(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0121758
(43) 공개일자 2023년08월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) *A61K 31/444* (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *C07D 239/84* (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 471/04 (2022.08)
A61K 31/444 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7020446
(22) 출원일자(국제) 2021년11월17일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년06월16일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/059678
(87) 국제공개번호 WO 2022/109001
국제공개일자 2022년05월27일
(30) 우선권주장
63/115,496 2020년11월18일 미국(US)
63/185,846 2021년05월07일 미국(US)

(71) 출원인
데시페라 파마슈티칼스, 엘엘씨.
미국 매사추세츠 (우편번호 02451) 왈담 스미스 스트리트 200
(72) 발명자
플린, 다니엘 엘.
미국 02451 매사추세츠 월섬 스미스 스트리트 200 내
키어니, 패트릭
미국 02451 매사추세츠 월섬 스미스 스트리트 200 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 김영

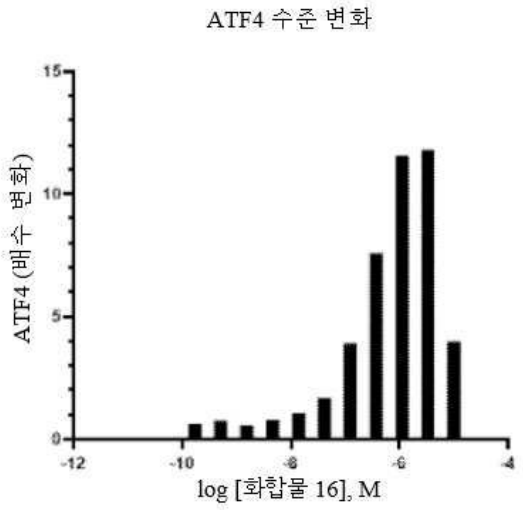
전체 청구항 수 : 총 225 항

(54) 발명의 명칭 **GCN2 및 PERK 키나제 억제제 및 그의 사용 방법**

(57) 요 약

GCN2 키나아제 또는 PERK 키나아제의 억제제인 화합물, 및 상기 화합물을 사용하여, GCN2 키나아제 또는 PERK 키나아제와 연관된 질환을 포함하는, 질환을 치료하는 방법이 본원에서 기재된다.

대 표 도 - 도1



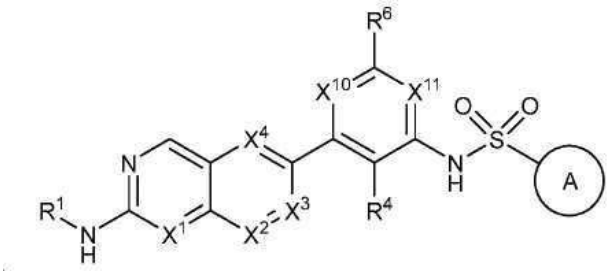
(52) CPC특허분류
A61K 31/517 (2013.01)
A61K 31/519 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
C07D 239/84 (2013.01)
C07D 401/12 (2013.01)
(72) 발명자
즈위커, 제프리
미국 02451 매사추세츠 월섬 스미스 스트리트 200 내
알-아니, 가다
미국 02451 매사추세츠 월섬 스미스 스트리트 200 내
자베드, 살림
미국 02451 매사추세츠 월섬 스미스 스트리트 200 내
안, 유 미
미국 02451 매사추세츠 월섬 스미스 스트리트 200 내
스톨츠, 크리스틴
미국 02451 매사추세츠 월섬 스미스 스트리트 200 내
르 보도넥, 베르트랑
미국 02451 매사추세츠 월섬 스미스 스트리트 200 내

명 세 서

청구범위

청구항 1

식 I으로 표현되는 화합물:



식 I

또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 호변이성질체로서, 여기서:

X^1은 CH 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^2 및 X^3는 각각 N, CH, C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고,

단, X^2는 CH 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 및 X^3은 CH, C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

단, X^2는 CH, C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2 로 이루어진 군으로부터 선택되고 및 X^3은 CH 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^4는 CR^3 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^{10}은 CR^5 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^{11}은 CR^7 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^1은 H, 알킬, (C=O)R^{13}, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고

여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고;

R^2는 H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^3은 H, 알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^4 및 R^5는 할로겐, H, 알콕시, 알킬아미노, 아미노, 알킬, 할로알킬 및 CN으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

R^6 및 R^7은 할로겐, H, 및 알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

R^{13}은 H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고

여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고;

A는 치환된 5-원 헤테로아릴, 치환된 6-원 헤테로아릴, 피리돈, 및 치환된 아릴 고리로 이루어진 군으로부터 선택되고;

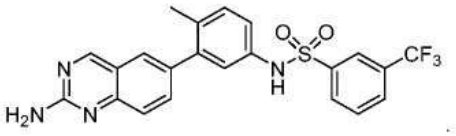
L^2는 직접 결합 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 알킬은 $(E^{21})_p$으로 임의로 치환되고;

E^2는 하이드록시, 알콕시, 알콕시알킬, 시아노, 할로겐, 설포닐, H, 알킬, 아민, 아미드, 아실, 할로알콕시, 할로알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고,

여기서 헤테로시클릴은 알킬, 알콕시, 아미드, 아민, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 및 시아노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고;

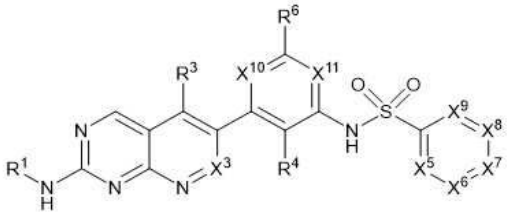
E^{21}는, 각각의 발생에서, H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 시아노, 시아노알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

각각의 p는 독립적으로 0, 1 또는 2이다; 단, 화합물은 다음이 아닌, 화합물:



청구항 2

식 I-A으로 표현되는 화합물:



식 I-A

또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 호변이성질체로서, 여기서:

X^3은 CH, C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^5는 CR^8 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^6은 CR^9 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^7은 CR^{10} 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^8은 CR^{11} 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^9는 CR^8 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고,

단, X^5, X^6, X^7, X^8, 및 X^9 중 3개 이하가 N이고;

X^{10}은 CR^5 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^{11}은 CR^7 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^1은 H, 알킬, $(C=O)R^{13}$, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고

여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고;

R^2는 H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^3은 H, 알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^4 및 R^5는 할로겐, H, 알콕시, 알킬아미노, 아미노, 알킬, 할로알킬 및 CN으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

R^6 및 R^7은 할로겐, H, 및 알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

R^8은 알콕시, 알킬아미노, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 할로겐, H, 알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 아미드, 알콕시카르보닐, 하이드록시알킬, 하이드록시, 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^9, R^{10} 및 R^{11}은 하이드록시알킬, 하이드록시시클로알킬, 알콕시알킬, 알콕시시클로알킬, 아미노, 아미노알킬, 아미노시클로알킬, 아미노카르보닐, 아실아미노, 할로겐, 시아노, 알콕시, 알킬아미노, H, 시아노알킬, 알킬, 시클로알킬, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 할로알킬, 헤테로시클릴, 알콕시카르보닐, 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

R^{13}은 H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고

여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고;

L^2는 직접 결합 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 $(E^{21})_p$으로 임의로 치환되고;

E^2는 하이드록시, 알콕시, 알콕시알킬, 시아노, 할로겐, 설포닐, H, 알킬, 아민, 아미드, 아실, 할로알콕시, 할로알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고,

여기서 헤테로시클릴은 알킬, 알콕시, 아미드, 아민, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드

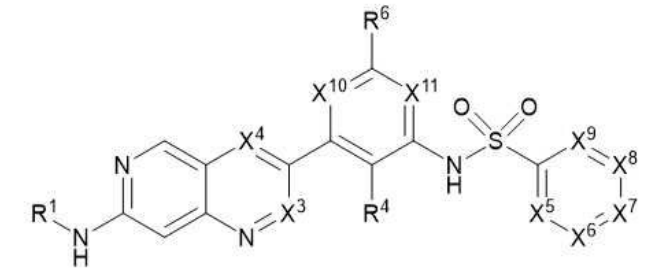
록시알킬, 옥소, 시아노, 및 시아노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고;

E^{21}는, 각각의 발생에서, H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 시아노, 시아노알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

각각의 p는 독립적으로 0, 1 또는 2인, 화합물.

청구항 3

식 I-B으로 표현되는 화합물:



식 I-B

또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 호변이성질체로서, 여기서:

X^3은 CH, C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^4는 CR^3 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^5는 CR^8 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^6은 CR^9 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^7은 CR^{10} 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^8은 CR^{11} 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^9는 CR^8 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고,

단, X^5, X^6, X^7, X^8, 및 X^9 중 3개 이하가 N이고;

X^{10}은 CR^5 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^{11}은 CR^7 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^1은 H, 알킬, (C=O)R^{13}, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고

여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고;

R^2는 H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^3은 H, 알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^4 및 R^5는 할로겐, H, 알콕시, 알킬아미노, 아미노, 알킬, 할로알킬 및 CN으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

R^6 및 R^7은 할로겐, H, 및 알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

R^8은 알콕시, 알킬아미노, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 할로겐, H, 알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 아미드, 알콕시카르보닐, 하이드록시알킬, 하이드록시, 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^9, R^{10} 및 R^{11}은 하이드록시알킬, 하이드록시시클로알킬, 알콕시알킬, 알콕시시클로알킬, 아미노, 아미노알킬, 아미노시클로알킬, 아미노카르보닐, 아실아미노, 할로겐, 시아노, 알콕시, 알킬아미노, H, 시아노알킬, 알킬, 시클로알킬, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 할로알킬, 헤테로시클릴, 알콕시카르보닐, 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

R^{13}은 H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고

여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고;

L^2는 직접 결합 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 $(E^{21})_p$으로 임의로 치환되고;

E^2는 하이드록시, 알콕시, 알콕시알킬, 시아노, 할로겐, 설포닐, H, 알킬, 아민, 아미드, 아실, 할로알콕시, 할로알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고,

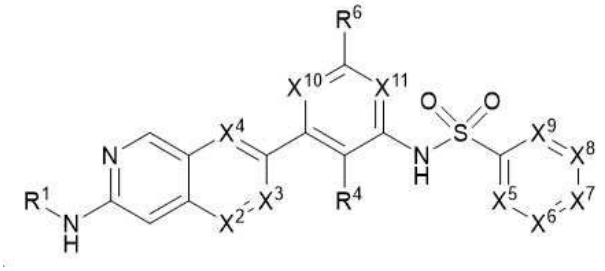
여기서 헤테로시클릴은 알킬, 알콕시, 아미드, 아민, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 및 시아노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고;

E^{21}는, 각각의 발생에서, H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 시아노, 시아노알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

각각의 p는 독립적으로 0, 1 또는 2인, 화합물.

청구항 4

식 I-C으로 표현되는 화합물:



식 I-C

또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 호변이성질체로서, 여기서:

X^2 및 X^3는 각각 N, CH, C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고,

단, X^2는 CH 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 및 X^3은 CH, C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

단, X^2는 CH, C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 선택되고 및 X^3은 CH 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^4는 CR^3 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^5는 CR^8 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^6은 CR^9 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^7은 CR^{10} 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^8은 CR^{11} 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^9는 CR^8 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고,

단, X^5, X^6, X^7, X^8, 및 X^9 중 3개 이하가 N이고;

X^{10}은 CR^5 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^{11}은 CR^7 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^1은 H, 알킬, (C=O)R^{13}, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고

여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고;

R^2는 H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^3은 H, 알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^4 및 R^5는 할로겐, H, 알콕시, 알킬아미노, 아미노, 알킬, 할로알킬 및 CN으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

R^6 및 R^7은 할로겐, H, 및 알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

R^8은 알콕시, 알킬아미노, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 할로겐, H, 알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 아미드, 알콕시카르보닐, 하이드록시알킬, 하이드록시, 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^9, R^{10} 및 R^{11}은 하이드록시알킬, 하이드록시시클로알킬, 알콕시알킬, 알콕시시클로알킬, 아미노, 아미노알킬, 아미노시클로알킬, 아미노카르보닐, 아실아미노, 할로겐, 시아노, 알콕시, 알킬아미노, H, 시아노알킬, 알킬, 시클로알킬, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 할로알킬, 헤테로시클릴, 알콕시카르보닐, 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

R^{13}은 H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고

여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고;

L^2는 직접 결합 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 $(E^{21})_p$으로 임의로 치환되고;

E^2는 하이드록시, 알콕시, 알콕시알킬, 시아노, 할로겐, 설포닐, H, 알킬, 아민, 아미드, 아실, 할로알콕시, 할로알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고,

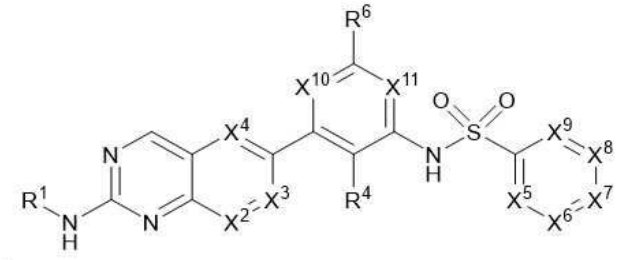
여기서 헤테로시클릴은 알킬, 알콕시, 아미드, 아민, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 및 시아노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고;

E^{21}는, 각각의 발생에서, H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 시아노, 시아노알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

각각의 p는 독립적으로 0, 1 또는 2인, 화합물.

