB 키나제 과발현(세포에서의 ERBB 키나제의 발현은 ERBB를 발현하지 않음) 또는, 예를 들어, ERBB에서의 돌연변이에 의해 생기는 구성적 활성화로 인한 비조절의 결과로서 초래될 수 있다. ERBB 매개된 병태, 질병 또는 질환은 완전히 또는 부분적으로 부적합한 ERBB 활성에 의해 매개될 수 있다. 특히, ERBB 매개된 병태, 질병 또는 질환은 ERBB 활성의 조절로 내재하는 병태, 질병 또는 질환에 대해 일부 영향을 미치는 것으로, 예를 들어, ERBB 억제제는 치료되는 환자 중 적어도 일부를 어느 정도 개선시킨다.

[0103] 용어 "알킬"은 선형 또는 분지된 포화 1가 탄화수소 라디칼을 말하며, 상기 알킬은 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환될 수 있다. 예를 들어, C_{1-6} 알킬은 탄소수 1 내지 6의 선형 포화 1가 탄화수소 라디칼 또는 탄소수 3 내지 6의 분지된 포화 1가 탄화수소 라디칼을 말한다. 특정 실시양태에서, 상기 알킬은 1 내지 20개(C_{1-20}), 1 내지 15개(C_{1-15}), 1 내지 10개(C_{1-10}) 또는 1 내지 6개(C_{1-6})의 탄소원자를 갖는 선형 포화 1가 탄화수소 라디칼이거나, 3 내지 20개(C_{3-20}), 3 내지 15개(C_{3-15}), 3 내지 10개(C_{3-10}) 또는 3 내지 6개(C_{3-6})의 탄소원자를 갖는 분지된 포화 1가 탄화수소 라디칼이다. 본원에 사용된 바와 같이, 선형 C_{1-6} 및 분지된 C_{3-6} 알킬 그룹은 또한 "저급 알킬"로도 지칭된다. 알킬 그룹의 예는 메틸, 에틸, 프로필(모든 이성질체 형태 포함), n-프로필, 이소프로필, 부틸(모든 이성질체 형태 포함), n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, t-부틸, 펜틸(모든 이성질체 형태 포함) 및 헥실(모든 이성질체 형태 포함)을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0104] 용어 "알킬렌"은 선형 또는 분지된 포화 2가 탄화수소 라디칼을 말하며, 상기 알킬렌은 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환될 수 있다. 예를 들어, C_{1-6} 알킬렌은 탄소수 1 내지 6의 선형 포화 2가 탄화수소 라디칼 또는 탄소수 3 내지 6의 분지된 포화 2가 탄화수소 라디칼을 말한다. 특정 실시양태에서,

상기 알킬렌은 1 내지 20개(C_{1-20}), 1 내지 15개(C_{1-15}), 1 내지 10개(C_{1-10}) 또는 1 내지 6개(C_{1-6})의 탄소원자를 갖는 선형 포화 2가 탄화수소 라디칼이거나, 3 내지 20개(C_{3-20}), 3 내지 15개(C_{3-15}), 3 내지 10개(C_{3-10}) 또는 3 내지 6개(C_{3-6})의 탄소원자를 갖는 분지된 포화 2가 탄화수소 라디칼이다. 본원에 사용된 바와 같이, 선형 C_{1-6} 및 분지된 C_{3-6} 알킬렌 그룹은 또한 "저급 알킬렌"으로도 지칭된다. 알킬렌 그룹의 예는 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌(모든 이성질체 형태 포함), n-프로필렌, 이소프로필렌, 부틸렌(모든 이성질체 형태 포함), n-부틸렌, 이소부틸렌, t-부틸렌, 펜틸렌(모든 이성질체 형태 포함) 및 헥실렌(모든 이성질체 형태 포함)을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0105] 용어 "헤테로알킬렌"은 탄화수소 쇄에 각각 독립적으로 O, S 및 N으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는, 선형 또는 분지된 포화 2가 탄화수소 라디칼을 말한다. 예를 들어, C_{1-6} 헤테로알킬렌은 탄소수 1 내지 6의 선형 포화 2가 탄화수소 라디칼 또는 탄소수 3 내지 6의 분지된 포화 2가 탄화수소 라디칼을 말한다. 특정 실시양태에서, 상기 헤테로알킬렌은 1 내지 20개(C_{1-20}), 1 내지 15개(C_{1-15}), 1 내지 10개(C_{1-10}) 또는 1 내지 6개(C_{1-6})의 탄소원자를 갖는 선형 포화 2가 탄화수소 라디칼이거나, 3 내지 20개(C_{3-20}), 3 내지 15개(C_{3-15}), 3 내지 10개(C_{3-10}) 또는 3 내지 6개(C_{3-6})의 탄소원자를 갖는 분지된 포화 2가 탄화수소 라디칼이다. 본원에 사용된 바와 같이, 선형 C_{1-6} 및 분지된 C_{3-6} 헤테로알킬렌 그룹은 또한 "저급 헤테로알킬렌"으로도 지칭된다. 헤테로알킬렌 그룹의 예는 $-CH_2O-$, $-CH_2OCH_2-$, $-CH_2CH_2O-$, $-CH_2NH-$, $-CH_2NHCH_2-$, $-CH_2CH_2NH-$, $-CH_2S-$, $-CH_2SCH_2-$ 및 $-CH_2CH_2S-$을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 특정 실시양태에서, 헤테로알킬렌은 또한 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환될 수 있다.

[0106] 용어 "알케닐"은 하나 이상, 하나의 실시양태에서는, 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 다른 실시양태에서는, 1개 또는 2개의 탄소-탄소 이중결합(들)을 함유하는, 선형 또는 분지된 1가 탄화수소 라디칼을 말한다. 상기 알케닐은 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환될 수 있다. 용어 "알케닐"은, 당업계의 기술자에 의해 인지되는 바와 같이, "시스" 또는 "트랜스" 구조 또는 이의 혼합물, 또는 다르게는, "Z" 또는 "E" 구조 또는 이의 혼합물을 갖는 라디칼을 포괄한다. 예를 들어, C_{2-6} 알케닐은 탄소수 2 내지 6의 선형 불포화 1가 탄화수소 라디칼 또는 탄소수 3 내지 6의 분지된 불포화 1가 탄화수소 라디칼을 말한다. 특정 실시양태에서, 상기 알케닐은 2 내지 20개(C_{2-20}), 2 내지 15개(C_{2-15}), 2 내지 10개(C_{2-10}) 또는 2 내지 6개(C_{2-6})의 탄소원자의 선형 1가 탄화수소 라디칼이거나, 3 내지 20개(C_{3-20}), 3 내지 15개(C_{3-15}), 3 내지 10개(C_{3-10}) 또는 3 내지 6개(C_{3-6})의 탄소원자의 분지된 1가 탄화수소 라디칼이다. 알케닐 그룹의 예는 에테닐, 프로펜-1-일, 프로펜-2-일, 알릴, 부테닐 및 4-메틸부테닐을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0107] 용어 "알케닐렌"은 하나 이상, 하나의 실시양태에서는, 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 다른 실시양태에서는, 1개 또는 2개의 탄소-탄소 이중결합(들)을 함유하는, 선형 또는 분지된 2가 탄화수소 라디칼을 말한다. 상기 알케닐렌은 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환될 수 있다. 용어 "알케닐렌"은, 당업계의 기술자에 의해 인지되는 바와 같이, "시스" 또는 "트랜스" 구조 또는 이의 혼합물, 또는 다르게는, "Z" 또는 "E" 구조 또는 이의 혼합물을 갖는 라디칼을 포괄한다. 예를 들어, C_{2-6} 알케닐렌은 탄소수 2 내지 6의 선형 불포화 2가 탄화수소 라디칼 또는 탄소수 3 내지 6의 분지된 불포화 2가 탄화수소 라디칼을 말한다. 특정 실시양태에서, 상기 알케닐렌은 2 내지 20개(C_{2-20}), 2 내지 15개(C_{2-15}), 2 내지 10개(C_{2-10}) 또는 2 내지 6개(C_{2-6})의 탄소원자의 선형 2가 탄화수소 라디칼이거나, 3 내지 20개(C_{3-20}), 3 내지 15개(C_{3-15}), 3 내지 10개(C_{3-10}) 또는 3 내지 6개(C_{3-6})의 탄소원자의 분지된 2가 탄화수소 라디칼이다. 알케닐렌 그룹의 예는 에테닐렌, 알릴렌, 프로페닐렌, 부테닐렌 및 4-메틸부테닐렌을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0108] 용어 "헤테로알케닐렌"은 하나 이상, 하나의 실시양태에서는, 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 다른 실시양태에서는, 1개 또는 2개의 탄소-탄소 이중결합(들)을 함유하고 탄화수소 쇄에 각각 독립적으로 O, S 및 N으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는, 선형 또는 분지된 2가 탄화수소 라디칼을 말한다. 상기 헤테로알케닐렌은 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환될 수 있다. 용어 "헤테로알케닐렌"은, 당업계의 기술자에 의해 인지되는 바와 같이, "시스" 또는 "트랜스" 구조 또는 이의 혼합물, 또는 다르게는, "Z" 또는 "E" 구조 또는 이의 혼합물을 갖는 라디칼을 포괄한다. 예를 들어, C_{2-6} 헤테로알케닐렌은 탄소수 2 내지 6의 선형 불포화 2가 탄화수소 라디칼 또는 탄소수 3 내지 6의 분지된 불포화 2가 탄화수소 라디칼을

말한다. 특정 실시양태에서, 상기 헤테로알케닐렌은 2 내지 20개(C_{2-20}), 2 내지 15개(C_{2-15}), 2 내지 10개(C_{2-10}) 또는 2 내지 6개(C_{2-6})의 탄소원자의 선형 2가 탄화수소 라디칼이거나, 3 내지 20개(C_{3-20}), 3 내지 15개(C_{3-15}), 3 내지 10개(C_{3-10}) 또는 3 내지 6개(C_{3-6})의 탄소원자의 분지된 2가 탄화수소 라디칼이다. 헤테로알케닐렌 그룹의 예는 -CH=CHO-, -CH=CHOCH$_2$-, -CH=CHCH$_2$O-, -CH=CHS-, -CH=CHSCH$_2$-, -CH=CHCH$_2$S- 또는 -CH=CHCH$_2$NH-을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0109] 용어 "알키닐"은 하나 이상, 하나의 실시양태에서는, 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 다른 실시양태에서는, 1개 또는 2개의 탄소-탄소 삼중결합(들)을 함유하는, 선형 또는 분지된 1가 탄화수소 라디칼을 말한다. 상기 알키닐은 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환될 수 있다. 예를 들어, C_{2-6} 알키닐은 탄소수 2 내지 6의 선형 불포화 1가 탄화수소 라디칼 또는 탄소수 3 내지 6의 분지된 불포화 1가 탄화수소 라디칼을 말한다. 특정 실시양태에서, 상기 알키닐은 2 내지 20개(C_{2-20}), 2 내지 15개(C_{2-15}), 2 내지 10개(C_{2-10}) 또는 2 내지 6개(C_{2-6})의 탄소원자의 선형 1가 탄화수소 라디칼이거나, 3 내지 20개(C_{3-20}), 3 내지 15개(C_{3-15}), 3 내지 10개(C_{3-10}) 또는 3 내지 6개(C_{3-6})의 탄소원자의 분지된 1가 탄화수소 라디칼이다. 알키닐 그룹의 예는 에티닐(-C≡CH), 프로피닐(모든 이성질체 형태 포함, 예를 들어, 1-프로피닐(-C≡CCH$_3$) 및 프로파길(-CH$_2$C≡CH)), 부티닐(모든 이성질체 형태 포함, 예를 들어, 1-부틴-1-일 및 2-부틴-1-일), 펜티닐(모든 이성질체 형태 포함, 예를 들어, 1-펜틴-1-일 및 1-메틸-2-부틴-1-일) 및 헥시닐(모든 이성질체 형태 포함, 예를 들어, 1-헥신-1-일)을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0110] 용어 "알키닐렌"은 하나 이상, 하나의 실시양태에서는, 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 다른 실시양태에서는, 1개 또는 2개의 탄소-탄소 삼중결합(들)을 함유하는, 선형 또는 분지된 2가 탄화수소 라디칼을 말한다. 상기 알키닐렌은 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환될 수 있다. 예를 들어, C_{2-6} 알키닐렌은 탄소수 2 내지 6의 선형 불포화 2가 탄화수소 라디칼 또는 탄소수 3 내지 6의 분지된 불포화 2가 탄화수소 라디칼을 말한다. 특정 실시양태에서, 상기 알키닐렌은 2 내지 20개(C_{2-20}), 2 내지 15개(C_{2-15}), 2 내지 10개(C_{2-10}) 또는 2 내지 6개(C_{2-6})의 탄소원자의 선형 2가 탄화수소 라디칼이거나, 3 내지 20개(C_{3-20}), 3 내지 15개(C_{3-15}), 3 내지 10개(C_{3-10}) 또는 3 내지 6개(C_{3-6})의 탄소원자의 분지된 2가 탄화수소 라디칼이다. 알키닐렌 그룹의 예는 에티닐렌, 프로피닐렌(모든 이성질체 형태 포함, 예를 들어, 1-프로피닐렌 및 프로파길렌), 부티닐렌(모든 이성질체 형태 포함, 예를 들어, 1-부틴-1-일렌 및 2-부틴-1-일렌), 펜티닐렌(모든 이성질체 형태 포함, 예를 들어, 1-펜틴-1-일렌 및 1-메틸-2-부틴-1-일렌) 및 헥시닐렌(모든 이성질체 형태 포함, 예를 들어, 1-헥신-1-일렌)을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0111] 용어 "사이클로알킬"은 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환될 수 있는, 사이클릭 1가 탄화수소 라디칼을 말한다. 하나의 실시양태에서, 사이클로알킬 그룹은 포화 또는 불포화이지만, 비방향족 및/또는 분지된 및/또는 비분지된 및/또는 융합된 바이사이클릭 그룹일 수 있다. 특정 실시양태에서, 사이클로알킬은 3 내지 20개(C_{3-20}), 3 내지 15개(C_{3-15}), 3 내지 10개(C_{3-10}) 또는 3 내지 7개(C_{3-7})의 탄소원자를 갖는다. 사이클로알킬의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로펜테닐, 사이클로헥실, 사이클로헥세닐, 사이클로헥사디에닐, 사이클로헵틸, 사이클로헵테닐, 바이사이클로[2.1.1]헥실, 바이사이클로[2.2.1]헵틸, 데칼리닐 및 아다만틸을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0112] 용어 "사이클로알킬렌"은 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환될 수 있는, 사이클릭 2가 탄화수소 라디칼을 말한다. 하나의 실시양태에서, 사이클로알킬렌 그룹은 포화 또는 불포화이지만, 비방향족 및/또는 분지된 및/또는 비분지된 및/또는 융합된 바이사이클릭 그룹일 수 있다. 특정 실시양태에서, 상기 사이클로알킬렌은 3 내지 20개(C_{3-20}), 3 내지 15개(C_{3-15}), 3 내지 10개(C_{3-10}) 또는 3 내지 7개(C_{3-7})의 탄소원자를 갖는다. 사이클로알킬렌의 예는 사이클로프로필렌(예를 들어, 1,1-사이클로프로필렌 및 1,2-사이클로프로필렌), 사이클로부틸렌(예를 들어, 1,1-사이클로부틸렌, 1,2-사이클로부틸렌 또는 1,3-사이클로부틸렌), 사이클로펜틸렌(예를 들어, 1,1-사이클로펜틸렌, 1,2-사이클로펜틸렌 또는 1,3-사이클로펜틸렌), 사이클로헥실렌(예를 들어, 1,1-사이클로헥실렌, 1,2-사이클로헥실렌, 1,3-사이클로헥실렌 또는 1,4-사이클로헥실렌), 사이클로헵틸렌(예를 들어, 1,1-사이클로헵틸렌, 1,2-사이클로헵틸렌, 1,3-사이클로헵틸렌 또는 1,4-사이클로헵틸렌), 데칼리닐렌 및 아다만틸렌을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0113] 용어 "아릴"은 적어도 1개의 방향족 탄화수소 고리를 함유하는 1가 모노사이클릭 방향족 탄화수소 라디칼 또는

1가 폴리사이클릭 방향족 탄화수소 라디칼을 말한다. 특정 실시양태에서, 상기 아릴은 6 내지 20개(C_{6-20}), 6 내지 15개(C_{6-15}) 또는 6 내지 10개(C_{6-10})의 고리 원자를 갖는다. 아릴 그룹의 예는 페닐, 나프틸, 플루오레닐, 아줄레닐, 안트릴, 펜안트릴, 피레닐, 바이페닐 및 터페닐을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 아릴은 또한 1개의 고리가 방향족이고 다른 고리가 포화, 부분 불포화 또는 방향족일 수 있는, 바이사이클릭 또는 트리사이클릭 탄소 고리, 예를 들어, 디하이드로나프틸, 인데닐, 인다닐 또는 테트라하이드로나프틸(테트랄리닐)을 말한다. 특정 실시양태에서, 아릴은 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환될 수 있다.

[0114] 용어 "아릴렌"은 적어도 1개의 방향족 탄화수소 고리를 함유하는 2가 모노사이클릭 방향족 탄화수소 라디칼 또는 2가 폴리사이클릭 방향족 탄화수소 라디칼을 말한다. 특정 실시양태에서, 상기 아릴렌은 6 내지 20개(C_{6-20}), 6 내지 15개(C_{6-15}) 또는 6 내지 10개(C_{6-10})의 고리 원자를 갖는다. 아릴렌 그룹의 예는 페닐렌, 나프틸렌, 플루오레닐렌, 아줄레닐렌, 안트릴렌, 펜안트릴렌, 피레닐렌, 바이페닐렌 및 터페닐렌을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 아릴렌은 또한 1개의 고리가 방향족이고 다른 고리가 포화, 부분 불포화 또는 방향족일 수 있는, 바이사이클릭 또는 트리사이클릭 탄소 고리, 예를 들어, 디하이드로나프틸렌, 인데닐렌, 인다닐렌 또는 테트라하이드로나프렌틸(테트랄리닐렌)을 말한다. 특정 실시양태에서, 아릴렌은 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환될 수 있다.

[0115] 용어 "아르알킬" 및 "아릴알킬"은 하나 이상의 아릴 그룹으로 치환된 1가 알킬 그룹을 말한다. 특정 실시양태에서, 상기 아르알킬은 7 내지 30개(C_{7-30}), 7 내지 20개(C_{7-20}) 또는 7 내지 16개(C_{7-16})의 탄소원자를 갖는다. 아르알킬 그룹의 예는 벤질, 2-페닐에틸 및 3-페닐프로필을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 특정 실시양태에서, 아르알킬은 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환될 수 있다.

[0116] 용어 "헤테로아릴"은 적어도 1개의 방향족 고리를 함유하고 상기 적어도 1개의 방향족 고리가 각각 독립적으로 O, S 및 N으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는, 1가 모노사이클릭 방향족 그룹 또는 1가 폴리사이클릭 방향족 그룹을 말한다. 헤테로아릴 그룹은 방향족 고리를 통해 분자의 나머지 부분에 결합된다. 헤테로아릴 그룹의 각 고리는 1개 또는 2개의 O 원자, 1개 또는 2개의 S 원자 및/또는 1개 또는 4개의 N 원자를 함유할 수 있으나, 단 각 고리에서의 헤테로원자의 총 개수는 4개 이하이고 각 고리는 적어도 1개의 탄소원자를 함유한다. 특정 실시양태에서, 상기 헤테로아릴은 5 내지 20개, 5 내지 15개 또는 5 내지 10개의 고리 원자를 갖는다. 모노사이클릭 헤테로아릴 그룹의 예는 푸라닐, 이미다졸릴, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 옥사졸릴, 피라지닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리딜, 피리미디닐, 피롤릴, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 티에닐, 테트라졸릴, 트리아지닐 및 트리아졸릴을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 바이사이클릭 헤테로아릴 그룹의 예는 벤조푸라닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조이속사졸릴, 벤조피라닐, 벤조티아디아졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티에닐, 벤조트리아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 푸로피리딜, 이미다조피리디닐, 이미다조티아졸릴, 인돌리지닐, 인돌릴, 인다졸릴, 이소벤조푸라닐, 이소벤조티에닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀리닐, 이소티아졸릴, 나프티리디닐, 옥사졸로피리디닐, 프탈라지닐, 프테리디닐, 퓨리닐, 피리도피리딜, 피롤로피리딜, 퀴놀리닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 티아디아졸로피리미딜 및 티에노피리딜을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 트리사이클릭 헤테로아릴 그룹의 예는 아크리디닐, 벤즈인돌릴, 카바졸릴, 디벤조푸라닐, 페리미디닐, 펜안트롤리닐, 펜안트리디닐, 페나르사지닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐 및 크산테닐을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 특정 실시양태에서, 헤테로아릴은 또한 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환될 수 있다.

[0117] 용어 "헤테로아릴렌"은 적어도 1개의 방향족 고리를 함유하고 상기 적어도 1개의 방향족 고리가 각각 독립적으로 O, S 및 N으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는, 2가 모노사이클릭 방향족 그룹 또는 2가 폴리사이클릭 방향족 그룹을 말한다. 헤테로아릴렌 그룹은 방향족 고리(들)를 통해 분자의 나머지 부분에 결합된다. 헤테로아릴렌 그룹의 각 고리는 1개 또는 2개의 O 원자, 1개 또는 2개의 S 원자 및/또는 1개 또는 4개의 N 원자를 함유할 수 있으나, 단 각 고리에서의 헤테로원자의 총 개수는 4개 이하이고 각 고리는 적어도 1개의 탄소원자를 함유한다. 특정 실시양태에서, 상기 헤테로아릴렌은 5 내지 20개, 5 내지 15개 또는 5 내지 10개의 고리 원자를 갖는다. 모노사이클릭 헤테로아릴렌 그룹의 예는 푸라닐렌, 이미다졸릴렌, 이소티아졸릴렌, 이속사졸릴렌, 옥사디아졸릴렌, 옥사졸릴렌, 피라지닐렌, 피라졸릴렌, 피리다지닐렌, 피리딜렌, 피리미디닐렌, 피롤릴렌, 티아디아졸릴렌, 티아졸릴렌, 티에닐렌, 테트라졸릴렌, 트리아지닐렌 및 트리아졸릴렌을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 바이사이클릭 헤테로아릴렌 그룹의 예는 벤조푸라닐렌, 벤즈이미다졸릴렌, 벤조이속사졸릴렌, 벤조피라닐렌, 벤조티아디아졸릴렌, 벤조티아졸릴렌, 벤조티에닐렌, 벤조트리아졸릴렌, 벤즈옥사졸릴렌, 푸로피리딜렌, 이미다조피리디닐렌, 이미다조티아졸릴렌, 인돌리지닐렌, 인돌릴렌, 인다졸릴렌, 이소벤조푸라닐렌, 이소벤조티에닐렌, 이소인돌릴렌, 이소퀴놀리닐렌, 이소티아졸릴렌, 나프티리디닐렌, 옥사졸로피리디닐렌,

프탈라지닐렌, 프테리디닐렌, 퓨리닐렌, 피리도피리딜렌, 피롤로피리딜렌, 퀴놀리닐렌, 퀴녹살리닐렌, 퀴나졸리닐렌, 티아디아졸로피리미딜렌 및 티에노피리딜렌을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 트리사이클릭 헤테로아릴렌 그룹의 예는 아크리디닐렌, 벤즈인돌릴렌, 카바졸릴렌, 디벤조푸라닐렌, 페리미디닐렌, 펜안트롤리닐렌, 펜안트리디닐렌, 페나르사지닐렌, 페나지닐렌, 페노티아지닐렌, 페녹사지닐렌 및 크산테닐렌을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 특정 실시양태에서, 헤테로아릴렌은 또한 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환될 수 있다.

[0118] 용어 "헤테로사이클릴" 또는 "헤테로사이클릭"은 적어도 1개의 비방향족 고리를 함유하고 상기 적어도 1개의 비방향족 고리가 각각 독립적으로 O, S 및 N으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하고 나머지 고리 원자가 탄소원자인, 1가 모노사이클릭 비방향족 고리 시스템 또는 1가 폴리사이클릭 고리 시스템을 말한다. 특정 실시양태에서, 상기 헤테로사이클릴 또는 헤테로사이클릭 그룹은 3 내지 20개, 3 내지 15개, 3 내지 10개, 3 내지 8개, 4 내지 7개 또는 5 내지 6개의 고리 원자를 갖는다. 헤테로사이클릴 그룹은 비방향족 고리를 통해 분자의 나머지 부분에 결합된다. 특정 실시양태에서, 상기 헤테로사이클릴은 융합되거나 브릿지될 수 있고 질소 또는 환 원자가 선택적으로 산화될 수 있고 질소원자가 선택적으로 4급화될 수 있고 일부 고리가 부분적으로 또는 완전히 포화되거나 방향족일 수 있는, 모노사이클릭, 바이사이클릭, 트리사이클릭 또는 테트라사이클릭 고리 시스템이다. 헤테로사이클릴은 헤테로원자 또는 탄소원자에서 주요 구조에 부착되어 안정한 화합물을 생성시킬 수 있다. 이러한 헤테로사이클릭 그룹의 예는 아제피닐, 벤조디옥사닐, 벤조디옥솔릴, 벤조푸라노닐, 벤조피라노닐, 벤조피라닐, 벤조테트라하이드로푸라닐, 벤조테트라하이드로티에닐, 벤조티오피라닐, 벤즈옥사지닐, β-카볼리닐, 크로마닐, 크로모닐, 신놀리닐, 쿠마리닐, 데카하이드로이소퀴놀리닐, 디하이드로벤즈이소티아지닐, 디하이드로벤즈이속사지닐, 디하이드로푸릴, 디하이드로이소인돌릴, 디하이드로피라닐, 디하이드로피라졸릴, 디하이드로피라지닐, 디하이드로피리디닐, 디하이드로피리미디닐, 디하이드로피롤릴, 디옥솔라닐, 1,4-디티아닐, 푸라노닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 인돌리닐, 이소벤조테트라하이드로푸라닐, 이소벤조테트라하이드로티에닐, 이소크로마닐, 이소쿠마리닐, 이소인돌리닐, 이소티아졸리디닐, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 옥타하이드로인돌릴, 옥타하이드로이소인돌릴, 옥사졸리디노닐, 옥사졸리디닐, 옥시라닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 4-피페리도닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피롤리디닐, 피롤리닐, 퀴누클리디닐, 테트라하이드로푸릴, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로티에닐, 티아모르폴리닐, 티아졸리디닐, 테트라하이드로퀴놀리닐 및 1,3,5-트리티아닐을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 특정 실시양태에서, 헤테로사이클릭은 또한 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환될 수 있다.

[0119] 용어 "헤테로사이클릴렌"은 적어도 1개의 비방향족 고리를 함유하고 상기 적어도 1개의 비방향족 고리가 각각 독립적으로 O, S 및 N으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하고 나머지 고리 원자가 탄소원자인, 2가 모노사이클릭 비방향족 고리 시스템 또는 2가 폴리사이클릭 고리 시스템을 말한다. 헤테로사이클릴렌 그룹은 비방향족 고리를 통해 분자의 나머지 부분에 결합된다. 특정 실시양태에서, 상기 헤테로사이클릴렌 그룹은 3 내지 20개, 3 내지 15개, 3 내지 10개, 3 내지 8개, 4 내지 7개 또는 5 내지 6개의 고리 원자를 갖는다. 특정 실시양태에서, 상기 헤테로사이클릴렌은 융합되거나 브릿지될 수 있고 질소 또는 환 원자가 선택적으로 산화될 수 있고 질소원자가 선택적으로 4급화될 수 있고 일부 고리가 부분적으로 또는 완전히 포화되거나 방향족일 수 있는, 모노사이클릭, 바이사이클릭, 트리사이클릭 또는 테트라사이클릭 고리 시스템이다. 헤테로사이클릴렌은 헤테로원자 또는 탄소원자에서 주요 구조에 부착되어 안정한 화합물을 생성시킬 수 있다. 이러한 헤테로사이클릴렌 그룹의 예는 아제피닐렌, 벤조디옥사닐렌, 벤조디옥솔릴렌, 벤조푸라노닐렌, 벤조피라노닐렌, 벤조피라닐렌, 벤조테트라하이드로푸라닐렌, 벤조테트라하이드로티에닐렌, 벤조티오피라닐렌, 벤즈옥사지닐렌, β-카볼리닐렌, 크로마닐렌, 크로모닐렌, 신놀리닐렌, 쿠마리닐렌, 데카하이드로이소퀴놀리닐렌, 디하이드로벤즈이소티아지닐렌, 디하이드로벤즈이속사지닐렌, 디하이드로푸릴렌, 디하이드로이소인돌릴렌, 디하이드로피라닐렌, 디하이드로피라졸릴렌, 디하이드로피라지닐렌, 디하이드로피리디닐렌, 디하이드로피리미디닐렌, 디하이드로피롤릴렌, 디옥솔라닐렌, 1,4-디티아닐렌, 푸라노닐렌, 이미다졸리디닐렌, 이미다졸리닐렌, 인돌리닐렌, 이소벤조테트라하이드로푸라닐렌, 이소벤조테트라하이드로티에닐렌, 이소크로마닐렌, 이소쿠마리닐렌, 이소인돌리닐렌, 이소티아졸리디닐렌, 이속사졸리디닐렌, 모르폴리닐렌, 옥타하이드로인돌릴렌, 옥타하이드로이소인돌릴렌, 옥사졸리디노닐렌, 옥사졸리디닐렌, 옥시라닐렌, 피페라지닐렌, 피페리디닐렌, 4-피페리도닐렌, 피라졸리디닐렌, 피라졸리닐렌, 피롤리디닐렌, 피롤리닐렌, 퀴누클리디닐렌, 테트라하이드로푸릴렌, 테트라하이드로이소퀴놀리닐렌, 테트라하이드로피라닐렌, 테트라하이드로티에닐렌, 티아모르폴리닐렌, 티아졸리디닐렌, 테트라하이드로퀴놀리닐렌 및 1,3,5-트리티아닐렌을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 특정 실시양태에서, 헤테로사이클릭은 또한 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환될 수 있다.

[0120] 용어 "할로겐", "할라이드" 또는 "할로"는 불소, 염소, 브롬 및/또는 요오드를 지칭한다.

[0121] 용어 "선택적으로 치환된"은 알킬, 알킬렌, 헤테로알킬렌, 알케닐, 알케닐렌, 헤테로알케닐렌, 알키닐, 알키닐렌, 사이클로알킬, 사이클로알킬렌, 아릴, 아릴렌, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴렌, 헤테로사이클릴 또는 헤테로사이클릴렌 그룹과 같은 그룹 또는 치환기가 하나 이상, 하나의 실시양태에서는, 1개, 2개, 3개 또는 4개의 치환기 Q로 치환될 수 있는 것을 의미하고자 하며, Q는 각각, 예를 들어, (a) 옥소(=O), 시아노(-CN), 할로 및 니트로($-NO_2$); (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴(이들은 각각 하나 이상, 하나의 실시양태에서는, 1개, 2개, 3개 또는 4개의 치환기 Q^a로 추가로 선택적으로 치환될 수 있다); 및 (c) $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^bR^c$, $-C(NR^a)NR^bR^c$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)NR^bR^c$, $-OC(=NR^a)NR^bR^c$, $-OP(O)(OR^a)_2$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-OS(O)NR^bR^c$, $-OS(O)_2NR^bR^c$, $-NR^bR^c$, $-NR^aC(O)R^d$, $-NR^aC(O)OR^d$, $-NR^aC(O)NR^bR^c$, $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)R^d$, $-NR^aS(O)_2R^d$, $-NR^aS(O)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)NR^bR^c$ 및 $-S(O)_2NR^bR^c$로부터 독립적으로 선택되고, 각각의 R^a, R^b, R^c 및 R^d는 독립적으로 (i) 수소; (ii) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴(이들은 각각 하나 이상, 하나의 실시양태에서는, 1개, 2개, 3개 또는 4개의 치환기 Q^a로 추가로 선택적으로 치환될 수 있다)이거나; (iii) R^b와 R^c는 이들이 결합된 N 원자와 함께 하나 이상, 하나의 실시양태에서는, 1개, 2개, 3개 또는 4개의 치환기 Q^a로 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴을 형성한다. 본원에 사용된 바와 같이, 치환될 수 있는 모든 그룹은 달리 특정되지 않는 한 "선택적으로 치환"된다.

[0122] 하나의 실시양태에서, 각각의 Q^a는 옥소, 시아노, 할로 및 니트로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴; 및 (c) $-C(O)R^f$, $-C(O)OR^f$, $-C(O)NR^gR^h$, $-C(NR^f)NR^gR^h$, $-OR^f$, $-OC(O)R^f$, $-OC(O)OR^f$, $-OC(O)NR^gR^h$, $-OC(=NR^f)NR^gR^h$, $-OP(O)(OR^f)_2$, $-OS(O)R^f$, $-OS(O)_2R^f$, $-OS(O)NR^gR^h$, $-OS(O)_2NR^gR^h$, $-NR^gR^h$, $-NR^fC(O)R^k$, $-NR^fC(O)OR^k$, $-NR^fC(O)NR^gR^h$, $-NR^fC(=NR^k)NR^gR^h$, $-NR^fS(O)R^k$, $-NR^fS(O)_2R^k$, $-NR^fS(O)NR^gR^h$, $-NR^fS(O)_2NR^gR^h$, $-SR^f$, $-S(O)R^f$, $-S(O)_2R^f$, $-S(O)NR^gR^h$ 및 $-S(O)_2NR^gR^h$로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 각각의 R^f, R^g, R^h 및 R^k는 독립적으로 (i) 수소; (ii) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이거나; (iii) R^g와 R^h는 이들이 결합된 N 원자와 함께 헤테로사이클릴을 형성한다.

[0123] 용어 "광학 활성" 또는 "거울상이성질체적으로 활성인"은 약 50% 이상, 약 70% 이상, 약 80% 이상, 약 90% 이상, 약 91% 이상, 약 92% 이상, 약 93% 이상, 약 94% 이상, 약 95% 이상, 약 96% 이상, 약 97% 이상, 약 98% 이상, 약 99% 이상, 약 99.5% 이상, 약 99.8% 이상의 거울상이성질체 과잉률(enantiomeric excess)을 갖는 분자 집단을 말한다. 특정 실시양태에서, 상기 광학 활성은 해당 라세미체의 총 중량을 기준으로 하여 약 95% 이상의 1개의 거울상이성질체 및 약 5% 이하의 다른 거울상이성질체를 포함한다.

[0124] 광학 활성 화합물을 기재하는데에 있어, 접두사 R 및 S는 분자의 그의 키랄 중심(들)에 대한 절대 배치를 나타내기 위해 사용한다. (+) 및 (-)는 화합물의 광학 회전, 즉 편광 면이 광학 활성 화합물에 의해 회전되는 방향을 나타내기 위해 사용한다. (-) 접두사는 화합물이 좌선성인 것을 나타내는데, 즉 화합물은 편광 면을 왼쪽으로 또는 반시계방향으로 회전시킨다. (+) 접두사는 화합물이 우선성인 것을 나타내는데, 즉 화합물은 편광 면을 오른쪽으로 또는 시계방향으로 회전시킨다. 그러나, 광학 회전 표시 (+) 및 (-)는 분자의 절대 배치 R 및 S와 관련되지 않는다.

[0125] 용어 "동위원소 변이체"는 화합물을 구성하는 하나 이상의 원자에 비천연 비율의 동위원소를 함유하는 화합물을 말한다. 특정 실시양태에서, 화합물의 "동위원소 변이체"는 수소(^{1}H), 중수소(^{2}H), 삼중수소(^{3}H), 탄소-11(^{11}C), 탄소-12(^{12}C), 탄소-13(^{13}C), 탄소-14(^{14}C), 질소-13(^{13}N), 질소-14(^{14}N), 질소-15(^{15}N), 산소-14(^{14}O), 산소-

15(^{15}O), 산소-16(^{16}O), 산소-17(^{17}O), 산소-18(^{18}O), 불소-17(^{17}F), 불소-18(^{18}F), 인-31(^{31}P), 인-32(^{32}P), 인-33(^{33}P), 황-32(^{32}S), 황-33(^{33}S), 황-34(^{34}S), 황-35(^{35}S), 황-36(^{36}S), 염소-35(^{35}Cl), 염소-36(^{36}Cl), 염소-37(^{37}Cl), 브롬-79(^{79}Br), 브롬-81(^{81}Br), 요오드-123(^{123}I), 요오드-125(^{125}I), 요오드-127(^{127}I), 요오드-129(^{129}I) 및 요오드-131(^{131}I)을 포함하나 이에 한정되지 않는 비천연 비율의 동위원소를 하나 이상 함유한다. 특정 실시양태에서, 화합물의 "동위원소 변이체"는 안정한 형태, 즉 비방사성이다. 특정 실시양태에서, 화합물의 "동위원소 변이체"는 수소(^{1}H), 중수소(^{2}H), 탄소-12(^{12}C), 탄소-13(^{13}C), 질소-14(^{14}N), 질소-15(^{15}N), 산소-16(^{16}O), 산소-17(^{17}O), 산소-18(^{18}O), 불소-17(^{17}F), 인-31(^{31}P), 황-32(^{32}S), 황-33(^{33}S), 황-34(^{34}S), 황-36(^{36}S), 염소-35(^{35}Cl), 염소-37(^{37}Cl), 브롬-79(^{79}Br), 브롬-81(^{81}Br) 및 요오드-127(^{127}I)을 포함하나 이에 한정되지 않는, 비천연 비율의 하나 이상의 동위원소를 함유한다. 특정 실시양태에서, 화합물의 "동위원소 변이체"는 불안정한 형태, 즉 방사성이다. 특정 실시양태에서, 화합물의 "동위원소 변이체"는 삼중수소(^{3}H), 탄소-11(^{11}C), 탄소-14(^{14}C), 질소-13(^{13}N), 산소-14(^{14}O), 산소-15(^{15}O), 불소-18(^{18}F), 인-32(^{32}P), 인-33(^{33}P), 황-35(^{35}S), 염소-36(^{36}Cl), 요오드-123(^{123}I), 요오드-125(^{125}I), 요오드-129(^{129}I) 및 요오드-131(^{131}I)을 포함하나 이에 한정되지 않는, 비천연 비율의 하나 이상의 동위원소를 함유한다. 본원에 제공된 화합물에서 임의의 수소가, 예를 들어, ^{2}H일 수 있고, 임의의 탄소는, 예를 들어, ^{13}C일 수 있고, 임의의 질소는, 예를 들어, ^{15}N일 수 있고, 임의의 산소는, 예를 들어, ^{18}O일 수 있고, 이는 숙련가의 판단에 따라 실현가능하다. 특정 실시양태에서, 화합물의 "동위원소 변이체"는 비천연 비율의 중수소를 함유한다.

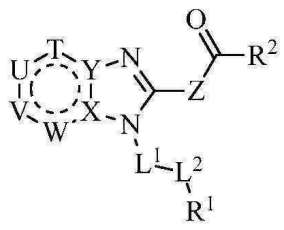
[0126] 용어 "용매화물"은 용질의 하나 이상의 분자, 예를 들어, 본원에 제공된 화합물, 및 화학량론적 또는 비화학량론적 양으로 존재하는, 용매의 하나 이상의 분자에 의해 생성된 복합체 또는 집합체이다. 적합한 용매는 물, 메탄올, 에탄올, n-프로판올, 이소프로판올 및 아세트산을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 특정 실시양태에서, 상기 용매는 약제학적으로 허용되는 것이다. 하나의 실시양태에서, 복합체 또는 집합체는 결정성 형태이다. 다른 실시양태에서, 복합체 또는 집합체는 비결정성 형태이다. 용매가 물인 경우, 용매화물은 수화물이다. 수화물의 예는 반수화물, 일수화물, 이수화물, 삼수화물, 사수화물 및 오수화물을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0127] 어구 "이의 단일 거울상이성질체, 라세미 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물"은 어구 "(i) 언급된 화합물의 단일 거울상이성질체, 라세미 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변이체; (ii) 언급된 화합물의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물; 또는 (iii) 언급된 화합물의 단일 거울상이성질체, 라세미 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변이체의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물"과 동일한 의미를 갖는다.

[0128] 본원에 사용된 바와 같이, 임의의 보호 그룹, 아미노산 및 다른 화합물의 약어는 달리 지시되지 않는 한 "*J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 23A-24A"에서 발견되는 약어 또는 생화학 명명법에 대한 IUPAC-IUB 위원회(*Biochem.* **1972**, *11*, 942-944)에 의해 확립된 약어를 포함하여 통상 사용되거나 인식되는 약어에 따른다.

[0129] 화합물

[0130] 하나의 실시양태에서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 단일 거울상이성질체, 라세미 혼합물, 부분입체이성질체 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물이 본원에 제공된다.

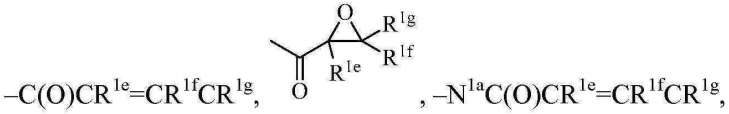


(I)

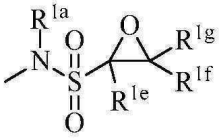
[0131]

[0132] 위의 화학식에서,

[0133] R^1은



[0134] 이고;



[0135] 이고;

[0136] R^2는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고;

[0137] L^1은 결합, -O-, -S-, $-N(R^{1A})-$ 또는 $-C(R^{1A}R^{1B})-$이고, 각각의 R^{1A} 및 R^{1B}는 독립적으로 수소, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고;

[0138] L^2는 C_{3-10} 사이클로알킬렌, C_{6-14} 아릴렌, C_{7-15} 아르알킬렌, 헤테로아릴렌 또는 헤테로사이클릴렌이고;

[0139] T는 결합, -O-, -S-, -N=, $-N(R^4)-$, $-C(R^4)=$ 또는 $-C(R^4)_2-$이고;

[0140] U는 결합, -O-, -S-, -N=, $-N(R^5)-$, $-C(R^5)=$ 또는 $-C(R^5)_2-$이고;

[0141] V는 결합, -O-, -S-, -N=, $-N(R^6)-$, $-C(R^6)=$ 또는 $-C(R^6)_2-$이고;

[0142] W는 결합, -O-, -S-, -N=, $-N(R^7)-$, $-C(R^7)=$ 또는 $-C(R^7)_2-$이고;

[0143] X 및 Y는 각각 독립적으로 C 또는 N이고;

[0144] Z는 NR^{2A} 또는 $CR^{2A}R^{2B}$이고, 각각의 R^{2A} 및 R^{2B}는 독립적으로 수소, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고;

[0145] 각각의 R^4, R^5, R^6 및 R^7은 독립적으로 (a) 수소, 시아노, 할로, 또는 니트로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴; 또는 (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$이고;

[0146] 각각의 R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} 및 R^{1d}는 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{6-14} 아

릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이거나; R^{1a}와 R^{1c}는 이들이 결합된 C 및 N 원자와 함께 헤테로사이클릴을 형성하거나; R^{1b}와 R^{1c}는 이들이 결합된 N 원자와 함께 헤테로사이클릴을 형성하고;

[0147] 각각의 R^{1e}, R^{1f} 및 R^{1g}는 독립적으로 수소, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고;

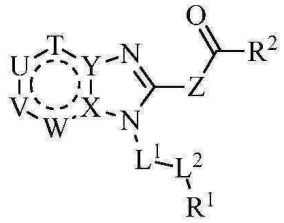
[0148] 단, T, U, V 및 W 중 1개 이하만 결합이고;

[0149] 단, L^1이 결합인 경우, R^4, R^5, R^6 및 R^7 중 하나 이상은 브로모, $-OR^{7a}$ 또는 $-NR^{1b}R^{1c}$이고, R^{7a}는 C_{4-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고;

[0150] 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알킬렌, 아릴, 아릴렌, 아르알킬, 아르알킬렌, 헤테로아릴, 헤테로아릴렌, 헤테로사이클릴 및 헤테로사이클릴렌은 1개 이상, 하나의 실시양태에서, 1개, 2개, 3개 또는 4개의 치환기 Q로 선택적으로 치환되고, 각각의 Q는 (a) 옥소, 시아노, 할로 및 니트로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴(이들은 각각 추가로 1개 이상, 하나의 실시양태에서, 1개, 2개, 3개 또는 4개의 치환기 Q^a로 선택적으로 치환된다); 및 (c) $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^bR^c$, $-C(NR^a)NR^bR^c$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)NR^bR^c$, $-OC(=NR^a)NR^bR^c$, $-OP(O)(OR^a)_2$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-OS(O)NR^bR^c$, $-OS(O)_2NR^bR^c$, $-NR^bR^c$, $-NR^aC(O)R^d$, $-NR^aC(O)OR^d$, $-NR^aC(O)NR^bR^c$, $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)R^d$, $-NR^aS(O)_2R^d$, $-NR^aS(O)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)NR^bR^c$ 및 $-S(O)_2NR^bR^c$에서 독립적으로 선택되고, 각각의 R^a, R^b, R^c 및 R^d는 독립적으로 (i) 수소; (ii) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴(이들은 각각 1개 이상, 하나의 실시양태에서, 1개, 2개, 3개 또는 4개의 치환기 Q^a로 선택적으로 치환된다)이거나; (iii) R^b와 R^c는 이들이 결합된 N 원자와 함께 1개 이상, 하나의 실시양태에서, 1개, 2개, 3개 또는 4개의 치환기 Q^a로 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴을 형성하고;

[0151] 각각의 Q^a는 (a) 옥소, 시아노, 할로 및 니트로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴; 및 (c) $-C(O)R^f$, $-C(O)OR^f$, $-C(O)NR^gR^h$, $-C(NR^f)NR^gR^h$, $-OR^f$, $-OC(O)R^f$, $-OC(O)OR^f$, $-OC(O)NR^gR^h$, $-OC(=NR^f)NR^gR^h$, $-OP(O)(OR^f)_2$, $-OS(O)R^f$, $-OS(O)_2R^f$, $-OS(O)NR^gR^h$, $-OS(O)_2NR^gR^h$, $-NR^gR^h$, $-NR^fC(O)R^k$, $-NR^fC(O)OR^k$, $-NR^fC(O)NR^gR^h$, $-NR^fC(=NR^k)NR^gR^h$, $-NR^fS(O)R^k$, $-NR^fS(O)_2R^k$, $-NR^fS(O)NR^gR^h$, $-NR^fS(O)_2NR^gR^h$, $-SR^f$, $-S(O)R^f$, $-S(O)_2R^f$, $-S(O)NR^gR^h$ 및 $-S(O)_2NR^gR^h$로 이루어진 그룹에서 독립적으로 선택되고; 각각의 R^f, R^g, R^h 및 R^k는 독립적으로 (i) 수소; (ii) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이거나; (iii) R^g와 R^h는 이들이 결합된 N 원자와 함께 헤테로사이클릴을 형성한다.