청구항 5

식 I-D으로 표현되는 화합물:



식 I-D

또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 호변이성질체로서, 여기서:

X^2 및 X^3는 각각 N, CH, C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고,

단, X^2는 CH 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 및 X^3은 CH, C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

단, X^2는 CH, C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 선택되고 및 X^3은 CH 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^4는 CR^3 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^5는 CR^8 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^6은 CR^9 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^7은 CR^{10} 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^8은 CR^{11} 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^9는 CR^8 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고,

단, X^5, X^6, X^7, X^8, 및 X^9 중 3개 이하가 N이고;

X^{10}은 CR^5 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^{11}은 CR^7 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^1은 H, 알킬, $(C=O)R^{13}$, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고

여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고;

R^2는 H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^3은 H, 알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^4 및 R^5는 할로겐, H, 알콕시, 알킬아미노, 아미노, 알킬, 할로알킬 및 CN으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

R^6 및 R^7은 할로겐, H, 및 알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

R^8은 알콕시, 알킬아미노, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 할로겐, H, 알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 아미드, 알콕시카르보닐, 하이드록시알킬, 하이드록시, 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^9, R^{10} 및 R^{11}은 하이드록시알킬, 하이드록시시클로알킬, 알콕시알킬, 알콕시시클로알킬, 아미노, 아미노알킬, 아미노시클로알킬, 아미노카르보닐, 아실아미노, 할로겐, 시아노, 알콕시, 알킬아미노, H, 시아노알킬, 알킬, 시클로알킬, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 할로알킬, 헤테로시클릴, 알콕시카르보닐, 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

R^{13}은 H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고

여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고;

L^2는 직접 결합 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 $(E^{21})_p$으로 임의로 치환되고;

E^2는 하이드록시, 알콕시, 알콕시알킬, 시아노, 할로겐, 설포닐, H, 알킬, 아민, 아미드, 아실, 할로알콕시, 할

로알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고,

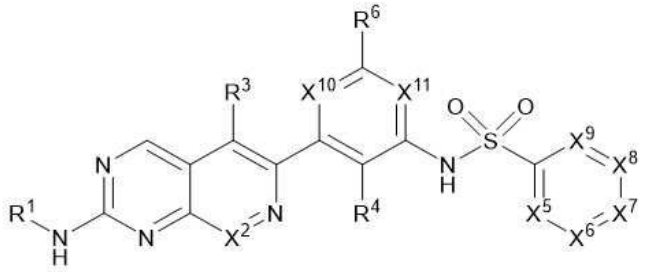
여기서 헤테로시클릴은 알킬, 알콕시, 아미드, 아민, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 및 시아노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고;

E^{21}는, 각각의 발생에서, H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 시아노, 시아노알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

각각의 p는 독립적으로 0, 1 또는 2인, 화합물.

청구항 6

식 I-E으로 표현되는 화합물:



식 I-E

또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 호변이성질체로서, 여기서:

X^2는 CH, C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^5는 CR^8 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^6은 CR^9 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^7은 CR^{10} 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^8은 CR^{11} 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^9는 CR^8 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고,

단, X^5, X^6, X^7, X^8, 및 X^9 중 3개 이하가 N이고;

X^{10}은 CR^5 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^{11}은 CR^7 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^1은 H, 알킬, (C=O)R^{13}, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고

여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고;

R^2는 H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^3은 H, 알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^4 및 R^5는 할로겐, H, 알콕시, 알킬아미노, 아미노, 알킬, 할로알킬 및 CN으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

R^6 및 R^7은 할로겐, H, 및 알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

R^8은 알콕시, 알킬아미노, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 할로겐, H, 알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 아미드, 알콕시카르보닐, 하이드록시알킬, 하이드록시, 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^9, R^{10} 및 R^{11}은 하이드록시알킬, 하이드록시시클로알킬, 알콕시알킬, 알콕시시클로알킬, 아미노, 아미노알킬, 아미노시클로알킬, 아미노카르보닐, 아실아미노, 할로겐, 시아노, 알콕시, 알킬아미노, H, 시아노알킬, 알킬, 시클로알킬, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 할로알킬, 헤테로시클릴, 알콕시카르보닐, 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

R^{13}은 H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고

여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고;

L^2는 직접 결합 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 $(E^{21})_p$으로 임의로 치환되고;

E^2는 하이드록시, 알콕시, 알콕시알킬, 시아노, 할로겐, 설포닐, H, 알킬, 아민, 아미드, 아실, 할로알콕시, 할로알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고,

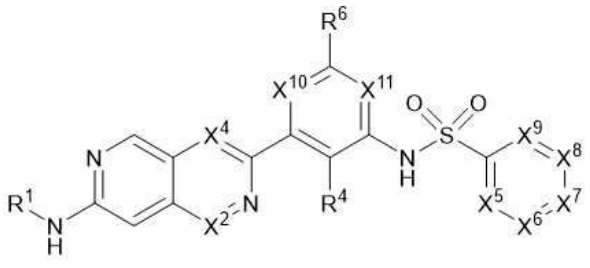
여기서 헤테로시클릴은 알킬, 알콕시, 아미드, 아민, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 및 시아노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고;

E^{21}는, 각각의 발생에서, H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 시아노, 시아노알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

각각의 p는 독립적으로 0, 1 또는 2인, 화합물.

청구항 7

식 I-F으로 표현되는 화합물:



식 I-F

또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 호변이성질체로서, 여기서:

X^2는 CH, C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^4는 CR^3 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^5는 CR^8 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^6은 CR^9 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^7은 CR^{10} 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^8은 CR^{11} 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^9는 CR^8 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고,

단, X^5, X^6, X^7, X^8, 및 X^9 중 3개 이하가 N이고;

X^{10}은 CR^5 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^{11}은 CR^7 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^1은 H, 알킬, (C=O)R^{13}, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고

여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고;

R^2는 H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^3은 H, 알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^4 및 R^5는 할로겐, H, 알콕시, 알킬아미노, 아미노, 알킬, 할로알킬 및 CN으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

R^6 및 R^7은 할로겐, H, 및 알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

R^8은 알콕시, 알킬아미노, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 할로겐, H, 알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 아미드, 알콕시카르보닐, 하이드록시알킬, 하이드록시, 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^9, R^{10} 및 R^{11}은 하이드록시알킬, 하이드록시시클로알킬, 알콕시알킬, 알콕시시클로알킬, 아미노, 아미노알킬, 아미노시클로알킬, 아미노카르보닐, 아실아미노, 할로겐, 시아노, 알콕시, 알킬아미노, H, 시아노알킬, 알킬, 시클로알킬, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 할로알킬, 헤테로시클릴, 알콕시카르보닐, 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

R^{13}은 H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고

여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고;

L^2는 직접 결합 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 $(E^{21})_p$으로 임의로 치환되고;

E^2는 하이드록시, 알콕시, 알콕시알킬, 시아노, 할로겐, 설포닐, H, 알킬, 아민, 아미드, 아실, 할로알콕시, 할로알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고,

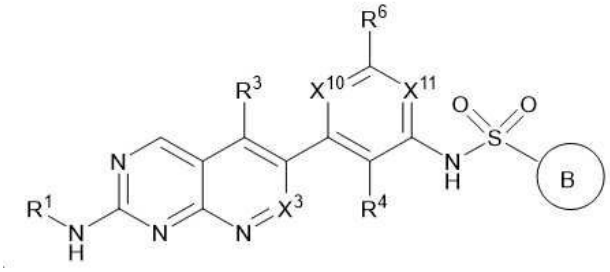
여기서 헤테로시클릴은 알킬, 알콕시, 아미드, 아민, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 및 시아노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고;

E^{21}는, 각각의 발생에서, H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 시아노, 시아노알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

각각의 p는 독립적으로 0, 1 또는 2인, 화합물.

청구항 8

식 I-G으로 표현되는 화합물:



식 I-G

또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 호변이성질체로서, 여기서:

X^3은 CH, C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^{10}은 CR^5 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^{11}은 CR^7 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^1은 H, 알킬, (C=O)R^{13}, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고

여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고;

R^2는 H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^3은 H, 알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^4 및 R^5는 할로겐, H, 알콕시, 알킬아미노, 아미노, 알킬, 할로알킬 및 CN으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

R^6 및 R^7은 할로겐, H, 및 알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

R^{12}는 하이드록시알킬, 하이드록시시클로알킬, 알콕시알킬, 알콕시시클로알킬, 아미노, 아미노알킬, 아미노시클로알킬, 아미노카르보닐, 아실아미노, 할로겐, 시아노, 할로알킬, 알콕시, 알킬아미노, H, 시아노알킬, 알킬, 시클로알킬, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 헤테로시클릴, 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 개별적으로 그리고 독립적으로 선택되고;

R^{13}은 H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고

여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고;

B는 5-원 헤테로아릴, 6-원 헤테로아릴 및 피리돈으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 5-원 또는 6-원 헤테로아릴 고리, 또는 피리돈은 각각의 치환 가능 위치에서 R^{12}로 임의로 치환되고;

L^2는 직접 결합 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 $(E^{21})_p$으로 임의로 치환되고;

E^2는 하이드록시, 알콕시, 알콕시알킬, 시아노, 할로겐, 설포닐, H, 알킬, 아민, 아미드, 아실, 할로알콕시, 할로알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고,

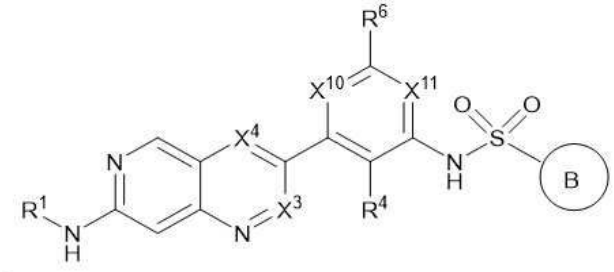
여기서 헤테로시클릴은 알킬, 알콕시, 아미드, 아민, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 및 시아노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고;

E^{21}는, 각각의 발생에서, H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 시아노, 시아노알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 p는 독립적으로 0, 1 또는 2인, 화합물.

청구항 9

식 I-H으로 표현되는 화합물:



식 I-H

또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 호변이성질체로서, 여기서:

X^3은 CH, C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^4는 CR^3 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^{10}은 CR^5 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^{11}은 CR^7 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^1은 H, 알킬, (C=O)R^{13}, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고

여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고;

R^2는 H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^3은 H, 알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^4 및 R^5는 할로겐, H, 알콕시, 알킬아미노, 아미노, 알킬, 할로알킬 및 CN으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

R^6 및 R^7은 할로겐, H, 및 알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

R^{12}는 하이드록시알킬, 하이드록시시클로알킬, 알콕시알킬, 알콕시시클로알킬, 아미노, 아미노알킬, 아미노시클로알킬, 아미노카르보닐, 아실아미노, 할로겐, 시아노, 할로알킬, 알콕시, 알킬아미노, H, 시아노알킬, 알킬, 시클로알킬, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 헤테로시클릴, 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 개별적으로 그리고 독립적으로 선택되고;

R^{13}은 H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고

여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고;

B는 5-원 헤테로아릴, 6-원 헤테로아릴 및 피리돈으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 5-원 또는 6-원 헤테로아릴 고리, 또는 피리돈은 각각의 치환 가능 위치에서 R^{12}로 임의로 치환되고;

L^2는 직접 결합 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 $(E^{21})_p$으로 임의로 치환되고;

E^2는 하이드록시, 알콕시, 알콕시알킬, 시아노, 할로겐, 설포닐, H, 알킬, 아민, 아미드, 아실, 할로알콕시, 할로알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고,

여기서 헤테로시클릴은 알킬, 알콕시, 아미드, 아민, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 및 시아노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발

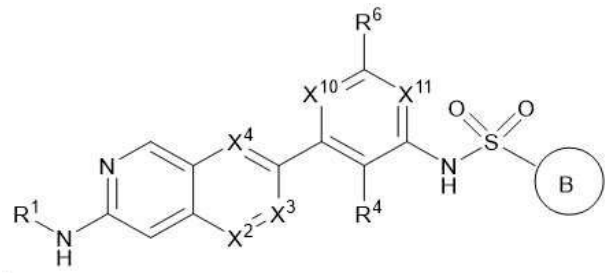
생으로 임의로 치환되고;

E^{21}는, 각각의 발생에서, H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 시아노, 시아노알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

각각의 p는 독립적으로 0, 1 또는 2인, 화합물.

청구항 10

식 I-J으로 표현되는 화합물:



식 I-J

또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 호변이성질체로서, 여기서:

X^2 및 X^3는 각각 N, CH, C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고,

단, X^2는 CH 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 및 X^3은 CH, C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

단, X^2는 CH, C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 선택되고 및 X^3은 CH 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^4는 CR^3 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^{10}은 CR^5 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^{11}은 CR^7 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^1은 H, 알킬, (C=O)R^{13}, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고

여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고;

R^2는 H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^3은 H, 알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^4 및 R^5는 할로겐, H, 알콕시, 알킬아미노, 아미노, 알킬, 할로알킬 및 CN으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

R^6 및 R^7은 할로겐, H, 및 알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

R^{12}는 하이드록시알킬, 하이드록시시클로알킬, 알콕시알킬, 알콕시시클로알킬, 아미노, 아미노알킬, 아미노시클로알킬, 아미노카르보닐, 아실아미노, 할로겐, 시아노, 할로알킬, 알콕시, 알킬아미노, H, 시아노알킬, 알킬, 시클로알킬, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 헤테로시클릴, 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 개별적으로 그리고 독립적으로 선택되고;

R^{13}은 H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고

여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고;

B는 5-원 헤테로아릴, 6-원 헤테로아릴 및 피리돈으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 5-원 또는 6-원 헤테로아릴 고리, 또는 피리돈은 각각의 치환 가능 위치에서 R^{12}로 임의로 치환되고;

L^2는 직접 결합 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 $(E^{21})_p$으로 임의로 치환되고;

E^2는 하이드록시, 알콕시, 알콕시알킬, 시아노, 할로겐, 설포닐, H, 알킬, 아민, 아미드, 아실, 할로알콕시, 할로알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고,

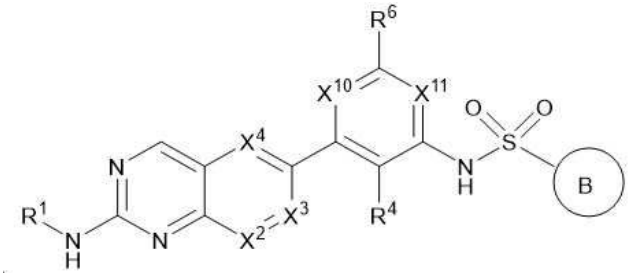
여기서 헤테로시클릴은 알킬, 알콕시, 아미드, 아민, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 및 시아노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고;

E^{21}는, 각각의 발생에서, H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 시아노, 시아노알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

각각의 p는 독립적으로 0, 1 또는 2인, 화합물.

청구항 11

식 I-K으로 표현되는 화합물:



식 I-K

또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 호변이성질체로서, 여기서:

X^2 및 X^3는 각각 N, CH, C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고,

단, X^2는 CH 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 및 X^3은 CH, C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

단, X^2는 CH, C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 선택되고 및 X^3은 CH 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^4는 CR^3 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^{10}은 CR^5 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^{11}은 CR^7 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^1은 H, 알킬, (C=O)R^{13}, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고

여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고;

R^2는 H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^3은 H, 알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^4 및 R^5는 할로겐, H, 알콕시, 알킬아미노, 아미노, 알킬, 할로알킬 및 CN으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

R^6 및 R^7은 할로겐, H, 및 알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

R^{12}는 하이드록시알킬, 하이드록시시클로알킬, 알콕시알킬, 알콕시시클로알킬, 아미노, 아미노알킬, 아미노시클로알킬, 아미노카르보닐, 아실아미노, 할로겐, 시아노, 할로알킬, 알콕시, 알킬아미노, H, 시아노알킬, 알킬, 시클로알킬, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 헤테로시클릴, 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 개별적으로 그리고 독립적으로 선택되고;

R^{13}은 H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고

여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고;

B는 5-원 헤테로아릴, 6-원 헤테로아릴 및 피리돈으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 5-원 또는 6-원 헤테로아릴 고리, 또는 피리돈은 각각의 치환 가능 위치에서 R^{12}로 임의로 치환되고;

L^2는 직접 결합 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 $(E^{21})_p$으로 임의로 치환되고;

E^2는 하이드록시, 알콕시, 알콕시알킬, 시아노, 할로겐, 설포닐, H, 알킬, 아민, 아미드, 아실, 할로알콕시, 할로알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고,

여기서 헤테로시클릴은 알킬, 알콕시, 아미드, 아민, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드

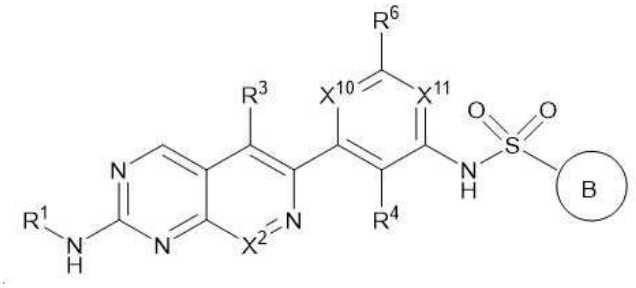
록시알킬, 옥소, 시아노, 및 시아노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고;

E^{21}는, 각각의 발생에서, H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 시아노, 시아노알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

각각의 p는 독립적으로 0, 1 또는 2인, 화합물.

청구항 12

식 I-L으로 표현되는 화합물:



식 I-L

또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 호변이성질체로서, 여기서:

X^2는 CH, C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^{10}은 CR^5 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^{11}은 CR^7 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^1은 H, 알킬, (C=O)R^{13}, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고

여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고;

R^2는 H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^3은 H, 알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^4 및 R^5는 할로겐, H, 알콕시, 알킬아미노, 아미노, 알킬, 할로알킬 및 CN으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

R^6 및 R^7은 할로겐, H, 및 알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

R^{12}는 하이드록시알킬, 하이드록시시클로알킬, 알콕시알킬, 알콕시시클로알킬, 아미노, 아미노알킬, 아미노시클로알킬, 아미노카르보닐, 아실아미노, 할로겐, 시아노, 할로알킬, 알콕시, 알킬아미노, H, 시아노알킬, 알킬, 시클로알킬, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 헤테로시클릴, 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 개별적으로 그리고 독립적으로 선택되고;

R^{13}은 H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬,

아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고

여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고;

B는 5-원 헤테로아릴, 6-원 헤테로아릴 및 피리돈으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 5-원 또는 6-원 헤테로아릴 고리, 또는 피리돈은 각각의 치환 가능 위치에서 R^{12}로 임의로 치환되고;

L^2는 직접 결합 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 $(E^{21})_p$으로 임의로 치환되고;

E^2는 하이드록시, 알콕시, 알콕시알킬, 시아노, 할로겐, 설포닐, H, 알킬, 아민, 아미드, 아실, 할로알콕시, 할로알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고,

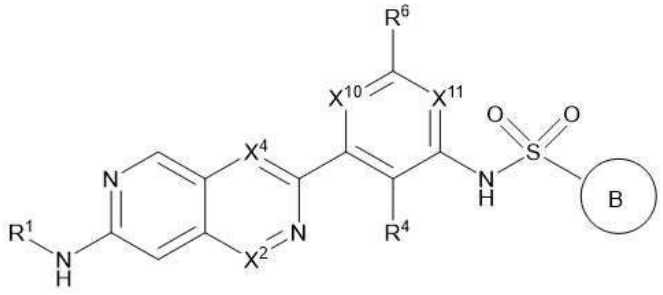
여기서 헤테로시클릴은 알킬, 알콕시, 아미드, 아민, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 및 시아노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고;

E^{21}는, 각각의 발생에서, H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 시아노, 시아노알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

각각의 p는 독립적으로 0, 1 또는 2인, 화합물.

청구항 13

식 I-M으로 표현되는 화합물:



식 I-M

또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 호변이성질체로서, 여기서:

X^2는 CH, C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^4는 CR^3 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^{10}은 CR^5 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^{11}은 CR^7 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^1은 H, 알킬, (C=O)R^{13}, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시

알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고

여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고;

R^2는 H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^3은 H, 알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^4 및 R^5는 할로겐, H, 알콕시, 알킬아미노, 아미노, 알킬, 할로알킬 및 CN으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

R^6 및 R^7은 할로겐, H, 및 알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

R^{12}는 하이드록시알킬, 하이드록시시클로알킬, 알콕시알킬, 알콕시시클로알킬, 아미노, 아미노알킬, 아미노시클로알킬, 아미노카르보닐, 아실아미노, 할로겐, 시아노, 할로알킬, 알콕시, 알킬아미노, H, 시아노알킬, 알킬, 시클로알킬, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 헤테로시클릴, 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 개별적으로 그리고 독립적으로 선택되고;

R^{13}은 H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고

여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고;

B는 5-원 헤테로아릴, 6-원 헤테로아릴 및 피리돈으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 5-원 또는 6-원 헤테로아릴 고리, 또는 피리돈은 각각의 치환 가능 위치에서 R^{12}로 임의로 치환되고;

L^2는 직접 결합 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 $(E^{21})_p$으로 임의로 치환되고;

E^2는 하이드록시, 알콕시, 알콕시알킬, 시아노, 할로겐, 설포닐, H, 알킬, 아민, 아미드, 아실, 할로알콕시, 할로알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고,

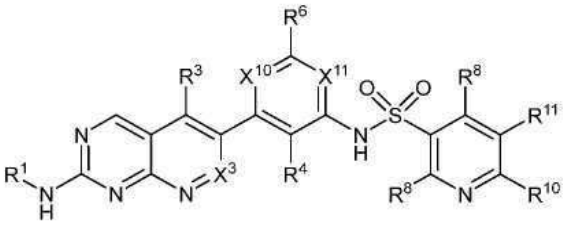
여기서 헤테로시클릴은 알킬, 알콕시, 아미드, 아민, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 및 시아노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고;

E^{21}는, 각각의 발생에서, H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 시아노, 시아노알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

각각의 p는 독립적으로 0, 1 또는 2인, 화합물.

청구항 14

식 I-N으로 표현되는 화합물:



식 I-N

또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 호변이성질체로서, 여기서:

X^3은 CH, C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^{11}은 CR^7 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^1은 H, 알킬, (C=O)R^{13}, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고

여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고;

R^2는 H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^3은 H, 알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^4 및 R^5는 할로겐, H, 알콕시, 알킬아미노, 아미노, 알킬, 할로알킬 및 CN으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

R^6은 할로겐, H, 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^7 은 H 및 F로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^8은 알콕시, 알킬아미노, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 할로겐, H, 알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 아미드, 알콕시카르보닐, 하이드록시알킬, 하이드록시, 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{10} 및 R^{11}은 하이드록시알킬, 하이드록시시클로알킬, 알콕시알킬, 알콕시시클로알킬, 아미노, 아미노알킬, 아미노시클로알킬, 아미노카르보닐, 아실아미노, 할로겐, 시아노, 알콕시, 알킬아미노, H, 시아노알킬, 알킬, 시클로알킬, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 할로알킬, 헤테로시클릴, 알콕시카르보닐, 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고; R^{13}은 H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고

여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터

독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고;

L^2는 직접 결합 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 $(E^{21})_p$으로 임의로 치환되고;

E^2는 하이드록시, 알콕시, 알콕시알킬, 시아노, 할로겐, 설포닐, H, 알킬, 아민, 아미드, 아실, 할로알콕시, 할로알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고,

여기서 헤테로시클릴은 알킬, 알콕시, 아미드, 아민, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 및 시아노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고;

E^{21}는, 각각의 발생에서, H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 시아노, 시아노알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

각각의 p는 독립적으로 0, 1 또는 2인, 화합물.

청구항 15

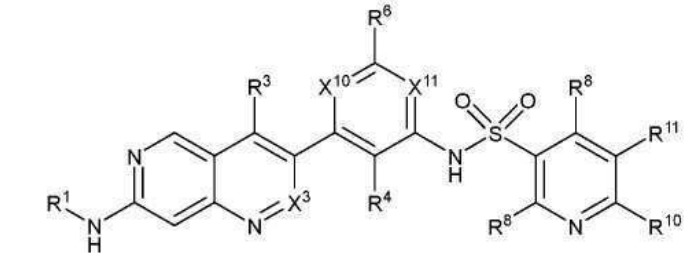
제14항에 있어서, X^{11}는 CR^7인, 화합물.

청구항 16

제14항에 있어서, X^{11}는 N인, 화합물.