[0152] 다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 단일 거울상이성질체, 라세미 혼합물, 부분입체이성질체 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물이 또한 본원에 제공된다.



(I)

[0153]

[0154] 위의 화학식에서,

[0155] R^1은 (a) 수소, 시아노, 할로 또는 니트로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴; 또는 (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$이고;

[0156] R^2는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고;

[0157] L^2는 C_{3-10} 사이클로알킬렌, C_{6-14} 아릴렌, C_{7-15} 아르알킬렌, 헤테로아릴렌 또는 헤테로사이클릴렌이고;

[0158] T는 결합, -O-, -S-, -N=, $-N(R^4)-$, $-C(R^4)=$ 또는 $-C(R^4)_2-$이고;

[0159] U는 결합, -O-, -S-, -N=, $-N(R^5)-$, $-C(R^5)=$ 또는 $-C(R^5)_2-$이고;

[0160] V는 결합, -O-, -S-, -N=, $-N(R^6)-$, $-C(R^6)=$ 또는 $-C(R^6)_2-$이고;

[0161] W는 결합, -O-, -S-, -N=, $-N(R^7)-$, $-C(R^7)=$ 또는 $-C(R^7)_2-$이고;

[0162] X 및 Y는 각각 독립적으로 C 또는 N이고;

[0163] Z는 NR^{2A} 또는 $CR^{2A}R^{2B}$이고, 각각의 R^{2A} 및 R^{2B}는 독립적으로 수소, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고;

[0164] R^4, R^5, R^6, R^7 및 L^1은,

[0165] (i) 각각의 R^4, R^5 및 R^6은 독립적으로 (a) 수소, 시아노, 할로 또는 니트로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴; 또는 (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$이고;

[0166] 각각의 R^7은 독립적으로 브로모, $-OR^{7a}$ 또는 $-NR^{7b}R^{7c}$이고;

[0167] R^{7a}는 C_{4-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고;

[0168] R^{7b} 및 R^{7c}는 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이거나; R^{7b}와 R^{7c}는 이들이 결합된 N 원자와 함께 헤테로사이클릴을 형성하고;

[0169] L^1은 결합이고; 또는

[0170] (ii) 각각의 R^4, R^5, R^6 및 R^7은 독립적으로 (a) 수소, 시아노, 할로 또는 니트로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴; 또는 (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$이고; 단 R^4, R^5, R^6 및 R^7 중 적어도 하나는 수소가 아니고;

[0171] L^1은 -O-, -S-, $-N(R^{1A})-$ 또는 $-C(R^{1A}R^{1B})-$이고, 각각의 R^{1A} 및 R^{1B}는 독립적으로 수소, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고;

[0172] 각각의 R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} 및 R^{1d}는 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이거나; R^{1a}와 R^{1c}는 이들이 결합된 C 및 N 원자와 함께 헤테로사이클릴을 형성하거나; R^{1b}와 R^{1c}는 이들이 결합된 N 원자와 함께 헤테로사이클릴을 형성하고;

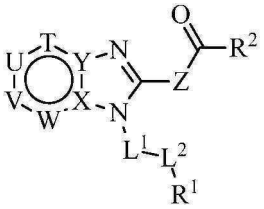
[0173] 단, T, U, V 및 W 중 1개 이하만 결합이고;

[0174] 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알킬렌, 아릴, 아릴렌, 아르알킬, 아르알킬렌, 헤테로아릴, 헤테로아릴렌, 헤테로사이클릴 및 헤테로사이클릴렌은 1개 이상, 하나의 실시양태에서, 1개, 2개, 3개 또는 4개의 치환기 Q로 선택적으로 치환되고, 각각의 Q는 (a) 옥소, 시아노, 할로 및 니트로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴(이들은 각각 1개 이상, 하나의 실시양태에서, 1개, 2개, 3개 또는 4개의 치환기 Q^a로 추가로 선택적으로 치환된다); 및 (c) $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^bR^c$, $-C(NR^a)NR^bR^c$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)NR^bR^c$, $-OC(=NR^a)NR^bR^c$, $-OP(O)(OR^a)_2$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-OS(O)NR^bR^c$, $-OS(O)_2NR^bR^c$, $-NR^bR^c$, $-NR^aC(O)R^d$, $-NR^aC(O)OR^d$, $-NR^aC(O)NR^bR^c$, $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)R^d$, $-NR^aS(O)_2R^d$, $-NR^aS(O)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)NR^bR^c$ 및 $-S(O)_2NR^bR^c$에서 독립적으로 선택되며, 각각의 R^a, R^b, R^c 및 R^d는 독립적으로 (i) 수소; (ii) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴(이들은 추가로 각각 1개 이상, 하나의 실시양태에서, 1개, 2개, 3개 또는 4개의 치환기 Q^a로 선택적으로 치환된다)이거나; (iii) R^b와 R^c는 이들이 결합된 N 원자와 함께 1개 이상, 하나의 실시양태에서, 1개, 2개, 3개 또는 4개의 치환기 Q^a로 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴을 형성하고;

[0175] 각각의 Q^a 는 (a) 옥소, 시아노, 할로 및 니트로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-7} 사이클로알킬,

C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴; 및 (c) $-C(O)R^f$, $-C(O)OR^f$, $-C(O)NR^gR^h$, $-C(NR^f)NR^gR^h$, $-OR^f$, $-OC(O)R^f$, $-OC(O)OR^f$, $-OC(O)NR^gR^h$, $-OC(=NR^f)NR^gR^h$, $-OP(O)(OR^f)_2$, $-OS(O)R^f$, $-OS(O)_2R^f$, $-OS(O)NR^gR^h$, $-OS(O)_2NR^gR^h$, $-NR^gR^h$, $-NR^fC(O)R^k$, $-NR^fC(O)OR^k$, $-NR^fC(O)NR^gR^h$, $-NR^fC(=NR^k)NR^gR^h$, $-NR^fS(O)R^k$, $-NR^fS(O)_2R^k$, $-NR^fS(O)NR^gR^h$, $-NR^fS(O)_2NR^gR^h$, $-SR^f$, $-S(O)R^f$, $-S(O)_2R^f$, $-S(O)NR^gR^h$ 및 $-S(O)_2NR^gR^h$로 이루어진 그룹에서 독립적으로 선택되고; 각각의 R^f, R^g, R^h 및 R^k는 독립적으로 (i) 수소; (ii) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴이거나; (iii) R^g와 R^h는 이들이 결합된 N 원자와 함께 헤테로사이클릴을 형성한다.

[0176] 또 다른 실시양태에서, 화학식 II의 화합물, 또는 이의 단일 거울상이성질체, 라세미 혼합물, 부분입체이성질체 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물이 본원에 제공된다.

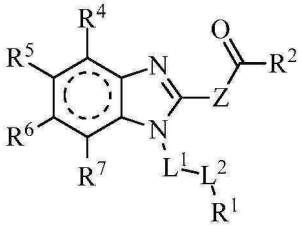


(II)

[0177]

[0178] 위의 화학식에서, R^1, R^2, L^1, L^2, T, U, V, W, X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의한 바와 같다.

[0179] 또 다른 실시양태에서, 화학식 III의 화합물, 또는 이의 단일 거울상이성질체, 라세미 혼합물, 부분입체이성질체 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물이 본원에 제공된다.

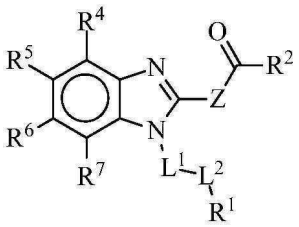


(III)

[0180]

[0181] 위의 화학식에서, R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, R^7, L^1, L^2 및 Z는 각각 본원에서 정의한 바와 같다.

[0182] 또 다른 실시양태에서, 화학식 IV의 화합물, 또는 이의 단일 거울상이성질체, 라세미 혼합물, 부분입체이성질체 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물이 본원에 제공된다.



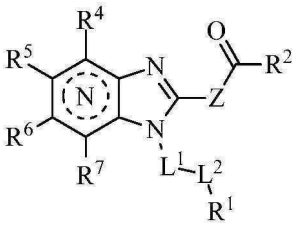
(IV)

[0183]

[0184] 위의 화학식에서, R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, R^7, L^1, L^2 및 Z는 각각 본원에서 정의한 바와 같다.

[0185] 또 다른 실시양태에서, 화학식 V의 화합물, 또는 이의 단일 거울상이성질체, 라세미 혼합물, 부분입체이성질체

혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물이 본원에 제공된다.

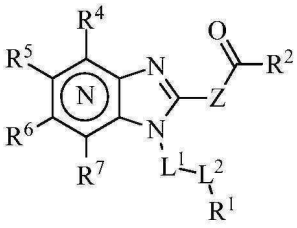


(V)

[0186]

[0187] 위의 화학식에서, R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, R^7, L^1, L^2 및 Z는 각각 본원에서 정의한 바와 같고, 심볼  는 6원 고리가 고리 내에 1개의 N 원자를 함유하는 것을 나타낸다.

[0188] 또 다른 실시양태에서, 화학식 VI의 화합물, 또는 이의 단일 거울상이성질체, 라세미 혼합물, 부분입체이성질체 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물이 본원에 제공된다.

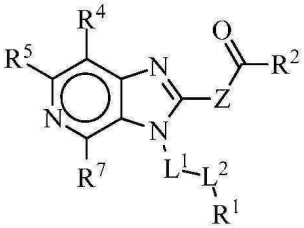


(VI)

[0189]

[0190] 위의 화학식에서, R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, R^7, L^1, L^2 및 Z는 각각 본원에서 정의한 바와 같고; 심볼  는 6원 고리가 고리 내에 1개의 N 원자를 함유하는 것을 나타낸다.

[0191] 또 다른 실시양태에서, 화학식 VII의 화합물, 또는 이의 단일 거울상이성질체, 라세미 혼합물, 부분입체이성질체 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물이 본원에 제공된다.

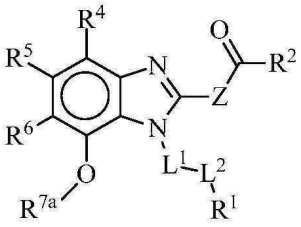


(VII)

[0192]

[0193] 위의 화학식에서, R^1, R^2, R^4, R^5, R^7, L^1, L^2 및 Z는 각각 본원에서 정의한 바와 같다.

[0194] 또 다른 실시양태에서, 화학식 VIII의 화합물, 또는 이의 단일 거울상이성질체, 라세미 혼합물, 부분입체이성질체 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물이 본원에 제공된다.



(VIII)

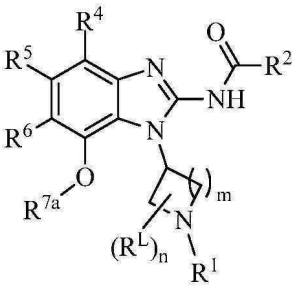
[0195]

[0196] 위의 화학식에서,

[0197] R^{7a}는 (i) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴(이들은 각각 1개 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된다); 또는 (ii) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$이고;

[0198] R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, L^1, L^2, Q 및 Z는 각각 본원에서 정의한 바와 같다.

[0199] 또 다른 실시양태에서, 화학식 IX의 화합물, 또는 이의 단일 거울상이성질체, 라세미 혼합물, 부분입체이성질체 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물이 본원에 제공된다.



(IX)

[0200]

[0201] 위의 화학식에서,

[0202] m은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10의 정수이고;

[0203] n은 0, 1, 2, 3, 4, , 또는 6의 정수이고;

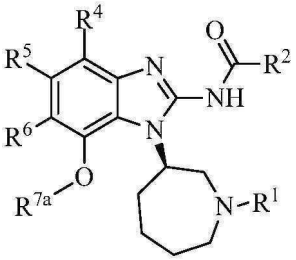
[0204] 각각의 R^L은 독립적으로 (i) 수소; 또는 (ii) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴(이들은 각각 1개 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된다)이거나; 또는 (iii) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$이거나; 또는

[0205] 동일 고리에 결합된 2개 이상의 R^L이 존재하는 경우, 2개의 R^L이 함께 결합되어 (i) 결합, -O-, $-NR^N-$ 또는 -S-; 또는 (ii) C_{1-6} 알킬렌, C_{1-6} 헤테로알킬렌, C_{2-6} 알케닐렌, 또는 C_{2-6} 헤테로알케닐렌(이들은 각각 1개 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된다)을 형성하고;

[0206] R^N은 (a) 수소; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴(이들은 각각 1개 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된다); (c) $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$이고;

[0207] R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{7a} 및 Q는 각각 본원에서 정의한 바와 같다.

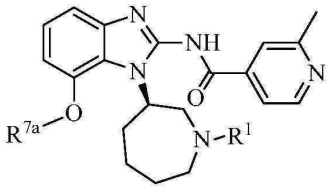
[0208] 또 다른 실시양태에서, 화학식 X의 화합물, 또는 이의 단일 거울상이성질체, 라세미 혼합물, 부분입체이성질체 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물이 본원에 제공된다.



[0209] (X)

[0210] 위의 화학식에서, R^1, R^2, R^4, R^5, R^6 및 R^{7a}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다.

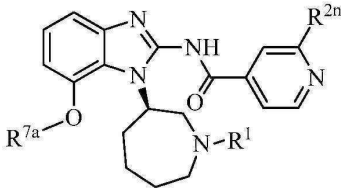
[0211] 또 다른 실시양태에서, 화학식 XI의 화합물 또는 동위원소 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물이 본원에 제공된다.



[0212] (XI)

[0213] 위의 화학식에서, R^1 및 R^{7a}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다.

[0214] 또 다른 실시양태에서, 화학식 XIa의 화합물, 또는 이의 단일 거울상이성질체, 라세미 혼합물, 부분입체이성질체 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물이 본원에 제공된다.

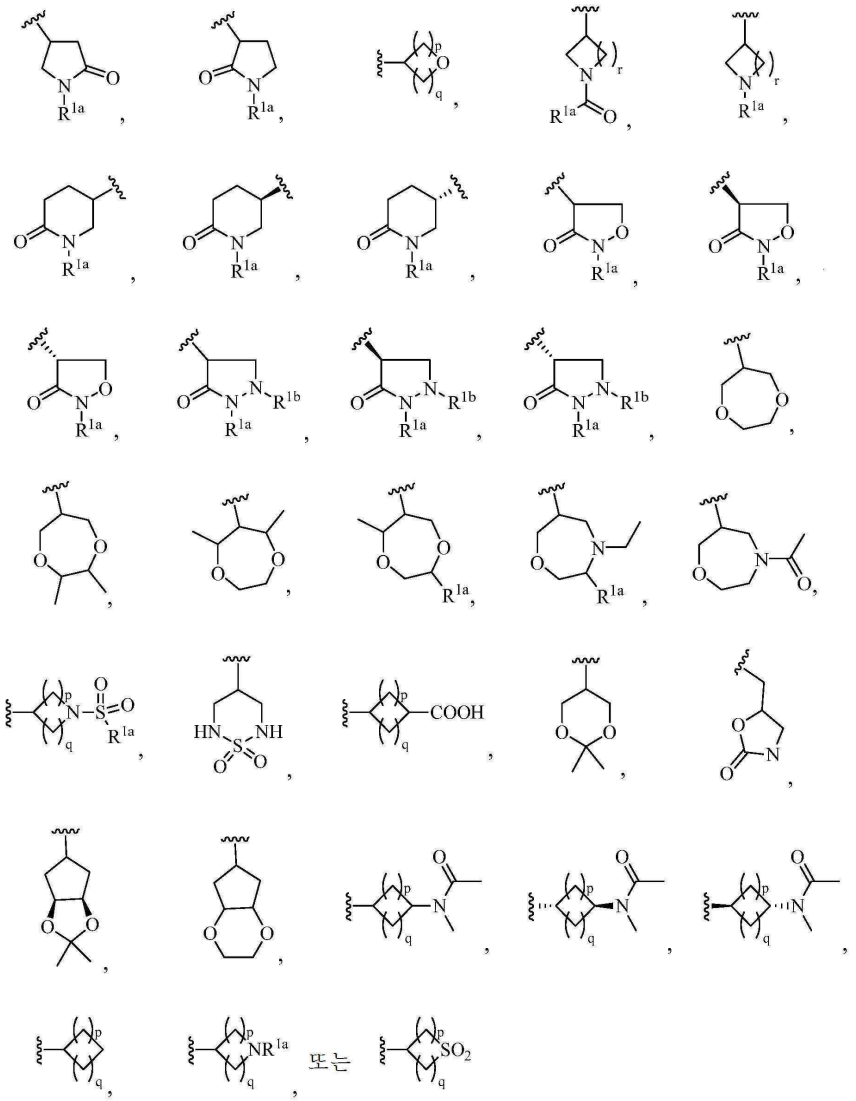


[0215] (XIa)

[0216] 위의 화학식에서, R^{2n}은 1개 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬 또는 $-OR^{1a}$이고, R^1, R^{1a}, R^{7a} 및 Q는 각각 본원에서 정의한 바와 같고; 하나의 실시양태에서, R^{2n}은 메틸, 모노플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플

루오로메틸, -OH 또는 $-OCH_3$이다.

[0217] 특정 실시양태에서, 화학식 VIII, IX, X, XI 또는 XIa에서, R^{7a}는 하기와 같다:



[0218]

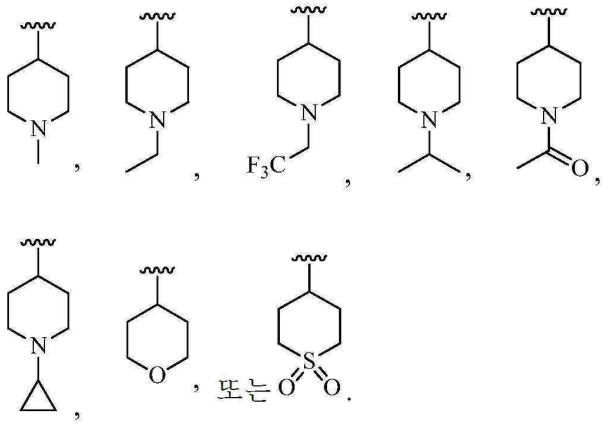
[0219] 위의 화학식에서,

[0220] 각각의 R^{1a} 및 R^{1b}는 본원에서 정의한 바와 같고; 하나의 실시양태에서, R^{1a}는 수소, 메틸, 에틸, 디플루오로메틸, 또는 트리플루오로메틸이고; 다른 실시양태에서, R^{1b}는 수소, 메틸, 메틸, 에틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 2-하이드록시에틸 또는 에테닐이고;

[0221] p 및 q는 각각 독립적으로 0, 1 또는 3의 정수이고, 단 p와 q의 합은 1 이상이며;

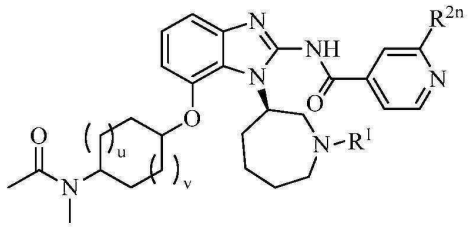
[0222] 각 r은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6의 정수이다.

[0223] 특정 실시양태에서, 화학식 VIII, IX, X, XI 또는 XIa에서, R^{7a}는 하기와 같다:



[0224]

[0225] 하나의 실시양태에서, 화학식 XIb의 화합물, 또는 이의 단일 거울상이성질체, 라세미 혼합물, 부분입체이성질체 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 이의 약제학으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물이 본원에 제공된다.

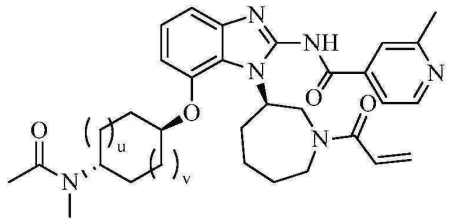


(XIb)

[0226]

[0227] 위의 화학식에서, u 및 v는 각각 독립적으로 0, 1, 2 또는 3의 정수이고; R^{1} 및 R^{2n}은 각각 본원에서 정의한 바와 같다.

[0228] 다른 실시양태에서, 화학식 XIc의 화합물 또는 이의 동위원소 변이체; 또는 이의 약제학으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물이 본원에 제공된다.

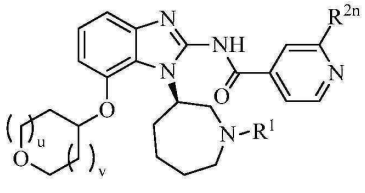


(XIc)

[0229]

[0230] 위의 화학식에서, u 및 v는 각각 본원에서 정의한 바와 같다.

[0231] 또 다른 실시양태에서, 화학식 XId의 화합물, 또는 이의 단일 거울상이성질체, 라세미 혼합물, 부분입체이성질체 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 이의 약제학으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물이 본원에 제공된다.

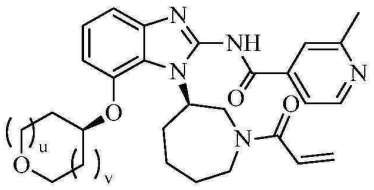


(XId)

[0232]

[0233] 위의 화학식에서, R^1, R^{2n}, u 및 v는 각각 본원에서 정의한 바와 같다.

[0234] 다른 실시양태에서, 화학식 XIe의 화합물 또는 이의 동위원소 변이체; 또는 이의 약제학으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물이 본원에 제공된다.

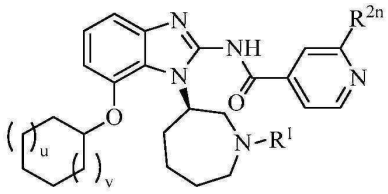


(XIe)

[0235]

[0236] 위의 화학식에서, u 및 v는 각각 본원에서 정의한 바와 같다.

[0237] 또 다른 실시양태에서, 화학식 XIf의 화합물, 또는 이의 단일 거울상이성질체, 라세미 혼합물, 부분입체이성질체 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 이의 약제학으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물이 본원에 제공된다.

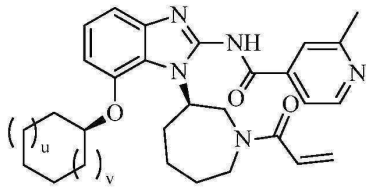


(XIf)

[0238]

[0239] 위의 화학식에서, R^1, R^{2n}, u 및 v는 각각 본원에서 정의한 바와 같다.

[0240] 다른 실시양태에서, 화학식 XIg의 화합물 또는 이의 동위원소 변이체; 또는 이의 약제학으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물이 본원에 제공된다.

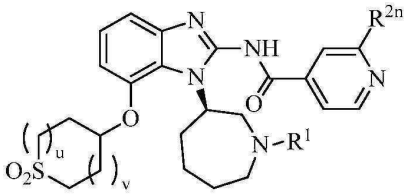


(XIg)

[0241]

[0242] 위의 화학식에서, u 및 v는 각각 본원에서 정의한 바와 같다.

[0243] 또 다른 실시양태에서, 화학식 XIh의 화합물, 또는 이의 단일 거울상이성질체, 라세미 혼합물, 부분입체이성질체 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 이의 약제학으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물이 본원에 제공된다.



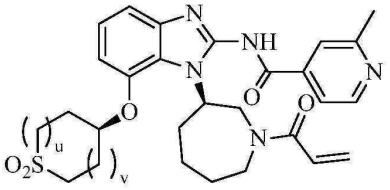
(XIh)

[0244]

[0245] 위의 화학식에서, R^1, R^{2n}, u 및 v는 각각 본원에서 정의한 바와 같다.

[0246] 다른 실시양태에서, 화학식 XIi의 화합물 또는 이의 동위원소 변이체; 또는 이의 약제학으로 허용되는 염, 용매

화물 또는 전구약물이 본원에 제공된다.

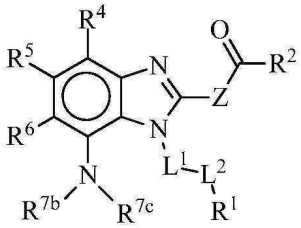


(XIi)

[0247]

[0248] 위의 화학식에서, u 및 v는 각각 본원에서 정의한 바와 같다.

[0249] 또 다른 실시양태에서, 화학식 XII의 화합물, 또는 이의 단일 거울상이성질체, 라세미 혼합물, 부분입체이성질체 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 이의 약제학으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물이 본원에 제공된다.



(XII)

[0250]

[0251] 위의 화학식에서,

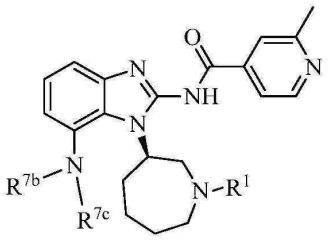
[0252] R^{7b}는 (i) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴(이들은 각각 1개 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된다); 또는 (ii) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$이고;

[0253] R^{7c}는 (i) 수소; 또는 (ii) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴(이들은 각각 1개 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된다); 또는 (iii) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$이거나; 또는

[0254] R^{7b}와 R^{7c}가 이들이 결합된 N 원자와 함께 1개 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴을 형성하고;

[0255] R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, L^1, L^2, Q 및 Z는 각각 본원에서 정의한 바와 같다.

[0256] 또 다른 실시양태에서, 화학식 XIV의 화합물 또는 이의 동위원소 변이체; 또는 이의 약제학으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물이 본원에 제공된다.

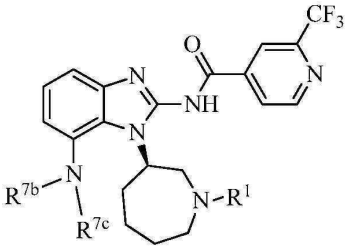


(XIV)

[0257]

[0258] 위의 화학식에서, R^1, R^{7b} 및 R^{7c}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다.

[0259] 또 다른 실시양태에서, 화학식 XIVa의 화합물 또는 이의 동위원소 변이체; 또는 이의 약제학으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물이 본원에 제공된다.

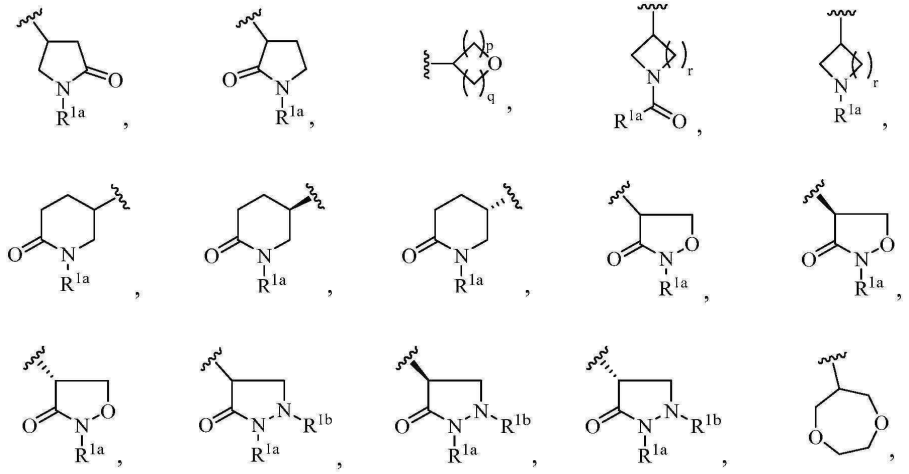


(XIVa)

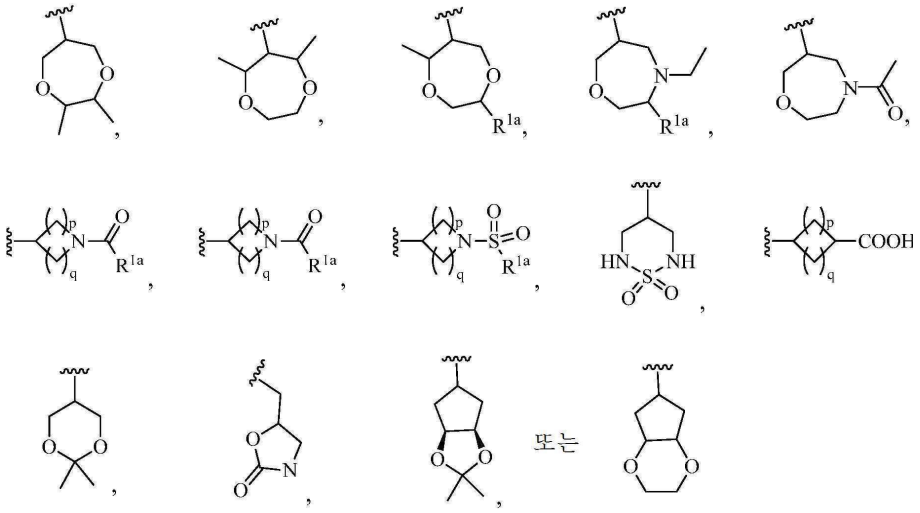
[0260]

[0261] 위의 화학식에서, R^1, R^{7b} 및 R^{7c}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다.

[0262] 특정 실시양태에서, 화학식 XII, XIII, XIV 또는 XIVa에서, R^{7b}는 하기와 같다:



[0263]

[0264] 

[0265] 위의 화학식에서,

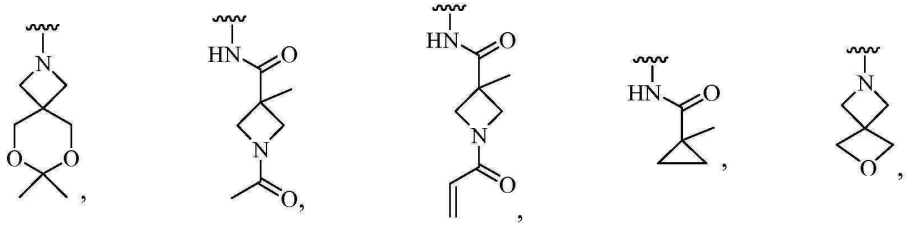
[0266] 각각의 R^{1a} 및 R^{1b}는 본원에서 정의한 바와 같고; 하나의 실시양태에서, R^{1a}는 수소, 메틸, 에틸, 디플루오로메틸 또는 트리플루오로메틸이고; 다른 실시양태에서, R^{1b}는 수소, 메틸, 메틸, 에틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 2-하이드록시에틸 또는 에테닐이고;

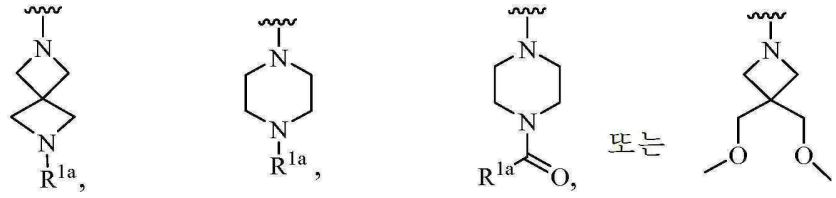
[0267] 각각의 p 및 q는 독립적으로 0, 1, 2 또는 3의 정수이고, 단 p와 q의 합은 1 이상이고;

[0268] 각각의 r은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6의 정수이다.

[0269] 특정 실시양태에서, 화학식 XII, XIII, XIV 또는 XIVa에서, R^{7c}는 수소, 메틸, 에틸, 디플루오로메틸 또는 트리플루오로메틸이다.

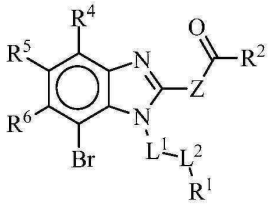
[0270] 특정 실시양태에서, 화학식 XII, XIII, XIV 또는 XIVa에서, $-NR^{7a}R^{7b}$ 부분은 하기와 같다:

[0271] 

[0272] 

[0273] 위의 화학식에서, 각각의 R^{1a}는 본원에서 정의한 바와 같고; 하나의 실시양태에서, R^{1a}는 수소, 메틸, 에틸, 디플루오로메틸 또는 트리플루오로메틸이다.

[0274] 또 다른 실시양태에서, 화학식 XV의 화합물, 또는 이의 단일 거울상이성질체, 라세미 혼합물, 부분입체이성질체 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 이의 약제학으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물이 본원에 제공된다.

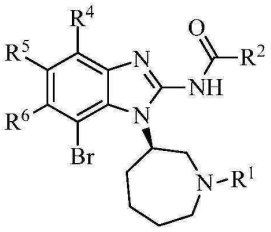


(XV)

[0275]

[0276] 위의 화학식에서, R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, L^1 및 L^2 및 Z는 각각 본원에서 정의한 바와 같다.

[0277] 또 다른 실시양태에서, 화학식 XVI의 화합물, 또는 이의 단일 거울상이성질체, 라세미 혼합물, 부분입체이성질체 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 이의 약제학으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물이 본원에 제공된다.

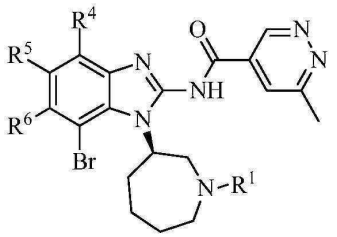


(XVI)

[0278]

[0279] 위의 화학식에서, R^1, R^2, R^4, R^5 및 R^6은 각각 본원에서 정의한 바와 같다.

[0280] 또 다른 실시양태에서, 화학식 XVII의 화합물, 또는 이의 단일 거울상이성질체, 라세미 혼합물, 부분입체이성질체 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 이의 약제학으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물이 본원에 제공된다.

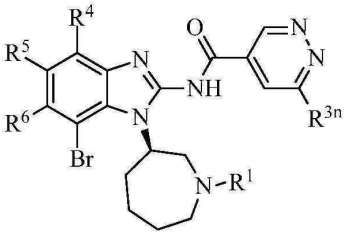


(XVII)

[0281]

[0282] 위의 화학식에서, R^1, R^4, R^5 및 R^6은 각각 본원에서 정의한 바와 같다.

[0283] 또 다른 실시양태에서, 화학식 XVIIa의 화합물, 또는 이의 단일 거울상이성질체, 라세미 혼합물, 부분입체이성질체 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 이의 약제학으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물이 본원에 제공된다.



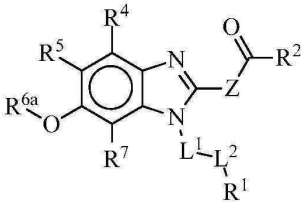
(XVIIa)

[0284]

[0285] 위의 화학식에서,

[0286] R^{3n}은 1개 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬 또는 $-OR^{1a}$이고, R^1, R^4, R^5, R^6, R^{1a} 및 Q는 각각 본원에서 정의한 바와 같고; 하나의 실시양태에서, R^{3n}은 메틸, 모노플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, -OH 또는 $-OCH_3$이다.

[0287] 또 다른 실시양태에서, 화학식 XVIII의 화합물, 또는 이의 단일 거울상이성질체, 라세미 혼합물, 부분입체이성질체 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 이의 약제학으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물이 본원에 제공된다.



(XVIII)

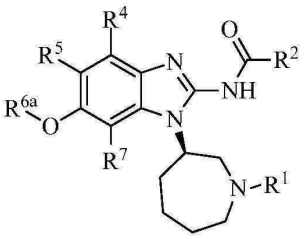
[0288]

[0289] 위의 화학식에서,

[0290] R^{6a}는 (i) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴(이들은 각각 1개 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된다); 또는 (ii) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$이고;

[0291] R^1, R^2, R^4, R^5, R^7, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, L^1, L^2, Q 및 Z는 각각 본원에서 정의한 바와 같다.

[0292] 또 다른 실시양태에서, 화학식 XIX의 화합물, 또는 이의 단일 거울상이성질체, 라세미 혼합물, 부분입체이성질체 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 이의 약제학으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물이 본원에 제공된다.

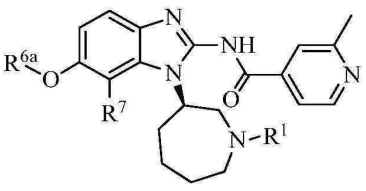


(XIX)

[0293]

[0294] 위의 화학식에서, R^1, R^2, R^4, R^5, R^{6a} 및 R^7은 각각 본원에서 정의한 바와 같다.

[0295] 또 다른 실시양태에서, 화학식 XX의 화합물 또는 이의 동위원소 변이체; 또는 이의 약제학으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물이 본원에 제공된다.

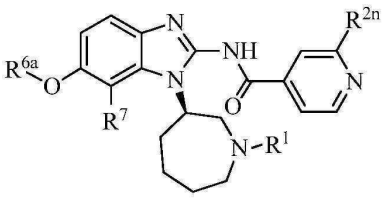


(XX)

[0296]

[0297] 위의 화학식에서, R^1, R^7 및 R^{6a}는 각각 본원에서 정의한 바와 같고; 하나의 실시양태에서, R^7은 메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸 또는 $-OR^{1a}$이고, R^{1a}는 본원에서 정의한 바와 같다.

[0298] 또 다른 실시양태에서, 화학식 XXa의 화합물, 또는 이의 단일 거울상이성질체, 라세미 혼합물, 부분입체이성질체 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 이의 약제학으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물이 본원에 제공된다.

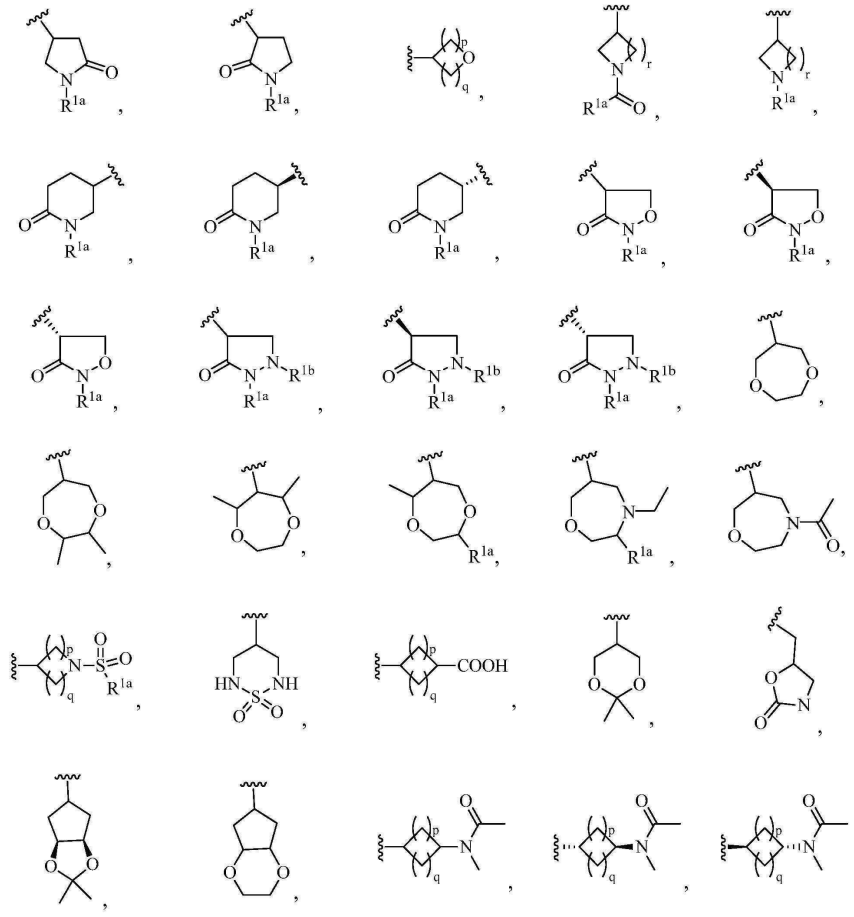


(XXa)

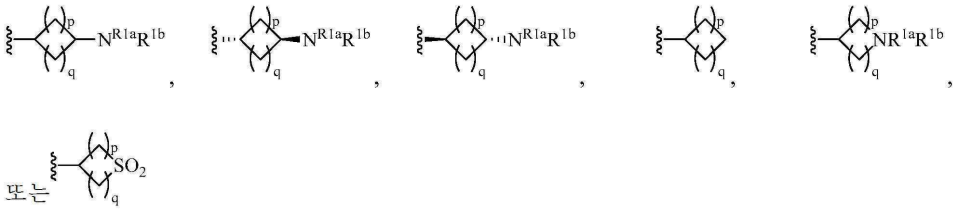
[0299]

[0300] 위의 화학식에서, R^{2n}은 1개 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬 또는 $-OR^{1a}$이고, R^1, R^7, R^{1a}, R^{6a} 및 Q는 각각 본원에서 정의한 바와 같고; 하나의 실시양태에서, R^7은 클로로, 메틸, 모노플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸 또는 $-OR^{1a}$이고, R^{1a}는 본원에서 정의한 바와 같고; 다른 실시양태에서, R^{2n}은 메틸, 모노플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, -OH 또는 $-OCH_3$이다.

[0301] 특정 실시양태에서, 화학식 XVIII, XIX, XX 또는 XXa에서, R^{6a}는 하기와 같다:



[0302]

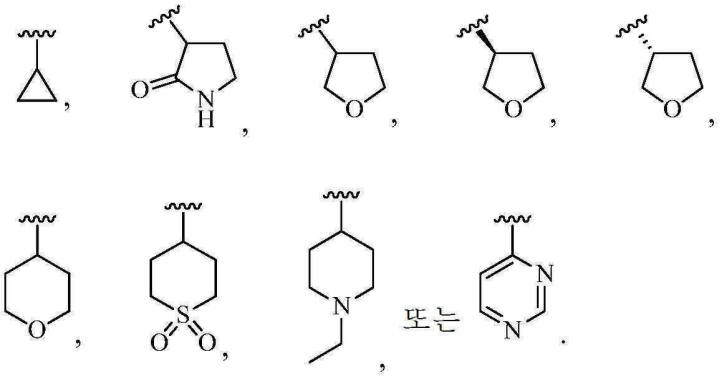


또는

[0303]

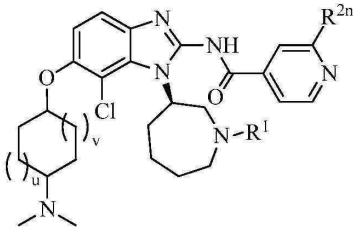
[0304] 위의 화학식에서, R^{1a}, R^{1b}, p, q 및 r은 각각 본원에서 정의한 바와 같다.

[0305] 특정 실시양태에서, 화학식 XVIII, XIX, XX 또는 XXa에서, R^{6a}는 하기와 같다:



[0306]

[0307] 하나의 실시양태에서, 화학식 XXb의 화합물, 또는 이의 단일 거울상이성질체, 라세미 혼합물, 부분입체이성질체 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 이의 약제학으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물이 본원에 제공된다.

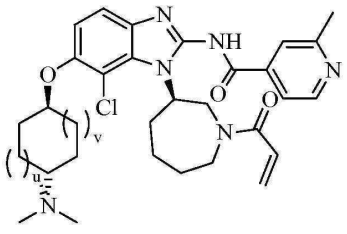


(XXb)

[0308]

[0309] 위의 화학식에서, R^{1}, R^{2n}, u 및 v는 각각 본원에서 정의한 바와 같다.

[0310] 다른 실시양태에서, 화학식 XXc의 화합물 또는 이의 동위원소 변이체; 또는 이의 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물이 본원에 제공된다.

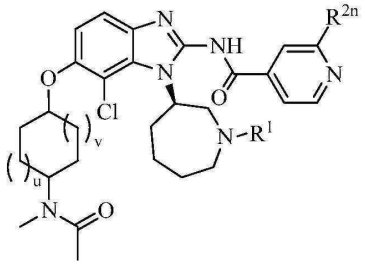


(XXc)

[0311]

[0312] 위의 화학식에서, u 및 v는 각각 본원에서 정의한 바와 같다.

[0313] 또 다른 실시양태에서, 화학식 XXd의 화합물, 또는 이의 단일 거울상이성질체, 라세미 혼합물, 부분입체이성질체 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 이의 약제학으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물이 본원에 제공된다.

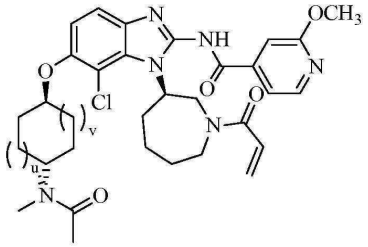


(XXd)

[0314]

[0315] 위의 화학식에서, R^1, R^{2n}, u 및 v는 각각 본원에서 정의한 바와 같다.

[0316] 다른 실시양태에서, 화학식 XXe의 화합물 또는 이의 동위원소 변이체; 또는 이의 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물이 본원에 제공된다.

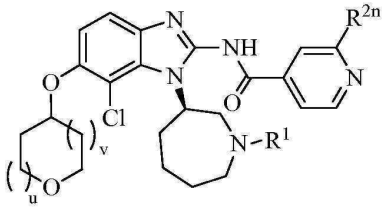


(XXe)

[0317]

[0318] 위의 화학식에서, u 및 v는 각각 본원에서 정의한 바와 같다.

[0319] 또 다른 실시양태에서, 화학식 XXf의 화합물, 또는 이의 단일 거울상이성질체, 라세미 혼합물, 부분입체이성질체 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 이의 약제학으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물이 본원에 제공된다.

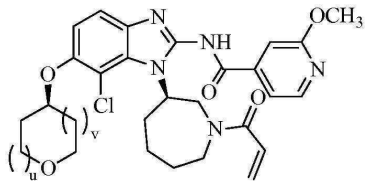


(XXf)

[0320]

[0321] 위의 화학식에서, R^1, R^{2n}, u 및 v는 각각 본원에서 정의한 바와 같다.

[0322] 또 다른 실시양태에서, 화학식 XXg의 화합물 또는 이의 동위원소 변이체; 또는 이의 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물이 본원에 제공된다.

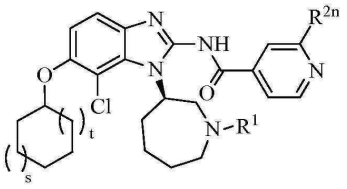


(XXg)

[0323]

[0324] 위의 화학식에서, u 및 v는 각각 본원에서 정의한 바와 같다.

[0325] 또 다른 실시양태에서, 화학식 XXh의 화합물, 또는 이의 단일 거울상이성질체, 라세미 혼합물, 부분입체이성질체 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 이의 약제학으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물이 본원에 제공된다.

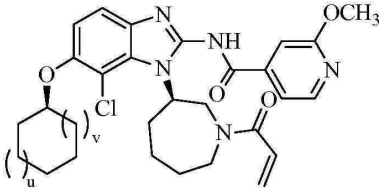


(XXh)

[0326]

[0327] 위의 화학식에서, R^1, R^{2n}, u 및 v는 각각 본원에서 정의한 바와 같다.

[0328] 또 다른 실시양태에서, 화학식 XXi의 화합물 또는 이의 동위원소 변이체; 또는 이의 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물이 본원에 제공된다.

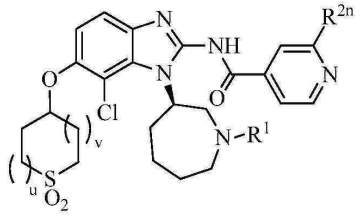


(XXi)

[0329]

[0330] 위의 화학식에서, s 및 t는 각각 본원에서 정의한 바와 같다.

[0331] 또 다른 실시양태에서, 화학식 XXj의 화합물, 또는 이의 단일 거울상이성질체, 라세미 혼합물, 부분입체이성질체 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 이의 약제학으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물이 본원에 제공된다.

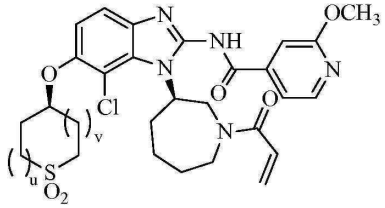


(XXj)

[0332]

[0333] 위의 화학식에서, R^1, R^{2n}, u 및 v는 각각 본원에서 정의한 바와 같다.

[0334] 또 다른 실시양태에서, 화학식 XXk의 화합물 또는 이의 동위원소 변이체; 또는 이의 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물이 본원에 제공된다.

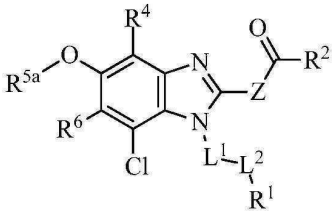


(XXk)

[0335]

[0336] 위의 화학식에서, u 및 v는 각각 본원에서 정의한 바와 같다.

[0337] 또 다른 실시양태에서, 화학식 XXI의 화합물, 또는 이의 단일 거울상이성질체, 라세미 혼합물, 부분입체이성질체 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 이의 약제학으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물이 본원에 제공된다.

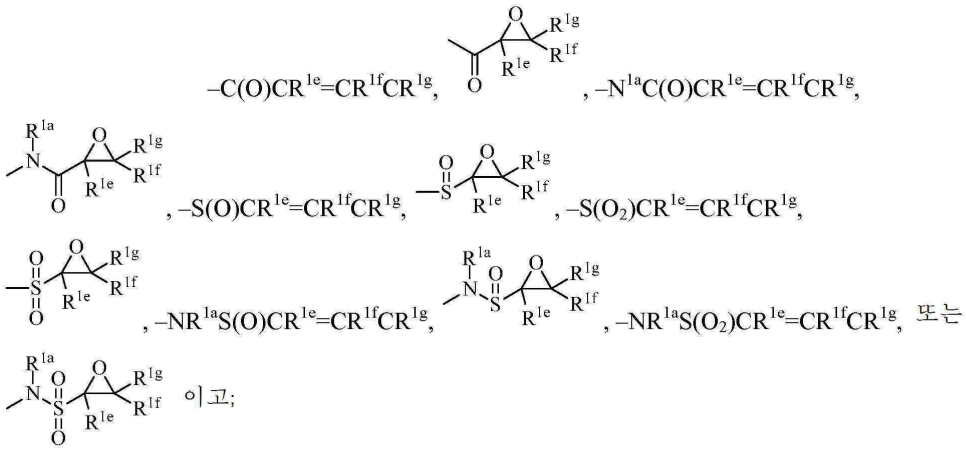


(XXI)

[0338]

[0339] 위의 화학식에서,

[0340] R^1은



[0341]

[0342] R^2는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고;

[0343] L^1은 결합, -O-, -S-, $-N(R^{1A})-$ 또는 $-C(R^{1A}R^{1B})-$이고, 각각의 R^{1A} 및 R^{1B}는 독립적으로 수소, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고;

[0344] L^2는 C_{3-10} 사이클로알킬렌, C_{6-14} 아릴렌, C_{7-15} 아르알킬렌, 헤테로아릴렌 또는 헤테로사이클릴렌이고;

[0345] Z는 NR^{2A} 또는 $CR^{2A}R^{2B}$이고, 각각의 R^{2A} 및 R^{2B}는 독립적으로 수소, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고;

[0346] R^4 및 R^6은 각각 독립적으로 (a) 수소, 시아노, 할로 또는 니트로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴; 또는 (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$이고;

[0347] R^{5a}는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고;

[0348] 각각의 R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} 및 R^{1d}는 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{6-14} 아

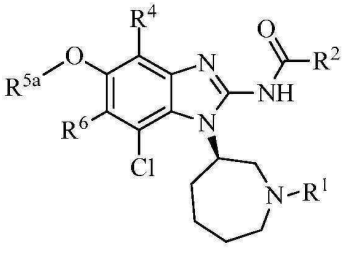
릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이거나; R^{1a}와 R^{1c}가 이들이 결합된 C 및 N 원자와 함께 헤테로사이클릴을 형성하거나; R^{1b}와 R^{1c}가 이들이 결합된 N 원자와 함께 헤테로사이클릴을 형성하고;

[0349] 각각의 R^{1e}, R^{1f} 및 R^{1g}는 독립적으로 수소, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고;

[0350] 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알킬렌, 아릴, 아릴렌, 아르알킬, 아르알킬렌, 헤테로아릴, 헤테로아릴렌, 헤테로사이클릴 및 헤테로사이클릴렌은 1개 이상, 하나의 실시양태에서, 1개, 2개, 3개 또는 4개의 치환기 Q로 선택적으로 치환되고, 각각의 Q는 독립적으로 (a) 옥소, 시아노, 할로 및 니트로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬 및 헤테로사이클릴(이들은 각각 1개 이상, 하나의 실시양태에서, 1개, 2개, 3개 또는 4개의 치환기 Q^a로 추가로 선택적으로 치환된다); 및 (c) $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^bR^c$, $-C(NR^a)NR^bR^c$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)NR^bR^c$, $-OC(=NR^a)NR^bR^c$, $-OP(O)(OR^a)_2$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-OS(O)NR^bR^c$, $-OS(O)_2NR^bR^c$, $-NR^bR^c$, $-NR^aC(O)R^d$, $-NR^aC(O)OR^d$, $-NR^aC(O)NR^bR^c$, $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)R^d$, $-NR^aS(O)_2R^d$, $-NR^aS(O)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)NR^bR^c$ 및 $-S(O)_2NR^bR^c$에서 선택되고, 각각의 R^a, R^b, R^c 및 R^d는 독립적으로 (i) 수소; (ii) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴(이들은 각각 1개 이상, 하나의 실시양태에서, 1개, 2개, 3개 또는 4개의 치환기 Q^a로 선택적으로 치환된다)이거나; 또는 (iii) R^b와 R^c가 이들이 결합된 N 원자와 함께 1개 이상, 하나의 실시양태에서, 1개, 2개, 3개 또는 4개의 치환기 Q^a로 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴을 형성하고;

[0351] 각각의 Q^a는 독립적으로 (a) 옥소, 시아노, 할로 및 니트로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴; 및 (c) $-C(O)R^f$, $-C(O)OR^f$, $-C(O)NR^gR^h$, $-C(NR^f)NR^gR^h$, $-OR^f$, $-OC(O)R^f$, $-OC(O)OR^f$, $-OC(O)NR^gR^h$, $-OC(=NR^f)NR^gR^h$, $-OP(O)(OR^f)_2$, $-OS(O)R^f$, $-OS(O)_2R^f$, $-OS(O)NR^gR^h$, $-OS(O)_2NR^gR^h$, $-NR^gR^h$, $-NR^fC(O)R^k$, $-NR^fC(O)OR^k$, $-NR^fC(O)NR^gR^h$, $-NR^fC(=NR^k)NR^gR^h$, $-NR^fS(O)R^k$, $-NR^fS(O)_2R^k$, $-NR^fS(O)NR^gR^h$, $-NR^fS(O)_2NR^gR^h$, $-SR^f$, $-S(O)R^f$, $-S(O)_2R^f$, $-S(O)NR^gR^h$ 및 $-S(O)_2NR^gR^h$로 이루어지는 그룹에서 선택되고, 각각의 R^f, R^g, R^h 및 R^k는 독립적으로 (i) 수소; (ii) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이거나; 또는 (iii) R^g와 R^h가 이들이 결합된 N 원자와 함께 헤테로사이클릴을 형성한다.

[0352] 또 다른 실시양태에서, 화학식 XXII의 화합물, 또는 이의 단일 거울상이성질체, 라세미 혼합물, 부분입체이성질체 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 이의 약제학으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물이 본원에 제공된다.

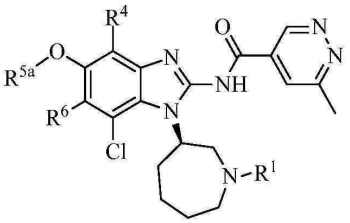


(XXII)

[0353]

[0354] 위의 화학식에서, R^1, R^2, R^4, R^6 및 R^{5a}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다.

[0355] 또 다른 실시양태에서, 화학식 XXIII의 화합물, 또는 이의 단일 거울상이성질체, 라세미 혼합물, 부분입체이성질체 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 이의 약제학으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물이 본원에 제공된다.

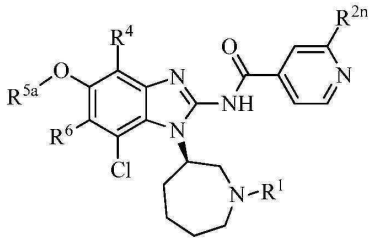


(XXIII)

[0356]

[0357] 위의 화학식에서, R^1, R^4, R^6 및 R^{5a}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다.

[0358] 또 다른 실시양태에서, 화학식 XXIV의 화합물, 또는 이의 단일 거울상이성질체, 라세미 혼합물, 부분입체이성질체 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 이의 약제학으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물이 본원에 제공된다.

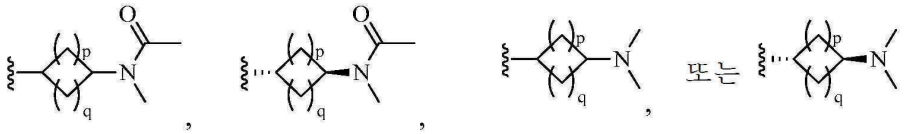


(XXIV)

[0359]

[0360] 위의 화학식에서, R^1, R^4, R^6, R^{2n} 및 R^{5a}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다.

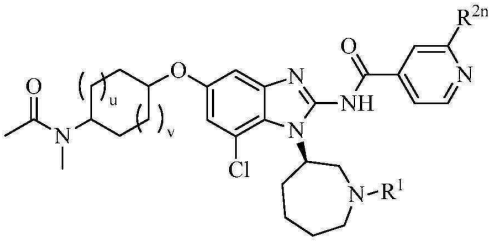
[0361] 특정 실시양태에서, 화학식 XXI 내지 XXIV 중 임의의 것에서, R^{5a}는 하기와 같다:



[0362]

[0363] 위의 화학식에서, p 및 q는 각각 본원에서 정의한 바와 같다.

[0364] 하나의 실시양태에서, 화학식 XXIVa의 화합물, 또는 이의 단일 거울상이성질체, 라세미 혼합물, 부분입체이성질체 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 이의 약제학으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물이 본원에 제공된다.

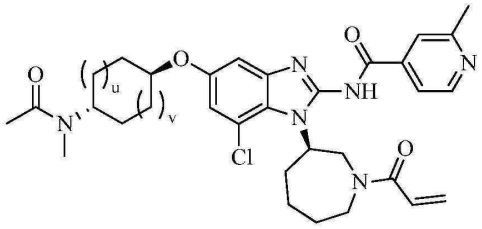


(XXIVa)

[0365]

[0366] 위의 화학식에서, R^1, R^{2n}, u 및 v는 각각 본원에서 정의한 바와 같다.

[0367] 다른 실시양태에서, 화학식 XXIVb의 화합물 또는 이의 동위원소 변이체; 또는 이의 약제학으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물이 본원에 제공된다.

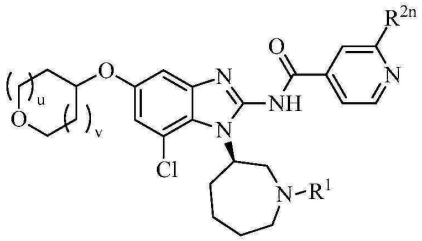


(XXIVb)

[0368]

[0369] 위의 화학식에서, u 및 v는 각각 본원에서 정의한 바와 같다.

[0370] 또 다른 실시양태에서, 화학식 XXIVc의 화합물, 또는 이의 단일 거울상이성질체, 라세미 혼합물, 부분입체이성질체 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 이의 약제학으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물이 본원에 제공된다.

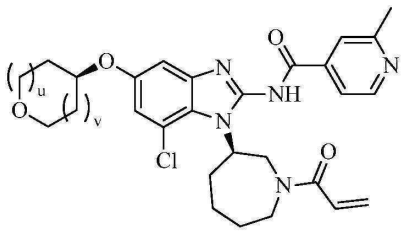


(XXIVc)

[0371]

[0372] 위의 화학식에서, R^1, R^{2n}, u 및 v는 각각 본원에서 정의한 바와 같다.

[0373] 다른 실시양태에서, 화학식 XXIVd의 화합물 또는 이의 동위원소 변이체; 또는 이의 약제학으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물이 본원에 제공된다.

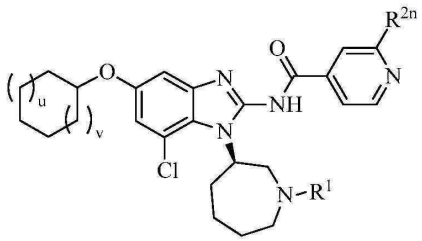


(XXIVd)

[0374]

[0375] 위의 화학식에서, u 및 v는 각각 본원에서 정의한 바와 같다.

[0376] 또 다른 실시양태에서, 화학식 XXIVe의 화합물, 또는 이의 단일 거울상이성질체, 라세미 혼합물, 부분입체이성질체 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 이의 약제학으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물이 본원에 제공된다.



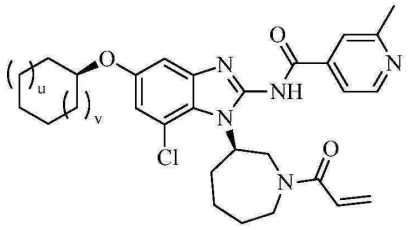
(XXIVe)

[0377]

[0378] 위의 화학식에서, R^1, R^{2n}, u 및 v는 각각 본원에서 정의한 바와 같다.

[0379] 다른 실시양태에서, 화학식 XXIVf의 화합물 또는 이의 동위원소 변이체; 또는 이의 약제학으로 허용되는 염, 용

매화물 또는 전구약물이 본원에 제공된다.

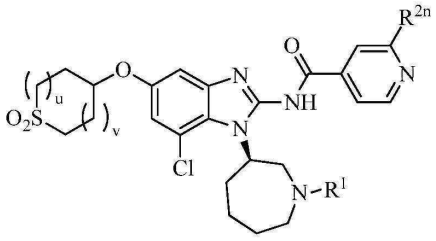


(XXIVf)

[0380]

[0381] 위의 화학식에서, u 및 v는 각각 본원에서 정의한 바와 같다.

[0382] 또 다른 실시양태에서, 화학식 XXIVg의 화합물, 또는 이의 단일 거울상이성질체, 라세미 혼합물, 부분입체이성질체 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 이의 약제학으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물이 본원에 제공된다.

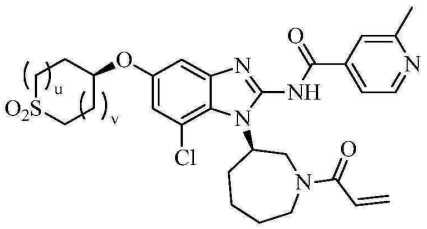


(XXIVg)

[0383]

[0384] 위의 화학식에서, R^1, R^{2n}, u 및 v는 각각 본원에서 정의한 바와 같다.

[0385] 다른 실시양태에서, 화학식 XXIVh의 화합물 또는 이의 동위원소 변이체; 또는 이의 약제학으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물이 본원에 제공된다.



(XXIVh)

[0386]

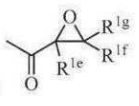
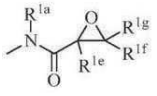
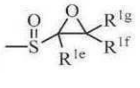
[0387] 위의 화학식에서, u 및 v는 각각 본원에서 정의한 바와 같다.

[0388] 화학식 I 내지 XXIV, XIa 내지 XIi, XVIIa, XXa 내지 XXk 및 XXIVa 내지 XXIVh를 포함하여 본원에 기재된 화학식에서 그룹 R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, R^7, R^{2n}, R^{3n}, R^{5a}, R^{6a}, R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, L^1, L^2, T, U, V, W, X, Y, Z, m, n, p, q, r, u 및 v는 본원에 추가로 정의된다. 이러한 그룹에 대해 본원에 제공된 실시양태의 모든 조합이 본원 기재 범위에 내에 있다.

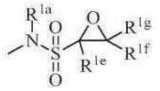
[0389] 특정 실시양태에서, R^1은 수소이다. 특정 실시양태에서, R^1은 시아노이다. 특정 실시양태에서, R^1은 할로이다. 특정 실시양태에서, R^1은 플루오로, 클로로, 브로모 또는 아이오도이다. 특정 실시양태에서, R^1은 플루오로 또는 클로로이다. 특정 실시양태에서, R^1은 니트로이다. 특정 실시양태에서, R^1은 하나 이상의 치환기 Q에 의해 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^1은 하나 이상의 치환기 Q에 의해 선택적으로 치환된 C_{2-6} 알케닐이다. 특정 실시양태에서, R^1은 하나 이상의 치환기 Q에 의해 선택적으로 치환된 C_{2-6} 알키닐이다. 특정 실시양태에서, R^1은 하나 이상의 치환기 Q에 의해 선택적으로 치환된 C_{3-7} 사이클로알킬이다. 특정 실시양태에서, R^1

은 하나 이상의 치환기 Q에 의해 선택적으로 치환된 C_{6-14} 아릴이다. 특정 실시양태에서, R^1은 하나 이상의 치환기 Q에 의해 선택적으로 치환된 C_{7-15} 아르알킬이다. 특정 실시양태에서, R^1은 하나 이상의 치환기 Q에 의해 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, R^1은 하나 이상의 치환기 Q에 의해 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴이다.

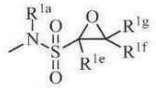
[0390] 특정 실시양태에서, R^1은 $-C(O)R^{1a}$이고, R^{1a}는 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^1은 $-C(O)OR^{1a}$이고, R^{1a}는 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^1은 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$이고, R^{1b} 및 R^{1c}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^1은 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$이고, R^{1a}, R^{1b} 및 R^{1c}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^1은 $-OR^{1a}$이고, R^{1a}는 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^1은 $-OC(O)R^{1a}$이고, R^{1a}는 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^1은 $-OC(O)OR^{1a}$이고, R^{1a}는 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^1은 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$이고, R^{1b} 및 R^{1c}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^1은 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$이고, R^{1a}, R^{1b} 및 R^{1c}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^1은 $-OS(O)R^{1a}$이고, R^{1a}는 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^1은 $-OS(O)_2R^{1a}$이고, R^{1a}는 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^1은 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$이고, R^{1b} 및 R^{1c}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^1은 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$이고, R^{1b} 및 R^{1c}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^1은 $-NR^{1b}R^{1c}$이고, R^{1b} 및 R^{1c}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^1은 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$이고, R^{1a} 및 R^{1d}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^1은 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$이고, R^{1a} 및 R^{1d}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^1은 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$이고, R^{1a}, R^{1b} 및 R^{1c}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^1은 $NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$이고, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} 및 R^{1d}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^1은 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$이고, R^{1a} 및 R^{1d}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^1은 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$이고, R^{1a} 및 R^{1d}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^1은 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$이고, R^{1a}, R^{1b} 및 R^{1c}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^1은 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$이고, R^{1a}, R^{1b} 및 R^{1c}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^1은 $-SR^{1a}$이고, R^{1a}는 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^1은 $-S(O)R^{1a}$이고, R^{1a}는 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^1은 $-S(O)_2R^{1a}$이고, R^{1a}는 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^1은 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$이고, R^{1b} 및 R^{1c}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^1은 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$이고, R^{1b} 및 R^{1c}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다.

[0391] 특정 실시양태에서, R^1은 $-C(O)CR^{1e}=CR^{1f}CR^{1g}$이고, R^{1e}, R^{1f} 및 R^{1g}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^1은  이고, R^{1e}, R^{1f} 및 R^{1g}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^1은 $-N^{1a}C(O)CR^{1e}=CR^{1f}CR^{1g}$이고, R^{1a}, R^{1e}, R^{1f} 및 R^{1g}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^1은  이고, R^{1a}, R^{1e}, R^{1f} 및 R^{1g}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^1은 $-S(O)CR^{1e}=CR^{1f}CR^{1g}$이고, R^{1e}, R^{1f} 및 R^{1g}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^1은  이고, R^{1e}, R^{1f} 및 R^{1g}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^1은

$-NR^{1a}S(O)CR^{1e}=CR^{1f}CR^{1g}$이고, R^{1a}, R^{1e}, R^{1f} 및 R^{1g}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^1은

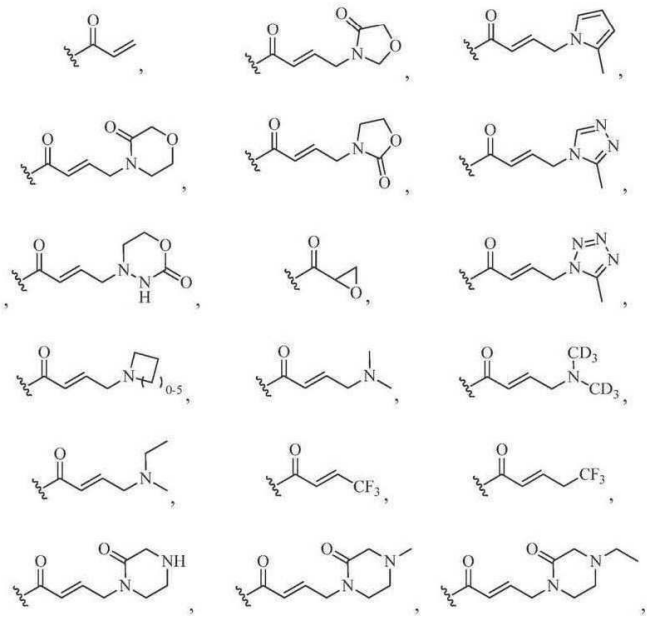


이고, R^{1a}, R^{1e}, R^{1f} 및 R^{1g}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^1은 $-NR^{1a}S(O_2)CR^{1e}=CR^{1f}CR^{1g}$이고, R^{1a}, R^{1e}, R^{1f} 및 R^{1g}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^1은

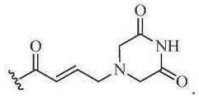


이고, R^{1a}, R^{1e}, R^{1f} 및 R^{1g}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^{1a}, R^{1e}, R^{1f} 및 R^{1g}는 모두 수소이다.

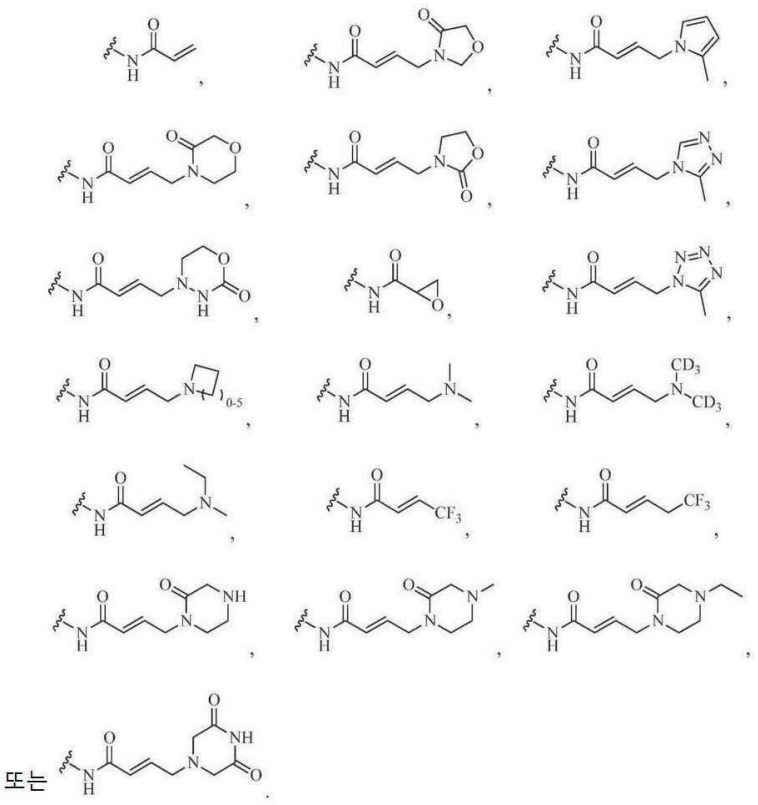
[0392] 특정 실시양태에서, R^1은 다음으로부터 선택된다:



[0393]

[0394] 또는  .

[0395] 특정 실시양태에서, R^1은 다음으로부터 선택된다:



또는

[0396]

[0397] 특정 실시양태에서, R^2는 하나 이상의 치환기 Q에 의해 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^2는 하나 이상의 치환기 Q에 의해 선택적으로 치환된 C_{2-6} 알케닐이다. 특정 실시양태에서, R^2는 하나 이상의 치환기 Q에 의해 선택적으로 치환된 C_{2-6} 알키닐이다. 특정 실시양태에서, R^2는 하나 이상의 치환기 Q에 의해 선택적으로 치환된 C_{3-7} 사이클로알킬이다. 특정 실시양태에서, R^2는 하나 이상의 치환기 Q에 의해 선택적으로 치환된 C_{6-14} 아릴이다. 특정 실시양태에서, R^2는 하나 이상의 치환기 Q에 의해 선택적으로 치환된 6 내지 10원 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 아릴이다. 특정 실시양태에서, R^2는 하나 이상의 치환기 Q에 의해 선택적으로 치환된 페닐이다. 특정 실시양태에서, R^2는 페닐 또는 메틸-피닐이다. 특정 실시양태에서, R^2는 페닐, 3-메틸-피닐 또는 4-((2-메틸카바모일)피리딘-4-일)옥시)페닐이다. 특정 실시양태에서, R^2는 하나 이상의 치환기 Q에 의해 선택적으로 치환된 C_{7-15} 아르알킬이다. 특정 실시양태에서, R^2는 하나 이상의 치환기 Q에 의해 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, R^2는 하나 이상의 치환기 Q에 의해 선택적으로 치환된 5 내지 10원 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, R^2는 하나 이상의 치환기 Q에 의해 선택적으로 치환된, N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 5 내지 10원 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, R^2는 하나 이상의 치환기 Q에 의해 선택적으로 치환된 모노사이클릭 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, R^2는 하나 이상의 치환기 Q에 의해 선택적으로 치환된 5원 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, R^2는 하나 이상의 치환기 Q에 의해 선택적으로 치환된 6원 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, R^2는 하나 이상의 치환기 Q에 의해 선택적으로 치환된 피리디닐 또는 피리다지닐이다. 특정 실시양태에서, R^2는 하이드록시-피리디닐, 메톡시-피리디닐, 메틸-피리디닐, 디플루오로메틸-피리디닐, 트리플루오로메틸-피리디닐, 메틸아미노카보닐-피리디닐 또는 메틸-피리다지닐이다. 특정 실시양태에서, R^2는 2-하이드록시-피리딘-4-일, 2-메톡시-피리딘-4-일, 2-메틸-피리딘-4-일, 2-모노플루오로메

틸-피리딘-4-일, 2-디플루오로메틸-피리딘-4-일, 2-트리플루오로메틸-피리딘-4-일, 2-메틸아미노카보닐-피리딘-4-일 또는 3-메틸-피리다진-5-일이다. 특정 실시양태에서, R^2는 하나 이상의 치환기 Q에 의해 선택적으로 치환된 바이사이클릭 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, R^2는 하나 이상의 치환기 Q에 의해 선택적으로 치환된 5,6-융합된 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, R^2는, 각각 하나 이상의 치환기 Q에 의해 선택적으로 치환된, 벤조[c][1,2,5]옥소디아졸릴 또는 벤조[c][1,2,5]티오디아졸릴이다. 특정 실시양태에서, R^2는, 각각 하나 이상의 치환기 Q에 의해 선택적으로 치환된, 벤조[c][1,2,5]옥소디아졸-5-일 또는 벤조[c][1,2,5]티오디아졸-5-일이다. 특정 실시양태에서, R^2는 하나 이상의 치환기 Q에 의해 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴이다. 특정 실시양태에서, R^2는 하나 이상의 치환기 Q에 의해 선택적으로 치환된, N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 4 내지 12원 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클릴이다.

[0398] 특정 실시양태에서, R^4는 수소이다. 특정 실시양태에서, R^4는 시아노이다. 특정 실시양태에서, R^4는 할로이다. 특정 실시양태에서, R^4는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 아이오도이다. 특정 실시양태에서, R^4는 니트로이다. 특정 실시양태에서, R^4는 하나 이상의 치환기 Q에 의해 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^4는 하나 이상의 치환기 Q에 의해 선택적으로 치환된 C_{2-6} 알케닐이다. 특정 실시양태에서, R^4는 하나 이상의 치환기 Q에 의해 선택적으로 치환된 C_{2-6} 알키닐이다. 특정 실시양태에서, R^4는 하나 이상의 치환기 Q에 의해 선택적으로 치환된 C_{3-7} 사이클로알킬이다. 특정 실시양태에서, R^4는 하나 이상의 치환기 Q에 의해 선택적으로 치환된 C_{6-14} 아릴이다. 특정 실시양태에서, R^4는 하나 이상의 치환기 Q에 의해 선택적으로 치환된 C_{7-15} 아르알킬이다. 특정 실시양태에서, R^4는 하나 이상의 치환기 Q에 의해 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, R^4는 하나 이상의 치환기 Q에 의해 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴이다.

[0399] 특정 실시양태에서, R^4는 $-C(O)R^{1a}$이고, R^{1a}는 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^4는 $-C(O)OR^{1a}$이고, R^{1a}는 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^4는 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$이고, R^{1b} 및 R^{1c}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^4는 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$이고, R^{1a}, R^{1b} 및 R^{1c}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^4는 $-OR^{1a}$이고, R^{1a}는 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^4는 $-OC(O)R^{1a}$이고, R^{1a}는 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^4는 $-OC(O)OR^{1a}$이고, R^{1a}는 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^4는 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$이고, R^{1b} 및 R^{1c}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^4는 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$이고, R^{1a}, R^{1b} 및 R^{1c}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^4는 $-OS(O)R^{1a}$이고, R^{1a}는 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^4는 $-OS(O)_2R^{1a}$이고, R^{1a}는 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^4는 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$이고, R^{1b} 및 R^{1c}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^4는 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$이고, R^{1b} 및 R^{1c}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^4는 $-NR^{1b}R^{1c}$이고, R^{1b} 및 R^{1c}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^4는 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$이고, R^{1a} 및 R^{1d}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^4는 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$이고, R^{1a} 및 R^{1d}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^4는 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$이고, R^{1a}, R^{1b} 및 R^{1c}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^4는 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$이고, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} 및 R^{1d}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^4는 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$이고, R^{1a} 및 R^{1d}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^4는 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$이고, R^{1a} 및 R^{1d}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^4는 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$이고, R^{1a}, R^{1b} 및 R^{1c}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^4는 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$이고, R^{1a}, R^{1b} 및 R^{1c}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^4는 $-SR^{1a}$이고, R^{1a}는 본원에서 정의한 바와

같다. 특정 실시양태에서, R^4는 $-S(O)R^{1a}$이고, R^{1a}는 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^4는 $-S(O)_2R^{1a}$이고, R^{1a}는 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^4는 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$이고, R^{1b} 및 R^{1c}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^4는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$이고, R^{1b} 및 R^{1c}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, 2개의 R^4는 함께 결합되어 =O를 형성한다.

[0400] 특정 실시양태에서, R^5는 수소이다. 특정 실시양태에서, R^5는 시아노이다. 특정 실시양태에서, R^5는 할로이다. 특정 실시양태에서, R^5는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 아이오도이다. 특정 실시양태에서, R^5는 니트로이다. 특정 실시양태에서, R^5는 하나 이상의 치환기 Q에 의해 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^5는 하나 이상의 치환기 Q에 의해 선택적으로 치환된 C_{2-6} 알케닐이다. 특정 실시양태에서, R^5는 하나 이상의 치환기 Q에 의해 선택적으로 치환된 C_{2-6} 알키닐이다. 특정 실시양태에서, R^5는 하나 이상의 치환기 Q에 의해 선택적으로 치환된 C_{3-7} 사이클로알킬이다. 특정 실시양태에서, R^5는 하나 이상의 치환기 Q에 의해 선택적으로 치환된 C_{6-14} 아릴이다. 특정 실시양태에서, R^5는 하나 이상의 치환기 Q에 의해 선택적으로 치환된 C_{7-15} 아르알킬이다. 특정 실시양태에서, R^5는 하나 이상의 치환기 Q에 의해 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, R^5는 하나 이상의 치환기 Q에 의해 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴이다. 특정 실시양태에서, R^5는 하나 이상의 치환기 Q에 의해 선택적으로 치환된 피페라지닐이다. 특정 실시양태에서, R^5는 4-아세틸피페라지닐이다.

[0401] 특정 실시양태에서, R^5는 $-C(O)R^{1a}$이고, R^{1a}는 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^5는 $-C(O)OR^{1a}$이고, R^{1a}는 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^5는 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$이고, R^{1b} 및 R^{1c}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^5는 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$이고, R^{1a}, R^{1b} 및 R^{1c}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^5는 $-OR^{1a}$이고, R^{1a}는 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^5는 하나 이상의 치환기 Q에 의해 선택적으로 치환된 $-OC_{1-6}$ 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^5는 하나 이상의 치환기 Q에 의해 선택적으로 치환된 $-OCH_3$ 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^5는 트리플루오로메톡시이다. 특정 실시양태에서, R^5는 하나 이상의 치환기 Q에 의해 선택적으로 치환된 -O-헤테로사이클릴이다. 특정 실시양태에서, R^5는 하나 이상의 치환기 Q에 의해 선택적으로 치환된 -O-피페리딜이다. 특정 실시양태에서, R^5는 하나 이상의 치환기 Q에 의해 선택적으로 치환된 피페리드-4-일옥시이다. 특정 실시양태에서, R^5는 1-에틸-피페리드-4-일옥시이다. 특정 실시양태에서, R^5는 $-OC(O)R^{1a}$이고, R^{1a}는 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^5는 $-OC(O)OR^{1a}$이고, R^{1a}는 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^5는 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$이고, R^{1b} 및 R^{1c}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^5는 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$이고, R^{1a}, R^{1b} 및 R^{1c}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^5는 $-OS(O)R^{1a}$이고, R^{1a}는 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^5는 $-OS(O)_2R^{1a}$이고, R^{1a}는 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^5는 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$이고, R^{1b} 및 R^{1c}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^5는 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$이고, R^{1b} 및 R^{1c}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^5는 $-NR^{1b}R^{1c}$이고, R^{1b} 및 R^{1c}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^5는 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$이고, R^{1a} 및 R^{1d}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^5는 하나 이상의 치환기 Q에 의해 선택적으로 치환된 $-NHC(O)-C_{1-6}$ 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^5는 하나 이상의 치환기 Q에 의해 선택적으로 치환된 -NHC(O)-메틸이다. 특정 실시양태에서, R^5는 아세트아미도이다. 특정 실시양태에서, R^5는 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$이고, R^{1a} 및 R^{1d}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^5는 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$이고,

R^{1a}, R^{1b} 및 R^{1c}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^5는 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$이고, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} 및 R^{1d}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^5는 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$이고, R^{1a} 및 R^{1d}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^5는 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$이고, R^{1a} 및 R^{1d}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^5는 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$이고, R^{1a}, R^{1b} 및 R^{1c}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^5는 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$이고, R^{1a}, R^{1b} 및 R^{1c}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^5는 $-SR^{1a}$이고, R^{1a}는 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^5는 $-S(O)R^{1a}$이고, R^{1a}는 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^5는 $-S(O)_2R^{1a}$이고, R^{1a}는 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^5는 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$이고, R^{1b} 및 R^{1c}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^5는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$이고, R^{1b} 및 R^{1c}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, 2개의 R^5는 함께 결합되어 =O를 형성한다.

[0402] 특정 실시양태에서, R^6은 수소이다. 특정 실시양태에서, R^6은 시아노이다. 특정 실시양태에서, R^6은 할로이다. 특정 실시양태에서, R^6은 플루오로, 클로로, 브로모 또는 아이오도이다. 특정 실시양태에서, R^6은 니트로이다. 특정 실시양태에서, R^6은 하나 이상의 치환기 Q에 의해 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^6은 하나 이상의 치환기 Q에 의해 선택적으로 치환된 C_{2-6} 알케닐이다. 특정 실시양태에서, R^6은 하나 이상의 치환기 Q에 의해 선택적으로 치환된 C_{2-6} 알키닐이다. 특정 실시양태에서, R^6은 하나 이상의 치환기 Q에 의해 선택적으로 치환된 C_{3-7} 사이클로알킬이다. 특정 실시양태에서, R^6은 하나 이상의 치환기 Q에 의해 선택적으로 치환된 C_{6-14} 아릴이다. 특정 실시양태에서, R^6은 하나 이상의 치환기 Q에 의해 선택적으로 치환된 C_{7-15} 아르알킬이다. 특정 실시양태에서, R^6은 하나 이상의 치환기 Q에 의해 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, R^6은 하나 이상의 치환기 Q에 의해 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴이다.

[0403] 특정 실시양태에서, R^6은 $-C(O)R^{1a}$이고, R^{1a}는 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^6은 $-C(O)OR^{1a}$이고, R^{1a}는 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^6은 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$이고, R^{1b} 및 R^{1c}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^6은 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$이고, R^{1a}, R^{1b} 및 R^{1c}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^6은 $-OR^{1a}$이고, R^{1a}는 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^6은 하나 이상의 치환기 Q에 의해 선택적으로 치환된 $-O-C_{1-6}$ 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^6은 하나 이상의 치환기 Q에 의해 선택적으로 치환된 -O-에틸이다. 특정 실시양태에서, R^6은 2-메톡시-에톡시이다. 특정 실시양태에서, R^6은 하나 이상의 치환기 Q에 의해 선택적으로 치환된 -O-헤테로사이클릴이다. 특정 실시양태에서, R^6은 하나 이상의 치환기 Q에 의해 선택적으로 치환된 -O-피페리딜이다. 특정 실시양태에서, R^6은 하나 이상의 치환기 Q에 의해 선택적으로 치환된 피페리드-4-일옥시이다. 특정 실시양태에서, R^6은 1-에틸-피페리드-4-일옥시이다. 특정 실시양태에서, R^6은 $-OC(O)R^{1a}$이고, R^{1a}는 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^6은 $-OC(O)OR^{1a}$이고, R^{1a}는 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^6은 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$이고, R^{1b} 및 R^{1c}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^6은 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$이고, R^{1a}, R^{1b} 및 R^{1c}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^6은 $-OS(O)R^{1a}$이고, R^{1a}는 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^6은 $-OS(O)_2R^{1a}$이고, R^{1a}는 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^6은 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$이고, R^{1b} 및 R^{1c}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^6은 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$이고, R^{1b} 및 R^{1c}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다.

특정 실시양태에서, R^6은 $-NR^{1b}R^{1c}$이고, R^{1b} 및 R^{1c}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^6은 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$이고, R^{1a} 및 R^{1d}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^6은 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$이고, R^{1a} 및 R^{1d}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^6은 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$이고, R^{1a}, R^{1b} 및 R^{1c}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^6은 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$이고, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} 및 R^{1d}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^6은 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$이고, R^{1a} 및 R^{1d}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^6은 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$이고, R^{1a} 및 R^{1d}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^6은 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$이고, R^{1a}, R^{1b} 및 R^{1c}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^6은 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$이고, R^{1a}, R^{1b} 및 R^{1c}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^6은 $-SR^{1a}$이고, R^{1a}는 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^6은 $-S(O)R^{1a}$이고, R^{1a}는 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^6은 $-S(O)_2R^{1a}$이고, R^{1a}는 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^6은 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$이고, R^{1b} 및 R^{1c}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^6은 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$이고, R^{1b} 및 R^{1c}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, 2개의 R^6은 함께 결합되어 =O를 형성한다.

[0404] 특정 실시양태에서, R^7은 수소이다. 특정 실시양태에서, R^7은 시아노이다. 특정 실시양태에서, R^7은 할로이다. 특정 실시양태에서, R^7은 플루오로, 클로로, 브로모 또는 아이오도이다. 특정 실시양태에서, R^7은 클로로이다. 특정 실시양태에서, R^7은 브로모이다. 특정 실시양태에서, R^7은 니트로이다. 특정 실시양태에서, R^7은 하나 이상의 치환기 Q에 의해 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^7은 하나 이상의 치환기 Q에 의해 선택적으로 치환된 C_{2-6} 알케닐이다. 특정 실시양태에서, R^7은 하나 이상의 치환기 Q에 의해 선택적으로 치환된 C_{2-6} 알키닐이다. 특정 실시양태에서, R^7은 하나 이상의 치환기 Q에 의해 선택적으로 치환된 C_{3-7} 사이클로알킬이다. 특정 실시양태에서, R^7은 하나 이상의 치환기 Q에 의해 선택적으로 치환된 C_{6-14} 아릴이다. 특정 실시양태에서, R^7은 하나 이상의 치환기 Q에 의해 선택적으로 치환된 C_{7-15} 아르알킬이다. 특정 실시양태에서, R^7은 하나 이상의 치환기 Q에 의해 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, R^7은 하나 이상의 치환기 Q에 의해 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴이다.

[0405] 특정 실시양태에서, R^7은 $-C(O)R^{1a}$이고, R^{1a}는 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^7은 $-C(O)OR^{1a}$이고, R^{1a}는 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^7은 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$이고, R^{1b} 및 R^{1c}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^7은 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$이고, R^{1a}, R^{1b} 및 R^{1c}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^7은 $-OR^{1a}$이고, R^{1a}는 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^7은 하나 이상의 치환기 Q에 의해 선택적으로 치환된 $-O-C_{1-6}$ 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^7은 하나 이상의 치환기 Q에 의해 선택적으로 치환된 -O-에틸이다. 특정 실시양태에서, R^7은 2-메톡시-에톡시이다. 특정 실시양태에서, R^7은 하나 이상의 치환기 Q에 의해 선택적으로 치환된 -O-헤테로사이클릴이다. 특정 실시양태에서, R^7은 하나 이상의 치환기 Q에 의해 선택적으로 치환된 -O-피페리딜이다. 특정 실시양태에서, R^7은 하나 이상의 치환기 Q에 의해 선택적으로 치환된 피페리드-4-일옥시이다. 특정 실시양태에서, R^7은 1-에틸-피페리드-4-일옥시, 1-아세틸-피페리드-4-일옥시 또는 1-아크릴로일-피페리드-4-일옥시이다. 특정 실시양태에서, R^7은 $-OC(O)R^{1a}$이고, R^{1a}는 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^7은 $-OC(O)OR^{1a}$이고, R^{1a}는 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^7은 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$이고, R^{1b} 및 R^{1c}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^7은 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$이고, R^{1a}, R^{1b} 및 R^{1c}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^7은 $-OS(O)R^{1a}$이

고, R^{1a}는 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^7은 $-OS(O)_2R^{1a}$이고, R^{1a}는 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^7은 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$이고, R^{1b} 및 R^{1c}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^7은 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$이고, R^{1b} 및 R^{1c}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^7은 $-NR^{1b}R^{1c}$이고, R^{1b} 및 R^{1c}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^7은 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$이고, R^{1a} 및 R^{1d}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^7은 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$이고, R^{1a} 및 R^{1d}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^7은 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$이고, R^{1a}, R^{1b} 및 R^{1c}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^7은 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$이고, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} 및 R^{1d}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^7은 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$이고, R^{1a} 및 R^{1d}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^7은 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$이고, R^{1a} 및 R^{1d}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^7은 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$이고, R^{1a}, R^{1b} 및 R^{1c}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^7은 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$이고, R^{1a}, R^{1b} 및 R^{1c}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^7은 $-SR^{1a}$이고, R^{1a}는 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^7은 $-S(O)R^{1a}$이고, R^{1a}는 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^7은 $-S(O)_2R^{1a}$이고, R^{1a}는 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^7은 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$이고, R^{1b} 및 R^{1c}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^7은 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$이고, R^{1b} 및 R^{1c}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, 2개의 R^7은 함께 결합되어 =O를 형성한다.

[0406] 특정 실시양태에서, R^{2n}은 1개 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{2n}은 1개의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 메틸 또는 에틸이다. 특정 실시양태에서, R^{2n}은 메틸, 모노플루오로메틸, 디플루오로메틸 또는 트리플루오로메틸이다. 특정 실시양태에서, R^{2n}은 $-OR^{1a}$이고, R^{1a}는 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^{2n}은 -OH이다. 특정 실시양태에서, R^{2n}은 1개 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 $-O-C_{1-6}$ 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{2n}은 메톡시이다.

[0407] 특정 실시양태에서, R^{3n}은 1개 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{3n}은 1개 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 메틸 또는 에틸이다. 특정 실시양태에서, R^{3n}은 메틸, 모노플루오로메틸, 디플루오로메틸 또는 트리플루오로메틸이다. 특정 실시양태에서, R^{3n}은 $-OR^{1a}$이고, 여기서 R^{1a}는 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^{3n}은 -OH이다. 특정 실시양태에서, R^{3n}은 1개 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 $-O-C_{1-6}$ 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{3n}은 메톡시이다.

[0408] 특정 실시양태에서, R^{5a}는 1개 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{5a}는 1개 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 메틸 또는 에틸이다. 특정 실시양태에서, R^{5a}는 트리플루오로메틸 또는 2-메톡시에틸이다. 특정 실시양태에서, R^{5a}는 1개 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 C_{2-6} 알케닐이다. 특정 실시양태에서, R^{5a}는 1개 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 C_{2-6} 알키닐이다. 특정 실시양태에서, R^{5a}는 1개 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 C_{3-7} 사이클로알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{5a}는 1개 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 C_{6-14} 아릴이다. 특정 실시양태에서, R^{5a}는 1개 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 C_{7-15} 아르알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{5a}는 1개 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, R^{5a}는 1개 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴이다. 특정 실시양태에서, R^{5a}는 1개 이

상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 피페리딜이다. 특정 실시양태에서, R^{5a}는 1개 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 피페리드-4-일이다. 특정 실시양태에서, R^{5a}는 1-에틸-피페리드-4-일이다.

[0409] 특정 실시양태에서, R^{6a}는 1개 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{6a}는 1개 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 메틸 또는 에틸이다. 특정 실시양태에서, R^{6a}는 트리플루오로메틸 또는 2-메톡시에틸이다. 특정 실시양태에서, R^{6a}는 1개 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 C_{2-6} 알케닐이다. 특정 실시양태에서, R^{6a}는 1개 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 C_{2-6} 알키닐이다. 특정 실시양태에서, R^{6a}는 1개 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 C_{3-7} 사이클로알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{6a}는 1개 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 C_{6-14} 아릴이다. 특정 실시양태에서, R^{6a}는 1개 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 C_{7-15} 아르알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{6a}는 1개 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, R^{6a}는 1개 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴이다. 특정 실시양태에서, R^{6a}는 1개 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 피페리딜이다. 특정 실시양태에서, R^{6a}는 1개 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 피페리드-4-일이다. 특정 실시양태에서, R^{6a}는 1-에틸-피페리드-4-일이다.