청구항 17

식 I-O으로 표현되는 화합물:



식 I-O

또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 호변이성질체로서, 여기서:

X^3은 CH, C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^{11}은 CR^7 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^1은 H, 알킬, (C=O)R^{13}, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고

여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고;

R^2는 H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^3은 H, 알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^4 및 R^5는 할로겐, H, 알콕시, 알킬아미노, 아미노, 알킬, 할로알킬 및 CN으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

R^6은 할로겐, H, 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^7 은 H 및 F로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^8은 알콕시, 알킬아미노, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 할로겐, H, 알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 아미드, 알콕시카르보닐, 하이드록시알킬, 하이드록시, 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{10} 및 R^{11}은 하이드록시알킬, 하이드록시시클로알킬, 알콕시알킬, 알콕시시클로알킬, 아미노, 아미노알킬, 아미노시클로알킬, 아미노카르보닐, 아실아미노, 할로겐, 시아노, 알콕시, 알킬아미노, H, 시아노알킬, 알킬, 시클로알킬, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 할로알킬, 헤테로시클릴, 알콕시카르보닐, 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고; R^{13}은 H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고

여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고;

L^2는 직접 결합 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 $(E^{21})_p$으로 임의로 치환되고;

E^2는 하이드록시, 알콕시, 알콕시알킬, 시아노, 할로겐, 설포닐, H, 알킬, 아민, 아미드, 아실, 할로알콕시, 할로알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고,

여기서 헤테로시클릴은 알킬, 알콕시, 아미드, 아민, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 및 시아노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고;

E^{21}는, 각각의 발생에서, H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 시아노, 시아노알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

각각의 p는 독립적으로 0, 1 또는 2인, 화합물.

청구항 18

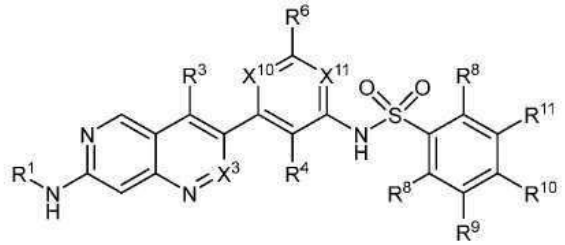
제17항에 있어서, X^{11}는 CR^7인, 화합물.

청구항 19

제17항에 있어서, X^{11}는 N인, 화합물.

청구항 20

식 I-P으로 표현되는 화합물:



식 I-P

또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 호변이성질체로서, 여기서:

X^3은 CH, C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^{11}은 CR^7 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^1은 H, 알킬, (C=O)R^{13}, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고

여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고;

R^2는 H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^3은 H, 알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^4 및 R^5는 할로겐, H, 알콕시, 알킬아미노, 아미노, 알킬, 할로알킬 및 CN으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

R^6은 할로겐, H, 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^7 은 H 및 F로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^8은 알콕시, 알킬아미노, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 할로겐, H, 알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 아미드, 알콕시카르보닐, 하이드록시알킬, 하이드록시, 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^9, R^{10} 및 R^{11}은 하이드록시알킬, 하이드록시시클로알킬, 알콕시알킬, 알콕시시클로알킬, 아미노, 아미노알킬, 아미노시클로알킬, 아미노카르보닐, 아실아미노, 할로겐, 시아노, 알콕시, 알킬아미노, H, 시아노알킬, 알킬, 시클로알킬, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 할로알킬, 헤테로시클릴, 알콕시카르보닐, 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

R^{13}은 H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고

여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고;

L^2는 직접 결합 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 $(E^{21})_p$으로 임의로 치환되고;

E^2는 하이드록시, 알콕시, 알콕시알킬, 시아노, 할로겐, 설포닐, H, 알킬, 아민, 아미드, 아실, 할로알콕시, 할로알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고,

여기서 헤테로시클릴은 알킬, 알콕시, 아미드, 아민, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 및 시아노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고;

E^{21}는, 각각의 발생에서, H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 시아노, 시아노알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

각각의 p는 독립적으로 0, 1 또는 2인, 화합물.

청구항 21

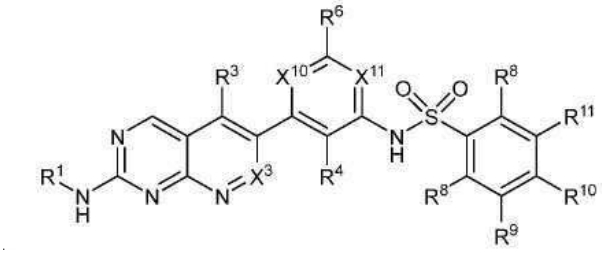
제20항에 있어서, X^{11}는 CR^7인, 화합물.

청구항 22

제20항에 있어서, X^{11}는 N인, 화합물.

청구항 23

식 I-Q으로 표현되는 화합물:



식 I-Q

또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 호변이성질체로서, 여기서:

X^3은 CH, C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^{11}은 CR^7 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^1은 H, 알킬, (C=O)R^{13}, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고

여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고;

R^2는 H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^3은 H, 알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^4 및 R^5는 할로겐, H, 알콕시, 알킬아미노, 아미노, 알킬, 할로알킬 및 CN으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

R^6은 할로겐, H, 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^7 은 H 및 F로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^8은 알콕시, 알킬아미노, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 할로겐, H, 알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 아미드, 알콕시카르보닐, 하이드록시알킬, 하이드록시, 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^9, R^{10} 및 R^{11}은 하이드록시알킬, 하이드록시시클로알킬, 알콕시알킬, 알콕시시클로알킬, 아미노, 아미노알킬, 아미노시클로알킬, 아미노카르보닐, 아실아미노, 할로겐, 시아노, 알콕시, 알킬아미노, H, 시아노알킬, 알킬, 시클로알킬, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 할로알킬, 헤테로시클릴, 알콕시카르보닐, 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

R^{13}은 H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고

여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고;

L^2는 직접 결합 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 $(E^{21})_p$으로 임의로 치환되고;

E^2는 하이드록시, 알콕시, 알콕시알킬, 시아노, 할로겐, 설포닐, H, 알킬, 아민, 아미드, 아실, 할로알콕시, 할로알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고,

여기서 헤테로시클릴은 알킬, 알콕시, 아미드, 아민, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 및 시아노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고;

E^{21}는, 각각의 발생에서, H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 시아노, 시아노알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

각각의 p는 독립적으로 0, 1 또는 2인, 화합물.

청구항 24

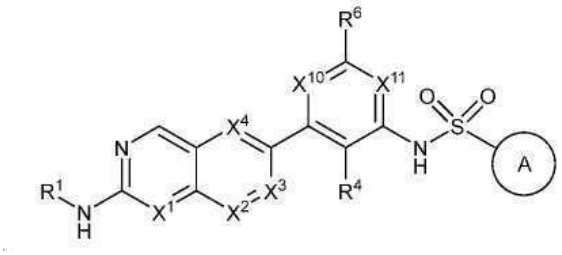
제23항에 있어서, X^{11}는 CR^7인, 화합물.

청구항 25

제23항에 있어서, X^{11}는 N인, 화합물.

청구항 26

식 I으로 표현되는 화합물:



식 I

또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 호변이성질체로서, 여기서:

X^1은 CH 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^2 및 X^3는 각각 N, CH, C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고,

단, X^2는 CH 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 및 X^3은 CH, C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

단, X^2는 CH, C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 선택되고 및 X^3은 CH 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^4는 CR^3 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^{10}은 CR^5 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^{11}은 CR^7 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^1은 H, 알킬, (C=O)R^{13}, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고

여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고;

R^2는 H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^3은 H, 알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^4 및 R^5는 할로겐, H, 알콕시, 알킬아미노, 아미노, 알킬, 할로알킬 및 CN으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

R^6 및 R^7은 할로겐, H, 및 알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

R^{13}은 H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시

알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고

여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고;

A는 치환된 5-원 헤테로아릴, 치환된 6-원 헤테로아릴, 피리돈, 및 치환된 아릴 고리로 이루어진 군으로부터 선택되고;

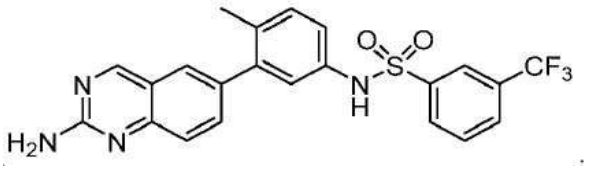
L^2는 직접 결합 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 $(E^{21})_p$으로 임의로 치환되고;

E^2는 하이드록시, 알콕시, 알콕시알킬, 시아노, 할로겐, 설포닐, H, 알킬, 아민, 아미드, 아실, 할로알콕시, 할로알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고,

여기서 헤테로시클릴은 알킬, 알콕시, 아미드, 아민, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 및 시아노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고;

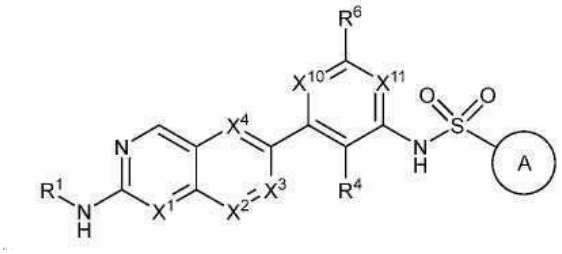
E^{21}는, 각각의 발생에서, H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 시아노, 시아노알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

각각의 p는 독립적으로 0, 1 또는 2인, 화합물; 단, 화합물은 다음이 아닌, 화합물:



청구항 27

식 I으로 표현되는 화합물:



식 I

또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 호변이성질체로서, 여기서:

X^1은 CH 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^2는 N, CH, C-O-L^2-E^2, 및 C-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^3 is C-N(R^2)-L^2-E^2;

X^4는 CR^3 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^{10}은 CR^5 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^{11}은 CR^7 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^1은 H, 알킬, $(C=O)R^{13}$, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고

여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고;

R^2는 H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^3은 H, 알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^4 및 R^5는 할로겐, H, 알콕시, 알킬아미노, 아미노, 알킬, 할로알킬 및 CN으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

R^6 및 R^7은 할로겐, H, 및 알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

R^{13}은 H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고

여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고;

A는 치환된 5-원 헤테로아릴, 치환된 6-원 헤테로아릴, 피리돈, 및 치환된 아릴 고리로 이루어진 군으로부터 선택되고;

L^2는 직접 결합 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 $(E^{21})_p$으로 임의로 치환되고;

E^2는 하이드록시, 알콕시, 알콕시알킬, 시아노, 할로겐, 설포닐, H, 알킬, 아민, 아미드, 아실, 할로알콕시, 할로알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고,

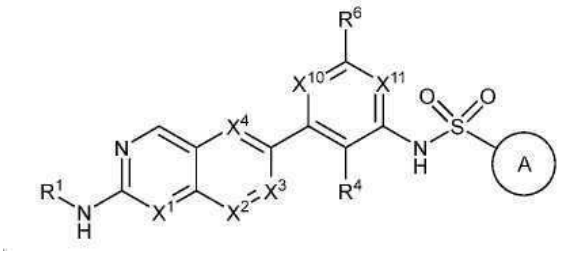
여기서 헤테로시클릴은 알킬, 알콕시, 아미드, 아민, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 및 시아노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고;

E^{21}는, 각각의 발생에서, H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 시아노, 시아노알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

각각의 p는 독립적으로 0, 1 또는 2인, 화합물.

청구항 28

식 I으로 표현되는 화합물:



식 I

또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 호변이성질체로서, 여기서:

X^1 is CH;

X^2 및 X^3는 각각 N, CH, C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고,

단, X^2는 CH 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 및 X^3은 CH, C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

단, X^2는 CH, C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 선택되고 및 X^3은 CH 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^4는 CR^3 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^{10}은 CR^5 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^{11}은 CR^7 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^1은 H, 알킬, (C=O)R^{13}, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고

여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고;

R^2는 H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^3은 H, 알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^4 및 R^5는 할로겐, H, 알콕시, 알킬아미노, 아미노, 알킬, 할로알킬 및 CN으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

R^6 및 R^7은 할로겐, H, 및 알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

R^{13}은 H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시

알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고

여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고;

A는 치환된 5-원 헤테로아릴, 치환된 6-원 헤테로아릴, 피리돈, 및 치환된 아릴 고리로 이루어진 군으로부터 선택되고;

L^2는 직접 결합 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 $(E^{21})_p$으로 임의로 치환되고;

E^2는 하이드록시, 알콕시, 알콕시알킬, 시아노, 할로겐, 설포닐, H, 알킬, 아민, 아미드, 아실, 할로알콕시, 할로알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고,

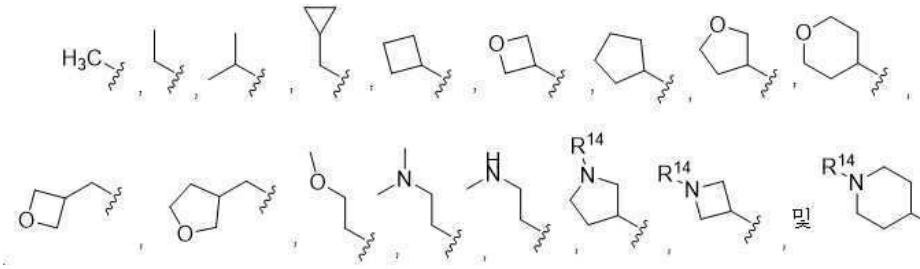
여기서 헤테로시클릴은 알킬, 알콕시, 아미드, 아민, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 및 시아노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고;

E^{21}는, 각각의 발생에서, H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 시아노, 시아노알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

각각의 p는 독립적으로 0, 1 또는 2인, 화합물.