[0410] 특정 실시양태에서, R^{6a}는 $-C(O)R^{1a}$이고, 여기서 R^{1a}는 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^{6a}는 $-C(O)OR^{1a}$이고, 여기서 R^{1a}는 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^{6a}는 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$이고, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^{6a}는 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$이고, 여기서 R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^{6a}는 $-NR^{1b}R^{1c}$이고, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^{6a}는 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$이고, 여기서 R^{1a} 및 R^{1d}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^{6a}는 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$이고, 여기서 R^{1a} 및 R^{1d}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^{6a}는 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$이고, 여기서 R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^{6a}는 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$이고, 여기서 R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, 및 R^{1d}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^{6a}는 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$이고, 여기서 R^{1a} 및 R^{1d}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^{6a}는 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$이고, 여기서 R^{1a} 및 R^{1d}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^{6a}는 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$이고, 여기서 R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^{6a}는 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$이고, 여기서 R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^{6a}는 $-S(O)R^{1a}$이고, 여기서 R^{1a}는 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^{6a}는 $-S(O)_2R^{1a}$이고, 여기서 R^{1a}는 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^{6a}는 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$이고, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^{6a}는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$이고, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다.

[0411] 특정 실시양태에서, R^{7a}는 1개 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 C_{4-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{7a}는 1개 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 C_{2-6} 알케닐이다. 특정 실시양태에서, R^{7a}는 1개 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 C_{2-6} 알키닐이다. 특정 실시양태에서, R^{7a}는 1개 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 C_{3-7} 사이클로알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{7a}는 1개 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 C_{6-14} 아릴이다. 특정 실시양태에서, R^{7a}는 1개 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 C_{7-15} 아르알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{7a}는 1개 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, R^{7a}는 1개 이상의 치환기 Q로 선택적으로

치환된 헤테로사이클릴이다.

[0412] 특정 실시양태에서, R^{7b}는 1개 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 C_{4-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{7b}는 1개 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 C_{2-6} 알케닐이다. 특정 실시양태에서, R^{7b}는 1개 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 C_{2-6} 알키닐이다. 특정 실시양태에서, R^{7b}는 1개 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 C_{3-7} 사이클로알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{7b}는 1개 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 C_{6-14} 아릴이다. 특정 실시양태에서, R^{7b}는 1개 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 C_{7-15} 아르알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{7b}는 1개 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, R^{7b}는 1개 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴이다.

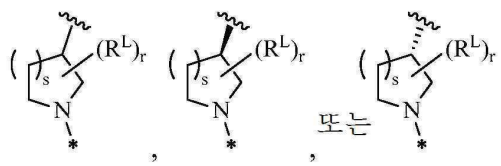
[0413] 특정 실시양태에서, R^{7c}는 수소이다. 특정 실시양태에서, R^{7c}는 1개 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 C_{4-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{7c}는 1개 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 C_{2-6} 알케닐이다. 특정 실시양태에서, R^{7c}는 1개 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 C_{2-6} 알키닐이다. 특정 실시양태에서, R^{7c}는 1개 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 C_{3-7} 사이클로환알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{7c}는 1개 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 C_{6-14} 아릴이다. 특정 실시양태에서, R^{7c}는 1개 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 C_{7-15} 아르알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{7c}는 1개 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, R^{7c}는 1개 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴이다.

[0414] 특정 실시양태에서, R^{7b} 및 R^{7c}는 이들이 결합된 N 원자와 함께 1개 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴을 형성한다.

[0415] 특정 실시양태에서, L^1은 결합이다. 특정 실시양태에서, L^1은 -O-이다. 특정 실시양태에서, L^1은 -S-이다. 특정 실시양태에서, L^1은 $-N(R^{1A})-$이고, 여기에서, R^{1A}는 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, L^1은 $-N(R^{1A})-$이고, 여기서, R^{1A}는 수소 또는 메틸이다. 특정 실시양태에서, L^1은 $-C(R^{1A}R^{1B})-$이고, 여기서, R^{1A} 및 R^{1B}는 각각 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, L^1은 $-CH_2-$이다.

[0416] 특정 실시양태에서, L^2는 1개 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 C_{3-10} 사이클로알킬렌이다. 특정 실시양태에서, L^2는 1개 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 C_{6-14} 아릴렌이다. 특정 실시양태에서, L^2는 1개 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 C_{7-15} 아르알킬렌이다. 특정 실시양태에서, L^2는 1개 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 헤테로아릴렌이다. 특정 실시양태에서, L^2는 1개 이상의 치환기 Q로 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴렌이다.

[0417] 특정 실시양태에서, L^2는 하기와 같다:

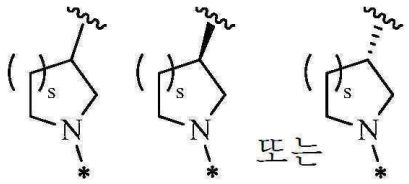
[0418] 

[0419] 위의 화학식에서,

[0420] s는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10의 정수이고;

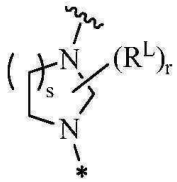
[0421] R^L 및 r은 각각 본원에서 정의한 바와 같다.

[0422] 특정 실시양태에서, L^2는 하기와 같다:

[0423] 

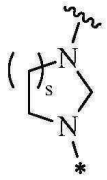
[0424] 위의 화학식에서, s는 위의 화학식에서 바와 같다.

[0425] 특정 실시양태에서, L^2는 하기와 같다:

[0426] 

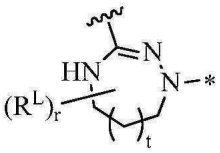
[0427] 위의 화학식에서, R^L, r, 및 s는 각각 위의 화학식에서 바와 같다.

[0428] 특정 실시양태에서, L^2는 하기와 같다:

[0429] 

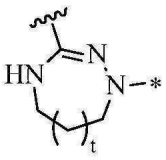
[0430] 위의 화학식에서, s는 위의 화학식에서 바와 같다.

[0431] 특정 실시양태에서, L^2는 하기와 같다:

[0432] 

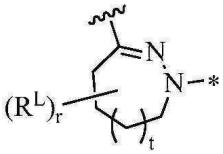
[0433] 위의 화학식에서, t는 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6의 정수이고; R^1 및 r은 각각 본원에서 정의한 바와 같다.

[0434] 특정 실시양태에서, L^2는 하기와 같다:

[0435] 

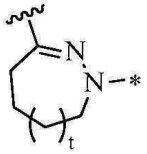
[0436] 위의 화학식에서, t는 본원에서 정의한 바와 같다.

[0437] 특정 실시양태에서, L^2는 하기와 같다:

[0438] 

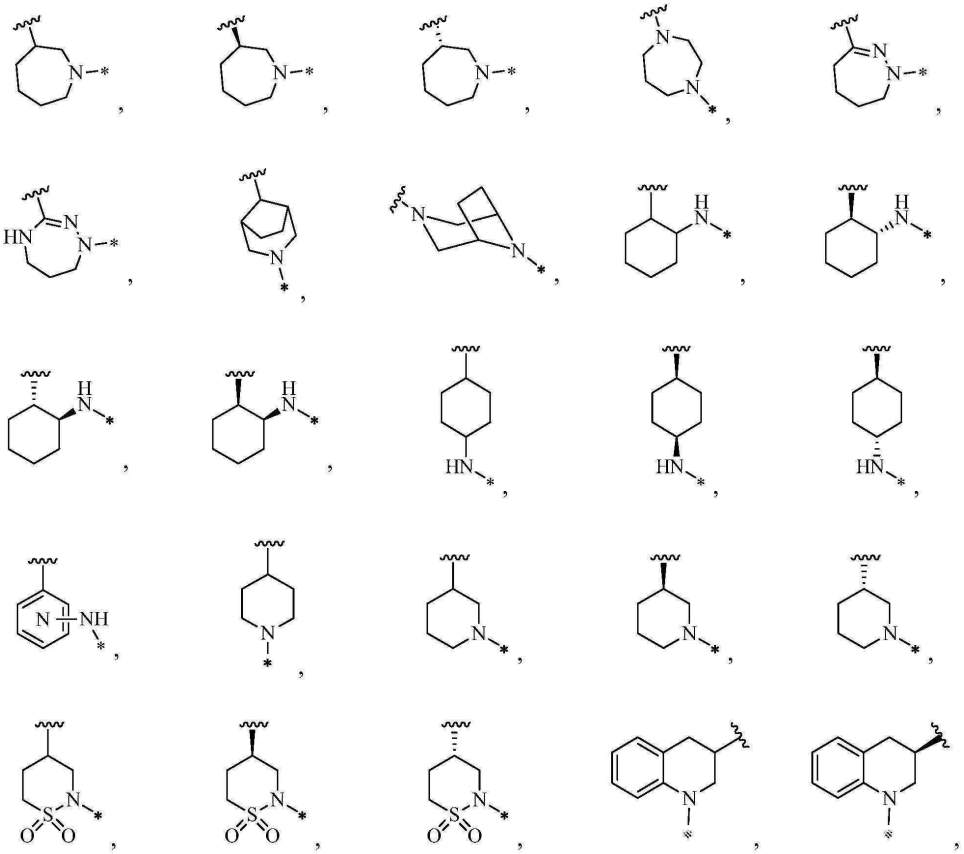
[0439] 위의 화학식에서, R^L, r, 및 t는 각각 본원에서 정의한 바와 같다.

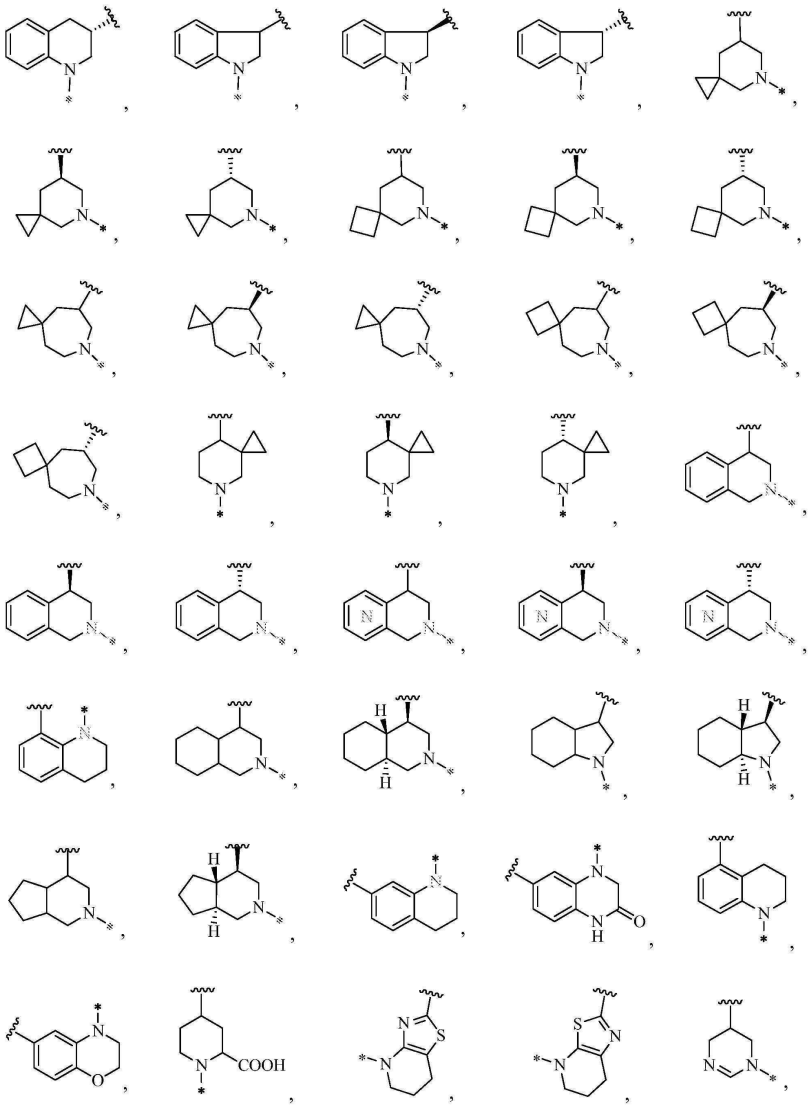
[0440] 특정 실시양태에서, L^2는 하기와 같다:

[0441] 

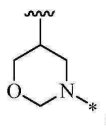
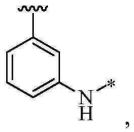
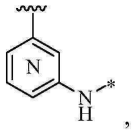
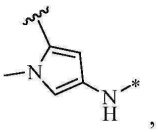
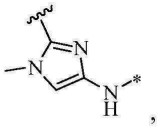
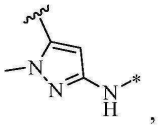
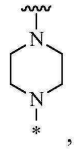
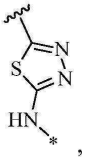
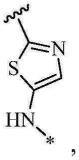
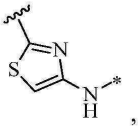
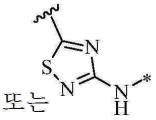
[0442] 위의 화학식에서, t는 본원에서 정의한 바와 같다.

[0443] 특정 실시양태에서, L^1-L^2는 하기와 같다:

[0444] 



[0445]

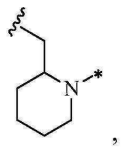
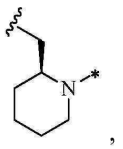
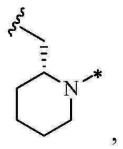
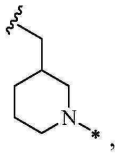
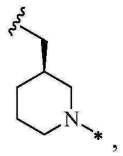
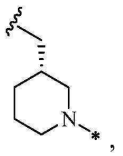
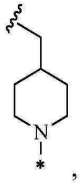
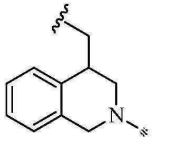
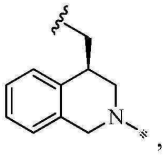
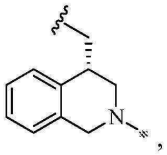
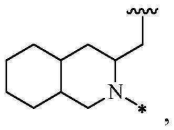
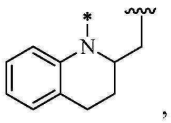











또는

[0446]

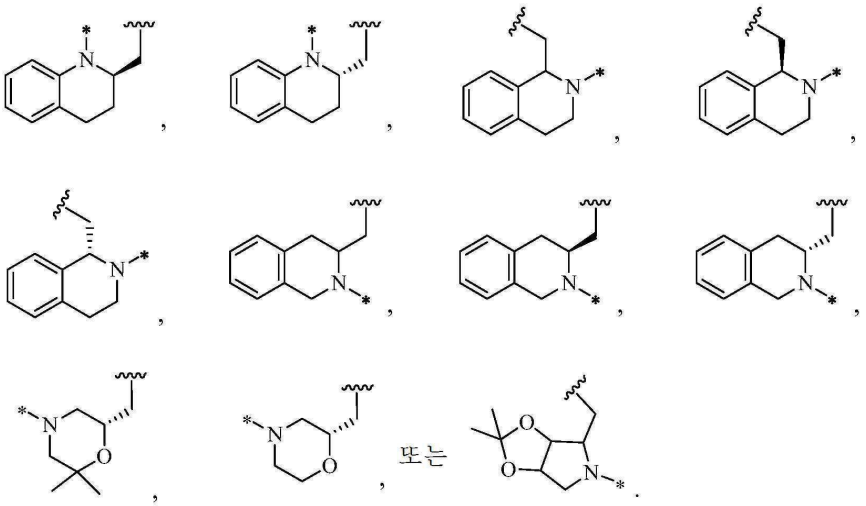
[0447] 위의 화학식에서,

[0448] 심볼  는 6원 고리가 고리 내에 1개 내지 3개의 N 원자를 함유하는 것을 나타내고, 각 황은 설폭사이드 또는 설폰으로서 선택적으로 산화된다.

[0449] 특정 실시양태에서, L^1-L^2는 하기와 같다:

[0450]

[0451] 

[0452] 특정 실시양태에서, T는 결합이다. 특정 실시양태에서, T는 -O-이다. 특정 실시양태에서, T는 -S-이다. 특정 실시양태에서 T는 -N=이다. 특정 실시양태에서, T는 -N(R^4)-이고, R^4는 본원에 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, T는 -C(R^4)=이고, R^4는 본원에 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, T는 -C(R^4)$_2$-이고, R^4는 본원에 정의한 바와 같다.

[0453] 특정 실시양태에서, U는 결합이다. 특정 실시양태에서, U는 -O-이다. 특정 실시양태에서, U는 -S-이다. 특정 실시양태에서 U는 -N=이다. 특정 실시양태에서, U는 -N(R^5)-이고, R^5는 본원에 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, U는 -C(R^5)=이고, R^5는 본원에 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, U는 -C(R^5)$_2$-이고, R^5는 본원에 정의한 바와 같다.

[0454] 특정 실시양태에서, V는 결합이다. 특정 실시양태에서, V는 -O-이다. 특정 실시양태에서, V는 -S-이다. 특정 실시양태에서 V는 -N=이다. 특정 실시양태에서, V는 -N(R^6)-이고, R^6은 본원에 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, V는 -C(R^6)=이고, R^6은 본원에 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, V는 -C(R^6)$_2$-이고, R^6은 본원에 정의한 바와 같다.

[0455] 특정 실시양태에서, W는 결합이다. 특정 실시양태에서, W는 -O-이다. 특정 실시양태에서, W는 -S-이다. 특정 실시양태에서 W는-N=이다. 특정 실시양태에서, W는 -N(R^7)-이고, R^7은 본원에 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, W는 -C(R^7)=이고, R^7은 본원에 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, W는 -C(R^7)$_2$-이고, R^7은 본원에 정의한 바와 같다.

[0456] 특정 실시양태에서, X는 C이다. 특정 실시양태에서, X는 N이다.

[0457] 특정 실시양태에서, Y는 C이다. 특정 실시양태에서, Y는 N이다.

[0458] 특정 실시양태에서, Z는 NR^{2A}이고, R^{2A}는 본원에 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, Z는 NH이다. 특정 실시양태에서, Z는 $CR^{2A}R^{2B}$이고, R^{2A} 및 R^{2B}는 각각 본원에 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, Z는 CH_2이다.

[0459] 특정 실시양태에서, m은 0이다. 특정 실시양태에서, m은 1이다. 특정 실시양태에서, m은 2이다. 특정 실시양태에서, m은 3이다. 특정 실시양태에서, m은 4이다. 특정 실시양태에서, m은 5이다. 특정 실시양태에서, m은 6이다. 특정 실시양태에서, m은 7이다. 특정 실시양태에서, m은 8이다. 특정 실시양태에서, m은 9이다. 특정 실시양태에서, m은 10이다.

[0460] 특정 실시양태에서, n은 0이다. 특정 실시양태에서, n은 1이다. 특정 실시양태에서, n은 2이다. 특정 실시양태에서, n은 3이다. 특정 실시양태에서, n은 4이다. 특정 실시양태에서, n은 5이다. 특정 실시양태에서, n은 6이다.

[0461] 특정 실시양태에서, p는 0이다. 특정 실시양태에서, p는 1이다. 특정 실시양태에서, p는 2이다. 특정 실시양태

에서, p는 3이다.

[0462] 특정 실시양태에서, q는 0이다. 특정 실시양태에서, q는 1이다. 특정 실시양태에서, q는 2이다. 특정 실시양태에서, q는 3이다.

[0463] 특정 실시양태에서, m은 0이다. 특정 실시양태에서, m은 1이다. 특정 실시양태에서, m은 2이다. 특정 실시양태에서, m은 3이다. 특정 실시양태에서, m은 4이다. 특정 실시양태에서, m은 5이다. 특정 실시양태에서, m은 6이다. 특정 실시양태에서, m은 7이다. 특정 실시양태에서, m은 8이다. 특정 실시양태에서, m은 9이다. 특정 실시양태에서, m은 10이다.

[0464] 특정 실시양태에서, n은 0이다. 특정 실시양태에서, n은 1이다. 특정 실시양태에서, n은 2이다. 특정 실시양태에서, n은 3이다. 특정 실시양태에서, n은 4이다. 특정 실시양태에서, n은 5이다. 특정 실시양태에서, n은 6이다.

[0465] 특정 실시양태에서, p는 0이다. 특정 실시양태에서, p는 1이다. 특정 실시양태에서, p는 2이다. 특정 실시양태에서, p는 3이다.

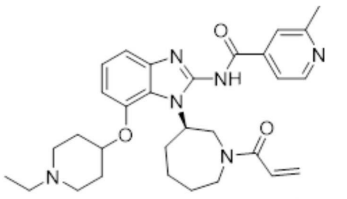
[0466] 특정 실시양태에서, q는 0이다. 특정 실시양태에서, q는 1이다. 특정 실시양태에서, q는 2이다. 특정 실시양태에서, q는 3이다.

[0467] 특정 실시양태에서, r은 0이다. 특정 실시양태에서, r은 1이다. 특정 실시양태에서, r은 2이다. 특정 실시양태에서, r은 3이다. 특정 실시양태에서, r은 4이다. 특정 실시양태에서, r은 5이다. 특정 실시양태에서, r은 6이다.

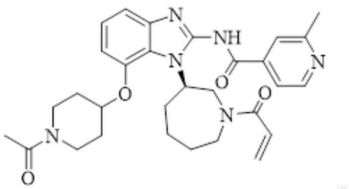
[0468] 특정 실시양태에서, u는 0이다. 특정 실시양태에서, u는 1이다. 특정 실시양태에서, u는 2이다. 특정 실시양태에서, u는 3이다.

[0469] 특정 실시양태에서, v는 0이다. 특정 실시양태에서, v는 1이다. 특정 실시양태에서, v는 2이다. 특정 실시양태에서, v는 3이다.

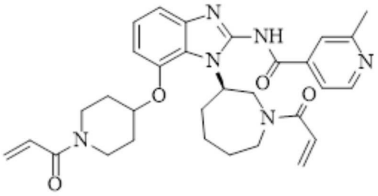
[0470] 하나의 실시양태에서, 하기의 그룹에서 선택되는 화합물 및 이의 동위원소 변이체; 및 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 및 전구약물이 본원에 제공된다:



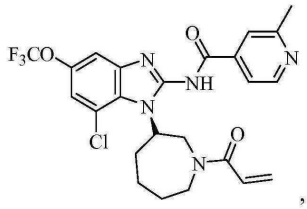
A1 ,



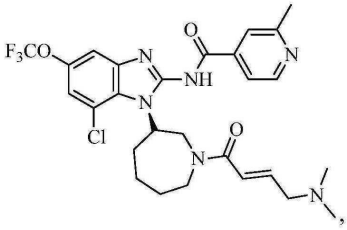
A2 ,



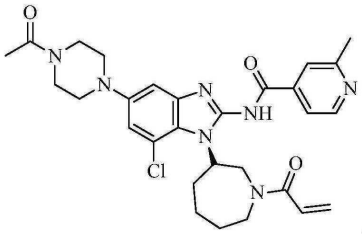
A3 ,



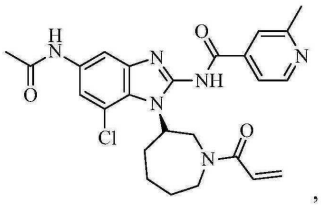
A4 ,



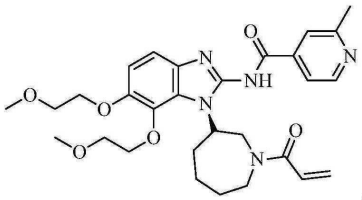
A5 ,



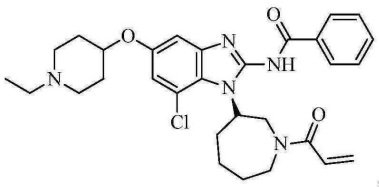
A6 ,



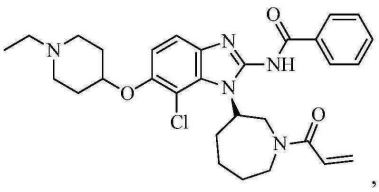
A7 ,



A8 ,

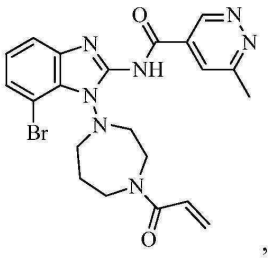


A9 ,



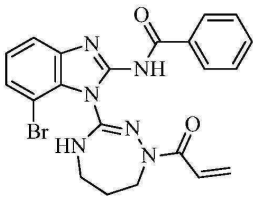
A10 ,

[0471]



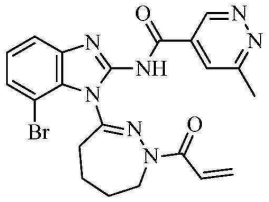
,

A11



,

A12

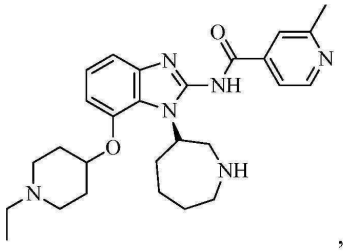


및

A13

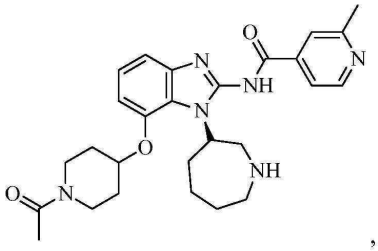
[0472]

[0473] 다른 실시양태에서, 하기의 그룹에서 선택되는 화합물 및 이의 동위원소 변이체; 및 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 및 전구약물이 본원에 제공된다:



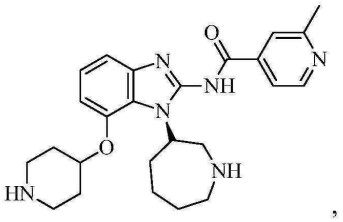
,

B1



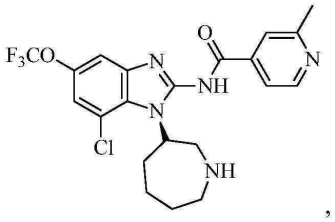
,

B2



,

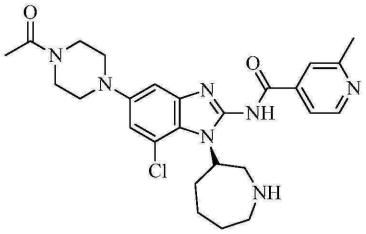
B3



,

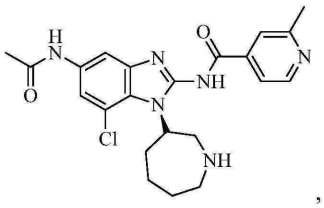
B4

[0474]



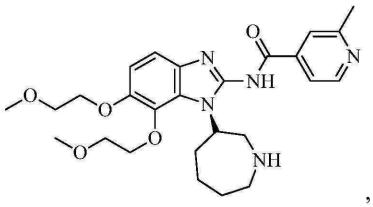
,

B5



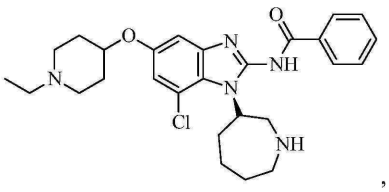
,

B6



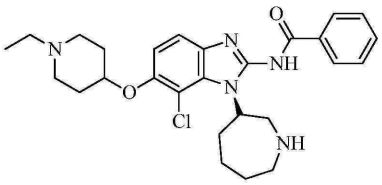
,

B7



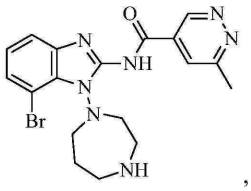
,

B8



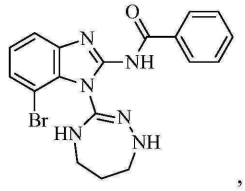
,

B9



,

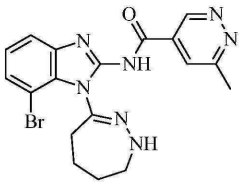
B10



,

B11

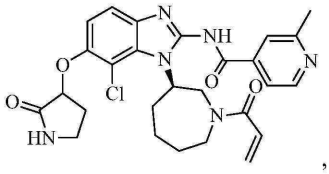
및



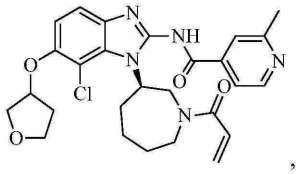
B12

[0475]

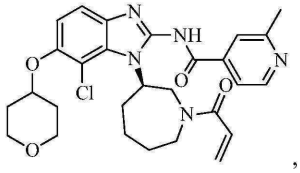
[0476] 또 다른 실시양태에서, 하기의 그룹에서 선택되는 화합물 및 이의 동위원소 변이체; 및 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 및 전구약물이 본원에 제공된다:



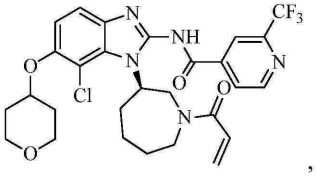
C1



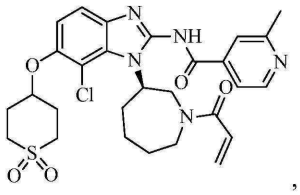
C2



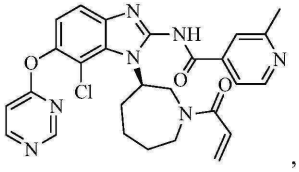
C3



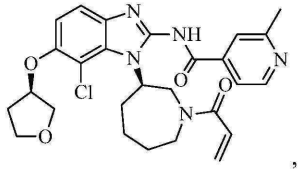
C4



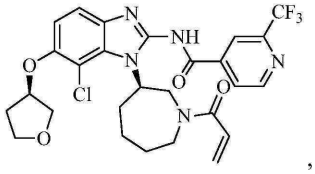
C5



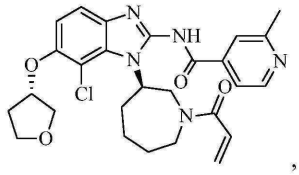
C6



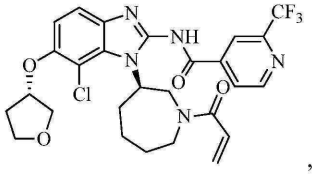
C7



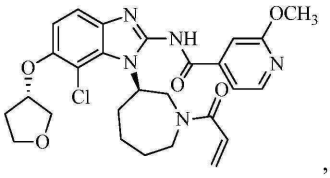
C8



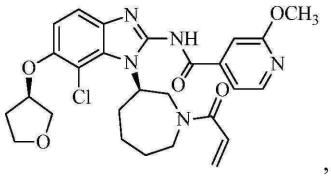
C9



C10

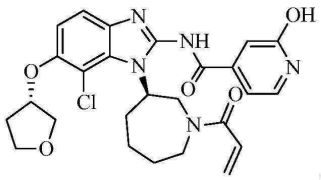


C11



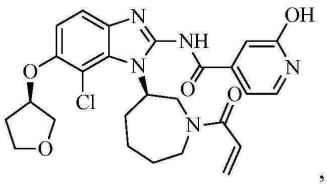
C12

[0477]



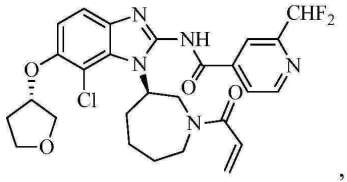
,

C13



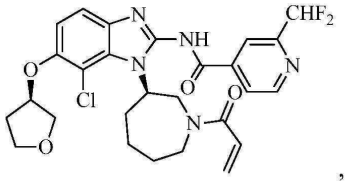
,

C14



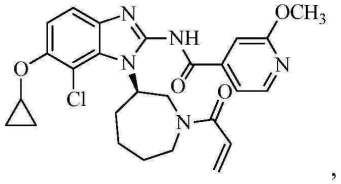
,

C15



,

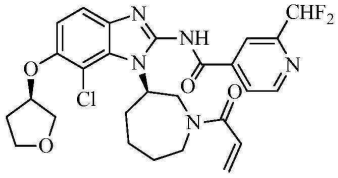
C16



,

C17

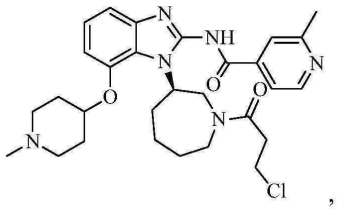
및



C18

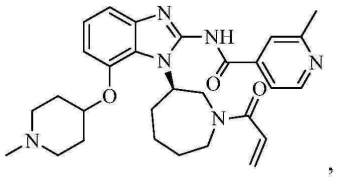
[0478]

[0479] 또 다른 실시양태에서, 하기의 그룹에서 선택되는 화합물 및 이의 동위원소 변이체; 및 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 및 전구약물이 본원에 제공된다:



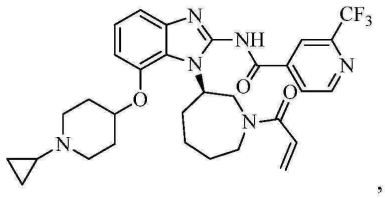
,

D1



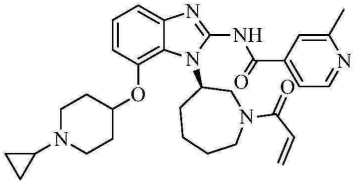
,

D2



,

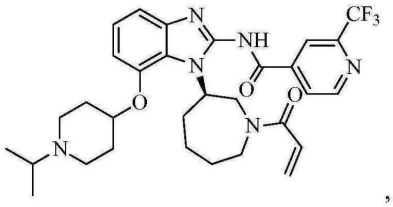
D3



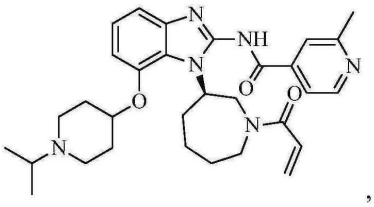
,

D4

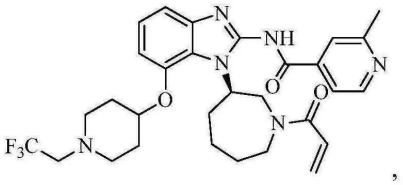
[0480]



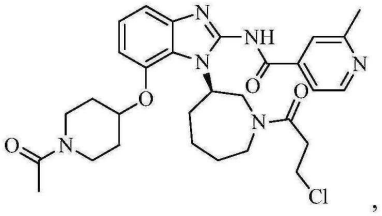
D5



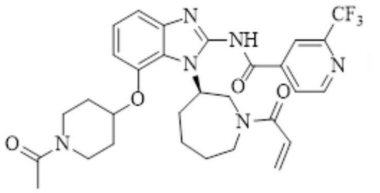
D6



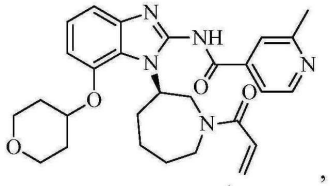
D7



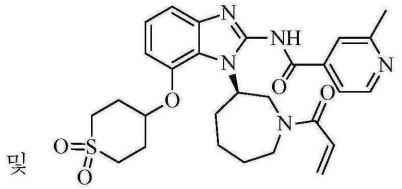
D8



D9



D10



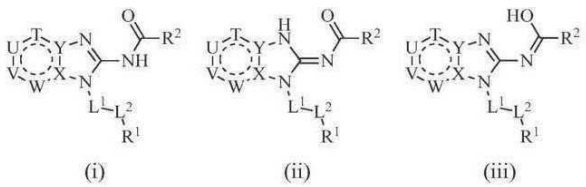
및

D11

[0481]

[0482] 본원에 제공된 화합물은, 구체적인 입체화학이 명시되지 않는 한, 모든 가능한 입체이성질체를 포함하고자 한다. 본원에 제공된 화합물이 알케닐 또는 알케닐렌 그룹을 함유하는 경우, 상기 화합물은 기하학적 시스/트랜스(또는 E/Z) 이성질체 중 하나 또는 이들의 혼합물로서 존재할 수 있다. 구조적 이성질체가 호환될 수 있는 경우, 상기 화합물은 단일 호변이성질체 또는 호변이성질체의 혼합물로서 존재할 수 있다. 이는, 예를 들어, 이미노, 케토 또는 옥심 그룹을 함유하는 화합물에서의 양성자 토오토머리즘, 또는 방향족 잔기를 함유하는 화합물에서의 소위 원자가 토오토머리즘의 형태를 취할 수 있다. 단일 화합물은 1종류 이상의 이성질체를 나타낼 수 있다.

[0483] 예를 들어, Z가 -NH-인 화학식 I의 화합물은 아래에 나타낸 바와 같은 호변이성질체 형태 중 임의의 것으로 존재할 수 있다.



(i) (ii) (iii)

[0484]

[0485] 본원에 제공된 화합물은 단일 거울상이성질체 또는 단일 부분입체이성질체와 같이 거울상이성질체적으로 순수하거나, 거울상이성질체의 혼합물, 예를 들어, 2개의 거울상이성질체의 라세미 혼합물, 또는 2개 이상의 부분입체이성질체의 혼합물과 같은 입체이성질체 혼합물일 수 있다. 이와 같이, 당업계의 기술자는, 생체내 에피머화된 화합물의 경우, (R) 형태인 화합물의 투여가 (S) 형태인 화합물의 투여와 동등하다는 것을 인지할 것이다. 개별 거울상이성질체의 제조/분리를 위한 통상의 기술은 적합한 광학적으로 순수한 전구체로부터의 합성, 비키랄 출

발 물질로부터의 비대칭 합성 또는 거울상이성질체의 혼합물의 분할, 예를 들어, 키랄 크로마토그래피, 재결정화, 분할, 부분입체이성질체 형성 또는 부분입체이성질체 첨가물(adduct)로의 유도체화에 이은 분리를 포함한다.

[0486] 본원에 제공된 화합물이 산성 또는 염기성 잔기를 함유하는 경우, 이는 또한 약제학적으로 허용되는 염으로서 제공될 수 있다. "Berge *et al.*, *J. Pharm. Sci.* **1977**, *66*, 1-19; and *Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, and Use*; Stahl and Wermuth, Ed.; Wiley-VCH and VHCA: Zurich, Switzerland, 2002"를 참조한다.

[0487] 약제학적으로 허용되는 염의 제조에 사용하기에 적합한 산은 아세트산, 2,2-디클로로아세트산, 아실화 아미노산, 아디프산, 알긴산, 아스코르브산, L-아스파르트산, 벤젠설폰산, 벤조산, 4-아세트아미도벤조산, 붕산, (+)-캄포르산, 캄포르설폰산, (+)-(1S)-캄포르-10-설폰산, 카프르산, 카프로산, 카프릴산, 신남산, 시트르산, 사이클람산, 사이클로헥산설팜산, 도데실황산, 에탄-1,2-디설폰산, 에탄설폰산, 2-하이드록시-에탄설폰산, 포름산, 푸마르산, 갈락타르산, 겐티신산, 글루코헵톤산, D-글루콘산, D-글루쿠론산, L-글루탐산, α-옥소글루타르산, 글리콜산, 히푸르산, 브롬화수소산, 염산, 요오드화수소산, (+)-L-락트산, (±)-DL-락트산, 락토비온산, 라우르산, 말레산, (-)-L-말산, 말론산, (±)-DL-만델산, 메탄설폰산, 나프탈렌-2-설폰산, 나프탈렌-1,5-디설폰산, 1-하이드록시-2-나프토산, 니코틴산, 질산, 올레산, 오로트산, 옥살산, 팔미트산, 파모산, 과염소산, 인산, L-피로글루탐산, 당산(saccharic acid), 살리실산, 4-아미노-살리실산, 세박산, 스테아르산, 석신산, 황산, 탄닌산, (+)-L-타르타르산, 티오시안산, p-톨루엔설폰산, 운데실렌산 및 발레르산을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0488] 약제학적으로 허용되는 염의 제조에 사용하기에 적합한 염기는 무기 염기, 예를 들어, 수산화마그네슘, 수산화칼슘, 수산화칼륨, 수산화아연 또는 수산화나트륨; 및 유기 염기, 예를 들어, L-아르기닌, 베네트아민, 벤자틴, 콜린, 데아놀, 디에탄올아민, 디에틸아민, 디메틸아민, 디프로필아민, 디이소프로필아민, 2-(디에틸아미노)-에탄올, 에탄올아민, 에틸아민, 에틸렌디아민, 이소프로필아민, N-메틸-글루카민, 하이드라바민, 1H-이미다졸, L-리신, 모르폴린, 4-(2-하이드록시에틸)-모르폴린, 메틸아민, 피페리딘, 피페라진, 프로필아민, 피롤리딘, 1-(2-하이드록시에틸)-피롤리딘, 피리딘, 퀴누클리딘, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 2차 아민, 트리에탄올아민, 트리메틸아민, 트리에틸아민, N-메틸-D-글루카민, 2-아미노-(하이드록시메틸)-1,3-프로판디올 및 트로메타민을 포함하는 1차, 2차, 3차 및 4차 지방족 및 방향족 아민을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

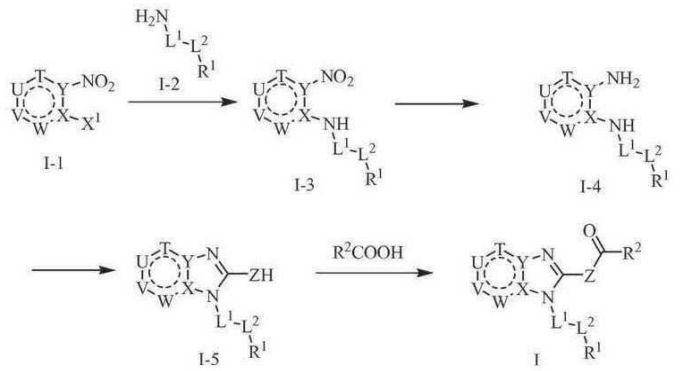
[0489] 본원에 제공된 화합물은 또한, 예를 들어, 화학식 I, IA 또는 IB의 화합물의 기능적 유도체이고 생체내에서 모 화합물로 쉽게 전환가능한 전구약물로서 제공될 수 있다. 전구약물은, 어떤 상황에서는 모 화합물보다 쉽게 투여될 수 있기 때문에, 종종 유용하다. 이들은, 예를 들어, 경구 투여에 의해 생체이용가능할 수 있는 반면, 모 화합물은 그렇지 않다. 전구약물은 또한 모 화합물에 비해 약제학적 조성물에서 개선된 용해도를 가질 수 있다. 전구약물은 효소 공정 및 대사 가수분해를 포함한 다양한 기전에 의해 모 약물로 전환될 수 있다. 다음을 참조한다: Harper, *Progress in Drug Research* **1962**, *4*, 221-294; Morozowich *et al.* in *Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs*; Roche Ed., APHA Acad. Pharm. Sci.: 1977; Gangwar *et al.*, *Des. Biopharm. Prop. Prodrugs Analogs*, **1977**, 409-421; Bundgaard, *Arch. Pharm. Chem.* **1979**, *86*, 1-39; Farquhar *et al.*, *J. Pharm. Sci.* **1983**, *72*, 324-325; Wernuth in *Drug Design: Fact or Fantasy*; Jolles *et al.* Eds.; Academic Press: London, 1984; pp 47-72; *Design of Prodrugs*; Bundgaard *et al.* Eds.; Elsevier: 1985; Fleisher *et al.*, *Methods Enzymol.* **1985**, *112*, 360-381; Stella *et al.*, *Drugs* **1985**, *29*, 455-473; *Bioreversible Carriers in Drug in Drug Design, Theory and Application*; Roche Ed.; APHA Acad. Pharm. Sci.: 1987; Bundgaard, *Controlled Drug Delivery* **1987**, *17*, 179-96; Waller *et al.*, *Br. J. Clin. Pharmac.* **1989**, *28*, 497-507; Balant *et al.*, *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* **1990**, *15*, 143-53; Freeman *et al.*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 875-877; Bundgaard, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1992**, *8*, 1-38; Nathwani and Wood, *Drugs* **1993**, *45*, 866-94; Friis and Bundgaard, *Eur. J. Pharm. Sci.* **1996**, *4*, 49-59; Fleisher *et al.*, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1996**, *19*, 115-130; Sinhababu and Thakker, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1996**, *19*, 241-273; Taylor, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1996**, *19*, 131-148; Gaignault *et al.*, *Pract. Med. Chem.* **1996**, 671-696; Browne, *Clin. Neuropharmacol.* **1997**, *20*, 1-12; Valentino and Borchardt, *Drug Discovery Today* **1997**, *2*, 148-155; Pauletti *et al.*, *Adv. Drug. Delivery Rev.* **1997**, *27*, 235-256; Mizen *et al.*, *Pharm. Biotech.* **1998**, *11*, 345-365; Wiebe and Knaus, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1999**, *39*, 63-80; Tan *et al.*, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1999**, *39*, 117-151; Balimane and Sinko, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1999**, *39*, 183-209; Wang *et al.*, *Curr. Pharm. Design* **1999**, *5*, 265-287;

Han *et al.*, *AAPS Pharmsci.* **2000**, *2*, 1-11; Asgharnejad in *Transport Processes in Pharmaceutical Systems*; Amidon *et al.*, Eds.; Marcell Dekker: 2000; pp 185-218; Sinha *et al.*, *Pharm. Res.* **2001**, *18*, 557-564; Anand *et al.*, *Expert Opin. Biol. Ther.* **2002**, *2*, 607-620; Rao, *Resonace* **2003**, 19-27; Sloan *et al.*, *Med. Res. Rev.* **2003**, *23*, 763-793; Patterson *et al.*, *Curr. Pharm. Des.* **2003**, *9*, 2131-2154; Hu, *IDrugs* **2004**, *7*, 736-742; Robinson *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, *101*, 14527-14532; Erion *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2005**, *312*, 554-560; Fang *et al.*, *Curr. Drug Discov. Technol.* **2006**, *3*, 211-224; Stanczak *et al.*, *Pharmacol. Rep.* **2006**, *58*, 599-613; Sloan *et al.*, *Pharm. Res.* **2006**, *23*, 2729-2747; Stella *et al.*, *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2007**, *59*, 677-694; Gomes *et al.*, *Molecules* **2007**, *12*, 2484-2506; Krafz *et al.*, *ChemMedChem* **2008**, *3*, 20-53; Rautio *et al.*, *AAPS J.* **2008**, *10*, 92-102; Rautio *et al.*, *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2008**, *7*, 255-270; Pavan *et al.*, *Molecules*, **2008**, *13*, 1035-1065; Sandros *et al.*, *Molecules* **2008**, *13*, 1156-1178; Singh *et al.*, *Curr. Med. Chem.* **2008**, *15*, 1802-1826; Onishi *et al.*, *Molecules*, **2008**, *13*, 2136-2155; Huttunen *et al.*, *Curr. Med. Chem.* **2008**, *15*, 2346-2365; and Serafin *et al.*, *Mini Rev. Med. Chem.* **2009**, *9*, 481-497.

[0490] 합성 방법

[0491] 본원에 제공된 화합물은 당업계의 기술자에게 알려진 임의 방법으로 제조하거나 분리하거나 수득할 수 있다. 예를 들어, 화학식 I의 화합물은 반응도식 I에 나타낸 대로 제조할 수 있다.

반응도식 I



[0493] *

[0494] 화합물 I-1(X^1은 플루오로, 클로로, 브로모, 메톡시, 에톡시 및 니트로를 포함하나 이에 한정되지 않는 이탈 그룹이다)을 친핵성 아민 I-2로 처리하여 화합물 I-3을 생성시킨다. 화합물 I-3의 니트로 그룹을 환원제, 예를 들어, 아연, $FeCl_2$, $NiCl_2$ 또는 $Na_2S_2O_3$으로 환원시켜 화합물 I-4를 생성시킨다. 이 환원은, 예를 들어, 암모늄 포르메이트 또는 Pd/C의 존재하의 수소를 사용한 수소화를 통해 수행할 수도 있다. 이어서, 화합물 I-5를 환화하여 결합된 Z 그룹을 갖는 화합물 I-5를 동시에 생성시킨다. Z가 NH인 경우, 이어서 화합물 I-5를 커플링제, 예를 들어, HATU, HBTU, PyBroP, PyBOP 또는 EDCI를 사용하여 산(R^2COOH)과 커플링시켜 화학식 I의 화합물을 생성시킨다.

[0495] 약제학적 조성물

[0496] 활성 성분으로서 본원에 제공된 화합물, 예를 들어, 단일 거울상이성질체, 라세미 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변이체를 포함한 화학식 I 또는 XXI의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물, 및 약제학적으로 허용되는 비히클, 담체, 희석제 또는 부형제, 또는 이들의 혼합물을 포함하는 약제학적 조성물이 본원에 제공된다.

[0497] 적합한 부형제는 당업계의 기술자에게 잘 알려져 있고, 적합한 부형제의 비제한적 예는 본원에 제공되어 있다. 특정한 부형제가 약제학적 조성물 또는 투여형으로 도입하기에 적합한지는 투여 방법을 포함하는, 그러나 이에 한정되지 않는, 당업계에 잘 알려진 다양한 인자들에 좌우된다. 예를 들어, 정제와 같은 경구 투여형은 비경구 투여형에 사용되기에 적합하지 않은 부형제를 함유할 수 있다. 특정한 부형제의 적합성은 또한 투여형 내의 특정한 활성 성분에 좌우될 수 있다. 예를 들어, 일부 활성 성분의 분해는 락토즈와 같은 일부 부형제에 의해 또는 물에 노출되었을 때에 가속화될 수 있다. 1차 또는 2차 아민을 포함하는 활성 성분은 특히 이러한 가속화된

분해에 민감하다. 결과적으로, 존재하더라도, 락토즈, 또는 다른 단당류 또는 이당류를 거의 함유하지 않는 약제학적 조성물 및 투여형이 본원에 제공된다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "락토즈 비함유"는, 존재하더라도, 존재하는 락토즈의 양이, 활성 성분의 분해 속도를 실질적으로 증가시키기에 불충분하다는 것을 의미한다.

[0498] 본원에 제공된 화합물은 단독으로 또는 본원에 제공된 하나 이상의 다른 화합물과의 조합으로 투여될 수 있다. 본원에 제공된 화합물, 예를 들어, 화학식 I 또는 XXI의 화합물, 또는 이의 단일 거울상이성질체, 라세미 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물을 포함하는 약제학적 조성물이 경구, 비경구 및 국소 투여용의 다양한 투여형으로 제형화될 수 있다. 약제학적 조성물은 또한 지연 방출, 연장 방출, 장기 방출, 지속 방출, 맥동 방출(pulsatile release), 제어 방출, 가속 방출, 신속 방출, 표적 방출, 프로그램된 방출 및 위내 저류(gastric retention) 투여형을 포함한, 변형된 방출 투여형으로서 제형화될 수 있다. 이들 투여형은 당업계의 기술자에게 알려진 통상의 방법 및 기술에 따라 제조할 수 있다("*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, supra; *Modified-Release Drug Delivery Technology*, 2nd ed.; Rathbone *et al.*, Eds.; Marcel Dekker, Inc.: New York, NY, 2008" 참조).

[0499] 하나의 실시양태에서, 약제학적 조성물은, 본원에 제공된 화합물, 예를 들어, 화학식 I 또는 XXI의 화합물, 또는 이의 단일 거울상이성질체, 라세미 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물을 포함하는 경구 투여용의 투여형으로 제공된다.

[0500] 다른 실시양태에서, 약제학적 조성물은, 본원에 제공된 화합물, 예를 들어, 화학식 I 또는 XXI의 화합물, 또는 이의 단일 거울상이성질체, 라세미 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물을 포함하는 비경구 투여용의 투여형으로 제공된다.

[0501] 또 다른 실시양태에서, 약제학적 조성물은, 본원에 제공된 화합물, 예를 들어, 화학식 I 또는 XXI의 화합물, 또는 이의 단일 거울상이성질체, 라세미 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물을 포함하는 국소 투여용의 투여형으로 제공된다.

[0502] 본원에 제공된 약제학적 조성물은 단위 투여형 또는 다중 투여형으로 제공될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 단위 투여형은 당업계에 알려진 대로 사람 및 동물 대상체에 투여하기에 적합한 물리적 개별 단위가 개별 포장된 것을 말한다. 각 단위 용량은 필요한 약제학적 담체 또는 부형제와 연합되어 바람직한 치료 효과를 내기에 충분한 활성 성분(들)의 예정된 양을 함유한다. 단위 투여형의 예는 앰플, 시린지, 및 개별 포장된 정제 및 캡슐제를 포함한다. 예를 들어, 100mg 단위 용량은 포장된 정제 또는 캡슐제 내에 약 100mg의 활성 성분을 함유한다. 단위 투여형은 나뉘어 또는 다중 투여될 수 있다. 다중 투여형은 분리된 단위 투여형으로 투여될 단일 용기로 포장된 동일한 단위 투여형의 복수이다. 다중 투여형의 예는 바이알, 정제 또는 캡슐제의 병, 또는 파인트 또는 갤론 병을 포함한다.

[0503] 본원에 제공된 약제학적 조성물은 1회 또는 시간 간격을 두고 다수 회 투여될 수 있다. 정확한 투여량 및 치료 기간은 치료될 환자의 연령, 체중 및 상태에 따라 달라질 수 있고 알려진 시험 프로토콜을 사용하여, 또는 생체내 또는 시험관내 시험 또는 진단 데이터로부터의 외삽에 의해 경험적으로 결정될 수 있는 것으로 이해한다. 특정 개체의 경우, 특이적 투여 섭생이 개인의 수요, 및 제형을 투여하거나 투여를 감독하는 사람의 전문적 판단에 따라 시간에 걸쳐 조절되어야 하는 것을 추가로 이해한다.

[0504] A. 경구 투여

[0505] 본원에 제공된 경구 투여용 약제학적 조성물은 경구 투여용의 고체, 반고체 및 액체 투여형으로 제공될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 경구 투여는 또한 구강, 혀 및 설하 투여를 포함한다. 적합한 경구 투여형은 정제, 패스트멜트(fastmelt), 저작성 정제, 캡슐제, 환제, 스트립, 트로키, 로젠지, 파스틸(pastille), 카시에(cachet), 펠렛, 약제가 든 츄잉검, 벌크 산제, 발포성(effervescent) 또는 비발포성 산제 또는 입제, 경구 미스트, 용액제, 유화액제, 현탁액제, 웨이퍼, 살수제(sprinkle), 엘릭시르 및 시럽을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 활성 성분(들) 이외에, 약제학적 조성물은 결합제, 충전제, 희석제, 붕해제, 습윤제, 윤활제, 활탁제, 착색제, 이염 억제제, 감미제, 방향제, 유화제, 현탁제, 분산제, 보존제, 용매, 비수성 액체, 유기산 및 이산화탄소 공급원을 포함하나 이에 한정되지 않는, 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 함유할 수 있다.

[0506] 결합제 또는 조립제(granulator)는 정제에 응집성을 부여하여 정제가 압축 후에 손상되지 않도록 한다. 적합한 결합제 또는 조립제는 전분, 예를 들어, 옥수수 전분, 감자 전분 및 예비젤라틴화 전분(예를 들어, STARCH

1500); 젤라틴; 당, 예를 들어, 수크로즈, 글루코즈, 덱스트로즈, 당밀 및 락토즈; 천연 및 합성 검, 예를 들어, 아카시아, 알긴산, 알기네이트, 아이리쉬 모스(Irish moss) 추출물, 판와검(panwar gum), 가티검(ghatti gum), 이사브골 허스크(isabgol husk)의 점액, 카복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈(PVP), 비검(Veegum), 라치 아라보갈락탄(larch arabogalactan), 분말 트라가칸트 및 구아검; 셀룰로스, 예를 들어, 에틸 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 카복시메틸 셀룰로스 칼슘, 나트륨 카복시메틸 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 하이드록시에틸셀룰로스(HEC), 하이드록시프로필셀룰로스(HPC), 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스(HPMC); 미정질 셀룰로스, 예를 들어, AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103, AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105(FMC Corp., Marcus Hook, PA); 및 이들의 혼합물을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 적합한 충전제는 탈크, 탄산칼슘, 미정질 셀룰로스, 분말 셀룰로스, 덱스트레이트, 카올린, 만니톨, 규산, 소르비톨, 전분, 예비젤라틴화 전분 및 이들의 혼합물을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 본원에 제공된 약제학적 조성물에서의 결합제 또는 충전제의 양은 제형의 종류에 따라 다르고, 당업계의 기술자가 쉽게 인식가능하다. 결합제 또는 충전제는 본원에 제공된 약제학적 조성물에 약 50 내지 약 99중량%로 존재할 수 있다.

[0507] 적합한 희석제는 인산이칼슘, 황산칼슘, 락토즈, 소르비톨, 수크로즈, 이노시톨, 셀룰로스, 카올린, 만니톨, 염화나트륨, 건조 전분 및 분말 당을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 만니톨, 락토즈, 소르비톨, 수크로즈 및 이노시톨과 같은 특정 희석제는, 충분한 양으로 존재하는 경우, 일부 압축 정제에 저작에 의해 입에서 붕해되는 특성을 부여할 수 있다. 이러한 압축 정제는 저작성 정제로서 사용될 수 있다. 본원에 제공된 약제학적 조성물에서의 희석제의 양은 제형의 종류에 따라 다르고, 당업계의 기술자가 쉽게 인식가능하다.

[0508] 적합한 붕해제는 한천; 벤토나이트; 셀룰로스, 예를 들어, 메틸셀룰로스 및 카복시메틸셀룰로스; 목재 생성물; 천연 스폰지; 양이온 교환 수지; 알긴산; 검, 예를 들어, 아가검 및 비검 HV; 감귤 펄프; 가교결합된 셀룰로스, 예를 들어, 크로스카멜로스; 가교결합된 중합체, 예를 들어, 크로스포비돈; 가교결합된 전분; 탄산칼슘; 미정질 셀룰로스, 예를 들어, 나트륨 전분 글리콜레이트; 폴아크릴린 칼륨(polacrilin potassium); 전분, 예를 들어, 옥수수 전분, 감자 전분, 타피오카 전분 및 예비젤라틴화 전분; 클레이; 알긴; 및 이들의 혼합물을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 본원에 제공된 약제학적 조성물에서의 붕해제의 양은 제형의 종류에 따라 다르고, 당업계의 기술자가 쉽게 인식가능하다. 본원에 제공된 약제학적 조성물은 붕해제를 약 0.5 내지 약 15중량% 또는 약 1 내지 약 5중량% 함유할 수 있다.

[0509] 적합한 윤활제는 칼슘 스테아레이트; 마그네슘 스테아레이트; 광유; 경(light) 광유; 글리세린; 소르비톨; 만니톨; 글리콜, 예를 들어, 글리세롤 베헤네이트 및 폴리에틸렌 글리콜(PEG); 스테아르산; 나트륨 라우릴 설페이트; 탈크; 땅콩유, 면실유, 해바라기유, 참깨유, 올리브유, 옥수수유 및 대두유를 포함하는 수소화 식물성유; 아연 스테아레이트; 에틸 올리에이트; 에틸 라우리에이트; 아가; 전분; 리코포디움(lycopodium); 실리카 또는 실리카겔, 예를 들어, AEROSIL® 200(W.R. Grace Co., Baltimore, MD) 및 CAB-O-SIL®(Cabot Co., Boston, MA); 및 이들의 혼합물을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 본원에 제공된 약제학적 조성물은 윤활제를 약 0.1 내지 약 5중량% 함유할 수 있다.

[0510] 적합한 활탁제는 콜로이드성 이산화규소, CAB-O-SIL®(Cabot Co., Boston, MA) 및 석면 비함유 탈크를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 적합한 착색제는 승인되고 보증된, 알루미늄 수화물에 현탁된 수용성 FD&C 염료 및 수불용성 FD&C 염료, 및 레이크 안료(color lake) 및 이들의 혼합물 중 임의의 것을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 레이크 안료는 수용성 염료가 중금속의 함수 산화물에 흡착되어 염료의 불용성 형태로 된 조합물이다. 적합한 방향제는 과일과 같은 식물로부터 추출된 천연 향, 및 페퍼민트 및 메틸 살리실레이트와 같이 기분 좋은 미각을 제공하는 화합물의 합성 혼합물을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 적합한 감미제는 수크로즈, 락토즈, 만니톨, 시럽, 글리세린 및 인공 감미료, 예를 들어, 사카린 및 아스파탐을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 적합한 유화제는 젤라틴, 아카시아, 트라가칸트, 벤토나이트 및 계면활성제, 예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올리에이트(TWEEN® 20), 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올리에이트 80(TWEEN® 80) 및 트리에탄올아민 올리에이트를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 적합한 현탁제 및 분산제는 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 펙틴, 트라가칸트, 비검, 아카시아, 나트륨 카보메틸셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 및 폴리비닐피롤리돈을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 적합한 보존제는 글리세린, 메틸 및 프로필파라벤, 벤조산, 나트륨 벤조에이트 및 알콜을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 적합한 습윤제는 프로필렌 글리콜 모노스테아레이트, 소르비탄 모노올리에이트, 디에틸렌 글리콜 모노라우레이트 및 폴리옥시에틸렌 라우릴 에테르를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 적합한 용매는 글리세린, 소르비톨, 에틸 알콜 및 시럽을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 유화액에 사용되는 적합한 비수성 액체는 광유 및 면실유를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 적합한 유기산은

시트르산 및 타르타르산을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 이산화탄소의 적합한 공급원은 중탄산나트륨 및 탄산나트륨을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0511] 다수의 담체 및 부형제가 다수의 기능을, 심지어 동일 제형 내에서도 제공할 수 있다는 것을 이해해야 한다.

[0512] 본원에 제공된 경구 투여용 약제학적 조성물은 압축 정제, 습제 정제(tablet triturate), 저작성 로젠지, 속붕해정, 다중 압축정, 또는 장용정(enteric-coating tablet), 당의정 또는 필름 코팅정으로서 제공될 수 있다. 장용정은 위산 작용은 견디나 내장에서 용해되거나 붕해되어 활성 성분을 위의 산성 환경으로부터 보호하는 물질로 코팅된 압축 정제이다. 장 코팅은 지방산, 지방, 페닐 살리실레이트, 왁스, 셸락, 암모니아화 셸락 및 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 당의정은 불쾌한 맛 또는 냄새를 차폐시키고 정제를 산화로부터 보호하는데에 유익할 수 있는 당 코팅으로 싸인 압축 정제이다. 필름 코팅정은 수용성 물질의 박막 또는 필름으로 덮힌 압축 정제이다. 필름 코팅은 하이드록시에틸셀룰로스, 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜 4000 및 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 필름 코팅은 당 코팅과 동일한 종합적인 특징을 부여한다. 다중 압축정은 층상 정제를 포함하는, 1회 이상의 압축 사이클에 의해 제조된 압축 정제, 및 프레스 코팅되거나 건조 코팅된 정제이다.

[0513] 정제 투여형은 분말, 결정 또는 과립 형태의 활성 성분 단독 또는 결합제, 붕해제, 제어 방출 중합체, 윤활제, 희석제 및/또는 착색제를 포함하는 본원에 기재된 하나 이상의 담체 또는 부형제와의 조합으로부터 제조할 수 있다. 방향제 및 감미제가 특히 저작성 정제 및 로젠지의 형성에 유용하다.

[0514] 본원에 제공된 경구 투여용 약제학적 조성물은 젤라틴, 메틸셀룰로스, 전분 또는 칼슘 알기네이트로부터 제조될 수 있는 연질 또는 경질 캡슐제로서 제공될 수 있다. 건식 충전된 캡슐제(dry-filled capsule: DFC)로도 알려진 경질 젤라틴 캡슐제는 2개의 부분으로 구성되어 잇어, 하나가 다른 것을 씌워서 활성 성분이 완전히 포함된다. 연질 탄성 캡슐제(soft elastic capsule: SEC)는 글리세린, 소르비톨 또는 유사한 폴리올의 첨가에 의해 가소화되는 젤라틴 쉘과 같은 연질 구형 쉘이다. 연질 젤라틴 쉘은 미생물의 성장을 막기 위해 보존제를 함유할 수 있다. 적합한 보존제는 메틸- 및 프로필-파라벤, 및 소르브산을 포함하는, 본원에 기재된 것들이다. 본원에 제공된 액체, 반고체 및 고체 투여형은 캡슐로 캡슐화될 수 있다. 적합한 액체 및 반고체 투여형은 프로필렌 카보네이트, 식물성유 또는 트리글리세라이드 중의 용액 및 현탁액을 포함한다. 이러한 용액을 함유하는 캡슐제는 미국 특허 제4,328,245호, 제4,409,239호 및 제4,410,545호에 기재된 대로 제조할 수 있다. 캡슐제는 또한 활성 성분의 용해를 변경시키거나 지속시키기 위해 당업계의 기술자에게 공지된 대로 코팅할 수 있다.

[0515] 본원에 제공된 경구 투여용 약제학적 조성물은 유화액, 용액, 현탁액, 엘릭시르 및 시럽을 포함하는, 액체 및 반고체 투여형으로 제공될 수 있다. 유화액은 하나의 액체가 다른 액체 전체에 걸쳐 소구체 형태로 분산된어 있는, 수중유 또는 유중수일 수 있는 2-상 시스템이다. 유화액은 약제학적으로 허용되는 비수성 액체 또는 용매, 유화제 및 보존제를 포함할 수 있다. 현탁액은 약제학적으로 허용되는 현탁제 및 보존제를 포함한다. 수성 알콜 용액은 약제학적으로 허용되는 아세탈, 예를 들어, 저급 알킬 알데히드의 디(저급 알킬) 아세탈, 예를 들어, 아세트알데히드; 및 하나 이상의 하이드록실 그룹을 갖는 수혼화성 용매, 예를 들어, 프로필렌 글리콜 및 에탄올을 포함할 수 있다. 엘릭시르는 투명하고 감미된 하이드로알콜 용액이다. 시럽은 당, 예를 들어, 수크로즈의 농축 수용액이고, 또한 보존제를 함유할 수 있다. 액체 투여형의 경우, 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜로 된 용액은 투여용으로 편리하게 측정되는 충분한 양의 약제학적으로 허용되는 액체 담체, 예를 들어, 물로 희석될 수 있다.

[0516] 다른 유용한 액체 및 반고체 투여형은 본원에 제공된 활성 성분(들), 및 1,2-디메톡시메탄, 디글림, 트리글림, 테트라글림, 폴리에틸렌 글리콜-350-디메틸 에테르, 폴리에틸렌 글리콜-550-디메틸 에테르, 폴리에틸렌 글리콜-750-디메틸 에테르(350, 550 및 750은 폴리에틸렌 글리콜의 대략적인 평균 분자량을 말한다)를 포함하는 디알킬화 모노- 또는 폴리-알킬렌 글리콜을 함유하는 것을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 이들 제형은 하나 이상의 항산화제, 예를 들어, 부틸화 하이드록시톨루엔(BHT), 부틸화 하이드록시아니솔(BHA), 프로필 갈레이트, 비타민 E, 하이드로퀴논, 하이드록시쿠마린, 에탄올아민, 레시틴, 세팔린, 아스코르브산, 말산, 소르비톨, 인산, 바이설파이트, 나트륨 메타바이설파이트, 티오디프로피온산 및 이의 에스테르, 및 디티오카바메이트를 추가로 포함할 수 있다.

[0517] 본원에 제공된 경구 투여용 약제학적 조성물은 또한 리포좀, 미셀(micelle), 미소구 또는 나노시스템의 형태로 제공될 수 있다. 미셀 투여형은 미국 특허 제6,350,458호에 기재된 대로 제조할 수 있다.

[0518] 본원에 제공된 경구 투여용 약제학적 조성물은 액체 투여형으로 재구성되는 비발포성 또는 발포성 입제 또는 산

제로서 제공될 수 있다. 비발포성 입제 또는 산제에 사용되는 약제학적으로 허용되는 담체 및 부형제는 희석제, 감미제 및 습윤제를 포함할 수 있다. 발포성 입제 또는 산제에 사용되는 약제학적으로 허용되는 담체 및 부형제는 유기산 및 이산화탄소의 공급원을 포함할 수 있다.

[0519] 착색제 및 방향제는 위의 투여형 모두에 사용될 수 있다.

[0520] 본원에 제공된 경구 투여용 약제학적 조성물은 지연 방출, 지속 방출, 맥동 방출, 제어 방출, 표적 방출 및 프로그램된 방출 형태를 포함하는, 즉각 방출 또는 변형된 방출 투여형으로서 제형화될 수 있다.

[0521] B. 비경구 투여

[0522] 본원에 제공된 약제학적 조성물은 국소 또는 전신 투여를 위해 주사, 주입 또는 이식에 의해 비경구적으로 투여될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 비경구 투여는 정맥내, 동맥내, 복막내, 척추강내, 심실내, 요도내, 흉골내, 두개내, 근육내, 활액내, 방광내 및 피하 투여를 포함한다.

[0523] 본원에 제공된 비경구 투여용 약제학적 조성물은 용액, 현탁액, 유화액, 미셀, 리포좀, 미소구, 나노시스템, 및 주사전 액체로 된 용액 또는 현탁액에 적합한 고체형을 포함하는, 비경구 투여에 적합한 임의의 투여형으로 제형화될 수 있다. 이러한 투여형은 약제 과학 분야의 기술자에게 알려진 통상의 방법에 따라 제조할 수 있다(참조: *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, supra).

[0524] 비경구 투여용의 약제학적 조성물은 수성 비히클, 수혼화성 비히클, 비수성 비히클, 미생물 성장을 억제하는 항미생물제 또는 보존제, 안정화제, 용해도 증강제, 등장성제, 완충제, 항산화제, 국소 마취제, 현탁제 및 분산제, 습윤제 또는 유화제, 착화제, 이온봉쇄제 또는 킬레이트제, 동해방지제, 동결건조보호제, 증점제, pH 조절제 및 불활성 기체를 포함하는, 그러나 이에 한정되지 않는, 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체 및 부형제를 포함할 수 있다.

[0525] 적합한 수성 비히클은 물, 염수, 생리 식염수 또는 인산염 완충 염수(PBS), 염화나트륨 주사액, 링거 주사액, 등장성 덱스트로즈 주사액, 살균수 주사액, 덱스트로즈 및 락테이트화 링거 주사액을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 적합한 비수성 비히클은 식물성 기원의 고정유, 피마자유, 옥수수유, 면실유, 올리브유, 땅콩유, 박하유, 홍화유, 참깨유, 대두유, 수소화 식물성유, 수소화 대두유 및 코코넛유의 중쇄 트리글리세라이드 및 팜 시드유를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 적합한 수혼화성 비히클은 에탄올, 1,3-부탄디올, 액체 폴리에틸렌 글리콜(예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜 300 및 폴리에틸렌 글리콜 400), 프로필렌 글리콜, 글리세린, N-메틸-2-피롤리돈, N,N-디메틸아세트아미드 및 디메틸 설폭사이드를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0526] 적합한 항미생물제 또는 보존제는 페놀, 크레졸, 머큐리얼(mercurial), 벤질 알콜, 클로로부탄올, 메틸 및 프로필 p-하이드록시벤조에이트, 티메로살, 벤즈알코늄 클로라이드(예를 들면, 벤즈에토늄 클로라이드), 메틸- 및 프로필-파라벤 및 소르브산을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 적합한 등장성제는 염화나트륨, 글리세린 및 덱스트로즈를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 적합한 완충제는 인산염 및 시트레이트를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 적합한 항산화제는 바이설파이트 및 나트륨 메타바이설파이트를 포함한, 본원에 기재된 것이다. 적합한 국소 마취제는 프로카인 하이드로클로라이드를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 적합한 현탁제 및 분산제는 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 및 폴리비닐피롤리돈을 포함한, 본원에 기재된 것이다. 적합한 유화제는 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올리에이트 80 및 트리에탄올아민 올리에이트를 포함한, 본원에 기재된 것이다. 적합한 이온봉쇄제 또는 킬레이트제는 EDTA를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 적합한 pH 조절제는 수산화나트륨, 염산, 시트르산 및 락트산을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 적합한 착화제는 α-사이클로덱스트린, β-사이클로덱스트린, 하이드록시프로필-β-사이클로덱스트린, 설포부틸에테르-β-사이클로덱스트린 및 설포부틸에테르-β-7-사이클로덱스트린(CAPTISOL®, CyDex, Lenexa, KS)을 포함한 사이클로덱스트린을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0527] 본원에 제공된 약제학적 조성물이 다중 용량 투여용으로 제형화되는 경우, 다중 용량 비경구 제형은 항미생물제를 정균(bacteriostatic) 또는 정진균(fungistatic) 농도로 함유해야 한다. 모든 비경구 제형은, 당업계에 공지되고 실행되는 바와 같이, 살균성이어야 한다.

[0528] 하나의 실시양태에서, 비경구 투여용 약제학적 조성물은 바로 사용가능한 살균 용액으로 제공된다. 다른 실시양태에서, 약제학적 조성물은 사용 전에 비히클과 재구성되는 동결건조된 분말 및 피하 정제를 포함하는 살균 건조 가용성 제품으로 제공된다. 또 다른 실시양태에서, 약제학적 조성물은 바로 사용가능한 살균 현탁액으로 제공된다. 또 다른 실시양태에서, 약제학적 조성물은 사용 전에 비히클과 재구성되는 살균 건조 불용성 제품으로

제공된다. 또 다른 실시양태에서, 약제학적 조성물은 바로 사용가능한 살균 유화액으로 제공된다.

[0529] 본원에 제공된 비경구 투여용 약제학적 조성물은 지연 방출, 지속 방출, 맥동 방출, 제어 방출, 표적 방출 및 프로그램된 방출 형태를 포함하는, 즉각 또는 변형된 방출 투여형으로서 제형화될 수 있다.

[0530] 본원에 제공된 비경구 투여용 약제학적 조성물은 이식된 저장소(implanted depot)로서의 투여를 위해 현탁액, 고체, 반고체 또는 요변성(thixotropic) 액체로서 제형화될 수 있다. 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은, 체액에서는 불용성이나 약제학적 조성물 중의 활성 성분이 통과하여 확산되도록 하는 외부 중합체성 막에 의해 싸여 있는, 고체 내부 매트릭스에 분산된다.

[0531] 적합한 내부 매트릭스는 폴리메틸메타크릴레이트, 폴리부틸메타크릴레이트, 가소화 또는 비가소화 폴리비닐클로라이드, 가소화 나일론, 가소화 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 천연 고무, 폴리이소프렌, 폴리이소부틸렌, 폴리부타디엔, 폴리에틸렌, 에틸렌-비닐 아세테이트 공중합체, 실리콘 고무, 폴리디메틸실록산, 실리콘 카보네이트 공중합체, 친수성 중합체, 예를 들어, 아크릴산 및 메타크릴산의 에스테르의 하이드로겔, 콜라겐, 가교결합된 폴리비닐 알콜 및 가교결합된 부분적으로 가수분해된 폴리비닐 아세테이트를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0532] 적합한 외부 중합체성 막은 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 에틸렌/프로필렌 공중합체, 에틸렌/에틸 아크릴레이트 공중합체, 에틸렌/비닐 아세테이트 공중합체, 실리콘 고무, 폴리디메틸 실록산, 네오프렌 고무, 염소화 폴리에틸렌, 폴리비닐클로라이드, 비닐 아세테이트와 비닐 클로라이드의 공중합체, 비닐리덴 클로라이드, 에틸렌 및 프로필렌, 이오노머 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 부틸 고무 에피클로로하이드린 고무, 에틸렌/비닐 알콜 공중합체, 에틸렌/비닐 아세테이트/비닐 알콜 삼원공중합체(terpolymer) 및 에틸렌/비닐옥시에탄올 공중합체를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0533] C. 국소 투여

[0534] 본원에 제공된 약제학적 조성물은 피부, 구멍 또는 점막에 국소 투여될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 국소 투여는 피부(내), 결막, 각막내, 안내, 눈, 귀, 경피, 비강, 질, 요도, 호흡기 및 직장 투여를 포함한다.

[0535] 본원에 제공된 약제학적 조성물은 유화액, 용액, 현탁액, 크림, 겔, 하이드로겔, 연고, 분진, 드레싱, 엘릭시르, 로션, 팅크, 페이스트, 발포체, 필름, 에어로졸, 관류, 시럽, 좌제, 붕대 및 피부 패치를 포함하여, 국소 또는 전신 효과를 위한 국소 투여용에 적합한 임의의 투여형으로 제형화할 수 있다. 본원에 제공된 약제학적 조성물의 국소 제형은 또한 리포좀, 미셀, 미소구, 나노시스템 및 이들의 혼합물을 포함할 수 있다.

[0536] 본원에 제공된 국소 제형에 사용하기 적합한 약제학적으로 허용되는 담체 및 부형제는 수성 비히클, 수혼화성 비히클, 비수성 비히클, 미생물 성장을 억제하는 항미생물제 또는 보존제, 안정화제, 용해도 증강제, 등장성제, 완충제, 항산화제, 국소 마취제, 현탁제 및 분산제, 습윤제 또는 유화제, 착화제, 이온봉쇄제 또는 킬레이트제, 투과 증강제, 동해방지제, 동결건조보호제, 증점제 및 불활성 기체를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0537] 약제학적 조성물은 또한 전기 천공, 이온이동법, 음성영동법, 초음파영동법, 또는 미세바늘 또는 무바늘 주사, 예를 들어, POWDERJECT™(Chiron Corp., Emeryville, CA) 및 BIOJECT™(Bioject Medical Technologies Inc., Tualatin, OR)에 의해 국소 투여될 수 있다.

[0538] 본원에 제공된 약제학적 조성물은 연고, 크림 및 겔의 형태로 제공될 수 있다. 적합한 연고 비히클은 라아드, 벤조인 라아드, 올리브유, 면실유 및 다른 오일, 백색 와셀린을 포함하는, 기름기가 많은 또는 탄화수소 비히클; 유화가능한 또는 흡착 비히클, 예를 들어, 친수성 와셀린, 하이드록시스테아린 설페이트 및 무수 라놀린; 물-제거가능한 비히클, 예를 들어, 친수성 연고; 다양한 분자량의 폴리에틸렌 글리콜을 포함한, 수용성 연고 비히클; 세틸 알콜, 글리세릴 모노스테아레이트, 라놀린 및 스테아르산을 포함한, 유중수(W/O) 유화액 또는 수중유(O/W) 유화액인 유화액 비히클을 포함한다(참조: *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, supra). 이들 비히클은 연화제(emollient)이지만, 일반적으로 항산화제 및 보존제의 첨가를 필요로 한다.

[0539] 적합한 크림 기재는 수중유 또는 유중수일 수 있다. 적합한 크림 비히클은 수세성(water-washable)일 수 있고, 오일 상, 유화제 및 수성 상을 함유한다. 오일상은 또한 일반적으로 와셀린, 및 세틸 또는 스테아릴 알콜과 같은 지방 알콜로 구성되는 "내부" 상으로도 불린다. 수성 상은 보통 필수적이지는 않지만 용적이 오일 상을 초과하고, 일반적으로 보습제를 함유한다. 크림 제형 중의 유화제는 비이온성, 음이온성, 양이온성 또는 양쪽성 계면활성제일 수 있다.

[0540] 겔은 반고체의 현탁액형 시스템이다. 단일상 겔은 액체 담체 전체에 실질적으로 균일하게 분포된 유기 거대분자를 함유한다. 적합한 겔화제는 가교결합된 아크릴산 중합체, 예를 들어, 카보머, 카복시폴리알킬렌 및 CARBOPOL

®; 친수성 중합체, 예를 들어, 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체 및 폴리비닐알콜; 셀롤로스 중합체, 예를 들어, 하이드록시프로필 셀롤로스, 하이드록시에틸 셀롤로스, 하이드록시프로필 메틸셀롤로스, 하이드록시프로필 메틸셀롤로스 프탈레이트 및 메틸셀롤로스; 검, 예를 들어, 트라가칸트 및 크산탄 검; 나트륨 알기네이트; 및 젤라틴을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 균일한 겔을 제조하기 위해, 알콜 또는 글리세린과 같은 분산제가 첨가될 수 있거나, 겔화제가 배산(trituration), 기계 혼합 및/또는 교반에 의해 분산될 수 있다.

[0541] 본원에 제공된 약제학적 조성물은 좌제, 페서리, 요도 좌제(bougies), 찜질제 또는 습포제, 페이스트, 산제, 드레싱, 크림, 깁스, 피임약, 연고, 용액, 유화액, 현탁액, 탐폰, 겔, 발포체, 스프레이 또는 관장제의 형태로 직장, 요도, 질 또는 질 주변에 투여될 수 있다. 이들 투여형은 "*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, supra"에 기재된 바와 같은 통상의 공정을 사용하여 제조할 수 있다.

[0542] 직장, 요도 및 질 좌제는, 보통 온도에서는 고체이나 체온에서는 용융되거나 연질화되어 활성 성분(들)을 체강으로 방출시키는, 체강 삽입용 고체 바디이다. 직장 및 질 좌제에 사용되는 약제학적으로 허용되는 담체는 염기 또는 비히클, 예를 들어, 본원에 기재된 약제학적 조성물과 제형화될 때 체온에 근접한 융점을 생성하는 경화제; 및 바이설파이트 및 나트륨 메타바이설파이트를 포함한, 본원에 기재된 바와 같은 항산화제를 포함한다. 적합한 비히클은 코코아 버터(theobroma oil), 글리세린-젤라틴, 카보왁스(폴리옥시에틸렌 글리콜), 경랍(spermaceti), 파라핀, 백색 및 황색 왁스, 및 지방산의 모노-, 디- 및 트리글리세라이드의 적합한 혼합물, 및 하이드로겔, 예를 들어, 폴리비닐 알콜, 하이드록시에틸 메타크릴레이트 및 폴리아크릴산을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 다양한 비히클의 조합도 사용될 수 있다. 직장 및 질 좌제는 압축 또는 몰딩에 의해 제조될 수 있다. 직장 및 질 좌제의 일반 중량은 약 2 내지 약 3g이다.

[0543] 본원에 제공된 약제학적 조성물은 용액, 현탁액, 연고, 유화액, 겔 형성 용액, 용액을 위한 분말, 겔, 눈 삽입물 및 이식물의 형태로 눈에 투여될 수 있다.

[0544] 본원에 제공된 약제학적 조성물은 비내로 또는 호흡기관으로 흡입에 의해 투여될 수 있다. 약제학적 조성물은 단독으로 또는 적합한 추진제, 예를 들어, 1,1,1,2-테트라플루오로에탄 또는 1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로프로판과의 조합으로 가압 용기, 펌프, 스프레이, 분무기, 예를 들어, 수력학(electrohydrodynamics)을 사용하여 미세 미스트를 생성하는 분무기, 또는 네뷸라이저를 사용하여 전달되는 에어로졸 또는 용액의 형태로 제공될 수 있다. 약제학적 조성물은 또한 단독으로, 또는 락토즈 또는 인지질과 같은 불활성 담체와의 조합으로 흡입제용 건조 분말로서, 및 비강 점적제로서 제공될 수 있다. 비내용의 경우, 산제는 키토산 또는 사이클로덱스트린을 포함한 바이오접착제를 포함할 수 있다.

[0545] 가압 용기, 펌프, 스프레이, 분무기 또는 네뷸라이저에 사용하기 위한 용액 또는 현탁액은 에탄올, 수성 에탄올, 또는 본원에 제공된 활성 성분의 분산, 용해 또는 연장 방출을 위한 적합한 대체 제제; 용매로서의 추진체; 및/또는 계면활성제, 예를 들어, 소르비탄 트리올리에이트, 올레산 또는 올리고락트산을 함유하도록 제형화될 수 있다.

[0546] 본원에 제공된 약제학적 조성물은 흡입에 의해 전달되기에 적합한 크기, 예를 들어, 약 50㎛ 이하 또는 약 10㎛ 이하로 미분될 수 있다. 이러한 크기의 입자는 스파이럴 제트 밀링(spiral jet milling), 유동층 제트 밀링, 나노입자 형성을 위한 초임계 유체 가공, 고압 균질화 또는 분무 건조와 같은 당업계의 기술자에게 알려진 세분(comminuting) 방법을 사용하여 제조할 수 있다.

[0547] 흡입기 또는 취입기(insufflator)에 사용하기 위한 캡슐, 블리스터 및 카트리지는 본원에 제공된 약제학적 조성물의 분말 믹스; 적합한 분말 기재, 예를 들어, 락토즈 또는 전분; 및 성능 개질제, 예를 들어, l-류신, 만니톨 또는 마그네슘 스테아레이트를 함유하도록 제형화될 수 있다. 락토즈는 무수일 수 있거나 일수화물 형태일 수 있다. 다른 적합한 부형제 또는 담체는 덱스트란, 글루코즈, 말토즈, 소르비톨, 자일리톨, 프럭토즈, 수크로즈 및 트레할로즈를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 본원에 제공된 흡입/비내 투여용 약제학적 조성물은 적합한 향, 예를 들어, 멘톨 및 레보멘톨; 및/또는 감미제, 예를 들어, 사카린 및 사카린 나트륨을 추가로 포함할 수 있다.

[0548] 본원에 제공된 국소 투여용 약제학적 조성물은 지연 방출, 지속 방출, 맥동 방출, 제어 방출, 표적 방출 및 프로그램된 방출을 포함한, 즉각 방출 또는 변형된 방출이 되도록 제형화될 수 있다.

[0549] D. 변형된 방출

[0550] 본원에 제공된 약제학적 조성물은 변형된 방출 투여형으로서 제형화될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, "변형된 방출"은 활성 성분(들)의 방출 속도 또는 프로파일이 동일한 경로 투여되었을 때 즉각 투여형의 방출 속도 또는 프로파일과는 다른 투여형을 지칭한다. 변형된 방출 투여형은 지연 방출, 연장 방출, 장기 방출, 지속 방출, 맥동 방출, 제어 방출, 가속 방출, 신속 방출, 표적 방출, 프로그램된 방출 및 위내 저류 투여형을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 변형된 방출 투여형의 약제학적 조성물은 매트릭스 제어 방출 장치, 삼투 제어 방출 장치, 다입자 제어 방출 장치, 이온 교환 수지, 장용성 코팅, 다층 코팅, 미소구, 리포좀 및 이들의 조합을 포함한, 그러나 이에 한정되지 않는, 당업계의 기술자에게 알려진 다양한 변형된 방출 장치 및 방법을 사용하여 제조할 수 있다. 활성 성분(들)의 방출 속도는 또한 활성 성분(들)의 입자 크기 및 다형성을 변화시켜 변경시킬 수 있다.

[0551] 변형된 방출의 예는 미국 특허 제3,845,770호; 제3,916,899호; 제3,536,809호; 제3,598,123호; 제4,008,719호; 제5,674,533호; 제5,059,595호; 제5,591,767호; 제5,120,548호; 제5,073,543호; 제5,639,476호; 제5,354,556호; 제5,639,480호; 제5,733,566호; 제5,739,108호; 제5,891,474호; 제5,922,356호; 제5,958,458호; 제5,972,891호; 제5,980,945호; 제5,993,855호; 제6,045,830호; 제6,087,324호; 제6,113,943호; 제6,197,350호; 제6,248,363호; 제6,264,970호; 제6,267,981호; 제6,270,798호; 제6,375,987호; 제6,376,461호; 제6,419,961호; 제6,589,548호; 제6,613,358호; 제6,623,756호; 제6,699,500호; 제6,793,936호; 제6,827,947호; 제6,902,742호; 제6,958,161호; 제7,255,876호; 제7,416,738호; 제7,427,414호; 제7,485,322호; Bussemer *et al.*, *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.* **2001**, *18*, 433-458; *Modified-Release Drug Delivery Technology*, 2nd ed.; Rathbone *et al.*, Eds.; Marcel Dekker AG: 2005; Maroni *et al.*, *Expert. Opin. Drug Deliv.* **2005**, *2*, 855-871; Shi *et al.*, *Expert Opin. Drug Deliv.* **2005**, *2*, 1039-1058; *Polymers in Drug Delivery*; Ijeoma *et al.*, Eds.; CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2006; Badawy *et al.*, *J. Pharm. Sci.* **2007**, *9*, 948-959; *Modified-Release Drug Delivery Technology*, supra; Conway, *Recent Pat. Drug Deliv. Formul.* **2008**, *2*, 1-8; Gazzaniga *et al.*, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2008**, *68*, 11-18; Nagarwal *et al.*, *Curr. Drug Deliv.* **2008**, *5*, 282-289; Gallardo *et al.*, *Pharm. Dev. Technol.* **2008**, *13*, 413-423; Chrzanowski, *AAPS PharmSciTech*. **2008**, *9*, 635-638; Chrzanowski, *AAPS PharmSciTech*. **2008**, *9*, 639-645; Kalantzi *et al.*, *Recent Pat. Drug Deliv. Formul.* **2009**, *3*, 49-63; Saigal *et al.*, *Recent Pat. Drug Deliv. Formul.* **2009**, *3*, 64-70; and Roy *et al.*, *J. Control Release* **2009**, *134*, 74-80에 기재된 것들을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0552] 1. 매트릭스 제어 방출 장치

[0553] 변형된 방출 투여형으로 본원에 제공된 약제학적 조성물은 당업계의 기술자에게 알려진 매트릭스 제어 방출 장치를 사용하여 만들 수 있다. "Takada *et al.* in *Encyclopedia of Controlled Drug Delivery;* Mathiowitz Ed.; Wiley: 1999; Vol 2"를 참조한다.

[0554] 특정 실시양태에서, 변형된 방출 투여형으로 본원에 제공된 약제학적 조성물은, 합성 중합체 및 자연 발생 중합체 및 유도체, 예를 들어, 다당류 및 단백질을 포함하나, 이에 한정되지 않는, 수팽윤성, 침식성 또는 가용성 중합체인 침식성 매트릭스 장치를 사용하여 제형화된다.

[0555] 침식성 매트릭스 형성에 유용한 물질은 키틴, 키토산, 덱스트란 및 풀루란; 아가검, 아카시아검, 카라야검, 로커스트빈검, 트라가칸트검, 카라기난, 가티검, 구아검, 크산탄검 및 스클레로글루칸(scleroglucan); 전분, 예를 들어, 덱스트린 및 말토덱스트린; 친수성 콜로이드, 예를 들어, 펙틴; 포스파타이드, 예를 들어, 레시틴; 알기네이트; 프로필렌 글리콜 알기네이트; 젤라틴; 콜라겐, 예를 들어, 에틸 셀룰로스(EC), 메틸 에틸 셀룰로스(MEC), 카복시메틸 셀룰로스(CMC), CMEC, 하이드록시에틸 셀룰로스(HEC), 하이드록시프로필 셀룰로스(HPC), 셀룰로스 아세테이트(CA), 셀룰로스 프로피오네이트(CP), 셀룰로스 부티레이트(CB), 셀룰로스 아세테이트 부티레이트(CAB), CAP, CAT, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스(HPMC), HPMCP, HPMCAS, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스 아세테이트 트리멜리테이트(HPMCAT) 및 에틸 하이드록시에틸 셀룰로스(EHEC); 폴리비닐 피롤리돈; 폴리비닐 알콜; 폴리비닐 아세테이트; 글리세롤 지방산 에스테르; 폴리아크릴아미드; 폴리아크릴산; 에타크릴산 또는 메타크릴산의 공중합체(EUDRAGIT®, Rohm America, Inc., Piscataway, NJ); 폴리(2-하이드록시에틸-메타크릴레이트); 폴리락타이드; L-글루탐산과 에틸-L-글루타메이트의 공중합체; 분해성 락트산-글리콜산 공중합체; 폴리-D-(-)-3-하이드록시부티르산; 및 다른 아크릴산 유도체, 예를 들어, 부틸 메타크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트, 에틸 메타크릴레이트, 에틸 아크릴레이트, (2-디메틸아미노에틸)메타크릴레이트 및 (트리메틸아미노에틸)메타크릴레이트 클로라이드의 단독중합체 및 공중합체를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0556] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 비침식성 매트릭스 장치로 제형화된다. 활성 성분(들)은 불활성 매트릭스에 용해되거나 분산되고, 투여되면 상기 불활성 매트릭스를 통한 확산에 의해 주로 방출된다. 비침식성 매트릭스 장치로 사용하기에 적합한 물질은 불용성 플라스틱, 예를 들어, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리이소프렌, 폴리이소부틸렌, 폴리부타디엔, 폴리메틸메타크릴레이트, 폴리부틸메타크릴레이트, 염소화 폴리에틸렌, 폴리비닐클로라이드, 메틸 아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트 공중합체, 에틸렌-비닐 아세테이트 공중합체, 에틸렌/프로필렌 공중합체, 에틸렌/에틸 아크릴레이트 공중합체, 비닐 아세테이트와 비닐 클로라이드의 공중합체, 비닐리덴 클로라이드, 에틸렌 및 프로필렌, 이오노머 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 부틸 고무, 에피클로로하이드린 고무, 에틸렌/비닐 알콜 공중합체, 에틸렌/비닐 아세테이트/비닐 알콜 삼원공중합체, 에틸렌/비닐 옥시에탄올 공중합체, 폴리비닐 클로라이드, 가소화 나일론, 가소화 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 천연 고무, 실리콘 고무, 폴리디메틸실록산 및 실리콘 카보네이트 공중합체; 친수성 중합체, 예를 들어, 에틸 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 크로스포비돈 및 가교결합된 부분적으로 가수분해된 폴리비닐 아세테이트; 및 지방 화합물, 예를 들어, 카르나우바 왁스, 미정질 왁스 및 트리글리세라이드를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0557] 매트릭스 제어 방출 시스템에서, 바람직한 방출 키네틱은, 예를 들어, 사용된 중합체 종류, 중합체 점도, 중합체 및/또는 활성 성분(들)의 입자 크기, 중합체에 대한 활성 성분(들)의 비율, 및 조성물 중의 다른 부형제 또는 담체를 통해 제어될 수 있다.