청구항 29

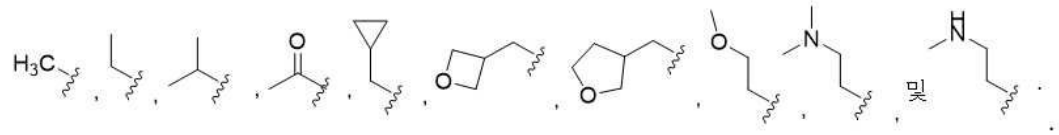
제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되고



여기서 R^{14}의 각각의 발생은 H, 알킬, 알콕시알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 및 시아노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는, 화합물.

청구항 30

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물



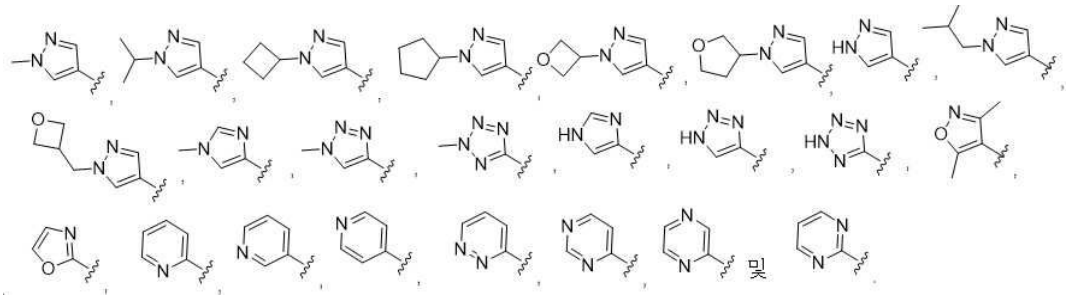
청구항 31

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물: H,



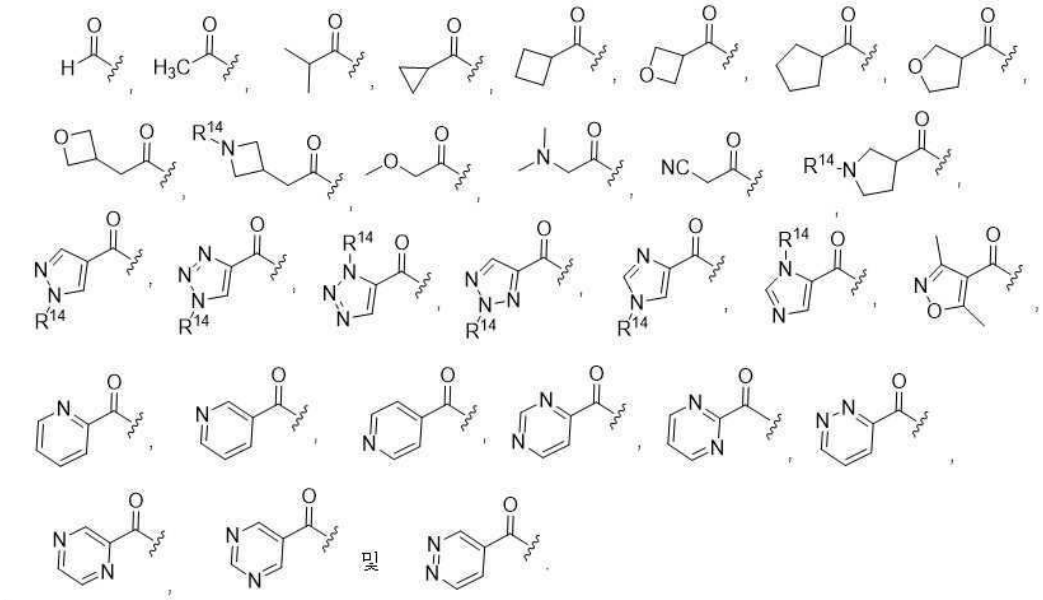
청구항 32

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물



청구항 33

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되고



여기서 R^{14}의 각각의 발생은 H, 알킬, 알콕시알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 및 시아노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는, 화합물.

청구항 34

제1항, 제26항 또는 제27항 중 어느 한 항에 있어서, X^1은 N인, 화합물.

청구항 35

제1항, 제26항 또는 제27항 중 어느 한 항에 있어서, X^1은 CH인, 화합물.

청구항 36

제1항 내지 제5항, 제8항 내지 제11항 또는 제14항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서,

X^2는 N 및 CH로 이루어진 군으로부터 선택되고; 그리고

X^3은 $C\text{-}N(R^2)\text{-}L^2\text{-}E^2$인, 화합물.

청구항 37

제1항 내지 제5항, 제8항 내지 제11항, 제14항 내지 제28항 또는 제36항 중 어느 한 항에 있어서, X^3은 C-N(R^2)-L^2-E^2인, 화합물.

청구항 38

제37항에 있어서, X^3은 $CN(H)CH_3$인, 화합물.

청구항 39

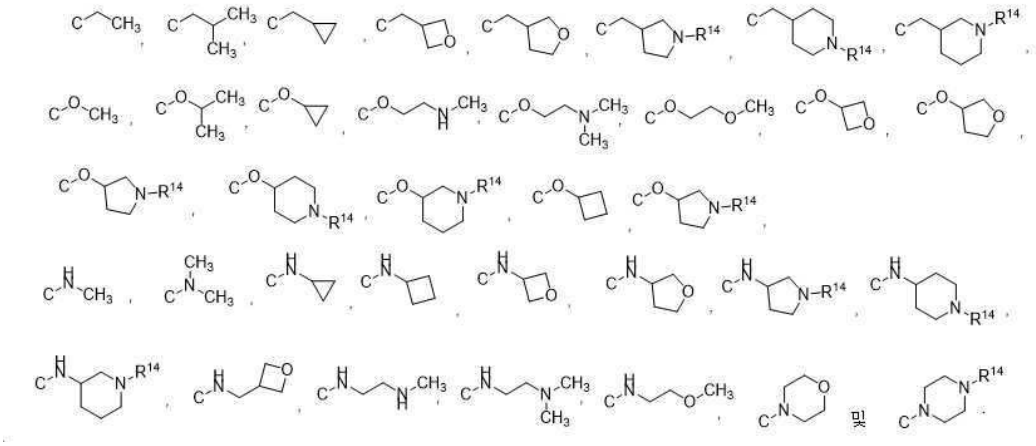
제1항 내지 제5항, 제8항 내지 제11항 또는 제14항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, X^2는 N이고 X^3은 CCH_3인, 화합물.

청구항 40

제1항, 제4항 내지 제7항, 제10항 내지 제13항 또는 제26항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, X^2는 CH이고 X^3은 N인, 화합물.

청구항 41

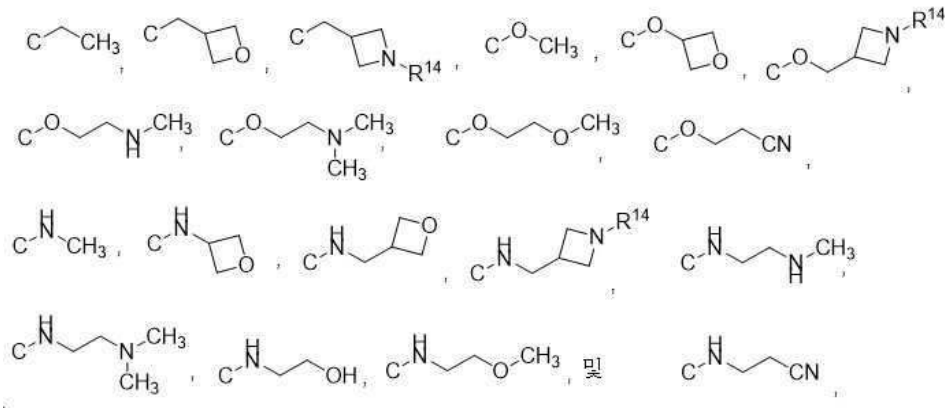
제1항, 제4항 내지 제7항, 제10항 내지 제13항, 제26항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, X^2는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되고:



여기서 R^{14}의 각각의 발생은 H, 알킬, 알콕시알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 및 시아노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는, 화합물.

청구항 42

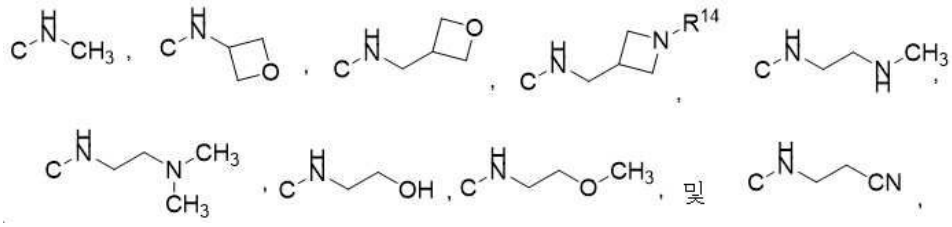
제1항 내지 제5항, 제8항 내지 제11항, 제14항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, X^3은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되고:



여기서 R^{14}의 각각의 발생은 H, 알킬, 알콕시알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 및 시아노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는, 화합물.

청구항 43

제1항 내지 제5항, 제8항 내지 제11항, 제14항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, X^3은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되고



여기서 R^{14}의 각각의 발생은 H, 알킬, 알콕시알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 및 시아노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는, 화합물.

청구항 44

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, X^4는 CR^3인, 화합물.

청구항 45

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, X^{10}은 CR^5이고 X^{11} 은 CR^7 인, 화합물.

청구항 46

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, X^{10} 및 X^{11}은 N인, 화합물.

청구항 47

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, X^{10}은 CR^5이고 X^{11} 은 N 인, 화합물.

청구항 48

제44항에 있어서, R^3은 H, 메틸, 및 F로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 49

제1항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 및 R^5는 H, F, Cl, Me, OMe, CF_3, 및 CN로 이루어진 군으로부터

각각 독립적으로 선택되는, 화합물.

청구항 50

제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, R^6 및 R^7은 H, F, Cl, Me로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는, 화합물.

청구항 51

제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, R^4, R^5, R^6, 및 R^7은 각각 독립적으로 H 또는 F이고, 여기서 R^4, R^5, R^6, 및 R^7 중 적어도 하나는 F 인, 화합물.

청구항 52

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서,

R^6은 F이고;

R^4, R^5, 및 R^7은 각각 H인, 화합물.

청구항 53

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서,

R^4은 F이고;

R^5, R^6, 및 R^7은 각각 H인, 화합물.

청구항 54

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서,

R^4 및 R^6은 각각 F이고;

R^5 및 R^7은 각각 H인, 화합물.

청구항 55

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서,

R^4 및 R^5 은 각각 F이고;

R^6 및 R^7은 각각 H인, 화합물.

청구항 56

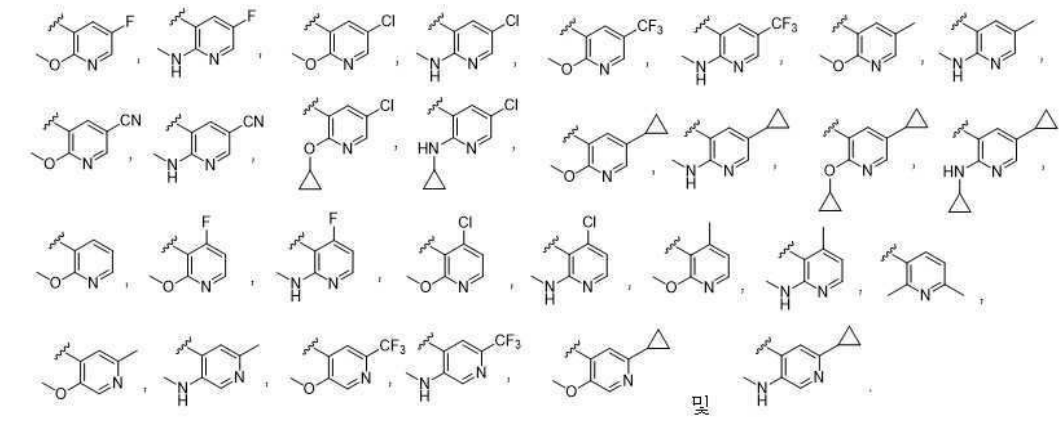
제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서,

R^5 및 R^6은 각각 F이고;

R^4 및 R^7은 각각 H인, 화합물.