[0558] 변형된 방출 투여형으로 본원에 제공된 약제학적 조성물은 직접 압축, 건식 또는 습식 제립에 이은 압축, 및 용융 제립에 이은 압축을 포함한, 당업계의 기술자에게 알려진 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0559] 2. 삼투 제어 방출 장치

[0560] 변형된 방출 투여형으로 본원에 제공된 약제학적 조성물은 1-챔버 시스템, 2-챔버 시스템, 비대칭막 기술(asymmetric membrane technology: AMT) 및 압출 코어 시스템(extruding core system: ECS)을 포함하나 이에 한정되지 않는, 삼투 제어 방출 장치를 사용하여 제작할 수 있다. 일반적으로, 이러한 장치는 적어도 2개의 부품, (a) 활성 성분을 함유하는 코어 및 (b) 상기 코어를 캡슐화하는 적어도 하나의 전달 포트를 갖는 반투과막을 갖는다. 반투과막은 전달 포트(들)를 통한 압출에 의해 약물 방출을 일으키기 위해 사용 수성 환경으로부터 상기 코어로의 물의 유입을 제어한다.

[0561] 활성 성분(들) 이외에, 삼투 장치의 코어는 사용 환경으로부터 상기 장치의 코어로 물을 수송하기 위한 추진력을 만드는 삼투제를 선택적으로 포함한다. 삼투제의 한 부류는 "삼투중합체(osmopolymer)" 및 "하이드로겔"로 불리기도 하는 수팽윤성 친수성 중합체이다. 삼투제로서의 적합한 수팽윤성 친수성 중합체는 친수성 비닐 및 아크릴 중합체, 칼슘 알기네이트와 같은 다당류, 폴리에틸렌 옥사이드(PEO), 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 폴리프로필렌 글리콜(PPG), 폴리(2-하이드록시에틸 메타크릴레이트), 폴리(아크릴)산, 폴리(메타크릴)산, 폴리비닐피롤리돈(PVP), 가교결합된 PVP, 폴리비닐 알콜(PVA), PVA/PVP 공중합체, 메틸 메타크릴레이트 및 비닐 아세테이트와 같은 소수성 단량체와 PVA/PVP의 공중합체, 큰 PEO 블록을 함유하는 친수성 폴리우레탄, 나트륨 크로스카멜로스, 카라기난, 하이드록시에틸 셀룰로스(HEC), 하이드록시프로필 셀룰로스(HPC), 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스(HPMC), 카복시메틸 셀룰로스(CMC) 및 카복시에틸 셀룰로스(CEC), 나트륨 알기네이트, 폴리카보필, 젤라틴, 크산탄 검 및 나트륨 전분 글리콜레이트를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0562] 삼투제의 다른 부류는 주위 코팅 장벽을 질러 삼투압 구배를 만들기 위해 물을 흡수할 수 있는 오스모겐(osmogen)이다. 적합한 오스모겐은 유기염, 예를 들어, 황산마그네슘, 염화마그네슘, 염화칼슘, 염화나트륨, 염화리튬, 황산칼륨, 인산칼륨, 탄산나트륨, 아황산나트륨, 황산리튬, 염화칼륨 및 황산나트륨; 당, 예를 들어, 덱스트로즈, 프럭토즈, 글루코즈, 이노시톨, 락토즈, 말토즈, 만니톨, 라피노즈, 소르비톨, 수크로즈, 트레할로즈 및 자일리톨; 유기산, 예를 들어, 아스코르브산, 벤조산, 푸마르산, 시트르산, 말레산, 세박산, 소르브산, 아디프산, 에데트산, 글루탐산, p-톨루엔설폰산, 석신산 및 타르타르산; 우레아; 및 이들의 혼합물을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0563] 활성 성분(들)이 어떻게 빨리 초기에 투여형으로부터 전달되는지에 영향을 미치기 위해 상이한 용해 속도의 삼투제를 사용할 수 있다. 예를 들어, 무정형 당, 예를 들어, MANNOGEM™ EZ(SPI Pharma, Lewes, DE)를, 바람직한 치료 효과를 신속히 생성시키기 위해 처음 2시간 동안 보다 빠른 전달을 제공하고, 연장된 시간에 걸쳐 치료 또는 예방 효과의 바람직한 수준을 유지시키기 위한 남은 양을 점진적이고 지속적으로 방출하기 위해 사용할 수 있다. 이 경우, 활성 성분(들)이, 대사되고 분비된 활성 성분의 양을 대체하도록 하는 속도로 방출된다.

[0564] 상기 코어는 또한 투여형의 성능을 개선시키거나 안정성 또는 가공을 촉진시키기 위해 본원에 기재된 바와 같은

다양한 다른 부형제 및 담체를 포함할 수 있다.

[0565] 반투과막의 형성에 유용한 물질은 생리학적 pH에서 수투과성 및 수불용성이거나 가교결합과 같은 화학적 변화에 의해 수불용성이 될 가능성이 있는 다양한 등급의 아크릴, 비닐, 에스테르, 폴리아미드, 폴리에스테르 및 셀룰로스 유도체를 포함한다. 코팅 생성에 유용한 적합한 중합체는 가소화, 비가소화 및 강화 셀룰로스 아세테이트(CA), 셀룰로스 디아세테이트, 셀룰로스 트리아세테이트, CA 프로피오네이트, 셀룰로스 니트레이트, 셀룰로스 아세테이트 부티레이트(CAB), CA 에틸 카바메이트, CAP, CA 메틸 카바메이트, CA 석시네이트, 셀룰로스 아세테이트 트리멜리테이트(CAT), CA 디메틸아미노아세테이트, CA 에틸 카보네이트, CA 클로로아세테이트, CA 에틸 옥살레이트, CA 메틸 설포네이트, CA 부틸 설포네이트, CA p-톨루엔 설포네이트, 아가 아세테이트, 아밀로스 트리아세테이트, 베타 글루칸 아세테이트, 베타 글루칸 트리아세테이트, 아세트알데히드 디메틸 아세테이트, 로커스트빈 검의 트리아세테이트, 하이드록실화 에틸렌-비닐 아세테이트, EC, PEG, PPG, PEG/PPG 공중합체, PVP, HEC, HPC, CMC, CMEC, HPMC, HPMCP, HPMCAS, HPMCAT, 폴리(아크릴)산과 에스테르 및 폴리(메타크릴)산과 에스테르 및 이들의 공중합체, 전분, 덱스트란, 덱스트린, 키토산, 콜라겐, 젤라틴, 폴리알켄, 폴리에테르, 폴리설폰, 폴리에테르설폰, 폴리스티렌, 폴리비닐 할라이드, 폴리비닐 에스테르 및 에테르, 천연 왁스 및 합성 왁스를 포함한다.

[0566] 반투과막은 또한 미국 특허 제5,798,119호에 기재된 바와 같은, 기공이 실질적으로 기체로 충전되고 수성 매질에 의해 습윤화되지 않지만 수증기가 투과될 수 있는, 소수성 미세다공성 막일 수 있다. 이러한 소수성이지만 수증기가 투과될 수 있는 막은 일반적으로 폴리알켄, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리테트라플루오로에틸렌, 폴리아크릴산 유도체, 폴리에테르, 폴리설폰, 폴리에테르설폰, 폴리스티렌, 폴리비닐 할라이드, 폴리비닐리덴 플루오라이드, 폴리비닐 에스테르 및 에테르, 천연 왁스 및 합성 왁스와 같은 소수성 중합체로 이루어진다.

[0567] 반투과막의 전달 포트(들)는 기계적 또는 레이저 드릴링에 의해 코팅 후 생성될 수 있다. 전달 포트(들)는 또한 수용성 물질 플러그의 침식에 의해 또는 코어의 요면 위의 막의 보다 얇은 부분의 파괴에 의해 동소에서 생성될 수 있다. 또한, 전달 포트는, 미국 특허 제5,612,059호 및 제5,698,220호에 기재된 유형의 비대칭 막 코팅의 경우와 같이, 코팅 공정 동안 생성될 수 있다.

[0568] 방출되는 활성 성분(들)의 총량 및 방출 속도는 실질적으로 반투과막의 두께 및 다공도, 코어의 조성, 및 전달 포트의 수, 크기 및 위치를 통하여 조절될 수 있다.

[0569] 삼투 제어 방출 투여형의 약제학적 조성물은 제형의 성능 또는 가공을 촉진하기 위해 본원에 기재된 바와 같은 추가의 통상적인 부형제 또는 담체를 추가로 포함할 수 있다.

[0570] 삼투 제어 방출 투여형은 당업계의 기술자에게 알려진 통상의 방법 및 기술에 따라 제조될 수 있다. "*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, supra; Santus and Baker, *J. Controlled Release* **1995**, *35*, 1-21; Verma *et al.*, *Drug Development and Industrial Pharmacy* **2000**, *26*, 695-708; and Verma *et al.*, *J. Controlled Release* **2002**, *79*, 7-27"을 참고한다.

[0571] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 활성 성분(들) 및 다른 약제학적으로 허용되는 부형제 또는 담체를 포함하는 코어를 코팅하는 비대칭 삼투막을 포함하는 AMT 제어 방출 투여형으로서 제형화된다. 미국 특허 제5,612,059호 및 국제 특허출원 공보 WO 2002/17918을 참고한다. AMT 제어 방출 투여형은 직접 압축, 건식 제립, 습식 제립 및 딥-코팅법을 포함한, 당업계의 기술자에게 알려진 통상의 방법 및 기술에 따라 제조될 수 있다.

[0572] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 활성 성분(들), 하이드록시에틸 셀룰로스 및 다른 약제학적으로 허용되는 부형제 또는 담체를 포함하는 코어를 코팅하는 삼투막을 포함하는 ESC 제어 방출 투여형으로서 제형화된다.

[0573]

[0574] 3. 다입자 제어 방출 장치

[0575] 변형된 방출 투여형으로 본원에 제공된 약제학적 조성물은, 직경이 약 10㎛ 내지 약 3㎜, 약 50㎛ 내지 약 2.5㎜, 또는 약 100㎛ 내지 약 1㎜인, 다수의 입자, 과립 또는 펠렛을 포함하는 다입자 제어 방출 장치로서 제작할 수 있다. 이러한 다입자는 시드 코어의 습식 및 건식 제립, 압출/구상화, 로울러-압축, 용융-응고 및 분무-코팅을 포함한, 당업계의 기술자에게 알려진 방법에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, "*Multiparticulate Oral Drug Delivery*; Ghebre-Sellassie Ed.; Marcel Dekker: 1994; and *Pharmaceutical Pelletization Technology*;

Ghebre-Sellassie Ed.; Marcel Dekker: 1989"를 참고한다.

[0576] 본원에 기재된 바와 같은 다른 부형제 또는 담체는 다입자의 가공 및 형성을 돕기 위해 약제학적 조성물에 혼합될 수 있다. 생성된 입자는 그 자체가 다입자 장치를 구성할 수 있거나 장용성 중합체, 수팽윤성 및 수용성 중합체와 같은 다양한 필름 생성 물질에 의해 코팅될 수 있다. 다입자는 캡슐제 또는 정제로 추가로 가공될 수 있다.

[0577] 4. 표적 전달

[0578] 본원에 제공된 약제학적 조성물은 또한 리포좀-, 방출된 적혈구- 및 항체-기초 전달 시스템을 포함한, 치료될 대상체 신체의 특정 조직, 수용체 또는 다른 영역을 표적화하도록 제형화될 수 있다. 그 예는 미국 특허 제5,709,874호; 제5,759,542호; 제5,840,674호; 제5,900,252호; 제5,972,366호; 제5,985,307호; 제6,004,534호; 제6,039,975호; 제6,048,736호; 제6,060,082호; 제6,071,495호; 제6,120,751호; 제6,131,570호; 제6,139,865호; 제6,253,872호; 제6,271,359호; 제6,274,552호; 제6,316,652호; 및 제7,169,410호에 기재된 것을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0579] 사용 방법

[0580] 하나의 실시양태에서, 대상체에 본원에 기재된 화합물, 예를 들어, 화학식 I 또는 XXI의 화합물, 또는 이의 단일 거울상이성질체, 라세미 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 ERBB 매개된 병태, 질병 또는 질환의 하나 이상의 증상을 치료, 예방 또는 개선시키기 위한 방법이 본원에 제공된다.

[0581] 특정 실시양태에서, ERBB는 야생형 ERBB이다. 특정 실시양태에서, ERBB는 ERBB 변이체이다.

[0582] 특정 실시양태에서, ERBB는 EGFR이다. 특정 실시양태에서, ERBB는 야생형 EGFR이다. 특정 실시양태에서, ERBB는 EGFR 변이체이다. 특정 실시양태에서, EGFR 변이체는 결실, 삽입 또는 치환을 함유한다. 특정 실시양태에서, EGFR 변이체는 689, 700, 709, 715, 719, 720, 746-759, 761-765, 767-775, 783, 784, 790, 796, 826, 839, 846, 858, 861 및 863의 아미노산 위치에서의 하나 이상의 결실, 삽입 또는 치환을 함유한다. 특정 실시양태에서, EGFR 변이체는 V689M, N700D, E709K, E709Q, E709V, E709A, E709G, I715S, G719C, G719S, G719A, S720P, ΔE746-A750, ΔE746-T751, ΔE746-A750(ins RP), ΔE746-T751(ins A/I), ΔE746-T751(ins VA), ΔE746-S752(ins A/V), L747S, ΔL747-E749(A750P), ΔL747-A750(ins P), ΔL747-T751, ΔL747-T751(ins P/S), ΔL747-S752, ΔL747-752(E746V), ΔL747-752(P753S), ΔL747-S752(ins Q), ΔL747-P753, ΔL747-P753(ins S), ΔS752-I759, D761Y, ΔD761-E762(ins EAFQ), ΔA763-Y764(ins FQEA), V765A, ΔM766-A767(ins AI), ΔA767-S768(ins TLA), ΔA767-S768(ins SVA), S768I, ΔS768-D770(dup SVD), V769L, ΔV769-D770(ins ASV), ΔD770-N771(ins NPG), ΔD770-N771(ins SVQ), ΔD770-N771(ins SVD), ΔD770-N771(ins G), ΔD770-P772(ins ASV), N771T, ΔP772-H773(ins PR), ΔP772-H773(ins YNP), ΔH773-V774(ins NPH), ΔH773-V774(ins NP), ΔH773-V774(ins H), ΔH773-V774(ins PH), ΔH773-V774(ins GNPH), ΔV774-C775(ins HV), H775Y, P782R, T783A, T784A, T790M, G796A, N826S, A839T, K846R, L858R, L861Q 및 G863D로부터 각각 독립적으로 선택된, 1개, 2개 또는 그 보다 많은 결실, 삽입 및/또는 치환을 함유하나, 단 EGFR 변이체에서는 제시된 아미노산 위치에서 단지 1개의 검출 및/또는 삽입, 또는 치환이 있다. 특정 실시양태에서, EGFR 변이체는 G719C, G719S. G719A, ΔE746-A750, ΔE746-T751, ΔE746-A750(ins RP), T790M 및 L858R로부터 각각 독립적으로 선택된, 1개, 2개 또는 그 보다 많은 결실, 삽입 및/또는 치환을 함유한다. 특정 실시양태에서, EGFR 변이체는 T790M 및/또는 L858R을 함유한다. 특정 실시양태에서, EGFR 변이체는 ΔD761-E762(ins EAFQ), ΔS768-D770(dup SVD), ΔV769-D770(ins ASV), ΔD770-N771(ins SVQ), ΔP772-H773(ins PR), ΔH773-V774(ins NPH), ΔH773-V774(ins H), ΔH773-V774(ins PH) 및 ΔH773-V774(ins GNPH)로부터 각각 독립적으로 선택된, 1개, 2개 또는 그 보다 많은 결실, 삽입 및/또는 치환을 함유한다. 특정 실시양태에서, EGFR 변이체는 엑손 19에서의 결실, 삽입 또는 치환을 함유한다. 특정 실시양태에서, EGFR 변이체는 엑손 20에서의 결실, 삽입 또는 치환을 함유한다.

[0583] 특정 실시양태에서, ERBB는 HER2이다. 특정 실시양태에서, ERBB는 야생형 HER2이다. 특정 실시양태에서, ERBB는 HER2 변이체이다. 특정 실시양태에서, HER2 변이체는 결실, 삽입 또는 치환을 함유한다. 특정 실시양태에서, HER2 변이체는 309, 310, 630, 717, 719, 726, 733, 755-759, 767, 769, 775-778, 780, 781, 783, 785, 798, 803, 812, 821, 835, 839, 842, 896 및 915의 아미노산 위치에서의 하나 이상의 결실, 삽입 또는 치환을 함유한다. 특정 실시양태에서, HER2 변이체는 G309A, G309E, S310F, C630Y, E717K, E719G, E719K, L726F, T733I, L755S, L755W, ΔL755-T759, I767M, D769H, D769Y, ΔA775-G776(ins YVMA), G776VC, G776LC, ΔV777-G778(ins

CG), V777L, P780L, ΔP780-Y781(ins GSP), S783P, L785F, T798I, Y803N, E812K, D821N, Y835F, V839G, V842I, R896C 및 L915M로부터 각각 독립적으로 선택된, 1개, 2개 또는 그 보다 많은 결실, 삽입 및/또는 치환을 함유하나, 단 HER2 변이체에서는 제시된 아미노산 위치에서 단지 1개의 검출 및/또는 삽입, 또는 치환이 있다. 특정 실시양태에서, HER2 변이체는 G309A, L755S, ΔL755-T759, ΔA775-G776(ins YVMA), V777L, ΔP780-Y781(ins GSP), V842I 및 R896C로부터 각각 독립적으로 선택된, 1개, 2개 또는 그 보다 많은 결실, 삽입 및/또는 치환을 함유한다.

[0584] 특정 실시양태에서, ERBB는 HER3이다. 특정 실시양태에서, ERBB는 야생형 HER3이다. 특정 실시양태에서, ERBB는 HER3 변이체이다. 특정 실시양태에서, HER3 변이체는 결실, 삽입 또는 치환을 함유한다.

[0585] 특정 실시양태에서, ERBB는 HER4이다. 특정 실시양태에서, ERBB는 야생형 HER4이다. 특정 실시양태에서, ERBB는 HER4 변이체이다. 특정 실시양태에서, HER4 변이체는 결실, 삽입 또는 치환을 함유한다.

[0586] 특정 실시양태에서, ERBB는 다이머(dimer)이다. 특정 실시양태에서, ERBB는 호모다이머(homodimer)이다. 특정 실시양태에서, ERBB는 헤테로다이머(heterodimer)이다. 특정 실시양태에서, ERBB는 EGFR, HER2, HER3, HER4 및 이들의 변이체의 헤테로다이머이다.

[0587] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 돌연변이체 ERBB의 선택적 억제제이다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 야생형 ERBB보다 돌연변이체 ERBB에 대해 약 2배, 약 4배, 약 8배, 약 20배, 약 50배, 약 100배, 약 200배, 약 500배 또는 약 1000배의 선택성을 갖는다.

[0588] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 돌연변이체 EGFR의 선택적 억제제이다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 야생형 EGFR보다 돌연변이체 EGFR에 대해 약 2배, 약 4배, 약 8배, 약 20배, 약 50배, 약 100배, 약 200배, 약 500배 또는 약 1000배의 선택성을 갖는다.

[0589] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 돌연변이체 HER2의 선택적 억제제이다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 야생형 HER2보다 돌연변이체 HER2에 대해 약 2배, 약 4배, 약 8배, 약 20배, 약 50배, 약 100배, 약 200배, 약 500배 또는 약 1000배의 선택성을 갖는다.

[0590] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 돌연변이체 HER3의 선택적 억제제이다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 야생형 HER3보다 돌연변이체 HER3에 대해 약 2배, 약 4배, 약 8배, 약 20배, 약 50배, 약 100배, 약 200배, 약 500배 또는 약 1000배의 선택성을 갖는다.

[0591] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 돌연변이체 HER4의 선택적 억제제이다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 야생형 HER4보다 돌연변이체 HER4에 대해 약 2배, 약 4배, 약 8배, 약 20배, 약 50배, 약 100배, 약 200배, 약 500배 또는 약 1000배의 선택성을 갖는다.

[0592] 다른 실시양태에서, 대상체에 본원에 기재된 화합물, 예를 들어, 화학식 I 또는 XXI의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 2개 이상의 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 전구약물의 치료학적 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 증식성 질환의 하나 이상의 증상을 치료, 예방 또는 개선시키기 위한 방법이 본원에 제공된다.

[0593] 특정 실시양태에서, 상기 대상체는 포유동물이다. 특정 실시양태에서, 상기 대상체는 사람이다. 특정 실시양태에서, 상기 대상체는 사람 이외의 영장류, 소와 같은 농장 동물, 스포츠 동물, 또는 말, 개 또는 고양이와 같은 애완동물이다.

[0594] 특정 실시양태에서, ERBB 매개된 병태, 질병 또는 질환은 증식성 질환이다. 특정 실시양태에서, ERBB 매개된 병태, 질병 또는 질환은 암이다. 특정 실시양태에서, ERBB 매개된 병태, 질병 또는 질환은 약물 내성 암이다. 특정 실시양태에서, ERBB 매개된 병태, 질병 또는 질환은 다중약물 내성 암이다. 특정 실시양태에서, ERBB 매개된 병태, 질병 또는 질환은 재발된 다중약물 내성 암이다. 특정 실시양태에서, ERBB 매개된 병태, 질병 또는 질환은 염증성 질환이다. 특정 실시양태에서, ERBB 매개된 병태, 질병 또는 질환은 면역 장애이다.

[0595] 특정 실시양태에서, 증식성 질환은 암이다. 특정 실시양태에서, 암은 재발된 암이다. 특정 실시양태에서, 암은 약물 내성 암이다. 특정 실시양태에서, 암은 재발된 약물 내성 암이다. 특정 실시양태에서, 암은 다중약물 내성 암이다. 특정 실시양태에서, 암은 재발된 다중약물 내성 암이다.

[0596] 특정 실시양태에서, 암은 ERBB 억제제 내성 암이다. 특정 실시양태에서, 암은 가역성 ERBB 억제제 내성 암이다. 특정 실시양태에서, 암은 비가역성 ERBB 억제제 내성 암이다. 특정 실시양태에서, 암은 재발된 ERBB 억제제 내

성 암이다. 특정 실시양태에서, 암은 재발된 가역성 ERBB 억제제 내성 암이다. 특정 실시양태에서, 암은 재발된 비가역성 ERBB 억제제 내성 암이다. 특정 실시양태에서, 암은 아파티닙, 카너티닙, 다코미티닙, 에를로티닙, 게피티닙, 이코티닙, 라파티닙, 네라티닙, 펠리티닙, 바를리티닙 또는 이들의 조합에 내성이다.

[0597] 특정 실시양태에서, 암은 EGFR 억제제 내성 암이다. 특정 실시양태에서, 암은 가역성 EGFR 억제제 내성 암이다. 특정 실시양태에서, 암은 비가역성 EGFR 억제제 내성 암이다. 특정 실시양태에서, 암은 재발된 EGFR 억제제 내성 암이다. 특정 실시양태에서, 암은 재발된 가역성 EGFR 억제제 내성 암이다. 특정 실시양태에서, 암은 재발된 비가역성 EGFR 억제제 내성 암이다.

[0598] 특정 실시양태에서, 암은 HER2 억제제 내성 암이다. 특정 실시양태에서, 암은 가역성 HER2 억제제 내성 암이다. 특정 실시양태에서, 암은 비가역성 HER2 억제제 내성 암이다. 특정 실시양태에서, 암은 재발된 HER2 억제제 내성 암이다. 특정 실시양태에서, 암은 재발된 가역성 HER2 억제제 내성 암이다. 특정 실시양태에서, 암은 재발된 비가역성 HER2 억제제 내성 암이다.

[0599] 특정 실시양태에서, 암은 HER3 억제제 내성 암이다. 특정 실시양태에서, 암은 가역성 HER3 억제제 내성 암이다. 특정 실시양태에서, 암은 비가역성 HER3 억제제 내성 암이다. 특정 실시양태에서, 암은 재발된 HER3 억제제 내성 암이다. 특정 실시양태에서, 암은 재발된 가역성 HER3 억제제 내성 암이다. 특정 실시양태에서, 암은 재발된 비가역성 HER3 억제제 내성 암이다.

[0600] 특정 실시양태에서, 암은 HER4 억제제 내성 암이다. 특정 실시양태에서, 암은 가역성 HER4 억제제 내성 암이다. 특정 실시양태에서, 암은 비가역성 HER4 억제제 내성 암이다. 특정 실시양태에서, 암은 재발된 HER4 억제제 내성 암이다. 특정 실시양태에서, 암은 재발된 가역성 HER4 억제제 내성 암이다. 특정 실시양태에서, 암은 재발된 비가역성 HER4 억제제 내성 암이다.

[0601] 특정 실시양태에서, 증식성 질환은 염증성 질환이다. 특정 실시양태에서, 증식성 질환은 면역 장애이다.

[0602] 본원에 제공된 화합물로 치료가능한 병태, 질병 또는 질환은 (1) 전신 아나필락시스 및 과민증성 질환, 아토피 피부염, 두드러기, 약물 알러지, 곤충 침 알러지, 음식 알러지(셀리악병 등 포함) 및 비만세포증을 포함한, 염증성 또는 알러지 질환; (2) 크론병, 궤양성 대장염, 회장염 및 장염을 포함한 염증성 장 질환; (3) 맥관염 및 베체트 증후군(Behcet's syndrome); (4) 피부염, 습진, 아토피피부염, 알러지성 접촉피부염, 두드러기; 사람 유두종바이러스, HIV 또는 RLV 감염, 세균, 진균 및 다른 기생충 피부병에서 유발된 것을 포함한 바이러스성 피부병, 및 피부홍반 루푸스를 포함한, 건선 및 염증성 피부병; (5) 알러지성 천식, 운동 유발 천식, 일러지성 비염, 중이염, 알러지성 결막염, 과민증성 폐질환 및 만성 폐쇄성 폐질환을 포함한, 천식 및 호흡 알러지 질환; (6) 관절염(류마티스 및 건선성 포함), 전신 홍반 루푸스, 타입 I 당뇨병, 중증 근무력증, 다발성 경화증, 그레이브스병(Graves' disease) 및 사구체신염을 포함한, 자가면역 질환; (7) 이식 거부(동종이식 거부 및 이식편대 숙주 질환 포함), 예를 들어, 피부 이식 거부, 장기 이식 거부, 골수 이식 거부; (8) 발열; (9) 급성 심부전, 저혈압, 고혈압, 협심증, 심근경색, 심근증(cardiomyopathy), 울혈성 심부전, 아테롬성 동맥경화증, 관상 동맥 질환, 재협착증 및 혈관 협착증을 포함한, 심혈관 질환; (10) 외상성 뇌손상, 뇌졸중, 허혈성 재관류 손상 및 동맥류를 포함한, 뇌혈관장애; (11) 유방, 피부, 전립선, 자궁경부, 자궁, 난소, 고환, 방광, 폐, 간, 후두, 구강, 결장 및 위장관(예를 들어, 식도, 위, 췌장), 뇌, 갑상선, 혈액 및 림프계의 암; (12) 섬유증, 결합조직 질환 및 사르코이드증; (13) 발기부전을 포함한, 생식기 및 생식 병태; (14) 위염, 궤양, 오심, 췌장염 및 구토를 포함한, 위장관 질환; (15) 알쯔하이머병을 포함한, 신경계 질환; (16) 불면증, 기면증, 수면무호흡증, 픽윅 증후군(Pickwick Syndrome)을 포함한, 수면 장애; (17) 통증; (18) 신장 질환; (19) 녹내장을 포함한, 안질환; 및 (20) HIV를 포함한, 전염성 질환을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0603] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물로 치료가능한 암은 (1) 급성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병; 골수아구성, 전골수성, 골수단구성 백혈병, 적백혈병 및 골수이형성증후군 또는 이의 증상(예를 들어, 빈혈, 혈소판감소증, 백혈구 감소증, 이혈구감소증(bicytopenia) 또는 범혈구감소증(pancytopenia))과 같은 급성 골수성 백혈병; 불응성 빈혈(RA), 고리철적혈모구를 수반하는 RA(RA with ringed sideroblasts: RARS), 골수아세포가 과도한 RA(RA with excess blasts: RAEB), 변환중인 RAEB(RAEB in transformation: RAEB-T), 전백혈병 및 만성 골수단구성 백혈병(CMML); (2) 만성 골수성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병 및 털세포 백혈병을 포함하나 이에 한정되지 않는, 만성 백혈병; (3) 진성 적혈구증가증(polycythemia vera); (4) 호지킨병 및 비호지킨병을 포함하나 이에 한정되지 않는, 림프종; (5) 비정형 다발성 골수종(smoldering multiple myeloma), 비분비형 골수종, 골경화성 골수종, 형질세포 골수종, 독립성 골수종(solitary plasmacytoma) 및 골수외 형질세포종을 포함하나 이에 한정되지 않는, 다발성 골수종; (6) 발덴스트롬 마크로글로불린혈증(Waldenstrom's

macroglobulinemia); (7) 미확정 단클론성 면역글로불린혈증(monoclonal gammopathy of undetermined significance); (8) 양성 단클론성 글로불린혈증(benign monoclonal gammopathy); (9) 중쇄 질병; (10) 뼈 육종, 골육종, 연골육종, 유잉육종(Ewing's sarcoma), 악성 거대세포 종양, 뼈의 섬유육종, 척삭종(chordoma), 골막성 육종(periosteal sarcoma), 연조직 육종, 혈관육종(angiosarcoma/hemangiosarcoma), 섬유육종, 카포시 육종, 평활근육종, 지방육종, 림프관육종, 전이성 암, 신경초종(neurilemmoma), 횡문근육종 및 활막육종을 포함하나 이에 한정되지 않는, 뼈 및 결합조직 육종; (11) 신경교종, 성상세포종, 뇌간 신경교종, 상의세포종(ependymoma), 핍지교종(oligodendroglioma), 비신경아교종양(nonglial tumor), 청신경초종(acoustic neurinoma), 두개인두종, 수모세포종(medulloblastoma), 뇌수막종, 송과체세포종(pineocytoma), 송과체아세포종(pineoblastoma) 및 원발성 뇌 림프종을 포함하나 이에 한정되지 않는, 뇌종양; (12) 선암, 소엽(소세포)암, 관내 암종(intraductal carcinoma), 수질 유방암(medullary breast cancer), 점액 유방암, 관형성 유방암, 유두 유방암, 원발성 암, 파제트병 및 염증성 유방암을 포함하나 이에 한정되지 않는, 유방암; (13) 갈색세포종 및 부신피질암종을 포함하나 이에 한정되지 않는, 부신암; (14) 유두 또는 소낭 갑상선암, 수질 갑상선암 및 역형성 갑상선암을 포함하나 이에 한정되지 않는, 갑상선암; (15) 인슐린종, 가스트린종, 글루카곤종, VIP종, 소마토스타틴 분비 종양 및 카르시노이드 또는 섬세포 종양을 포함하나 이에 한정되지 않는, 췌장암; (16) 쿠싱병(Cushing's disease), 프롤락틴 분비 종양, 말단비대증 및 요붕증을 포함하나 이에 한정되지 않는, 뇌하수체암; (17) 홍채 흑색종, 맥락막 흑색종 및 모양체 흑색종과 같은 눈 흑색종 및 망막아세포종을 포함하나 이에 한정되지 않는, 안암; (18) 편평세포암, 선암 및 흑색종을 포함하나 이에 한정되지 않는, 질암; (19) 편평세포암, 흑색종, 선암, 기저세포암, 육종 및 파제트병을 포함하나 이에 한정되지 않는, 외음부암; (20) 편평세포암 및 선암을 포함하나 이에 한정되지 않는, 자궁경부암; (21) 자궁내막암 및 자궁육종을 포함하나 이에 한정되지 않는, 자궁암; (22) 난소상피암, 경계성 종양, 생식세포종 및 기질종양을 포함하나 이에 한정되지 않는, 난소암; (23) 편평세포암, 선암, 선모낭포암, 점액표피모양 암종, 선편평암, 육종, 흑색종, 형질세포종, 우상암(verrucous carcinoma) 및 연맥세포(소세포)암(oat cell carcinoma)을 포함하나 이에 한정되지 않는, 식도암; (24) 선암, 폴립성암(fungating (polypoid)), 궤양, 표재확산(superficial spreading), 산만확산(diffusely spreading), 악성 림프종, 지방육종, 섬유육종 및 암육종을 포함하나 이에 한정되지 않는, 위암; (25) 결장암; (26) 직장암; (27) 간세포 암종 및 간아세포종을 포함하나 이에 한정되지 않는, 간암; (28) 선암을 포함하나 이에 한정되지 않는, 담낭암; (29) 유두, 결절성 및 미만성(diffuse)을 포함하나 이에 한정되지 않는, 담관암; (30) 비소세포 폐암, 편평세포암(표피암), 선암, 대세포암 및 소세포 폐암을 포함하나 이에 한정되지 않는, 폐암; (31) 배종양(germinal tumor), 고환종, 역형성, 대표적(일반적), 정모세포성, 비정상피종, 배아암종, 기형암종 및 융모막암종(yolk-sac tumor)을 포함하나 이에 한정되지 않는, 고환암; (32) 선암, 평활근육종 및 횡문근육종을 포함하나 이에 한정되지 않는, 전립선암; (33) 음경암; (34) 편평세포암을 포함하나 이에 한정되지 않는, 구강암; (35) 기저암; (36) 선암, 점액표피모양암종 및 선모낭포암을 포함하나 이에 한정되지 않는, 침샘암; (37) 편평세포암 및 우상암을 포함하나 이에 한정되지 않는, 인두암; (38) 기저세포암, 편평세포암 및 흑색종, 표재확산 흑색종, 결절성 흑색종, 흑색점 악성 흑색종 및 말단 흑색점 흑색종을 포함하나 이에 한정되지 않는, 피부암; (39) 신장세포 암, 부신종(hypernephroma), 섬유육종 및 이행상피암(신우 및/또는 자궁); (40) 빌름스 종양(Wilms' tumor); (41) 이행상피암, 편평세포암, 선암 및 암육종을 포함하나 이에 한정되지 않는, 방광암; 및 점액육종, 골육종, 내피육종(endotheliosarcoma), 림프-내피육종, 중피종, 활막종, 혈관모세포종, 상피암, 낭샘암종, 기관지암, 땀샘암, 피지샘암, 유두암 및 유두선암을 포함하나 이에 한정되지 않는, 다른 암을 포함하나, 이에 한정되지 않는다(참조: Fishman *et al.*, 1985, *Medicine*, 2d Ed., J.B. Lippincott Co., Philadelphia and Murphy *et al.*, 1997, *Informed Decisions: The Complete Book of Cancer Diagnosis, Treatment, and Recovery*, Viking Penguin, Penguin Books U.S.A., Inc., United States of America).

[0604] 특정 실시양태에서, 증식성 질환은 방광암, 뇌종양, 유방암, 구강 및 인후암, 대장암, 폐암 또는 췌장암, 전립선암, 위암 또는 자궁암이다.

[0605] 특정 실시양태에서, 증식성 질환은 폐암이다. 특정 실시양태에서, 증식성 질환은 약물 내성 폐암이다. 특정 실시양태에서, 증식성 질환은 다중약물 내성 폐암이다. 특정 실시양태에서, 증식성 질환은 재발된 폐암이다. 특정 실시양태에서, 증식성 질환은 재발된 약물 내성 폐암이다. 특정 실시양태에서, 증식성 질환은 재발된 다중약물 내성 폐암이다. 특정 실시양태에서, 증식성 질환은 비소세포 폐암이다. 특정 실시양태에서, 증식성 질환은 약물 내성 비소세포 폐암이다. 특정 실시양태에서, 증식성 질환은 다중약물 내성 비소세포 폐암이다. 특정 실시양태에서, 증식성 질환은 재발된 비소세포 폐암이다. 특정 실시양태에서, 증식성 질환은 재발된 약물 내성 비소세포 폐암이다. 특정 실시양태에서, 증식성 질환은 재발된 다중약물 내성 비소세포 폐암이다.

[0606] 치료될 질병, 질환 또는 병태, 및 대상체의 상태에 따라, 본원에 제공된 화합물 또는 약제학적 조성물이 경구,

비경구(예를 들어, 근육내, 복막내, 정맥내, ICV, 수조내 주사 또는 주입, 피하 주사 또는 이식), 흡입, 비강, 질, 직장, 설하 또는 국소(예를 들어, 경피 또는 국소) 투여 경로로 투여될 수 있고, 단독으로 또는 각 투여 경로에 적합한 약제학적으로 허용되는 부형제, 담체, 보조제 및 비히클과 함께 적합한 투여 단위로 제형화될 수 있다. 또한, 본원에 제공된 화합물 또는 약제학적 조성물이, 활성 성분이 미리정해진 시간에 걸쳐 방출되는 저장 제형으로 투여된다.

[0607] 본원에 기재된 질병, 질환 또는 병태의 하나 이상의 증상의 치료, 예방 또는 개선에 있어, 적합한 투여량 수준은 일반적으로 약 0.001 내지 100mg/kg 대상체 체중/일(mg/kg/일), 약 0.01 내지 약 75mg/kg/일, 약 0.1 내지 약 50mg/kg/일, 약 0.5 내지 약 25mg/kg/일 또는 약 1 내지 약 20mg/kg/일로, 단일 또는 다중 용량으로 투여될 수 있다. 이 범위 내에서, 투여량은 약 0.005 내지 약 0.05, 약 0.05 내지 약 0.5, 약 0.5 내지 약 5.0, 약 1 내지 약 15, 약 1 내지 20, 또는 약 1 내지 약 50mg/kg/일일 수 있다.

[0608] 경구 투여를 위해, 본원에 제공된 약제학적 조성물을 치료될 환자로의 투여량의 대증 조절(symptomatic adjustment)을 위해 약 1.0 내지 약 1,000mg의 활성 성분, 하나의 실시양태에서, 약 1, 약 5, 약 10, 약 15, 약 20, 약 25, 약 50, 약 75, 약 100, 약 150, 약 200, 약 250, 약 300, 약 400, 약 500, 약 600, 약 750, 약 800, 약 900 및 약 1,000mg의 활성 성분을 함유하는 정제 형태로 제형화할 수 있다. 상기 약제학적 조성물을 1일 1회, 2회, 3회 및 4회를 포함하여 1일 1 내지 4회의 섭생으로 투여할 수 있다.

[0609] 그러나, 임의의 특정 환자에 대한 특정한 용량 수준 및 투여 빈도는 다를 수 있고, 사용된 특정 화합물의 활성, 그 화합물의 대사 안정성 및 작용 기간, 연령, 체중, 종합적 상태, 성별, 식이, 투여 형식 및 시간, 분비 속도, 약물 조합, 특정 병태의 중증도, 및 치료가 행해지는 숙주에 좌우됨을 이해할 것이다.

[0610] 하나의 실시양태에서, 세포를 본원에 제공된 화합물, 예를 들어, 화학식 I 또는 XXI의 화합물, 또는 이의 단일 거울상이성질체, 라세미 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물과 접촉시키는 것을 포함하는, 세포 성장의 억제방법이 본원에 제공된다.

[0611] 다른 실시양태에서, 대상체에 본원에 기재된 화합물, 예를 들어, 화학식 I 또는 XXI의 화합물, 또는 이의 단일 거울상이성질체, 라세미 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 세포 성장의 억제방법이 본원에 제공된다.

[0612] 특정 실시양태에서, 상기 세포는 암 세포이다. 특정 실시양태에서, 상기 세포는 ERBB 변이체를 함유한다.

[0613] 하나의 실시양태에서, ERBB 키나제를 본원에 기재된 화합물, 예를 들어, 화학식 I 또는 XXI의 화합물, 또는 이의 단일 거울상이성질체, 라세미 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물과 접촉시키는 것을 포함하는, 티로신 키나제, 하나의 실시양태에서, ERBB 키나제의 활성을 조절하는 방법이 본원에 제공된다.

[0614] 다른 실시양태에서, 대상체에 본원에 기재된 화합물, 예를 들어, 화학식 I 또는 XXI의 화합물, 또는 이의 단일 거울상이성질체, 라세미 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서의 티로신 키나제, 하나의 실시양태에서, ERBB 키나제의 활성을 조절하는 방법이 본원에 제공된다.

[0615] 특정 실시양태에서, ERBB는 야생형 ERBB이다. 특정 실시양태에서, ERBB는 ERBB 변이체이다. 특정 실시양태에서, ERBB는 EGFR이다. 특정 실시양태에서, ERBB는 야생형 EGFR이다. 특정 실시양태에서, ERBB는 EGFR 변이체이다. 특정 실시양태에서, ERBB는 HER2이다. 특정 실시양태에서, ERBB는 야생형 HER2이다. 특정 실시양태에서, ERBB는 HER2 변이체이다. 특정 실시양태에서, ERBB는 HER3이다. 특정 실시양태에서, ERBB는 야생형 HER3이다. 특정 실시양태에서, ERBB는 HER3 변이체이다. 특정 실시양태에서, ERBB는 HER4이다. 특정 실시양태에서, ERBB는 야생형 HER4이다. 특정 실시양태에서, ERBB는 HER4 변이체이다.

[0616] 본원에 제공된 화합물, 예를 들어, 화학식 I 또는 XXI의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 2개 이상의 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 전구약물을 또한 본원에 제공된 화합물이 유용한 병태, 질병 또는 질환의 하나 이상의 증상의 치료, 예방 또는 개선에 유용한 다른 제제 또는 치료제와 조합할 수 있거나 조합하여 사용할 수 있다.

[0617] 적합한 다른 치료제는 또한 다음을 포함하나, 이에 한정되지 않는다: (1) 알파-아드레날린 작동제; (2) 항부정맥제; (3) ACAT 억제제와 같은 항아테롬경화제; (4) 안트라사이클린, 블레오마이신, 미토마이신, 닥티노마이신

및 플리카마이신과 같은 항생제; (5) 항암제 및 세포독성제, 예를 들어, 질소 머스타드, 알킬 설포네이트, 니트로소우레아, 에틸렌이민 및 트리아젠과 같은 알킬화제; (6) 아세노쿠마롤, 아가트로반, 비발리루딘, 레피루딘, 폰다파리눅스, 헤파린, 페닌디온, 와파린 및 자이멜라가트란과 같은 항응고제; (7) 비구아니드(예를 들어, 메트포르민), 글루코시다제 억제제(예를 들어, 아카보스), 인슐린, 메글리티니드(예를 들어, 레파글리니드), 설포닐우레아(예를 들어, 글리메피리드, 글리부리드 및 글리피지드), 티오졸리딘디온(예를 들어, 트로글리타존, 로시글리타존 및 피오글리타존) 및 PPAR-감마 효능제와 같은 항당뇨병제; (8) 아모롤핀, 암포테리신 B, 아니둘라펀진, 비포나졸, 부테나핀, 부토코나졸, 카스포펀진, 사이클로피록스, 클로트리마졸, 에코나졸, 펜티코나졸, 필리핀, 플루코나졸, 이소코나졸, 이트라코나졸, 케토코나졸, 미카펀진, 미코나졸, 나프티핀, 나타마이신, 니스타틴, 옥시코나졸, 라부코나졸, 포사코나졸, 리모시딘, 서타코나졸, 설코나졸, 터비나핀, 터코나졸, 티오코나졸 및 보리코나졸과 같은 항진균제; (9) 항염증제, 예를 들어, 아세클로페낙, 아세메타신, 아목시프린, 아스피린, 아자프로파존, 베노릴레이트, 브롬페낙, 카프로펜, 셀레콕십, 콜린 마그네슘 살리실레이트, 디클로페낙, 디플루니살, 에토돌락, 에토리콕십, 파이스라민, 펜부펜, 페노프로펜, 플루비프로펜, 이부프로펜, 인도메타신, 케토프로펜, 케토롤락, 로르녹시캄, 록소프로펜, 루미라콕십, 메클로페남산, 메페남산, 멜록시캄, 메타미졸, 메틸 살리실레이트, 마그네슘 살리실레이트, 나부메톤, 나프록센, 니메설리드, 옥시펜부타존, 파레콕십, 페닐부타존, 피록시캄, 살리실 살리실레이트, 설린닥, 설핀피라존, 서프로펜, 테녹시캄, 티아프로펜산 및 톨메틴과 같은 비스테로이드 소염제; (10) 폴레이트 길항제, 퓨린 유사체 및 피리미딘 유사체와 같은 항대사물; (11) GPIIb/IIIa 차단제(예를 들어, 압시시맙, 엡티피바티드 및 티로피반), P2Y(AC) 길항제(예를 들어, 클로피도그렐, 티클로피딘 및 CS-747), 실로스타졸, 디피리다몰 및 아스피린과 같은 항혈소판제; (12) 메토트렉세이트, FK506(타크롤리무스) 및 미코페놀레이트 모페틸과 같은 항증식제; (13) 에타너셉트, 라파마이신 및 레플루니미드와 같은 항-TNF 항체 또는 가용성 TNF 수용체; (14) aP2 억제제; (15) 카베딜올 및 메토프롤올과 같은 베타-아드레날린 작동제; (16) 퀘스트란과 같은 담즙산제거제(bile acid sequestrant); (17) 암로디핀 베실레이트와 같은 칼슘 채널 차단제; (18) 화학요법제; (19) 셀레콕십 및 로페콕십과 같은 사이클로옥시게나제-2(COX-2) 억제제; (20) 사이클로스포린; (21) 아자티오프린 및 사이클로포스파미드와 같은 세포독성제; (22) 클로로티아지드, 하이드로클로로티아지드, 플루메티아지드, 하이드로플루메티아지드, 벤드로플루메티아지드, 메틸클로로티아지드, 트리클로로메티아지드, 폴리티아지드, 벤조티아지드, 에타크린산, 티크리나펜, 클로르탈리돈, 푸로세니드, 무졸리민, 부메타니드, 트리암테렌, 아밀로리드 및 스피로놀락톤과 같은 이뇨제; (23) 포스포르아미돈과 같은 엔도텔린 전환효소(endothelin converting enzyme: ECE) 억제제; (24) L-아스파라기나제와 같은 효소; (25) 인자 VIIa 억제제 및 인자 Xa 억제제; (26) 파르네실-단백질 트랜스퍼라제 억제제; (27) 피브레이트; (28) PDGF 활성 조절자와 같은 성장 인자 억제제; (29) 성장 호르몬 분비촉진제; (30) 프라바스타틴, 로바스타틴, 아토르바스타틴, 심바스타틴, NK-104 (a.k.a. 이타바스타틴, 니스바스타틴(nisvastatin) 또는 니스바스타틴(nisbastatin)) 및 ZD-4522(로서바스타틴, 아타바스타틴 또는 비사스타틴으로도 공지됨)와 같은 HMG CoA 환원효소 억제제; 중성 엔도펩티다제(neutral endopeptidase: NEP) 억제제; (31) 글루코코르티코이드(예를 들어, 코르티손), 에스트로겐/항에스트로겐, 안드로겐/항안드로겐, 프로게스틴 및 황체형성 호르몬 방출 호르몬 길항제 및 옥트레오타이드 아세테이트와 같은 호르몬제; (32) 면역억제제; (33) 스피로놀락톤 및 에플레레논과 같은 미네랄로코르티코이드 수용체 길항제;(34) 엑틴아시딘과 같은 미세소관 장애제(microtubule-disruptor agent); (35) 파클리탁셀, 도세탁셀 및 에포틸론 A-F와 같은 미세소관 안정제; (36) MTP 억제제; (37) 니아신; (38) PDE III 억제제(예를 들어, 실로스타졸) 및 PDE V 억제제(예를 들어, 실데나필, 타다라필 및 바르데나필)와 같은 포스포디에스테라제 억제제; (39) 빈카 알카로이드, 에피포도필로톡신 및 탁산과 같은 식물 유래 생성물; (40) 혈소판 활성화 인자(platelet activating factor: PAF) 길항제; (41) 시스플라틴, 사트라플라틴 및 카보플라틴과 같은 백금 배위 착물; (42) 칼슘 채널 개방제; (43) 프레닐-단백질 트랜스퍼라제 억제제; (44) 단백질 티로신 키나제 억제제; (45) 레닌 억제제; (46) 스쿠알렌 합성효소 억제제; (47) 알도스테론, 베클로메타손, 베타메타손, 데옥시코르티코스테론 아세테이트, 플루드로코르티손, 하이드로코르티손(코르티솔), 프레드니솔론, 프레드니손, 메틸프레드니솔론, 덱사메타손 및 트리암시놀론과 같은 스테로이드; (48) 테니답과 같은 TNF-알파 억제제; (49) 히루딘과 같은 트롬빈 억제제; (50) 아니스트렙라제, 레텝라제, 테넥텝라제, 조직 플라스미노겐 활성자(tissue plasminogen activator: tPA), 재조합 tPA, 스트렙토키나제, 유로키나제, 프로유로키나제 및 아니소일레이트화 플라스미노겐 스트렙토키나제 활성자 복합체(anisoylated plasminogen streptokinase activator complex: APSAC)와 같은 혈전용해제; (51) 이페트로반과 같은 트롬복산 수용체 길항제; (52) 토포이소머라제 억제제; (53) 오마파트릴라트 및 게모파트릴라트와 같은 바소펩티다제 억제제(이중 NEP-ACE 억제제); 및 (54) 하이드록시우레아, 프로카바진, 미토탄, 헥사메틸멜라민 및 금 화합물과 같은 기타 다양한 제제.

[0618] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물과의 조합으로 사용될 수 있는 다른 요법은 수술, 내분비 요법, 생물학적 반응 개질제(예를 들어, 인터페론, 인터류킨 및 종양 괴사 인자(TNF)), 발열요법 및 한랭요법을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0619] 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물과의 조합으로 사용될 수 있는 다른 치료제는 알킬화제(메클로레타민, 클로람부실, 사이클로포스파미드, 멜팔란 및 이포스파미드), 항대사물질(시타라빈(시토신 아라비노시드 또는 Ara-C로도 공지됨), HDAC(고용량 시타라빈) 및 메토트렉세이트), 퓨린 길항제 및 피리미딘 길항제(6-머캅토퓨린, 5-플루오로우라실, 시타빈 및 겜시타빈), 방추체저해제(spindle poison)(빈블라스틴, 빈크리스틴 및 비노렐빈), 포도필로톡신(에토포시드, 이리노테칸 및 토포테칸), 항생제(다우노루비신, 독소루비신, 블레오마이신 및 미토마이신), 니트로소우레아(카무스틴 및 로무스틴), 효소(아스파라기나제) 및 호르몬(타목시펜, 류프롤리드, 플루타미드 및 메게스트롤), 이마티닙, 아드리아마이신, 덱사메타손 및 사이클로포스파미드를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 최신 암 치료의 보다 종합적인 토론에 대해서는 "http://www.nci.nih.gov/", "http://www.fda.gov/cder/cancer/druglistframe.htm"의 FDA 승인된 종양학 약물, 및 전문이 본원에 참조로 원용된 "The Merck Manual, Seventeenth Ed. 1999"를 참고한다.

[0620] 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 본원에 제공된 화합물, 예를 들어, 화학식 I 또는 XXI의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 2개 이상의 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변이체, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 전구약물을, 알킬화제(예를 들어, 시스플라틴, 카보플라틴), 항대사물질(예를 들어, 메토트렉세이트 및 5-FU); 항종양 항생제(예를 들어, 아드리아마이신 및 블레오마이신); 항종양 식물성 알카로이드(예를 들어, 탁솔 및 에토포시드); 항종양 호르몬(예를 들어, 덱사메타손 및 타목시펜); 항종양 면역제(예를 들어, 인터페론, α, β 및 γ); 방사선요법; 및 수술로부터 선택된 하나 이상의 화학요법제 및/또는 요법과 함께 투여하는 것을 포함한다.

[0621] 이러한 다른 제제 또는 약물은 본원에 제공된 화합물, 예를 들어, 화학식 I 또는 XXI의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 2개 이상의 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변이체, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 전구약물과 동시에 또는 순차적으로 통상 사용되는 경로 및 양으로 투여될 수 있다. 본원에 제공된 화합물이 하나 이상의 다른 약물과 동시에 사용되는 경우, 본원에 제공된 화합물 이외에 이러한 다른 약물을 함유하는 약제학적 조성물이 사용될 수 있으나, 필수적인 것은 아니다. 따라서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 또한 본원에 제공된 화합물 이외에 하나 이상의 다른 활성 성분 또는 치료제를 함유하는 것을 포함할 수 있다.

[0622] 본원에 제공된 화합물 대 제2 활성 성분의 중량비는 달라질 수 있고, 각 성분의 유효 용량에 좌우될 것이다. 일반적으로, 각각의 유효 용량이 사용될 것이다. 따라서, 예를 들어, 본원에 제공된 화합물이 NSAID와 조합되면, 본원 화합물 대 NSAID의 중량비는 약 1,000:1 내지 약 1:1,000 또는 약 200:1 내지 약 1:200일 수 있다. 본원에 제공된 화합물과 다른 활성 성분의 조합은 또한 일반적으로 상기한 범위내일 것이나, 각각의 경우, 각 활성 성분의 유효 용량이 사용되어야 한다.

[0623] 본원에 제공된 화합물은 또한 당업계의 기술자에게 잘 알려진 포장재를 사용하여 제조품으로서 제공될 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 제5,323,907호, 제5,052,558호 및 제5,033,252호를 참고한다. 약제학적 포장재의 예는 블리스터 팩, 병, 튜브, 흡입기, 펌프, 백, 바이알, 용기, 시린지, 및 선택된 제형 및 의도된 투여 및 치료 방식에 적합한 임의의 포장재를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0624] 의사에 의해 사용되는 경우 대상체로의 활성 성분의 적합한 양의 투여를 간소화할 수 있는 키트가 또한 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 키트는 용기 및 본원에 제공된 화합물, 화학식 I 또는 XXI의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 2개 이상의 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변이체, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 전구약물의 투여형을 포함한다.

[0625] 특정 실시양태에서, 상기 키트는 본원에 제공된 화합물, 화학식 I 또는 XXI의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 2개 이상의 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변이체, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 전구약물의 투여형과 본원에 기재된 하나 이상의 다른 치료제(들)를 포함하는 용기를 포함한다.

[0626] 본원에 기재된 키트는 활성 성분을 투여하는데 사용되는 장치를 추가로 포함한다. 이러한 장치의 예는 시린지, 무바늘 주사기 드립 백, 패치 및 흡입기를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 본원에 기재된 키트는 또한 활성 성분을 투여하기 위한 콘돔을 포함할 수 있다.

[0627] 본원에 기재된 키트는 하나 이상의 활성 성분을 투여하는데 사용될 수 있는 약제학적으로 허용되는 비히클을 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, 활성 성분이 비경구 투여용으로 재구성되어야 하는 고체형으로 제공되는 경우, 상기 키트는 활성 성분이 용해되어 비경구 투여에 적합한 미립자 비함유 살균 용액을 형성하는 적합한 비히클의 밀봉 용기를 포함할 수 있다. 약제학적으로 허용되는 비히클의 예는 주사용수 USP, 염화나트륨 주사, 링거 주사, 덱스트로즈 주사, 덱스트로즈 및 수성 비히클, 염화나트륨 주사, 및 락테이트 링거 주사를 포함하나 이에 한정되지 않는, 수성 비히클; 에틸 알콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리프로필렌 글리콜을 포함하나 이에 한정되지 않는, 수혼화성 비히클; 및 옥수수유, 면실유, 땅콩유, 참깨유, 에틸 올리에이트, 이소프로필 미리스테이트 및 벤질 벤조에이트를 포함하나 이에 한정되지 않는, 비수성 비히클을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0628] 본 기재는 아래의 비제한적 실시예에 의해 추가로 이해될 것이다.

[0629] 실시예

[0630] 본원에 사용된 바와 같이, 특정 약어가 구체적으로 정의되어 있는지에 관계없이, 공정, 반응도식 및 실시예에 사용된 기호 및 관례는 현대 과학 문헌, 예를 들어, "Journal of the American Chemical Society" 또는 "Journal of Biological Chemistry"에 사용된 것에 상응한다. 구체적으로, 제한하고자 하는 것은 아니지만, 다음 약어가 실시예 및 명세서 전반에 걸쳐 사용될 수 있다: g(그램); mg(밀리그램); mL(밀리리터); μL(마이크로리터); L(리터); mM(밀리몰); μM(마이크로몰); Hz(헤르쯔); MHz(메가헤르쯔); mmol(밀리몰); eq.(당량); hr 또는 hrs(시간); min(분); MS(질량분광학); NMR(핵자기공명); ESI(전자분무 이온화); HPLC(고성능 액체 크로마토그래피 또는 고압 액체 크로마토그래피); ACN(아세토니트릴); $CDCl_3$(중수소화 클로로포름); DCM(디클로로메탄); DMA(*N*,*N*-디메틸아세트아미드); DME(디메톡시에탄); DMF(*N*,*N*-디메틸포름아미드); DMSO(디메틸설폭사이드); DMSO-d_6(중수소화 디메틸설폭사이드); EtOAc(에틸 아세테이트); Et_2O(디에틸 에테르); EtOH(에탄올); MeOH(메탄올); PE(석유 에테르); THF(테트라하이드로푸란); DIPEA(*N*,*N*-디이소프로필에틸아민); TEA(트리에틸아민); TFA(트리플루오로아세트산); BOP(벤조트리아졸-1-일-옥시-트리스-(디메틸아미노)-포스포늄 헥사플루오로포스페이트); HATU(2-(7-아자-1*H*-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트); TBTU(*O*-(벤조트리아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트); DIPC(1,3-디이소프로필카보디이미드); Ms_2O(메탄설폰산 무수물); Me(메틸); Et(에틸); *i*Pr(이소프로필); *t*Bu(*tert*-부틸); Boc(*tert*-부톡시카보닐); Bn(벤질); Ph(페닐); Ms(메실레이트); 및 AcO(아세테이트).

[0631] HPLC-MS 분석은 질량 검출기로서의 Waters Micromass ZQ 4000(Model MAA050) 및 UV-가시선 검출기로서의 Waters 2487 UV와 연결된 Waters HPLC 2790으로 KINETEX™ 역상 컬럼(5μM XB-C18- 100Å, 50 × 4.6mm; Phenomenex, 00B-4605-E0)을 사용하여 수행하였다. 이동상은 용출제 A(물, 0.05% TFA) 및 용출제 B(CH_3OH, 0.05% TFA)였다. HPLC를 1mL/분으로 10% B 내지 90% B의 선형 구배를 사용하여 8분 동안, 이어서 90% B 등용매(isocratic)로 2분 동안, 총 10분의 작업 시간으로 실시하였다.

[0632] 아래 실시예 모두에 대해, 당업계의 기술자에게 알려진 표준 끝처리 및 정제 방법이 사용될 수 있다. 달리 지시되지 않는 한, 모든 온도는 ℃(섭씨)로 표현된다. 달리 기재되지 않는 한, 모든 반응은 상온에서 실시된 것이다. 본원의 합성 방법론은 특정 실시예의 사용을 통해 적용가능한 화학을 예시하고자 하는 것이고 본 기재 범위를 표시하는 것이 아니다.

[0633] 실시예 1A

[0634] 세포 증식 분석

[0635] 시험 화합물의 생물학적 활성을, 세포 증식 분석을 사용하여 측정하였다. 야생형 ERBB1에 대한 활성을, A431 사람 표피암 세포(ATCC) 및 사람 상피 케라틴세포, 신생아, 또는 HEKn 세포(ATCC)를 사용하여 측정하였다. 돌연변이체 ERBB1에 대한 활성을, 엑손 19에서의 E746-A759의 삭제를 갖는 HCC827 사람 NSCLC 선암 세포(ATCC)를 사용하여 측정하였다. 약물 내성 돌연변이체 ERBB1에 대한 활성을, L858R 돌연변이와 함께 T790M 돌연변이 *in-cis*를 갖는 H1975 사람 NSCLC 선암 세포(ATCC)를 사용하여 측정하였다.

[0636] A431 세포를 10% FBS(Lonza), 1% 페니실린-스트렙토마이신 및 2mM 글루타민(Invitrogen)이 보충된 DMEM(Invitrogen)에서 성장시켰다. HEKn 세포를 HKGS(Invitrogen)가 보충된 EPILIFE®(Invitrogen)에서 성장시켰다. HCC827 및 H1975를 10% FBS(Lonza), 1% 페니실린-스트렙토마이신 및 2mM 글루타민(Invitrogen)이 보충된 RPMI1640에서 배양하였다. 세포를 37℃ 및 5% CO_2에서 세포 배지 가습 배양기에서 유지 및 번식시켰다. 조기 패

시지(passage)로부터의 세포 표본을 액체 질소 저장으로 보존하였다. 세포의 냉동 바이알을 37℃ 수욕에서 해동시켰다. 세포를 회전시켜 냉동 매질을 제거하였다. 새로 소생된 냉동 세포를 화합물 시험에 사용하기 전에 10일 동안 배지에 적응시켰다. 분석에 사용된 세포는 배지 내에서 20 미만의 계대배양(subculture) 패시지이거나 3개월이었다.

[0637] 시험 화합물을 디메틸설폭사이드(DMSO)에 용해시키고, 시험 전에 -20℃에서 저장하였다. 세포 증식 분석을 위해, 세포를 다음과 같이 다양한 수로 96-웰 플레이트(Costar, 3917)에 시딩하였다: 웰당 2,000개의 A431 세포; 웰당 1,000개의 HEKn, HCC827 및 H1975 세포. 상기 세포를 배지 배양기에 밤새 놓아 두었다. 다음날, DMSO 중의 시험 화합물을 상기 세포에 첨가하고 배지 배양기에 72시간 동안 다시 놓아 두었다. 그 동안, 화합물 처리 0 시간(T0)에서의 세포 수를 EnerCount(Codex BioSolutions)로 측정하였다. 화합물 처리 종결시, 세포 수를 T72 값으로서 EnerCount로 다시 측정하였다. 비처리된 대조군(Ctrl)은 0.1% DMSO 처리로부터 기록된 세포 수였다. 시험 화합물에 의한 성장 억제율은 다음 식으로 계산하였다: (1-(T72-T0)/(Ctrl-T0)) × 100. 세포 성장의 50%가 억제되는 화합물의 농도인 GI_{50}을 GraphPad Prism을 사용한 비선형 시그모이드형 커브 피팅을 사용하여 10점 용량 반응 성장 억제로부터 측정하였다.

[0638] 결과를 표 1 및 2에 요약하였고, A는 500nM 이하의 값을 나타내고, B는 500nM은 초과하지만 1μM 이하인 값을 나타내고, C는 1μM은 초과하지만 5μM 이하인 값을 나타내고, D는 5μM을 초과하는 값을 나타내며; A'는 10을 초과하는 비율을 나타내고, B'는 10 이하 5 이상의 비율을 나타내고, C'는 5 이하 2 이상의 비율을 나타내고, D'는 2 이하의 비율을 나타낸다.

표 1

[0639] 세포 증식의 억제

화합물	GI_{50}			
	HCC827	H1975	HEKn	A431
A1	A	A	C	A
A2	A	A	D	B
A3	A	A	C	D
A4	A	A	C	C
A5	A	A	C	C
에를로티닙	7.0	4381	2200	
아파티닙	1.0	120	21	1.4
CO-1686	32	109	2500	

표 2

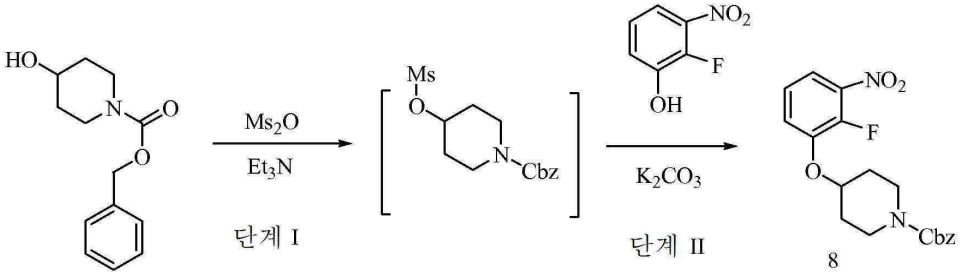
[0640] 선택성

화합물	비율 (야생형 ERBB1/돌연변이체 ERBB1)			
	HEKn/HCC827	A431/HCC827	HEKn/H1975	A431/H1975
A1	A'	A'	A'	A'
A2	A'	A'	A'	B'
A3	A'	A'	A'	B'
A4	A'	A'	C'	C'
A5	A'	A'	A'	C'
에를로티닙	A'		D'	
아파티닙	A'	D'	D'	D'
CO-1686	A'		A'	

[0641] 실시예 1 벤질 4-(2-플루오로-3-니트로페녹시)피페리딘-1-카복실레이트 8의 합성

[0642] 벤질 4-(2-플루오로-3-니트로페녹시)피페리딘-1-카복실레이트 8의 합성을 반응도식 1에 나타낸다.

[0643] 반응도식 1

[0644] 

[0645] 단계 I: 무수 벤질 4-하이드록시피페리딘-1-카복실레이트(50mmol, 11.8g)를 0℃에서 무수 DCM(100mL)에 용해시켰다. 메탄설폰산 무수물(50mmol, 8.74g)을 첨가한 후, 트리에틸아민(62.5mmol, 8.70mL)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. DCM을 제거하였다. 얻은 잔사를 5분간 고진공 하에 건조시켜서 벤질 4-((메틸설포닐)옥시)피페리딘-1-카복실레이트 8을 얻었으며, 이것을 추가 처리 없이 다음 단계에 바로 사용하였다.

[0646] 단계 II: DMF(25mL) 중의 벤질 4-((메틸설포닐)옥시)피페리딘-1-카복실레이트(약 25mmol)를 DMF(50mL) 중의 2-플루오로-3-니트로페놀(25mmol, 4.33g) 및 K_2CO_3(100mmol, 13.8g) 현탁액에 첨가하였다. 반응물을 80℃에서 4시간 동안 가열 및 교반한 후, DMF(25mL) 중의 벤질 4-((메틸설포닐)옥시)-피페리딘-1-카복실레이트(약 25mmol)의 추가 등량을 첨가하였다. 혼합물을 70℃에서 밤새 교반하였다. DMF를 감압 하에 제거하였다. 얻은 잔사를 250mL의 EtOAc로 희석하였다. EtOAc 용액을 포화 $NaHCO_3$(40mL), 물(40mL) 및 염수(40mL)로 세정하고, Na_2SO_4로 건조시킨 후, 농축시켰다. 얻은 잔사를 실리카겔 크로마토그래피 정제(0-40% EtOAc)하여 갈색 포말상의 벤질 4-(2-플루오로-3-니트로페녹시)피페리딘-1-카복실레이트 8을 40% 수율(3.8g)로 수득하였다.

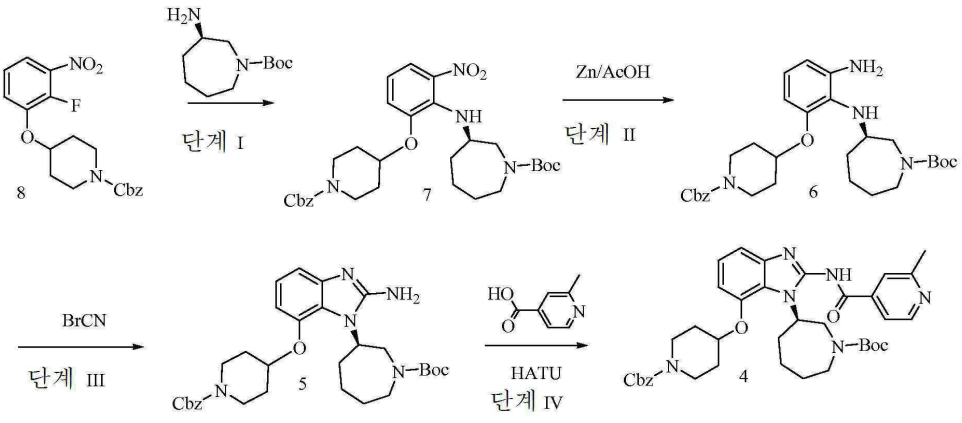
[0647] 실시예 2

[0648] tert-부틸(R)-3-(7-((1-((벤질옥시)카보닐)피페리딘-4-일)옥시)-2-(2-메틸이소니코틴아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)아제판-1-카복실레이트 4의 합성

[0649] tert-부틸(R)-3-(7-((1-((벤질옥시)카보닐)피페리딘-4-일)옥시)-2-(2-메틸이소니코틴아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)아제판-1-카복실레이트 4의 합성을 반응도식 2에 나타낸다.

[0650] 단계 I: DMF(20mL) 중의 벤질 4-(2-플루오로-3-니트로페녹시)피페리딘-1-카복실레이트 8(10.1mmol, 3.80g)에 DIPEA(11.1mmol, 1.94mL) 및 tert-부틸(R)-3-아미노아제판-1-카복실레이트(10.1mmol, 2.16g)를 첨가하였다. 반응물을 100℃에서 4시간 동안 교반한 후, EtOAc 150mL에 용해시키고, 물(20mL), 0.1N HCl 수용액(20mL), 염수(20mL), 포화 $NaHCO_3$(30mL), 및 물로 세정한 후, Na_2SO_4로 건조시켰다. 이어서, 감압 하에 용매를 제거하였다. 얻은 잔사를 실리카겔 플래시-크로마토그래피 (헥산 중의 25% 내지 40% EtOAc)로 정제하여 황색 고체상의 tert-부틸(R)-3-((2-((1-((벤질옥시)카보닐)피페리딘-4-일)옥시)-6-니트로페닐)아미노)아제판-1-카복실레이트 7을 57.9% 수율(3.3g)로 수득하였다.

[0651] 반응도식 2

[0652] 

[0653] 단계 II: 아세트산(20mL) 중의 tert-부틸(R)-3-((2-((1-((벤질옥시)카보닐)-피페리딘-4-일)옥시)-6-니트로페닐)아미노)아제판-1-카복실레이트

7(3.30g, 5.80mmol) 혼합물에 0℃에서 질소 하에 아연 분말(5.57g, 87mmol)을 회분식으로 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 20분 동안 교반하였다. 이어서 반응물을 여과하고 케이크를 DCM으로 세정하였다. 유기 용액을 합쳐서 용매를 제거하였다. 얻은 잔사를 16mL의 0.2 N NaOH 수용액(130mL) 중에서 3분간 교반한 후, EtOAc(200mL × 3)로 추출하였다. 유기상을 합하여 주석산칼륨 나트륨 용액(물 30mL 중의 1g), 및 염수로 세정한 후, Na_2SO_4로 건조시키고 농축시켰다. tert-부틸(R)-3-((2-아미노-6-((1-((벤질옥시)카보닐)피페리딘-4-일)옥시)페닐)아미노)아제판-1-카복실레이트 6을 함유하는 얻은 잔사를 추가의 정제 없이 다음 반응 단계에 바로 사용하였다.

[0654] 단계 III: MeOH(30mL) 및 물(10mL)에 용해된 tert-부틸(R)-3-((2-아미노-6-((1-((벤질옥시)-카보닐)피페리딘-4-일)옥시)페닐)아미노)아제판-1-카복실레이트 6(3.12g, 5.8mmol) 및 브롬화시아노겐(9.7mmol, 3M DCM 용액 3.2mL) 혼합물을 밀봉 튜브에서 52℃에서 2.5시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고 얻은 잔사를 탄산나트륨 포화용액으로 염기성화시켰다. 이어서 반응물을 EtOAc(80mL × 3)로 추출하였다. 유기층을 합하여 염수 및 물로 세정하고, 황산나트륨으로 건조시킨 후 증발 건조시켰다. 얻은 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(Et_3N/EtOAc, 5 내지 20%)로 정제하여, 황갈색 분말상의 tert-부틸(R)-3-(2-아미노-7-((1-((벤질옥시)카보닐)피페리딘-4-일)옥시)-1H-벤조 [d]이미다졸-1-일)아제판-1-카복실레이트 5를 76% 수율(2.50g)로 수득하였다.

[0655] 단계 IV: 2-메틸이소니코틴산(0.392g, 2.858mmol) 및 HATU(1.09g, 2.858mmol)를 DCM/DMF 혼합물(총 10mL, 1:1)에 용해시켰다. DIPEA(0.671mL, 4.083mmol)를 첨가하고 반응물을 10분간 교반한 후, DCM/DMF(10mL, 1:1) 중의 tert-부틸(R)-3-(2-아미노-7-((1-((벤질옥시)카보닐)피페리딘-4-일)옥시)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)아제판-1-카복실레이트(1.15g, 2.04mmol) 용액에 첨가하였다. 1시간 동안 교반 후, 반응물로부터 용매를 제거하였다. 잔사를 EtOAc(200mL)에 용해시켰다. 유기 용액을 NaOH 수용액(1N, 40mL × 3), 염수(40mL)로 세정하고, Na_2SO_4로 건조시킨 후, 농축시켰다. 얻은 잔사를 실리카겔 컬럼 (DCM 중의 0-2% 메탄올)으로 정제하여 1.2 g(86%)의 tert-부틸(R)-3-(7-((1-((벤질옥시)카보닐)피페리딘-4-일)옥시)-2-(2-메틸이소니코틴아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)아제판-1-카복실레이트 4를 수득하였다.

[0656] 실시예 3

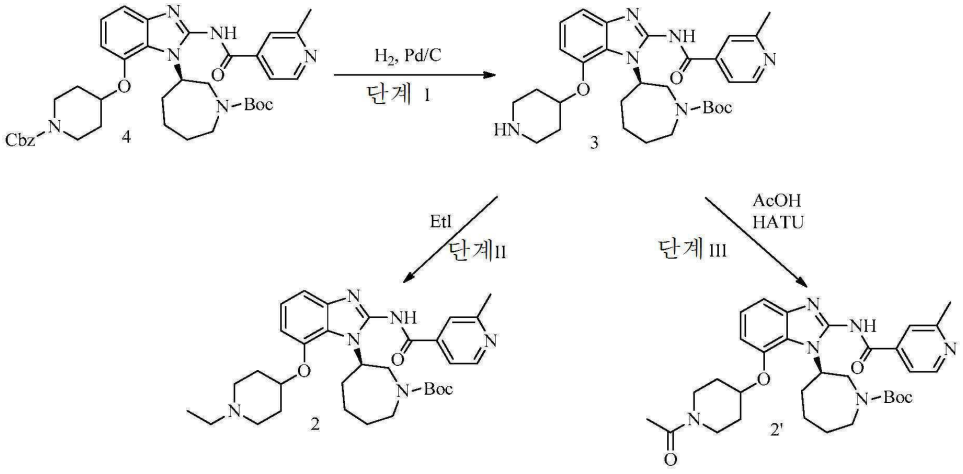
[0657] tert-부틸(R)-3-(7-((1-에틸피페리딘-4-일)옥시)-2-(2-메틸이소니코틴아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)아제판-1-카복실레이트 2 및 tert-부틸(R)-3-(7-((1-아세틸피페리딘-4-일)옥시)-2-(2-메틸이소니코틴아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)아제판-1-카복실레이트 2'의 합성

[0658] tert-부틸(R)-3-(7-((1-에틸피페리딘-4-일)옥시)-2-(2-메틸이소니코틴아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)아제판-1-카복실레이트 2 및 tert-부틸(R)-3-(7-((1-아세틸피페리딘-4-일)옥시)-2-(2-메틸이소니코틴아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)아제판-1-카복실레이트 2'의 합성을 반응도식 3에 나타낸다.

[0659] 단계 I: tert-부틸(R)-3-(7-((1-((벤질옥시)카보닐)피페리딘-4-일)옥시)-2-(2-메틸이소니코틴아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)아제판-1-카복실레이트 4(1.2g, 1.757mmol) 및 Pd/C(0.1g, 탄소 상의 10% Pd)를 EtOAc/메탄올 혼합물 (1:1, 20mL) 중에서 수소 분위기 하에 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 셀라이트를 통해 여과하고 여액을 농축시켜 tert-부틸(R)-3-(2-(2-메틸이소니코틴아미도)-7-(피페리딘-4-일옥시)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)아제판-1-카복실레이트 3을 78% 수율(0.96g)로 수득하였다.

[0660] 단계 II: 요오드화에틸(30.66μL)을 DMA 1mL에 용해시키고 이 용액 0.1mL를 DMA 1mL 중의 tert-부틸(R)-3-(2-(2-메틸이소니코틴아미도)-7-(피페리딘-4-일옥시)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)아제판-1-카복실레이트 3(20mg, 0.0365mmol) 및 Na_2CO_3(6.8mg, 0.064mmol) 현탁액에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2일간 교반한 후, 셀라이트를 통해 여과하고, 에탄올로 세정하였다. 이어서 여액에서 용매를 제거하여 tert-부틸(R)-3-(7-((1-에틸피페리딘-4-일)옥시)-2-(2-메틸이소니코틴아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)아제판-1-카복실레이트 2(21mg)를 수득하였다. LC/MS는 체류 시간 0.43분(HPLC 컬럼: 2.1 × 30mm, 17㎛ c18; 용출제: 물 중의 1-99% ACN과 5mM HCl; 1분 수행; 용매 유속: 12mL/분)과 정확한 질량 (화학식 $C_{32}H_{44}N_6O_4$에 대한 M+1 계산치는 577.34, 실측치는 577.6)을 나타냈다. 화합물은 정제 없이 다음 반응 단계에 바로 사용하였다.

[0661] 반응도식 3



[0662]

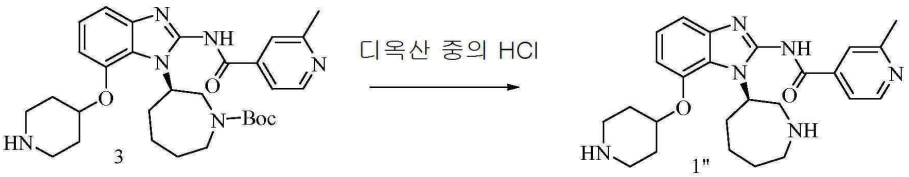
[0663] 단계 III: 아세트산(0.185mmol, 11.1mg) 및 HATU(0.185mmol, 70.3mg)를 DMA(1mL) 중에서 혼합한 후, DIPEA(47.7mg, 0.37mmol)를 첨가하였다. 5분간 교반한 후, 반응물을 DMA(1mL) 중의 tert-부틸(R)-3-(2-(2-메틸이소니코틴아미도)-7-(피페리딘-4-일옥시)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)아제판-1-카복실레이트 3(94.2mg, 0.1718mmol) 용액으로 옮겼다. 반응물을 1시간 동안 더 교반한 후, 여과하고 HPLC(컬럼 75 × 30mm, 5㎛ c18, 물 중의 1-99% ACN과 5mM HCl, 질량 트리거드 수집)로 정제하여 tert-부틸(R)-3-(7-((1-아세틸피페리딘-4-일)옥시)-2-(2-메틸이소니코틴아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)아제판-1-카복실레이트 2'를 51mg 수득하였다.

[0664] 실시예 4

[0665] (R)-N-(1-(아제판-3-일)-7-(피페리딘-4-일옥시)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드 1"의 합성

[0666] (R)-N-(1-(아제판-3-일)-7-(피페리딘-4-일옥시)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드 1"의 합성을 반응도식 4에 나타낸다.

[0667] 반응도식 4



[0668]

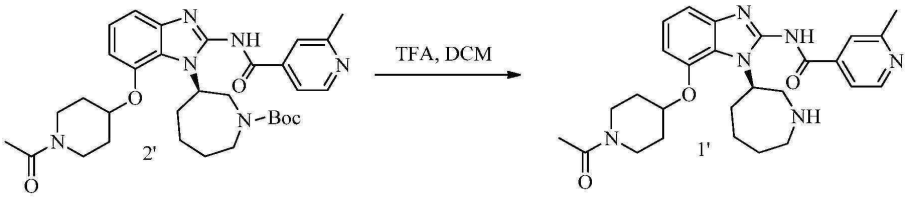
[0669] tert-부틸(R)-3-(2-(2-메틸이소니코틴아미도)-7-(피페리딘-4-일옥시)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)아제판-1-카복실레이트(50mg, 0.091mmol)를 MeOH 1mL에 용해시켰다. 디옥산(3mL, 12mmol) 중의 4M HCl 용액을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 5시간 동안 여과한 후 HCl과 용매를 제거하였다. 얻은 잔사, (R)-N-(1-(아제판-3-일)-7-((1-에틸피페리딘-4-일)옥시)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드의 염산염을, 추가의 처리 없이 다음 반응 단계에 바로 사용하였다.

[0670] 실시예 5

[0671] (R)-N-(7-((1-아세틸피페리딘-4-일)옥시)-1-(아제판-3-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드 1'의 합성

[0672] (R)-N-(7-((1-아세틸피페리딘-4-일)옥시)-1-(아제판-3-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드 1'의 합성을 반응도식 5에 나타낸다.

[0673] 반응도식 5

[0674] 

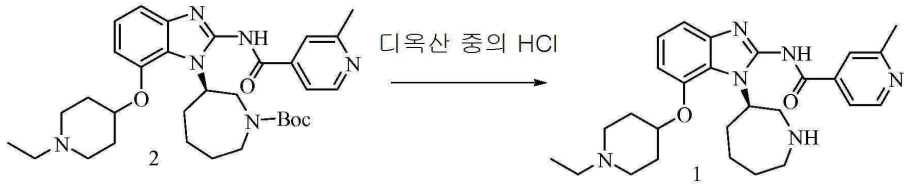
[0675] tert-부틸(R)-3-(7-((1-아세틸피페리딘-4-일)옥시)-2-(2-메틸이소니코틴아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)아제판-1-카복실레이트 2'(51mg, 0.086mmol)를 DCM에 용해시켰다. 트리플루오로아세트산(0.5mL)을 첨가하고 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하였다. 얻은 잔사를 용매 (1:2 부피비의 IPA:DCM) 150mL에 용해시키고 $NaHCO_3$ 수용액(15mL), 염수(20mL)로 세정하고, Na_2SO_4로 건조시킨 후, 여과하고 농축시켜서 (R)-N-(7-((1-아세틸피페리딘-4-일)옥시)-1-(아제판-3-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드 1'를 52mg 수득하였다.

[0676] 실시예 6

[0677] (R)-N-(1-(아제판-3-일)-7-((1-에틸피페리딘-4-일)옥시)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드 1의 합성

[0678] (R)-N-(1-(아제판-3-일)-7-((1-에틸피페리딘-4-일)옥시)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드 1의 합성을 반응도식 6에 나타낸다.

[0679] 반응도식 6

[0680] 

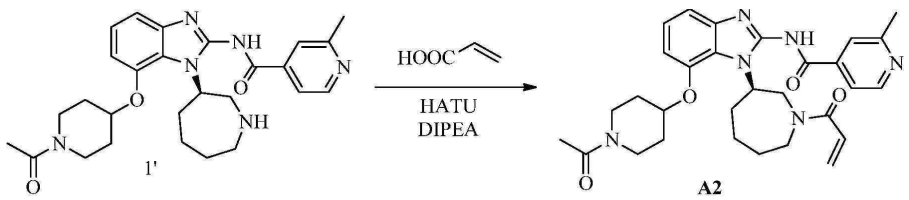
[0681] (R)-N-(1-(아제판-3-일)-7-((1-에틸피페리딘-4-일)옥시)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드 1의 염산염(23mg)을 화합물 2로부터 제조한 후, 화합물 1"의 합성 절차에 따랐다. LC/MS는 체류 시간 0.45분(HPLC 컬럼: 2.1 × 30mm, 17㎛ c18; 용출제: 물 중의 1-99% ACN과 5mM HCl; 1분 수행; 용매 유속: 12mL/분)과 정확한 질량 (M+1 예상치는 477.29, 실측치는 477.6)을 나타냈다.

[0682] 실시예 7

[0683] (R)-N-(7-((1-아세틸피페리딘-4-일)옥시)-1-(1-아크릴로일아제판-3-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드 A2의 합성

[0684] (R)-N-(7-((1-아세틸피페리딘-4-일)옥시)-1-(1-아크릴로일아제판-3-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드 A2의 합성을 반응도식 7에 나타낸다.

[0685] 반응도식 7

[0686] 

[0687] 아크릴산(0.127mmol, 9.1mg) 및 HATU(48.4mg, 0.127mmol)를 DMA(1mL) 중에서 혼합한 후, DIPEA(0.212mmol, 27.4mg)를 첨가하였다. 5분간 교반 후, 혼합물을 DMA(1mL) 중의 (R)-N-(7-((1-아세틸-피페리딘-4-일)옥시)-1-(아제판-3-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드 1'(52mg, 0.106mmol) 용액으로 옮겼다. 반응물을 1시간 동안 더 교반한 후, DMA를 제거하고, 실리카겔 컬럼에 직접 건식 부하하여 DCM 중의 1-10% MeOH로 용출하였다. 예상의 생성물을 33mg 분리하였다. LC/MS 는 정확한 질량 M+1 = 545.5($C_{30}H_{36}N_6C_4$의 계산치는

545.28)과 Rt = 0.42분 (HPLC 컬럼: 2.1 × 30mm, 1.7㎛ c18; 용출제: 물 중의 1-99% ACN과 5mM HCl; 1분 수행; 용매 유속: 12mL/분)을 나타냈다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 12.59 (s, 1H), 8.68 (dd, J= 15.1, 4.7 Hz, 1H), 7.96 (d, J= 13.2 Hz, 1H), 7.88 (dd, J= 12.1, 5.3 Hz, 1H), 7.27-7.11 (m, 1H), 6.99 (dd, J= 19.6, 8.1 Hz, 1H), 6.93-6.74 (m, 1H), 6.65 (dt, J= 16.5, 11.4 Hz, 1H), 6.53-6.21 (m, 1H), 5.83-5.64 (m, 1H), 5.55 (q, J= 10.6, 8.5 Hz, 1H), 4.81 (d, J= 7.4 Hz, 2H), 4.63-4.33 (m, 2H), 4.04 (t, J= 15.4 Hz, 1H), 3.91 (h, J= 8.6, 7.8 Hz, 2H), 3.85-3.59 (m, 3H), 3.59-3.10 (m, 5H), 2.69 (d, J= 3.7 Hz, 5H), 2.35-1.68 (m, 13H), 1.37 (t, J= 13.0 Hz, 1H).

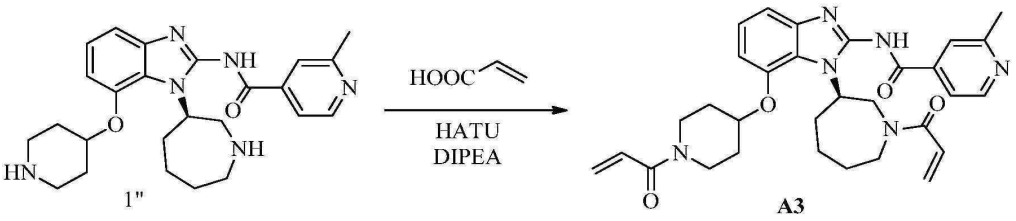
[0688] 실시예 8

[0689] (R)-N-(1-(1-아크릴로일아제판-3-일)-7-((1-아크릴로일피페리딘-4-일)옥시)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드 A3의 합성

[0690] (R)-N-(1-(1-아크릴로일아제판-3-일)-7-((1-아크릴로일피페리딘-4-일)옥시)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드 A3의 합성은 반응도식 8에 나타낸다.

[0691] 아크릴산(0.2mmol, 14.4mg) 및 HATU(76.1mg, 0.20mmol)를 DMA(1mL) 중에서 혼합한 후, DIPEA(0.575mmol, 74.2mg)를 첨가하였다. 5분간 교반 후, 혼합물을 DMA(1mL) 중의 (R)-N-(1-(아제판-3-일)-7-(피페리딘-4-일옥시)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드(0.091mmol) 용액으로 옮겼다. 반응물을 1시간 동안 더 교반한 후, DMA를 제거하고, 실리카겔 컬럼에 직접 건식 부하하여 DCM 중의 1-10% MeOH로 용출하였다. 예상의 생성물 17mg을 분리하였다. LC/MS는 정확한 질량 M+1 = 557.5($C_{31}H_{36}N_6O_4$의 계산치는 557.28)과 Rt = 0.45분(HPLC 컬럼: 2.1 x 30mm, 1.7 mm c18; 용출제: 물 중의 1-99% ACN과 5mM HCl; 1분 수행; 용매 유속: 12mL/분)을 나타냈다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 12.57 (s, 1H), 8.70 (t, J= 4.9 Hz, 1H), 8.66 (dd, J= 4.4, 1.4 Hz, 1H), 8.31 (dd, J= 8.4, 1.4 Hz, 1H). 8.10-7.91 (m, 1H), 7.33 (dd, J= 8.4, 4.4 Hz, 1H), 7.27-7.15 (m, 1H), 7.03 (m, 0.3H), 6.99 (d, J= 8.0 Hz, 0.7H), 6.88-6.82 (m, 03H), 6.78 (d, J= 8.4 Hz, 0.7H). 6.69-6.58 (m, 1H). 6.47-6.19 (m, 1H), 5.84-5.63 (m, 2H), 5.62-5.45 (m, 1H), 4.80 (br s, 1H), 4.60-4.33 (m, 1H), 4.29-3.29 (m, 7H), 3.18 (q, J= 7.4 Hz, 1H), 2.75 (s, 2.1H), 2.73 (, 0.9 H), 1.57-1.09 (m, 7H).

[0692] 반응도식 8



[0693]

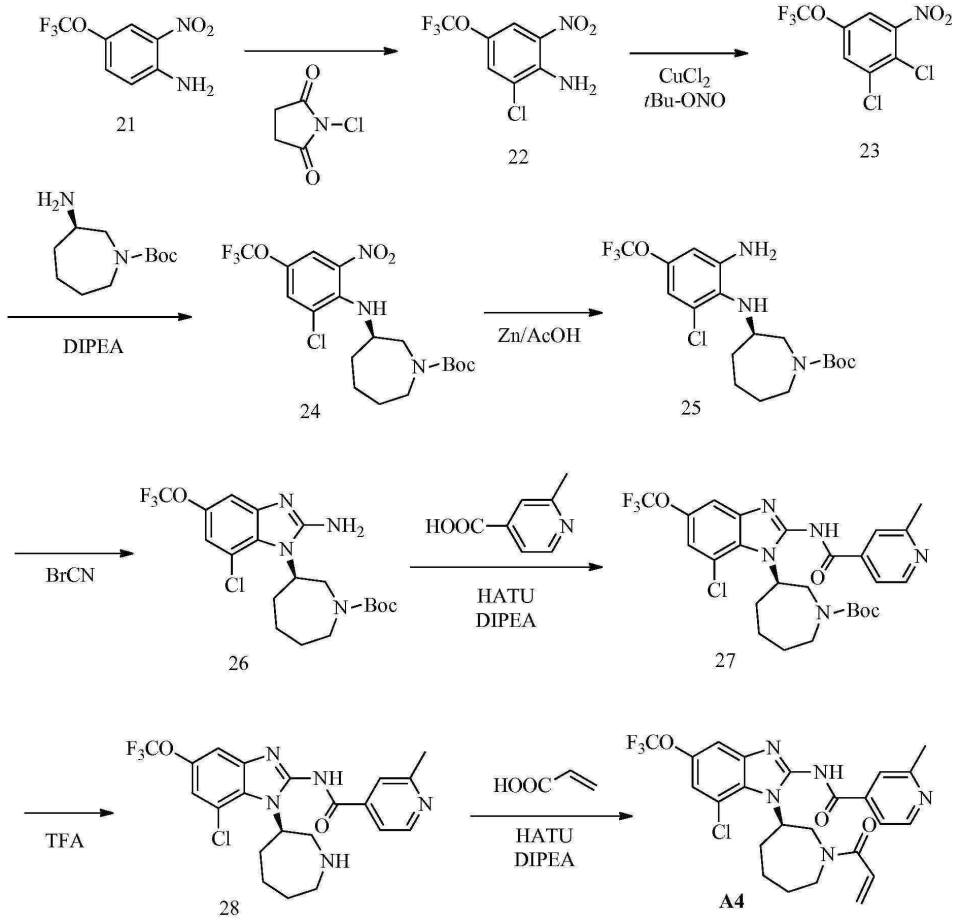
[0694] 실시예 9

[0695] (R)-N-(1-(1-아크릴로일아제판-3-일)-7-클로로-5-(트리플루오로메톡시)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드 A4의 합성

[0696] (R)-N-(1-(1-아크릴로일아제판-3-일)-7-클로로-5-(트리플루오로메톡시)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드 A4의 합성은 반응도식 9에 나타낸다.

[0697] ACN(300mL) 중의 2-니트로-4-트리플루오로메톡시-아닐린 21(40.0g, 0.180mol) 및 N-클로로석신이미드(30.0g, 0.225mol) 용액을 70℃에서 4시간 동안 가열하였다. 이어서 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후 NH_4Cl 포화 용액(600mL) 및 에틸아세테이트(600mL)로 희석하였다. 유기층을 물(200mL)로 세정하고 Na_2SO_4로 건조시켰다. 감압하에 용매를 증발시켜서 진오렌지색 고체를 얻고, 이것을 헥산으로 분쇄하여 오렌지색 고체 상의 2-클로로-6-니트로-4-(트리플루오로메톡시)-아닐린 22를 50% 수율(23.0g)로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.03 (dq, J= 2.7, 0.9 Hz, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 6.60 (s, 2H).