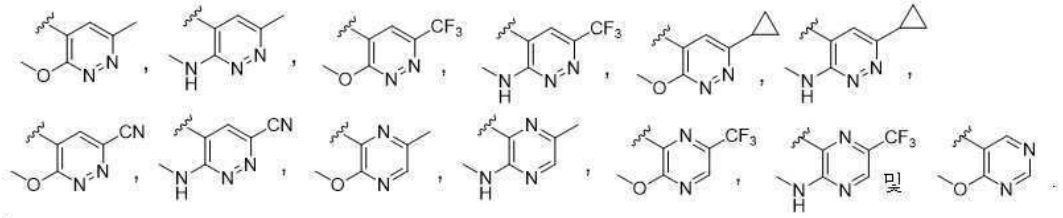
청구항 57

제1항, 제8항 내지 제13항, 또는 제26항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, A 또는 B는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물:



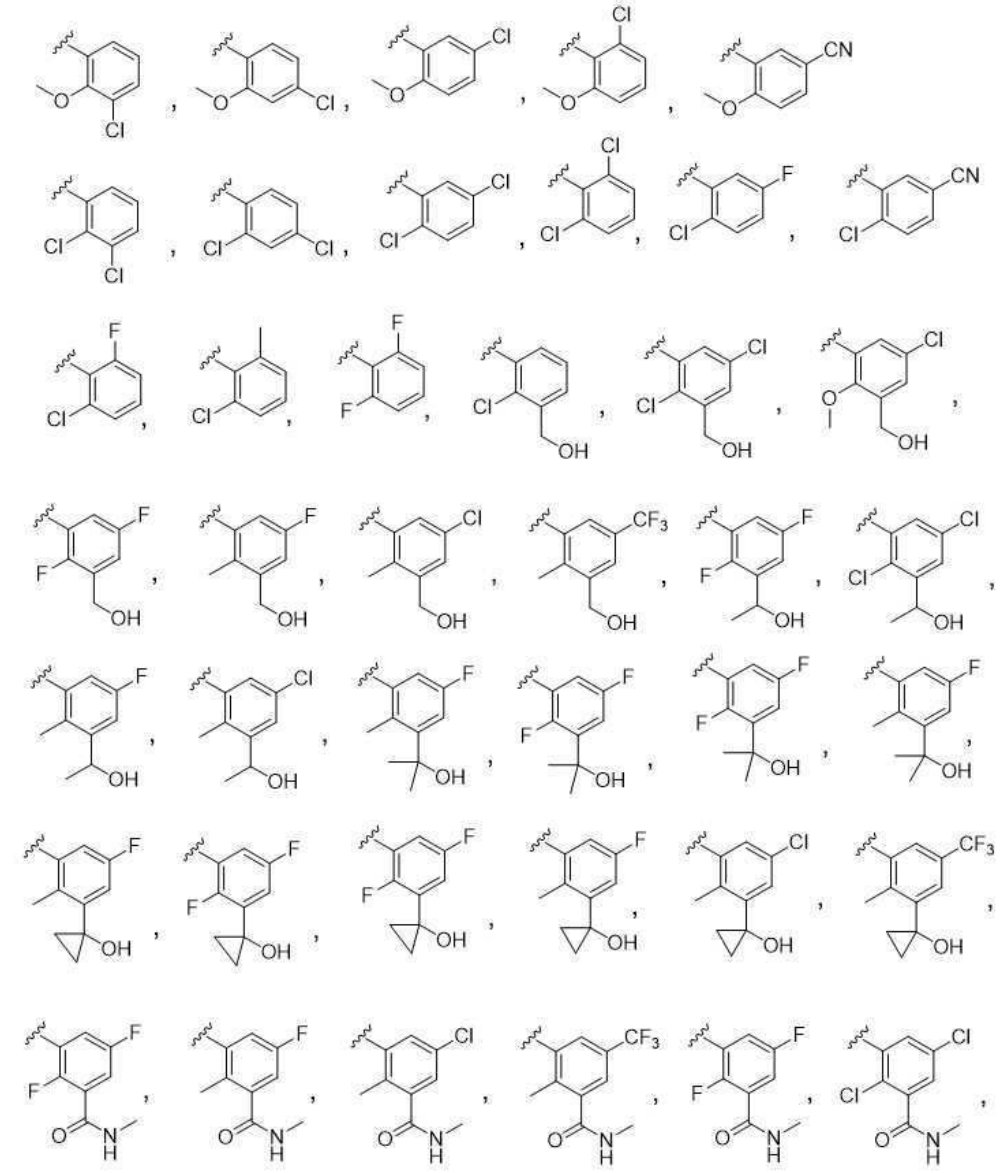
청구항 58

제1항, 제8항 내지 제13항, 또는 제26항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, A 또는 B는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물:



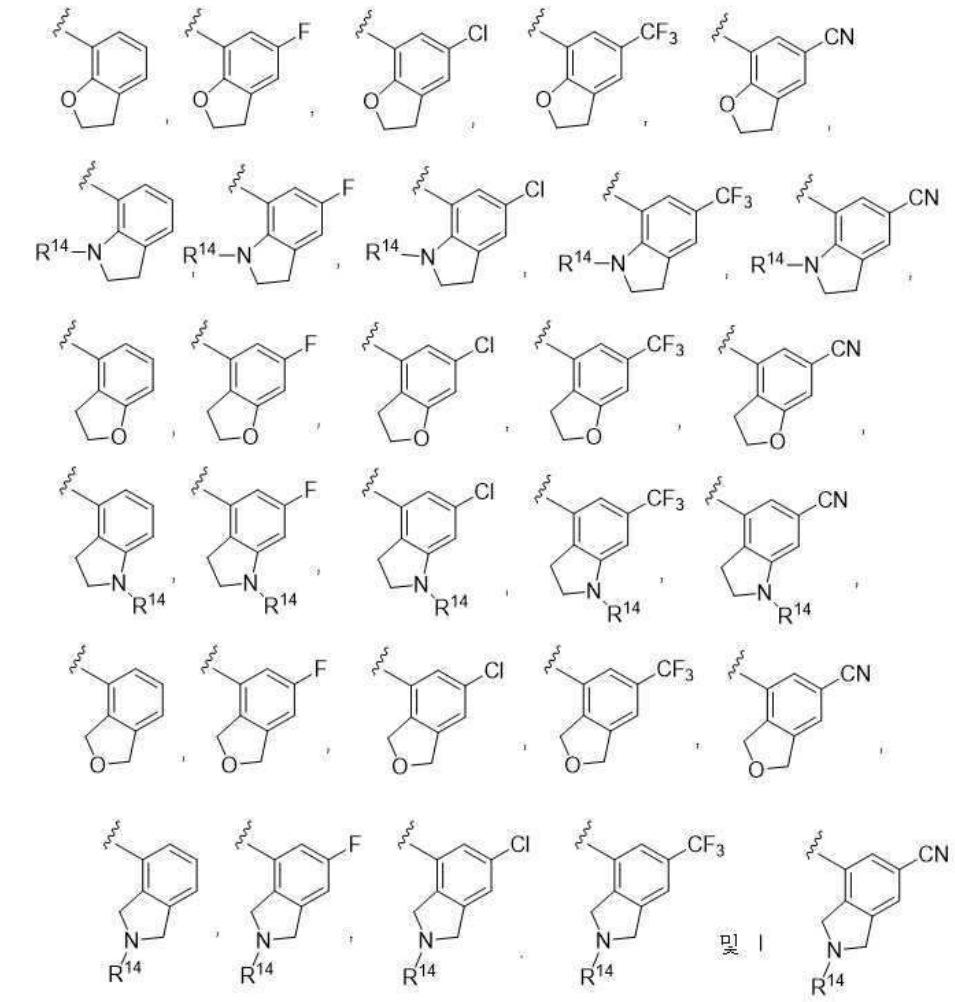
청구항 59

제1항, 또는 제26항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, A는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물:



청구항 60

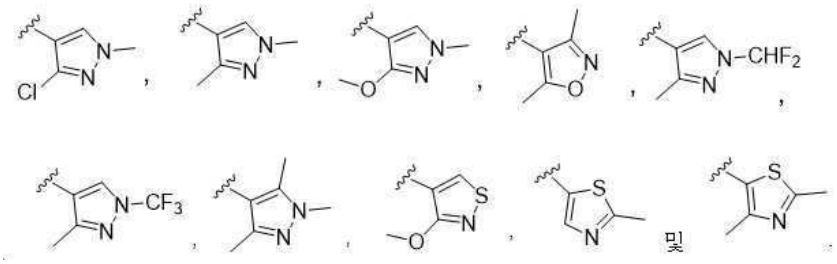
제1항, 또는 제26항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, A는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되고:



여기서 R^{14}의 각각의 발생은 H, 알킬, 알콕시알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 및 시아노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는, 화합물.

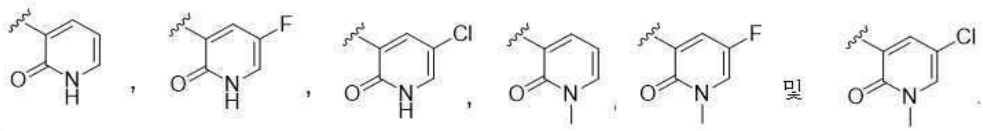
청구항 61

제1항, 제8항 내지 제13항, 또는 제26항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, A 또는 B는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물:



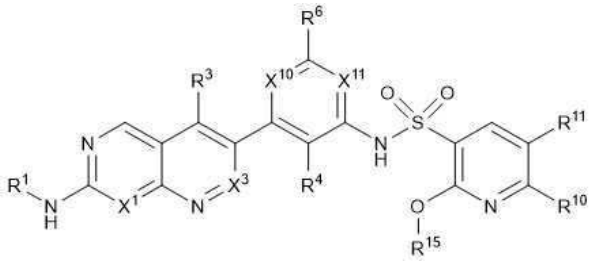
청구항 62

제1항, 제8항 내지 제13항, 또는 제26항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, A 또는 B는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물:



청구항 63

식 I-R으로 표현되는 화합물:



식 I-R

또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 호변이성질체로서, 여기서:

X^1은 CH 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^3은 C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 선택되고

X^{10}은 CR^5 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^{11}은 CR^7 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^1은 알킬, (C=O)R^{13}, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고

여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고;

R^2는 H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^3은 H, 알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^4 및 R^5는 할로겐, H, 알콕시, 알킬아미노, 아미노, 알킬, 할로알킬 및 CN으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

R^6은 할로겐, H, 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^7 은 H 및 F로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{10} 및 R^{11}은 하이드록시알킬, 하이드록시시클로알킬, 알콕시알킬, 알콕시시클로알킬, 아미노, 아미노알킬, 아미노시클로알킬, 아미노카르보닐, 아실아미노, 할로겐, 시아노, 알콕시, 알킬아미노, H, 시아노알킬, 알킬, 시클로알킬, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 할로알킬, 헤테로시클릴, 알콕시카르보닐, 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

R^{13}은 H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고

여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고;

R^{15}는 알킬, 시클로알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

L^2는 직접 결합 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 $(E^{21})_p$으로 임의로 치환되고;

E^2는 하이드록시, 알콕시, 알콕시알킬, 시아노, 할로겐, 설포닐, H, 알킬, 아민, 아미드, 아실, 할로알콕시, 할로알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고,

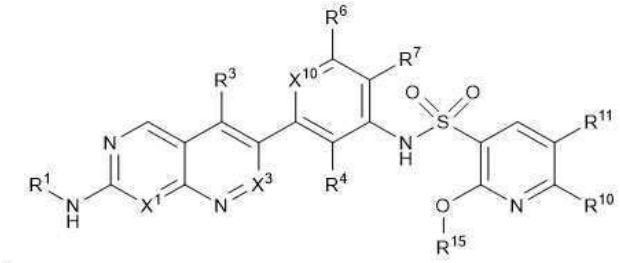
여기서 헤테로시클릴은 알킬, 알콕시, 아미드, 아민, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 및 시아노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고;

E^{21}는, 각각의 발생에서, H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 시아노, 시아노알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고,

각각의 p는 독립적으로 0, 1 또는 2인, 화합물.

청구항 64

식 I-S으로 표현되는 화합물:



식 1-S

또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 호변이성질체로서, 여기서:

X^1은 CH 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^3은 C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 선택되고

X^{10}은 CR^5 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^1은 알킬, (C=O)R^{13}, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고

여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고;

R^2는 H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^3은 H, 알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^4 및 R^5는 할로겐, H, 알콕시, 알킬아미노, 아미노, 알킬, 할로알킬 및 CN으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

R^6은 할로겐, H, 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^7 은 H 및 F로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{10} 및 R^{11}은 하이드록시알킬, 하이드록시시클로알킬, 알콕시알킬, 알콕시시클로알킬, 아미노, 아미노알킬, 아미노시클로알킬, 아미노카르보닐, 아실아미노, 할로겐, 시아노, 알콕시, 알킬아미노, H, 시아노알킬, 알킬, 시클로알킬, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 할로알킬, 헤테로시클릴, 알콕시카르보닐, 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

R^{13}은 H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고

여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고;

R^{15}는 알킬, 시클로알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

L^2는 직접 결합 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 $(E^{21})_p$으로 임의로 치환되고;

E^2는 하이드록시, 알콕시, 알콕시알킬, 시아노, 할로겐, 설포닐, H, 알킬, 아민, 아미드, 아실, 할로알콕시, 할로알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고,

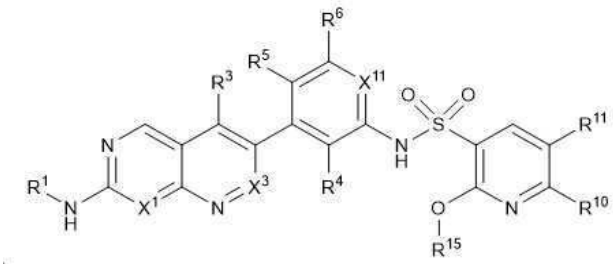
여기서 헤테로시클릴은 알킬, 알콕시, 아미드, 아민, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 및 시아노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고;

E^{21}는, 각각의 발생에서, H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 시아노, 시아노알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고,

각각의 p는 독립적으로 0, 1 또는 2인, 화합물.