[0698] 반응도식 9



[0699]

[0700] 무수 ACN(100mL) 중의 염화구리(II)(12.6g, 93.5 mmol) 및 t-부틸니트라이트(13.9mL, 117mmol) 현탁액에 61℃에서 아세토니트릴(100mL) 중의 2-클로로-6-니트로-4-(트리플루오로메톡시)아닐린 22(20.0g, 78.0mmol) 용액을 적가하였다. 첨가 후, 혼합물을 61℃에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔사를 4N HCl(350mL)로 처리한 후 EtOAc(150mL × 3)로 추출하였다. 추출물을 합하여 Na_2SO_4로 건조시키고, 실리카겔 크로마토그래피(20:1 내지 10:1 헥산: EtOAc)로 정제하여 오렌지색 오일상의 화합물 23을 67% 수율(14.5g)로 수득하였다. ^{1}H NMR 400 MHz, 클로로포름-d) 7.61 (dq, J= 1.7, 0.8 Hz,1H), 7.60 (dq, J= 2.7, 0.9 Hz,1H).

[0701] 실시예 2의 단계 I의 절차에 따라 화합물 24를 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.98-7.77 (m,1H), 7.46 (d, J= 21.0 Hz,1H), 7.11 (d, J= 9.6 Hz, 0.5H), 6.61 (d, J= 10.3 Hz, 0.5H), 4.28 (m, 0.5H), 4.08 (br s, 0.5H), 3.85-3.42 (m, 2.7H), 3.26-3.00 (m, 1.3H), 2.01-1.76 (m, 1.7H), 1.78-1.59 (m, 2.8H), 1.54-1.30 (m, 1.54H), 1.45 (s, 5.3H), 1.39 (s, 3.7H).

[0702] 실시예 2의 단계 II의 절차에 따라 화합물 25를 제조하였다.

[0703] 실시예 2의 단계 III의 절차에 따라 화합물 26을 제조하였다. 표제 화합물의 MS 계산치 ($M+1^+$)는 449.15; 실측치는 449.4이고 HPLC 체류 시간은 0.59분이었다.

[0704] 실시예 2의 단계 IV의 절차에 따라 화합물 27을 제조하였다.

[0705] 실시예 5의 절차에 따라 화합물 28를 제조하였다..

[0706] 실시예 7 또는 8의 절차에 따라 (R)-N-(1-(1-아크릴로일아제판-3-일)-7-클로로-5-(트리플루오로메톡시)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드 A4를 제조하였다. $C_{24}H_{23}ClF_3N_5O_3$ ($M+H^+$)의 MS 실측치: 522.3; HPLC 체류 시간: 0.55분. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토니트릴-d_3) 12.65 (s,1H), 8.62 (t, J= 5.8 Hz,1H), 8.49-8.42 (m,1H), 8.40-8.33 (m,1H), 7.60-7.49 (m,1H), 7.38-7.28 (m,1H), 6.78 (ddd, J= 16.7, 13.2, 10.4 Hz,1H),

6.27 (ddd, J= 16.7, 10.0, 2.3 Hz,1H), 5.78-5.47 (m, 2H), 4.65 (ddd, J= 19.1, 14.0, 10.4 Hz,1H), 4.29-3.89 (m, 2H), 3.84-3.67 (m,1H), 2.95 (2개의 1중항, 총 3H), 2.73-2.60 (m, 2H), 2.19-2.00 (m, 2H), 1.55-1.46 (m, 2H).

[0707] 실시예 10

[0708] 화합물 A1 및 A5의 합성

[0709] 실시예 7 및 8의 절차에 따라 화합물 A1 및 A5를 제조하였다.

[0710] (R)-N-(1-(1-아크릴로일아제판-3-일)-7-((1-에틸피페리딘-4-일)옥시)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드 A1: $C_{30}H_{38}N_6O_3$의 실측 MS (M+H$^+$): 531.4; HPLC 체류 시간: 0.33분.

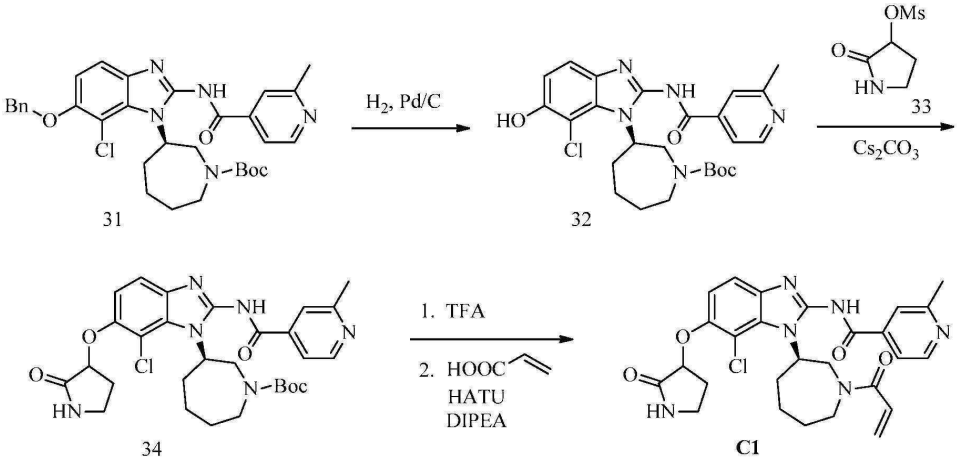
[0711] (R,E)-N-(7-클로로-1-(1-(4-(디메틸아미노)부트-2-에노일)아제판-3-일)-5-(트리플루오로메톡시)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드 A5: $C_{27}H_{30}ClF_3N_6O_3$의 실측 MS (M+H+): 579.3; HPLC 체류 시간: 0.44분. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) 8.85 (dd, J= 6.1, 2.0 Hz,1H), 8.56-8.43 (m, 2H), 7.60-7.51 (m,1H), 7.43-7.35 (m,1H), 7.12-6.99 (m,1H), 6.80 (dtd, J= 14.8, 7.2, 3.2 Hz,1H), 5.78-5.51 (m,1H), 4.79-4.68 (m,1H), 4.38-4.15 (m, 2H), 4.02 (d, J= 7.2 Hz, 2H), 3.97-3.77 (m, 2H), 2.96 및 2.91 (2개의 1중항, 총 9H), 2.28-1.94 (m, 5H), 1.59-1.46 (m,1H).

[0712] 실시예 11

[0713] N-(1-((R)-1-아크릴로일아제판-3-일)-7-클로로-6-((2-옥소피롤리딘-3-일)옥시)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드 C1의 합성

[0714] N-(1-((R)-1-아크릴로일아제판-3-일)-7-클로로-6-((2-옥소피롤리딘-3-일)옥시)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드 C1의 합성을 반응도식 10에 나타낸다.

[0715] 반응도식 10



[0716]

[0717] 단계 I: MeOH (5 mL) 중의 tert-부틸(R)-3-(6-(벤질옥시)-7-클로로-2-(2-메틸이소니코틴아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)아제판-1-카복실레이트 31 (1.1 g) 및 10% Pd/C (0.194 g)의 혼합물을 진공으로 정화한 후, 벌룬으로부터의 수소로 충전하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 수소 하에 교반하였다. 촉매 Pd/C를 셀라이트 패드를 통해 여과하고 패드를 MeOH로 세정하였다. 용액을 합하여 농축시켜서 화합물 32를 정량적 수율 (932 mg)로 수득하였다.

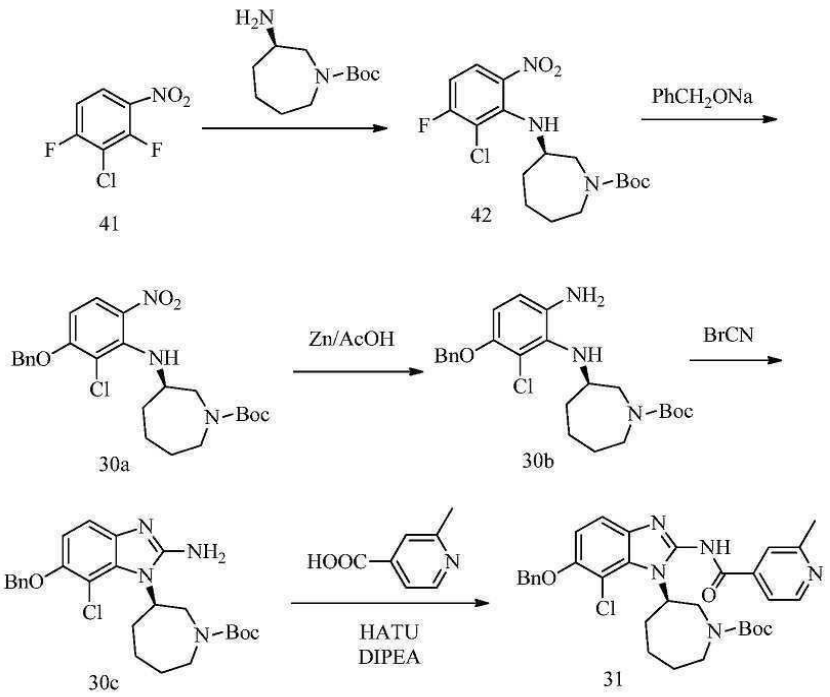
[0718] 단계 II: DCM (5 mL) 중의 3-하이드록시-피롤리딘-2-온 (200 mg, 1.97 mmol)의 용액에 0℃에서 Ms_20 (539 mg, 3.1 mmol) 및 피리딘 (2 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 20분간, 이어서 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 이소프로판올/$CHCl_3$ (1:3; 40 mL)에 용해시키고, 포화 $NaHCO_3$로 세정한 후, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 감압 하에 증발 건조시켜서 2-옥소피롤리딘-3-일 메탄설포네이트 33을 38% 수율 (137 mg)로 수득하였다.

[0719] N_2 하에 DMF(2mL) 중의 화합물 32(200mg, 0.4mmol)의 용액에 Cs_2CO_3(98mg, 0.6mmol) 및 화합물 33(108mg, 0.6mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 55℃에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후, 포화 NH_4Cl(10mL)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 이소프로판올/$CHCl_3$(1:3; 3 × 30mL)로 추출하였다. 유기상을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시키고, 실리카겔 상에서 DCM:MeOH(100:0 내지 90:10)를 사용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸 (3*R*)-3-(7-클로로-2-(2-메틸이소니코틴아미도)-6-((2-옥소피롤리딘-3-일)옥시)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-1-일)아제판-1-카복실레이트 34를 수득하였다. $C_{29}H_{35}ClN_6O_5$에 대한 MS 실측치: 583.2 ($M+H^+$); HPLC 체류 시간: 7.72분.

[0720] 단계 III: N_2 하에 DMA(1mL) 중의 아크릴산(20.4mg, 0.28mmol)의 용액에 HATU(107mg, 0.28mmol) 및 DIPEA(61mg, 0.47mmol)를 첨가하였다. 0℃에서 20분 동안 교반한 후, 이 혼합물을 DMA(1mL) 중의 화합물 34(120mg, 0.25mmol)의 용액에 첨가하였다. 실온에서 2hr 동안 교반한 후, 상기 반응 혼합물을 이소프로판올/$CHCl_3$(1:3; 60mL)로 추출하고, 1N NaOH(2 × 20mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시키고, 실리카겔 상에서 DCM:MeOH(100:0 내지 90:10)를 사용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 *N*-(1-((*R*)-1-아크릴로일아제판-3-일)-7-클로로-6-((2-옥소피롤리딘-3-일)옥시-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드 C1을 15.5% 수율(20mg)로 마지막 두 단계 동안 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 12.7 (bs, 1H), 8.64 (m, 1H), 7.90-7.93 (m, 1H), 7.81-7.84 (m, 1H), 7.34-7.40 (m, 1H), 7.17-7.23 (m, 1H), 6.64 (m, 1H), 6.37-6.43 (m, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.67-5.75 (m, 1H), 4.74-4.88 (m, 2H), 4.41-4.58 (m, 1H), 3.83-4.23 (m, 2H), 3.40-3.64 (m, 4H), 1.45-2.79 (m, 10H); $C_{27}H_{29}ClN_6O_4$에 대한 MS 실측치: 537.7 ($M+H^+$); HPLC 체류 시간: 4.92분.

[0721] 화합물 31을 반응도식 11 및 실시예 17에 따라 제조하였다.

반응도식 11



[0722]

[0723] 실시예 12

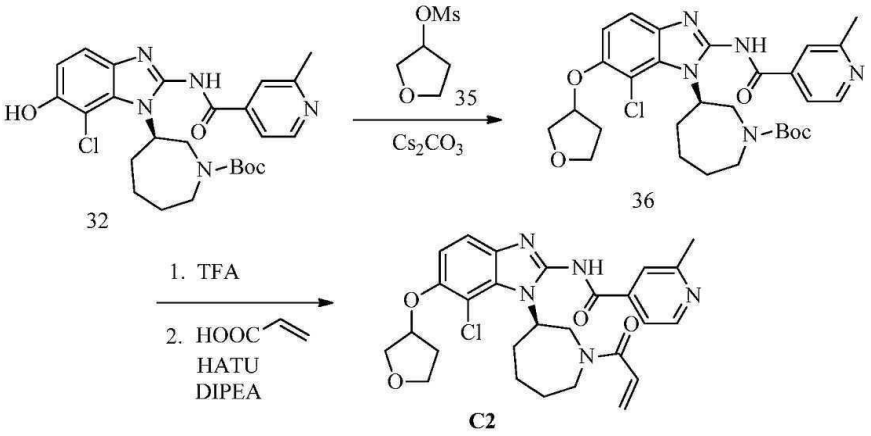
[0724] *N*-(1-((*R*)-1-아크릴로일아제판-3-일)-7-클로로-6-(((테트라하이드로푸란-3-일)옥시)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드 C2의 합성

[0725] *N*-(1-((*R*)-1-아크릴로일아제판-3-일)-7-클로로-6-(((테트라하이드로푸란-3-일)옥시)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)-

2-메틸이소니코틴아미드 C2의 합성을 반응도식 12에 나타낸다.

[0726] 단계 I: DCM(5mL) 중의 3-하이드록시테트라하이드로푸란(200mg, 1.55mmol)의 용액에 -10℃에서 Ms_2O(539mg, 3.10mmol) 및 피리딘(367mg, 4.65mmol)을 첨가하였다. 실온에서 밤새 교반한 후, 상기 반응 혼합물을 DCM(10mL)으로 희석하고, 포화 $NaHCO_3$,로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압하에 건조물로 증발시켜 테트라하이드로푸란-3-일 메탄설포네이트 35를 89% 수율(285 mg)로 수득하였다.

반응도식 12



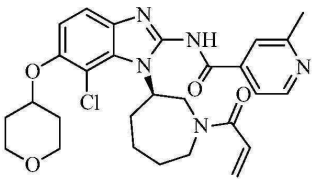
[0727]

[0728] 화합물 32의 화합물 36으로의 전환을 실시예 11에 기재된 바와 같은 절차에 따라 수행하였다. (3*R*)-*tert*-부틸 3-(7-클로로-2-(2-메틸이소니코틴아미도)-6-((테트라하이드로푸란-3-일)옥시)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-1-일)아제판-1-카복실레이트 36: $C_{29}H_{36}ClN_5O_5$에 대한 MS 계산치: 570.6 ($M+H^+$); HPLC 체류 시간: 8.39분.

[0729] 단계 II: 화합물 36의 화합물 C2으로의 전환을 실시예 11에 기재된 바와 같은 절차에 따라 수행하였다. *N*-(1-((*R*)-1-아크릴로일아제판-3-일)-7-클로로-6-(((테트라하이드로푸란-3-일)옥시)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드 C2: ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$): δ 12.7 (m, 1H), 8.64 (m, 1H), 7.90-7.93 (m, 1H), 7.81-7.83 (m, 1H), 7.14-7.21 (m, 1H), 6.60-6.66 (m, 1H), 6.36-6.43 (m,1H), 5.60-5.88 (m, 2H), 4.96-4.99 (m, 1H), 4.41-4.58 (m, 1H), 3.84-4.08 (m, 6H), 3.42-3.68 (m, 1H), 1.49-2.79 (m, (m, 13H); $C_{27}H_{30}ClN_5O_4$에 대한 MS 실측치: 524.1 ($M+H^+$); HPLC 체류 시간: 7.14분.

[0730] 실시예 13

[0731] (*R*)-*N*-(1-(1-아크릴로일아제판-3-일)-7-클로로-6-(((테트라하이드-2*H*-피란-4-일)옥시)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드 C3의 합성



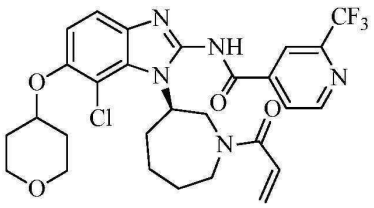
C3

[0732]

[0733] 화합물 C3을 실시예 12에 기재된 바와 같은 절차에 따라 제조하였다. $C_{28}H_{32}ClN_5O_4$에 대한 MS 실측치: 538.6 ($M+H^+$); HPLC 체류 시간: 2.09분.

[0734] 실시예 14

[0735] (*R*)-*N*-(1-(1-아크릴로일아제판-3-일)-7-클로로-6-(((테트라하이드-2*H*-피란-4-일)옥시)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)-2-(트리플루오로메틸)이소니코틴아미드 C4의 합성



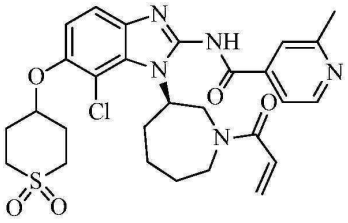
C4

[0736]

[0737] 화합물 C4를 실시예 12에 기재된 바와 같은 절차에 따라 제조하였다. $C_{28}H_{29}ClF_3N_5O_4$에 대한 MS 실측치: 592.1 ($M+H^+$); HPLC 체류 시간: 2.14분.

[0738] 실시예 15

[0739] (*R*)-*N*-(1-(1-아크릴로일아제판-3-일)-7-클로로-6-((1,1-디옥시도테트라하이드-2*H*-티오피란-4-일)옥시)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드 C5의 합성



C5

[0740]

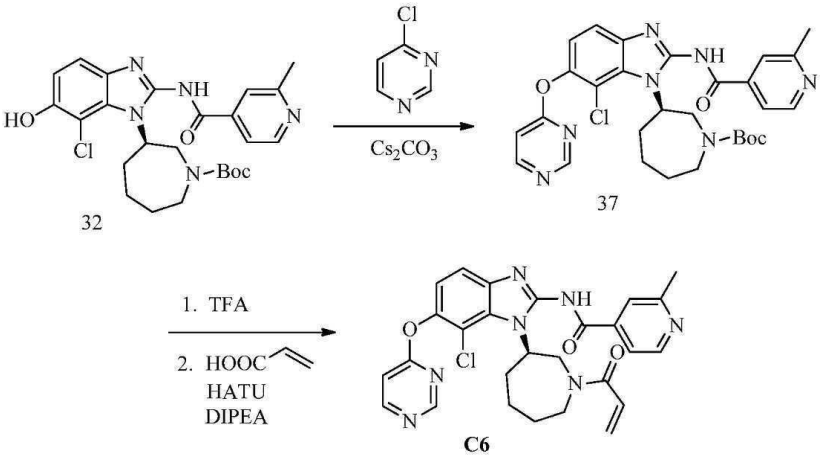
[0741] 화합물 C5을 실시예 12에 기재된 바와 같은 절차에 따라 제조하였다. $C_{28}H_{32}ClN_5O_5S$에 대한 MS 실측치: 586.0 ($M+H^+$); HPLC 체류 시간: 1.94분.

[0742] 실시예 16

[0743] (*R*)-*N*-(1-(1-아크릴로일아제판-3-일)-7-클로로-6-(피리미딘-4-일옥시)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드 C6의 합성

[0744] (*R*)-*N*-(1-(1-아크릴로일아제판-3-일)-7-클로로-6-(피리미딘-4-일옥시)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드 C6의 합성을 반응도식 13에 나타낸다.

반응도식 13



[0745]

[0746] 단계 I: DMF(2mL) 중의 화합물 32(200mg, 0.4mmol)의 용액에 Cs_2CO_3(99mg, 0.6mmol) 및 2-클로로피라진(90mg, 0.6mmol)을 첨가하였다. 55℃에서 밤새 교반한 후, 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 포화 NH_4Cl(10mL)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 이소프로판올/$CHCl_3$(1:3; 3 × 30 mL)로 추출하였다. 유기상을 염수로 세척하고,

무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시키고, 실리카겔 상에서 DCM:MeOH(100:0 내지 90:10)를 사용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 37을 30% 수율(70mg)로 수득하였다. HPLC 체류 시간: 8.15분.

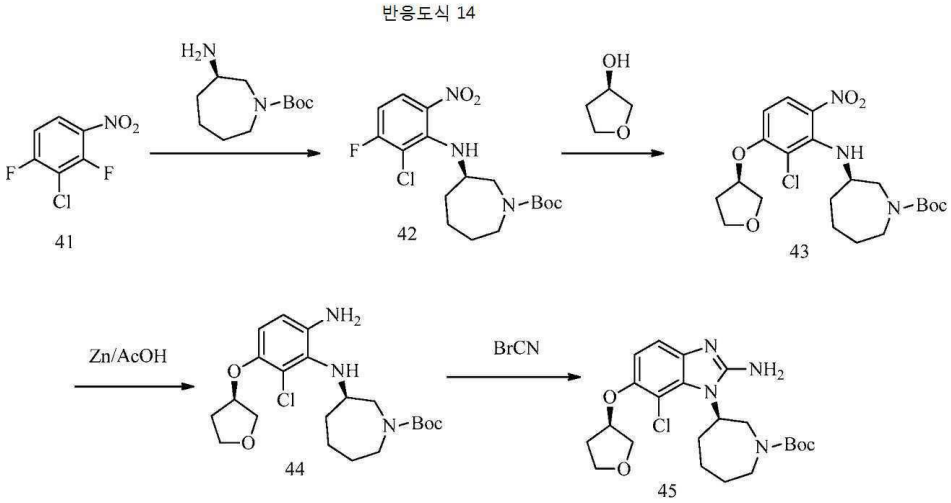
[0747] 단계 II: 화합물 37의 화합물 C6으로의 전환을 실시예 11에 기재된 바와 같은 절차에 따라 수행하였다. $C_{27}H_{26}ClN_7O_3$에 대한 MS 실측치: 532.27 ($M+H^+$); HPLC 체류 시간: 7.01분.

[0748] 실시예 17

[0749] (*R*)-*tert*-부틸 3-(2-아미노-7-클로로-6-(((*R*)-테트라하이드로푸란-3-일)옥시)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-1-일)아제판-1-카복실레이트 45의 합성

[0750] (*R*)-*tert*-부틸 3-(2-아미노-7-클로로-6-(((*R*)-테트라하이드로푸란-3-일)옥시)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-1-일)아제판-1-카복실레이트 45의 합성을 반응도식 14에 나타낸다.

반응도식 14



[0751]

[0752] 단계 I: DME(80mL) 중의 2-클로로-1,3-디플루오로-4-니트로벤젠 41(3.29g, 16.99mmol) 및 *tert*-부틸 (*R*)-3-아미노아제판-1-카복실레이트(4.0g, 18.69mmol)의 용액을 85℃에서 4시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 물(100mL)로 급냉시키고 EtOAc (3 × 100 mL)로 추출하였다. 유기층을 합하고 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 실리카 상에서 섬광 크로마토그래피(용출제 PE/EtOAc = 10:1 내지 5:1)로 정제하여 화합물 42를 85% 수율(5.6g)로 수득하였다. TLC R_f = 0.5 (PE/EtOAc = 5:1, UV 254 nm).

[0753] 단계 II: DME(100mL) 중의 (*R*)-3-하이드록시테트라하이드로푸란(1.82g, 20.63mmol)의 용액에 0℃에서 NaHMDS(10.83mL, THF 중 2M, 21.66mmol)를 적가하였다. 0℃에서 15분 동안 교반한 후, 상기 혼합물을 DME(50mL) 중의 *tert*-부틸 (*R*)-3-((2-클로로-3-플루오로-6-니트로페닐)아미노)아제판-1-카복실레이트 42(4.0g, 10.31mmol)의 용액에 0℃에서 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 50℃에서 2hr 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 0℃로 냉각시킨 후, 얼음물(100mL)을 첨가하고 EtOAc (3 × 200 mL)로 추출하였다. 유기층을 합하고 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 실리카 상에서 섬광 크로마토그래피(용출제 PE/EtOAc = 10:1 내지 2:1)로 정제하여 *tert*-부틸 (*R*)-3-((2-클로로-6-니트로-3-(((*R*)-테트라하이드로푸란-3-일)옥시)페닐)아미노)아제판-1-카복실레이트 43을 61% 수율(2.88g)로 수득하였다. TLC R_f = 0.35 (PE/EtOAc = 2:1, UV 254 nm).

[0754] 단계 III: 화합물 43의 화합물 45으로의 전환을 실시예 2 및 반응도식 2에 기재된 바와 같은 절차에 따라 수행하였다.

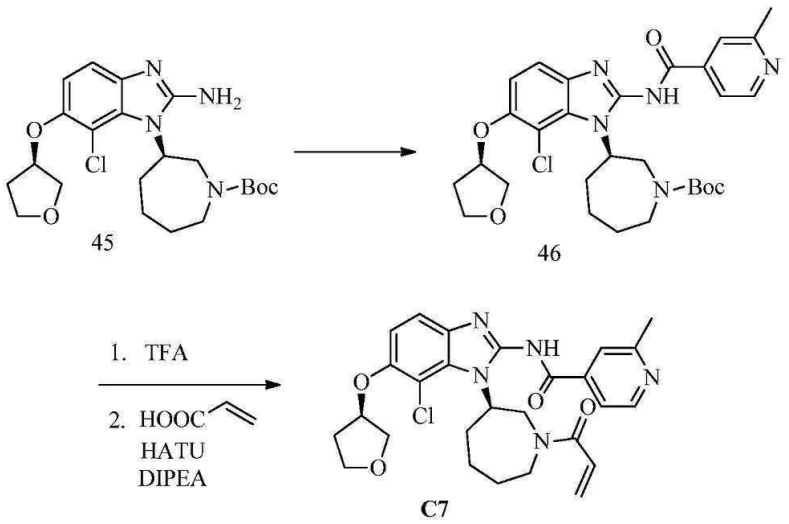
[0755] 실시예 18

[0756] *N*-(1-((*R*)-1-아크릴로일아제판-3-일)-7-클로로-6-(((*R*)-테트라하이드로푸란-3-일)옥시)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드 C7의 합성

[0757] *N*-(1-((*R*)-1-아크릴로일아제판-3-일)-7-클로로-6-(((*R*)-테트라하이드로푸란-3-일)옥시)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-

2-일)-2-메틸이소니코틴아미드 C7의 합성을 반응도식 15에 나타낸다.

반응도식 15

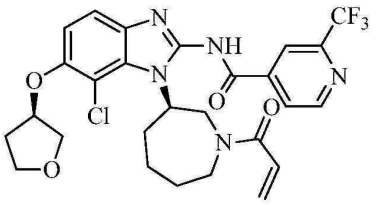


[0758]

[0759] 화합물 45의 화합물 46으로의 전환을 실시예 2 및 반응도식 2에 기재된 바와 같은 절차에 따라 수행하였다. 화합물 46의 화합물 C7로의 전환을 실시예 11에 기재된 바와 같은 절차에 따라 수행하였다. *N*-(1-((*R*)-1-아크릴로일아제판-3-일)-7-클로로-6-(((*R*)-테트라하이드로푸란-3-일)옥시)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드 C7. $C_{27}H_{30}ClN_5O_4$에 대한 MS 실측치: 524.6 ($M+H^+$); HPLC 체류 시간: 2.14분.

[0761] *실시예 19

[0762] *N*-(1-((*R*)-1-아크릴로일아제판-3-일)-7-클로로-6-(((*R*)-테트라하이드로푸란-3-일)옥시)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)-2-(트리플루오로메틸)이소니코틴아미드 C8의 합성



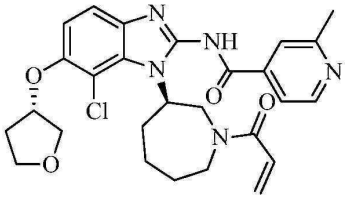
C8

[0763]

[0764] *N*-(1-((*R*)-1-아크릴로일아제판-3-일)-7-클로로-6-(((*R*)-테트라하이드로푸란-3-일)옥시)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)-2-(트리플루오로메틸)이소니코틴아미드 C8을 실시예 18에 기재된 바와 같은 절차에 따라 합성하였다. $C_{27}H_{27}ClF_3N_5O_4$에 대한 MS 실측치: 576.4 ($M+H^-$), 578.2 ($M+H^+$); HPLC 체류 시간: 1.85분.

[0765] 실시예 20

[0766] *N*-(1-((*R*)-1-아크릴로일아제판-3-일)-7-클로로-6-(((*S*)-테트라하이드로푸란-3-일)옥시)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드 C9의 합성



C9

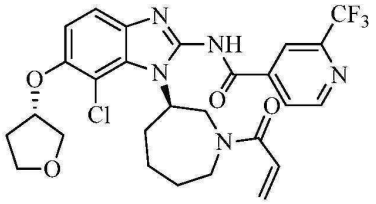
[0767]

[0768] *N*-(1-((*R*)-1-아크릴로일아제판-3-일)-7-클로로-6-(((*S*)-테트라하이드로푸란-3-일)옥시)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-

2-일)-2-메틸이소니코틴아미드 C9를 실시예 18에 기재된 바와 같은 절차에 따라 합성하였다. $C_{27}H_{30}ClN_5O_4$에 대한 MS 실측치: 522.5 ($M-H^-$); HPLC 체류 시간: 2.05분.

[0769] 실시예 21

[0770] *N*-(1-((*R*)-1-아크릴로일아제판-3-일)-7-클로로-6-(((*S*)-테트라하이드로푸란-3-일)옥시)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)-2-(트리플루오로메틸)이소니코틴아미드 C10의 합성



C10

[0771]

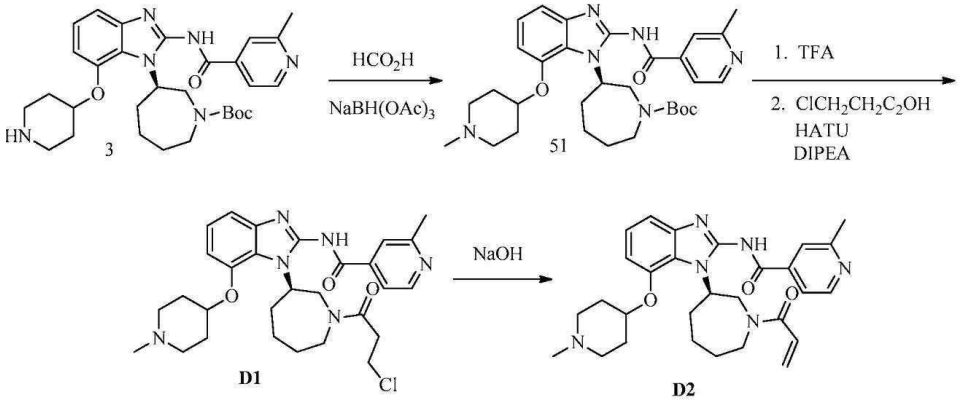
[0772] *N*-(1-((*R*)-1-아크릴로일아제판-3-일)-7-클로로-6-(((*S*)-테트라하이드로푸란-3-일)옥시)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)-2-(트리플루오로메틸)이소니코틴아미드 C10을 실시예 18에 기재된 바와 같은 절차에 따라 합성하였다. $C_{27}H_{27}ClF_3N_5O_4$에 대한 MS 실측치: 576.5 ($M-H^-$); HPLC 체류 시간: 1.85분.

[0773] 실시예 22

[0774] (*R*)-*N*-(1-(1-(3-클로로프로파노일)아제판-3-일)-7-((1-메틸피페리딘-4-일)옥시)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드 D1 및 *R*)-*N*-(1-(1-아크릴로일아제판-3-일)-7-((1-메틸피페리딘-4-일)옥시)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드 D2의 합성

[0775] (*R*)-*N*-(1-(1-(3-클로로프로파노일)아제판-3-일)-7-((1-메틸피페리딘-4-일)옥시)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드 D1 및 *R*)-*N*-(1-(1-아크릴로일아제판-3-일)-7-((1-메틸피페리딘-4-일)옥시)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드 D2의 합성을 반응도식 16에 나타낸다.

반응도식 16



[0776]

[0777] 단계 I: 1,2-디클로로에탄(3mL) 중의 화합물 3(510mg, 0.929mmol)의 용액에 0℃에서 HCOOH(120mg, 1.39mmol) 및 $NaBH(OAc)_3$(256mg)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 후, 물(10mL)을 첨가하고, 상기 혼합물을 $CHCl_3$/이소프로판올(3:1, 30 mL × 3)로 추출하였다. 유기상을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 생성된 잔사를 추가 정제없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

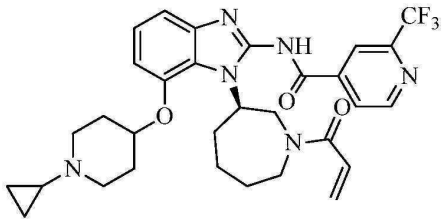
[0778] 단계 II: 화합물 51의 화합물 D1로의 전환을 실시예 11에 기재된 바와 같은 절차에 따라 수행하였다. 먼저, 화합물 51을 TFA로 처리하여 유리 아민을 형성하였다. 무수 THF 중의 유리 아민(400mg, 0.865mmol)의 용액에 -30℃에서 3-클로로프로파닐산(113mg), DIPEA(223mg) 및 HATU(390mg)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 서서히 가온하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, LC-MS는 출발물질이 남아 있지 않는 것을 나타냈다. 이소프로판올/$CHCl_3$ (1:3; 60mL) 및 H_2O(30mL)를 첨가하였다. 유기상을 $NaHCO_3$로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조

시키고, 감압하에 농축시키고, 콤비-플래쉬(Combi-Flash)(DCM 중 1-10% MeOH)를 통해 정제하여 화합물 D1을 수득하였다. $C_{29}H_{37}ClN_6O_3$에 대한 MS 실측치: 553.1 ($M+H^+$); HPLC 체류 시간: 6.81분.

[0779] 단계 III: 디옥산(5mL) 중의 화합물 D1(514mg)의 용액에 H_2O(2mL) 중의 NaOH(104mg)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반한 후, LC-MS는 출발물질이 남아 있지 않는 것을 나타냈다. 상기 반응 혼합물을 이소프로판올 및 $CHCl_3$(1:3)(60mL)로 추출하였다. 유기상을 농축시키고 콤비-플래쉬(DCM 중 1-10% MeOH)를 통해 정제하여 화합물 D2를 31% 수율(149g)로 마지막 3단계 동안 수득하였다. $C_{29}H_{36}N_6O_3$에 대한 MS 실측치: 517.6 ($M+H^+$); HPLC 체류 시간: 6.92분.

[0780] 실시예 23

[0781] (*R*)-*N*-(1-(1-아크릴로일아제판-3-일)-7-((1-사이클로프로필피페리딘-4-일)옥시)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)-2-(트리플루오로메틸)이소니코틴아미드 D3의 합성

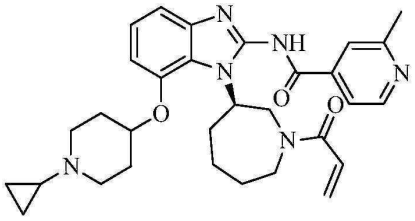


[0782] **D3**

[0783] (*R*)-*N*-(1-(1-아크릴로일아제판-3-일)-7-((1-사이클로프로필피페리딘-4-일)옥시)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)-2-(트리플루오로메틸)이소니코틴아미드 D3을 실시예 22에 기재된 바와 같은 절차에 따라 합성하였다. $C_{31}H_{35}F_3N_6O_3$에 대한 MS 실측치: 597.5 ($M+H^+$); HPLC 체류 시간: 2.10분.

[0784] 실시예 24

[0785] (*R*)-*N*-(1-(1-아크릴로일아제판-3-일)-7-((1-사이클로프로필피페리딘-4-일)옥시)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드 D4의 합성

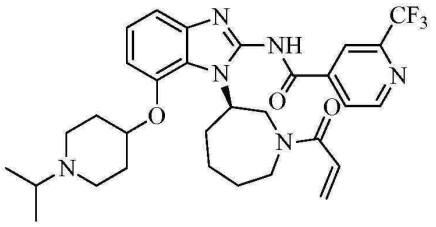


[0786] **D4**

[0787] (*R*)-*N*-(1-(1-아크릴로일아제판-3-일)-7-((1-사이클로프로필피페리딘-4-일)옥시)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드 D4를 실시예 22에 기재된 바와 같은 절차에 따라 합성하였다. $C_{31}H_{38}N_6O_3$에 대한 MS 실측치: 543.6 ($M+H^+$); HPLC 체류 시간: 1.99분.

[0788] 실시예 25

[0789] (*R*)-*N*-(1-(1-아크릴로일아제판-3-일)-7-((1-이소프로필피페리딘-4-일)옥시)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)-2-(트리플루오로메틸)이소니코틴아미드 D5의 합성

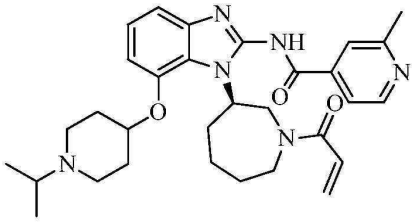


[0790] **D5**

[0791] (*R*)-*N*-(1-(1-아크릴로일아제판-3-일)-7-((1-이소프로필피페리딘-4-일)옥시)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)-2-(트리플루오로메틸)이소니코틴아미드 D5를 실시예 22에 기재된 바와 같은 절차에 따라 합성하였다. $C_{31}H_{37}F_3N_6O_3$에 대한 MS 실측치: 599.5 ($M+H^+$); HPLC 체류 시간: 2.11분.

[0792] 실시예 26

[0793] (*R*)-*N*-(1-(1-아크릴로일아제판-3-일)-7-((1-이소프로필피페리딘-4-일)옥시)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드 D6의 합성



[0794] **D6**

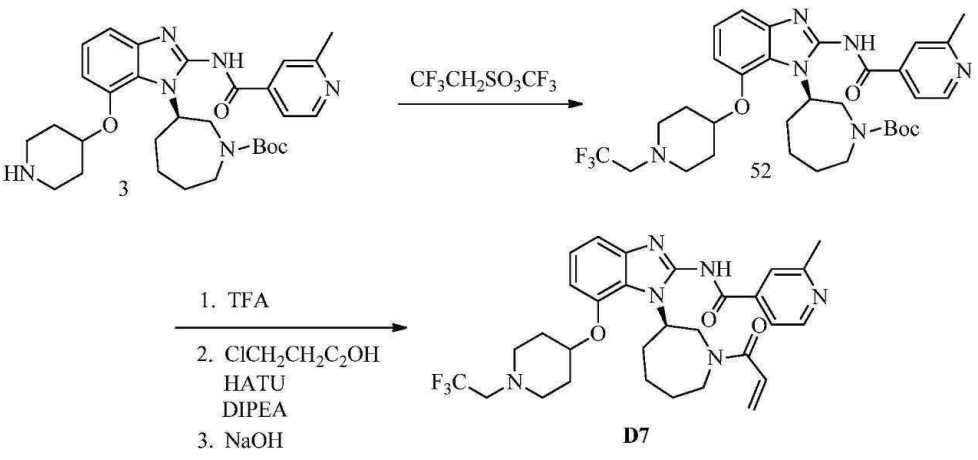
[0795] (*R*)-*N*-(1-(1-아크릴로일아제판-3-일)-7-((1-이소프로필피페리딘-4-일)옥시)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드 D6을 실시예 22에 기재된 바와 같은 절차에 따라 합성하였다. $C_{31}H_{40}N_6O_3$에 대한 MS 실측치: 545.5 ($M+H^+$); HPLC 체류 시간: 1.98분.

[0796] 실시예 27

[0797] (*R*)-*N*-(1-(1-아크릴로일아제판-3-일)-7-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)옥시)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드 D7의 합성

[0798] (*R*)-*N*-(1-(1-아크릴로일아제판-3-일)-7-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)옥시)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드 D7의 합성을 반응도식 17에 나타낸다.

반응도식 17



[0799]

[0800] 단계 I: DME(2mL) 중의 화합물 3(120mg, 0.2mmol)의 용액에 0℃에서 $CF_3CH_2OSO_2CF_3$(95mg) 및 DIPEA(103mg)를 첨

가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후, $CF_3CH_2OSO_2CF_3$(95mg)의 두 번째 배치와 K_2CO_3(30mg)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 3일 동안 교반한 다음, 헥산 중 0-30% EtOAc를 사용하여 섬광 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 52를 53% 수율(66mg)로 수득하였다. MS: 531.7 ($M+H^+$).

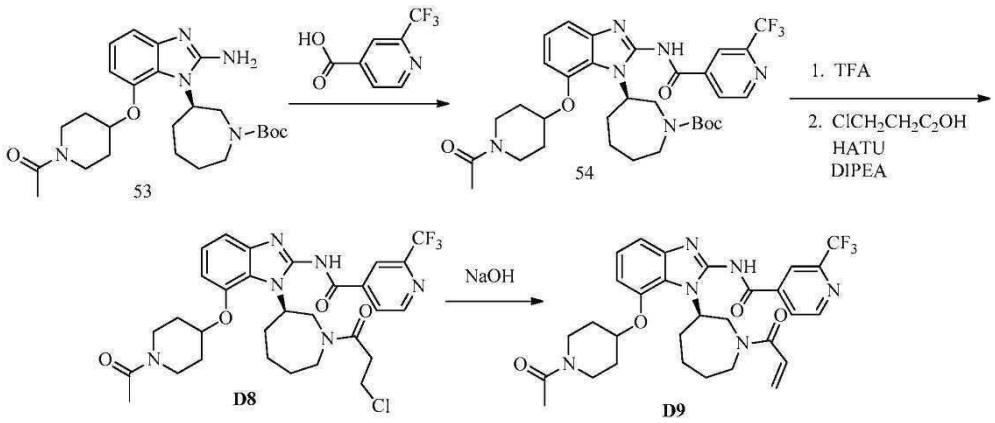
[0801] 단계 II: 화합물 52의 화합물 D7로의 전환을 실시예 22에 기재된 바와 같은 절차에 따라 수행하였다. $C_{30}H_{35}F_3N_6O_3$에 대한 MS 실측치: 585.7 ($M+H^+$); HPLC 체류 시간: 7.01분.

[0802] 실시예 28

[0803] (*R*)-*N*-(7-((1-아세틸피페리딘-4-일)옥시)-1-(1-(3-클로로프로파노일)아제판-3-일)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)-2-(트리플루오로메틸)이소니코틴아미드 D8 및 (*R*)-*N*-(7-((1-아세틸피페리딘-4-일)옥시)-1-(1-아크릴로일아제판-3-일)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)-2-(트리플루오로메틸)이소니코틴아미드 D9의 합성

[0804] (*R*)-*N*-(7-((1-아세틸피페리딘-4-일)옥시)-1-(1-(3-클로로프로파노일)아제판-3-일)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)-2-(트리플루오로메틸)이소니코틴아미드 D8 및 (*R*)-*N*-(7-((1-아세틸피페리딘-4-일)옥시)-1-(1-아크릴로일아제판-3-일)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)-2-(트리플루오로메틸)이소니코틴아미드 D9의 합성이 반응도식 18에 나타나 있고, 실시예 22에 기재된 바와 같은 절차에 따라 합성하였다.

반응도식 18



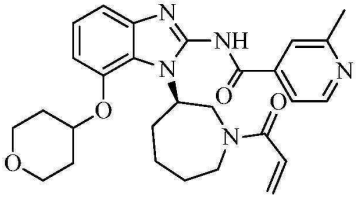
[0805]

[0806] (*R*)-*N*-(7-((1-아세틸피페리딘-4-일)옥시)-1-(1-(3-클로로프로파노일)아제판-3-일)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)-2-(트리플루오로메틸)이소니코틴아미드 D8. $C_{30}H_{37}ClN_6O_4$에 대한 MS 실측치: 635.1 ($M+H^+$); HPLC 체류 시간: 2.03분.

[0807] (*R*)-*N*-(7-((1-아세틸피페리딘-4-일)옥시)-1-(1-아크릴로일아제판-3-일)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)-2-(트리플루오로메틸)이소니코틴아미드 D9. $C_{30}H_{36}N_6O_4$에 대한 MS 실측치: 599.1 ($M+H^+$); HPLC 체류 시간: 2.09분.

[0808] 실시예 29

[0809] (*R*)-*N*-(1-(1-아크릴로일아제판-3-일)-7-((테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)옥시)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드 D10의 합성



D10

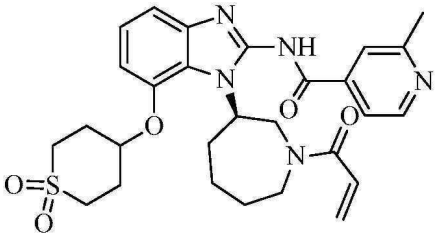
[0810]

[0811] (*R*)-*N*-(1-(1-아크릴로일아제판-3-일)-7-((테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)옥시)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)-2-메

틸이소니코틴아미드 D10을 실시예 2, 3 및 18에 기재된 바와 같은 절차에 따라 합성하였다. $C_{28}H_{33}N_5O_4$에 대한 MS 실측치: 504.10 ($M+H^+$); HPLC 체류 시간: 2.21분.

[0812] 실시예 30

[0813] (*R*)-*N*-(1-(1-아크릴로일아제판-3-일)-7-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일)옥시)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드 D11의 합성



D11

[0814]

[0815] (*R*)-*N*-(1-(1-아크릴로일아제판-3-일)-7-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일)옥시)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드 D11을 실시예 2, 3 및 18에 기재된 바와 같은 절차에 따라 합성하였다. $C_{28}H_{33}N_5O_5S$에 대한 MS 실측치: 552.5 ($M+H^+$); HPLC 체류 시간: 2.11분.

[0816] * * * * *

[0817] 위에 제시된 실시예는 당업계의 숙련가에게 청구된 실시양태의 제조방법 및 사용방법의 완전한 기재 및 기술을 제공하기 위한 것이고, 본원에 기재된 것의 범위를 제한하려는 것이 아니다. 당업계의 기술자에게 명백한 변형은 다음의 청구항의 범위 내에 있다. 본 명세서에 인용된 모든 문헌, 특허 및 특허원은 이러한 문헌, 특허 및 특허원이 구체적으로 및 개별적으로 참조로 원용된 것으로 지시된 바와 같이 본원에 참조로 원용된다.