청구항 65

식 I-T으로 표현되는 화합물:



식 1-T

또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 호변이성질체로서, 여기서:

X^1은 CH 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^3은 C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 선택되고

R^1은 알킬, (C=O)R^{13}, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고

여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고;

R^2는 H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^3은 H, 알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^4 및 R^5는 할로겐, H, 알콕시, 알킬아미노, 아미노, 알킬, 할로알킬 및 CN으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

R^6은 할로겐, H, 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^7 은 H 및 F로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{10} 및 R^{11}은 하이드록시알킬, 하이드록시시클로알킬, 알콕시알킬, 알콕시시클로알킬, 아미노, 아미노알킬, 아미노시클로알킬, 아미노카르보닐, 아실아미노, 할로겐, 시아노, 알콕시, 알킬아미노, H, 시아노알킬, 알킬, 시클로알킬, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 할로알킬, 헤테로시클릴, 알콕시카르보닐, 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

R^{13}은 H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고

여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터

독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고;

R^{15}는 알킬, 시클로알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

L^2는 직접 결합 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 $(E^{21})_p$으로 임의로 치환되고;

E^2는 하이드록시, 알콕시, 알콕시알킬, 시아노, 할로겐, 설포닐, H, 알킬, 아민, 아미드, 아실, 할로알콕시, 할로알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고,

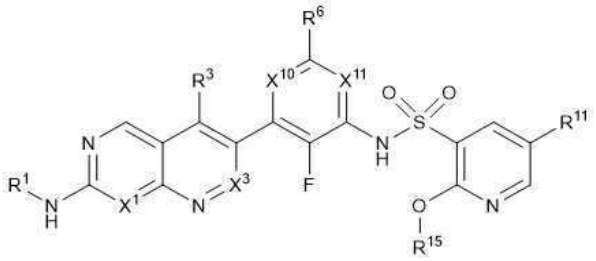
여기서 헤테로시클릴은 알킬, 알콕시, 아미드, 아민, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 및 시아노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고;

E^{21}는, 각각의 발생에서, H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 시아노, 시아노알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고,

각각의 p는 독립적으로 0, 1 또는 2인, 화합물.

청구항 66

식 I-U으로 표현되는 화합물:



식 1-U

또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 호변이성질체로서, 여기서:

X^1은 CH 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^3은 C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 선택되고

X^{10}은 CR^5 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^{11}은 CR^7 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^1은 알킬, (C=O)R^{13}, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고

여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고;

R^2는 H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^3은 H, 알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^5는 할로겐, H, 알콕시, 알킬아미노, 아미노, 알킬, 할로알킬 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^6은 할로겐, H, 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^7 은 H 및 F로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{11}은 하이드록시알킬, 하이드록시시클로알킬, 알콕시알킬, 알콕시시클로알킬, 아미노, 아미노알킬, 아미노시클로알킬, 아미노카르보닐, 아실아미노, 할로겐, 시아노, 알콕시, 알킬아미노, H, 시아노알킬, 알킬, 시클로알킬, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 할로알킬, 헤테로시클릴, 알콕시카르보닐, 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{13}은 H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고

여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고;

R^{15}는 알킬, 시클로알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

L^2는 직접 결합 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 $(E^{21})_p$으로 임의로 치환되고;

E^2는 하이드록시, 알콕시, 알콕시알킬, 시아노, 할로겐, 설포닐, H, 알킬, 아민, 아미드, 아실, 할로알콕시, 할로알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고,

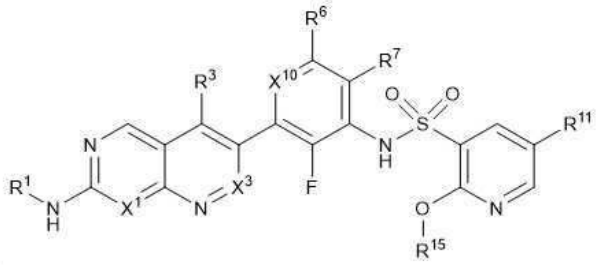
여기서 헤테로시클릴은 알킬, 알콕시, 아미드, 아민, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 및 시아노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고;

E^{21}는, 각각의 발생에서, H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 시아노, 시아노알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고,

각각의 p는 독립적으로 0, 1 또는 2인, 화합물.

청구항 67

식 I-V으로 표현되는 화합물:



식 1-V

또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 호변이성질체로서, 여기서:

X^1은 CH 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^3은 C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 선택되고

X^{10}은 CR^5 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^1은 알킬, (C=O)R^{13}, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고

여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고;

R^2는 H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^3은 H, 알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^5는 할로겐, H, 알콕시, 알킬아미노, 아미노, 알킬, 할로알킬 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^6은 할로겐, H, 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^7 은 H 및 F로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{11}은 하이드록시알킬, 하이드록시시클로알킬, 알콕시알킬, 알콕시시클로알킬, 아미노, 아미노알킬, 아미노시클로알킬, 아미노카르보닐, 아실아미노, 할로겐, 시아노, 알콕시, 알킬아미노, H, 시아노알킬, 알킬, 시클로알킬, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 할로알킬, 헤테로시클릴, 알콕시카르보닐, 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{13}은 H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고

여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고;

R^{15}는 알킬, 시클로알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

L^2는 직접 결합 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 $(E^{21})_p$으로 임의로 치환되고;

E^2는 하이드록시, 알콕시, 알콕시알킬, 시아노, 할로겐, 설포닐, H, 알킬, 아민, 아미드, 아실, 할로알콕시, 할로알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고,

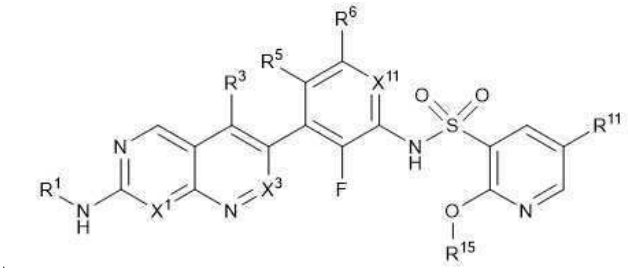
여기서 헤테로시클릴은 알킬, 알콕시, 아미드, 아민, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 및 시아노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고;

E^{21}는, 각각의 발생에서, H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 시아노, 시아노알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고,

각각의 p는 독립적으로 0, 1 또는 2인, 화합물.

청구항 68

식 I-W으로 표현되는 화합물:



식 1-W

또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 호변이성질체로서, 여기서:

X^1은 CH 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^3은 C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 선택되고

X^{11}은 CR^7 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^1은 알킬, (C=O)R^{13}, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고

여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고;

R^2는 H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^3은 H, 알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^5는 할로겐, H, 알콕시, 알킬아미노, 아미노, 알킬, 할로알킬 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^6은 할로겐, H, 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^7 은 H 및 F로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{11}은 하이드록시알킬, 하이드록시시클로알킬, 알콕시알킬, 알콕시시클로알킬, 아미노, 아미노알킬, 아미노시클로알킬, 아미노카르보닐, 아실아미노, 할로겐, 시아노, 알콕시, 알킬아미노, H, 시아노알킬, 알킬, 시클로알킬, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 할로알킬, 헤테로시클릴, 알콕시카르보닐, 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{13}은 H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고

여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고;

R^{15}는 알킬, 시클로알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

L^2는 직접 결합 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 $(E^{21})_p$으로 임의로 치환되고;

E^2는 하이드록시, 알콕시, 알콕시알킬, 시아노, 할로겐, 설포닐, H, 알킬, 아민, 아미드, 아실, 할로알콕시, 할로알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고,

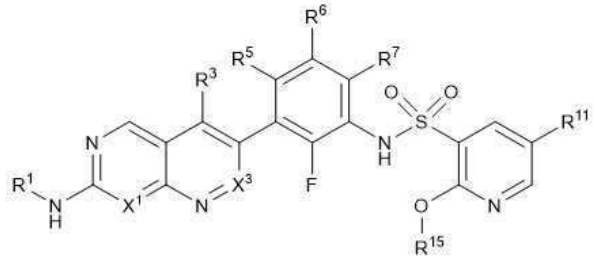
여기서 헤테로시클릴은 알킬, 알콕시, 아미드, 아민, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 및 시아노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고;

E^{21}는, 각각의 발생에서, H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 시아노, 시아노알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고,

각각의 p는 독립적으로 0, 1 또는 2인, 화합물.

청구항 69

식 I-X으로 표현되는 화합물:



식 1-X

또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 호변이성질체로서, 여기서:

X^1은 CH 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^3은 C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 선택되고

R^1은 알킬, (C=O)R^{13}, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고

여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고;

R^2는 H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^3은 H, 알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^5는 할로겐, H, 알콕시, 알킬아미노, 아미노, 알킬, 할로알킬 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^6은 할로겐, H, 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^7 은 H 및 F로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{11}은 하이드록시알킬, 하이드록시시클로알킬, 알콕시알킬, 알콕시시클로알킬, 아미노, 아미노알킬, 아미노시클로알킬, 아미노카르보닐, 아실아미노, 할로겐, 시아노, 알콕시, 알킬아미노, H, 시아노알킬, 알킬, 시클로알킬, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 할로알킬, 헤테로시클릴, 알콕시카르보닐, 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{13}은 H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고

여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고;

R^{15}는 알킬, 시클로알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

L^2는 직접 결합 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 $(E^{21})_p$으로 임의로 치환되고;

E^2는 하이드록시, 알콕시, 알콕시알킬, 시아노, 할로겐, 설포닐, H, 알킬, 아민, 아미드, 아실, 할로알콕시, 할로알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고,

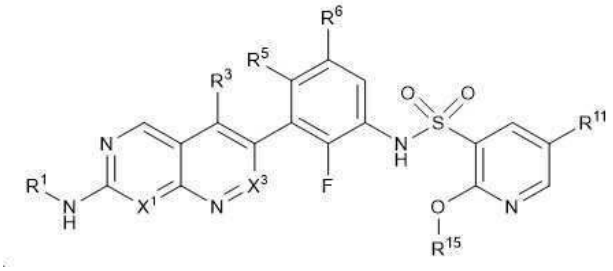
여기서 헤테로시클릴은 알킬, 알콕시, 아미드, 아민, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 및 시아노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고;

E^{21}는, 각각의 발생에서, H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 시아노, 시아노알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고,

각각의 p는 독립적으로 0, 1 또는 2인, 화합물.

청구항 70

식 I-Y으로 표현되는 화합물:



식 1-Y

또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 호변이성질체로서, 여기서:

X^1은 CH 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^3은 C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 선택되고

R^1은 알킬, (C=O)R^{13}, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고

여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고;

R^2는 H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^3은 H, 알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^5는 할로겐, H, 알콕시, 알킬아미노, 아미노, 알킬, 할로알킬 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^6은 할로겐, H, 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{11}은 하이드록시알킬, 하이드록시시클로알킬, 알콕시알킬, 알콕시시클로알킬, 아미노, 아미노알킬, 아미노시클로알킬, 아미노카르보닐, 아실아미노, 할로겐, 시아노, 알콕시, 알킬아미노, H, 시아노알킬, 알킬, 시클로알킬, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 할로알킬, 헤테로시클릴, 알콕시카르보닐, 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{13}은 H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고

여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고;

R^{15}는 알킬, 시클로알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

L^2는 직접 결합 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 $(E^{21})_p$으로 임의로 치환되고;

E^2는 하이드록시, 알콕시, 알콕시알킬, 시아노, 할로겐, 설포닐, H, 알킬, 아민, 아미드, 아실, 할로알콕시, 할로알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고,

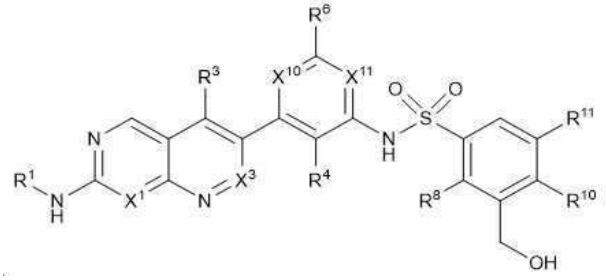
여기서 헤테로시클릴은 알킬, 알콕시, 아미드, 아민, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 및 시아노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고;

E^{21}는, 각각의 발생에서, H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 시아노, 시아노알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고,

각각의 p는 독립적으로 0, 1 또는 2인, 화합물.

청구항 71

식 I-Z으로 표현되는 화합물:



식 I-Z

또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 호변이성질체로서, 여기서:

X^1은 CH 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^3은 C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 선택되고

X^{10}은 CR^5 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^{11}은 CR^7 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^1은 알킬, (C=O)R^{13}, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고

여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고;

R^2는 H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^3은 H, 알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^4 및 R^5는 할로겐, H, 알콕시, 알킬아미노, 아미노, 알킬, 할로알킬 및 CN으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

R^6은 할로겐, H, 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^7 은 H 및 F로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^8은 알콕시, 알킬아미노, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 할로겐, H, 알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 아미드, 알콕시카르보닐, 하이드록시알킬, 하이드록시, 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{10} 및 R^{11}은 하이드록시알킬, 하이드록시시클로알킬, 알콕시알킬, 알콕시시클로알킬, 아미노, 아미노알킬, 아미노시클로알킬, 아미노카르보닐, 아실아미노, 할로겐, 시아노, 알콕시, 알킬아미노, H, 시아노알킬, 알킬, 시클로알킬, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 할로알킬, 헤테로시클릴, 알콕시카르보닐, 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

R^{13}은 H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시

알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고

여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고;

L^2는 직접 결합 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 $(E^{21})_p$으로 임의로 치환되고;

E^2는 하이드록시, 알콕시, 알콕시알킬, 시아노, 할로겐, 설포닐, H, 알킬, 아민, 아미드, 아실, 할로알콕시, 할로알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고,

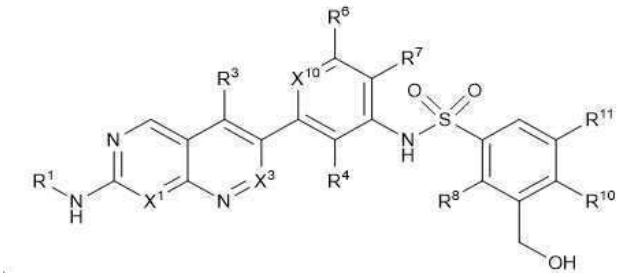
여기서 헤테로시클릴은 알킬, 알콕시, 아미드, 아민, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 및 시아노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고;

E^{21}는, 각각의 발생에서, H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 시아노, 시아노알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고,

각각의 p는 독립적으로 0, 1 또는 2인, 화합물.

청구항 72

식 I-AA으로 표현되는 화합물:



식 I-AA

또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 호변이성질체로서, 여기서:

X^1은 CH 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^3은 C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 선택되고

X^{10}은 CR^5 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^1은 알킬, (C=O)R^{13}, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고

여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고;

R^2는 H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^3은 H, 알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^4 및 R^5는 할로겐, H, 알콕시, 알킬아미노, 아미노, 알킬, 할로알킬 및 CN으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

R^6은 할로겐, H, 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^7 은 H 및 F로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^8은 알콕시, 알킬아미노, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 할로겐, H, 알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 아미드, 알콕시카르보닐, 하이드록시알킬, 하이드록시, 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고

R^{10} 및 R^{11}은 하이드록시알킬, 하이드록시시클로알킬, 알콕시알킬, 알콕시시클로알킬, 아미노, 아미노알킬, 아미노시클로알킬, 아미노카르보닐, 아실아미노, 할로겐, 시아노, 알콕시, 알킬아미노, H, 시아노알킬, 알킬, 시클로알킬, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 할로알킬, 헤테로시클릴, 알콕시카르보닐, 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

R^{13}은 H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고

여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고;

L^2는 직접 결합 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 $(E^{21})_p$으로 임의로 치환되고;

E^2는 하이드록시, 알콕시, 알콕시알킬, 시아노, 할로겐, 설포닐, H, 알킬, 아민, 아미드, 아실, 할로알콕시, 할로알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고,

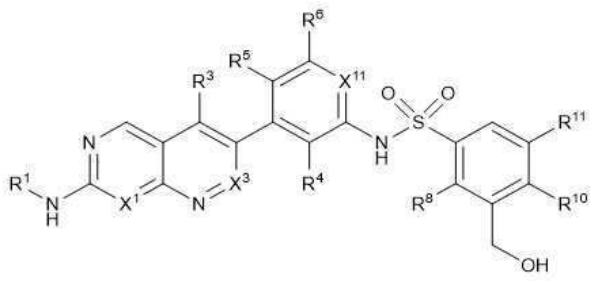
여기서 헤테로시클릴은 알킬, 알콕시, 아미드, 아민, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 및 시아노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고;

E^{21}는, 각각의 발생에서, H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 시아노, 시아노알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고,

각각의 p는 독립적으로 0, 1 또는 2인, 화합물.

청구항 73

식 I-AB으로 표현되는 화합물:



식 I-AB

또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 호변이성질체로서, 여기서:

X^1은 CH 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^3은 C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 선택되고

X^{11}은 CR^7 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^1은 알킬, (C=O)R^{13}, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고

여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고;

R^2는 H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^3은 H, 알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^4 및 R^5는 할로겐, H, 알콕시, 알킬아미노, 아미노, 알킬, 할로알킬 및 CN으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

R^6은 할로겐, H, 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^7 은 H 및 F로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^8은 알콕시, 알킬아미노, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 할로겐, H, 알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 아미드, 알콕시카르보닐, 하이드록시알킬, 하이드록시, 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고

R^{11}은 하이드록시알킬, 하이드록시시클로알킬, 알콕시알킬, 알콕시시클로알킬, 아미노, 아미노알킬, 아미노시클로알킬, 아미노카르보닐, 아실아미노, 할로겐, 시아노, 알콕시, 알킬아미노, H, 시아노알킬, 알킬, 시클로알킬, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 할로알킬, 헤테로시클릴, 알콕시카르보닐, 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{13}은 H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고

여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고;

L^2는 직접 결합 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 $(E^{21})_p$으로 임의로 치환되고;

E^2는 하이드록시, 알콕시, 알콕시알킬, 시아노, 할로겐, 설포닐, H, 알킬, 아민, 아미드, 아실, 할로알콕시, 할로알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고,

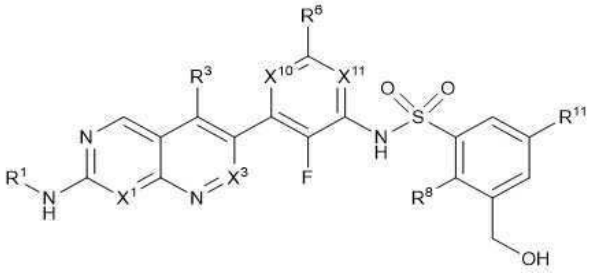
여기서 헤테로시클릴은 알킬, 알콕시, 아미드, 아민, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 및 시아노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고;

E^{21}는, 각각의 발생에서, H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 시아노, 시아노알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고,

각각의 p는 독립적으로 0, 1 또는 2인, 화합물.

청구항 74

식 I-AC으로 표현되는 화합물:



식 1-AC

또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 호변이성질체로서, 여기서:

X^1은 CH 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^3은 C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 선택되고

X^{10}은 CR^5 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^{11}은 CR^7 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^1은 알킬, (C=O)R^{13}, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고

여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고;

R^2는 H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^3은 H, 알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^5는 할로겐, H, 알콕시, 알킬아미노, 아미노, 알킬, 할로알킬 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^6은 할로겐, H, 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^7 은 H 및 F로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^8은 알콕시, 알킬아미노, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 할로겐, H, 알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 아미드, 알콕시카르보닐, 하이드록시알킬, 하이드록시, 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고

R^{11}은 하이드록시알킬, 하이드록시시클로알킬, 알콕시알킬, 알콕시시클로알킬, 아미노, 아미노알킬, 아미노시클로알킬, 아미노카르보닐, 아실아미노, 할로겐, 시아노, 알콕시, 알킬아미노, H, 시아노알킬, 알킬, 시클로알킬, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 할로알킬, 헤테로시클릴, 알콕시카르보닐, 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{13}은 H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고

여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고;

L^2는 직접 결합 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 $(E^{21})_p$으로 임의로 치환되고;

E^2는 하이드록시, 알콕시, 알콕시알킬, 시아노, 할로겐, 설포닐, H, 알킬, 아민, 아미드, 아실, 할로알콕시, 할로알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고,

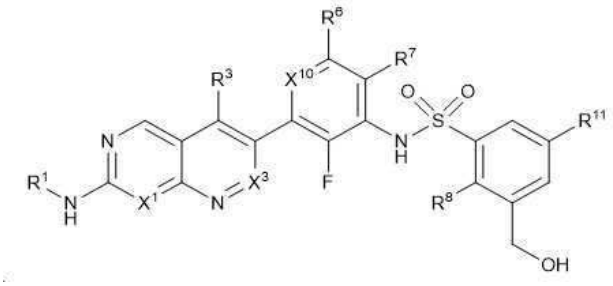
여기서 헤테로시클릴은 알킬, 알콕시, 아미드, 아민, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 및 시아노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고;

E^{21}는, 각각의 발생에서, H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 시아노, 시아노알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고,

각각의 p는 독립적으로 0, 1 또는 2인, 화합물.

청구항 75

식 I-AD으로 표현되는 화합물:



식 1-AD

또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 호변이성질체로서, 여기서:

X^1은 CH 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^3은 C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 선택되고

X^{10}은 CR^5 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^1은 알킬, (C=O)R^{13}, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고

여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고;

R^2는 H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^3은 H, 알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^5는 할로겐, H, 알콕시, 알킬아미노, 아미노, 알킬, 할로알킬 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^6은 할로겐, H, 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^7 은 H 및 F로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^8은 알콕시, 알킬아미노, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 할로겐, H, 알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 아미드, 알콕시카르보닐, 하이드록시알킬, 하이드록시, 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고

R^{11}은 하이드록시알킬, 하이드록시시클로알킬, 알콕시알킬, 알콕시시클로알킬, 아미노, 아미노알킬, 아미노시클로알킬, 아미노카르보닐, 아실아미노, 할로겐, 시아노, 알콕시, 알킬아미노, H, 시아노알킬, 알킬, 시클로알킬, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 할로알킬, 헤테로시클릴, 알콕시카르보닐, 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{13}은 H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고

여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고;

L^2는 직접 결합 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 $(E^{21})_p$으로 임의로 치환되고;

E^2는 하이드록시, 알콕시, 알콕시알킬, 시아노, 할로겐, 설포닐, H, 알킬, 아민, 아미드, 아실, 할로알콕시, 할로알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고,

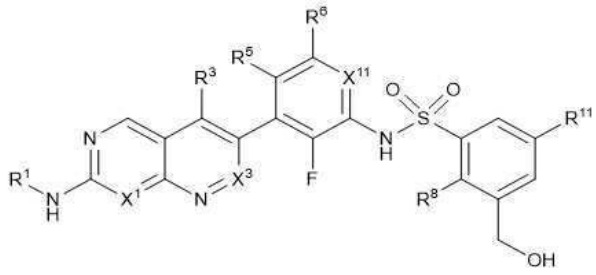
여기서 헤테로시클릴은 알킬, 알콕시, 아미드, 아민, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 및 시아노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고;

E^{21}는, 각각의 발생에서, H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 시아노, 시아노알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고,

각각의 p는 독립적으로 0, 1 또는 2인, 화합물.

청구항 76

식 I-AE으로 표현되는 화합물:



식 1-AE

또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 호변이성질체로서, 여기서:

X^1은 CH 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^3은 C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 선택되고

X^{11}은 CR^7 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^1은 알킬, (C=O)R^{13}, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고

여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고;

R^2는 H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^3은 H, 알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^5는 할로겐, H, 알콕시, 알킬아미노, 아미노, 알킬, 할로알킬 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^6은 할로겐, H, 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^7 은 H 및 F로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^8은 알콕시, 알킬아미노, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 할로겐, H, 알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 아미드, 알콕시카르보닐, 하이드록시알킬, 하이드록시, 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{11}은 하이드록시알킬, 하이드록시시클로알킬, 알콕시알킬, 알콕시시클로알킬, 아미노, 아미노알킬, 아미노시클로알킬, 아미노카르보닐, 아실아미노, 할로겐, 시아노, 알콕시, 알킬아미노, H, 시아노알킬, 알킬, 시클로알킬, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 할로알킬, 헤테로시클릴, 알콕시카르보닐, 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{13}은 H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로

선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고

여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고;

L^2는 직접 결합 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 $(E^{21})_p$으로 임의로 치환되고;

E^2는 하이드록시, 알콕시, 알콕시알킬, 시아노, 할로겐, 설포닐, H, 알킬, 아민, 아미드, 아실, 할로알콕시, 할로알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고,

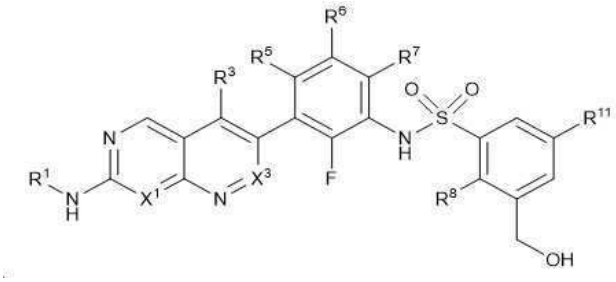
여기서 헤테로시클릴은 알킬, 알콕시, 아미드, 아민, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 및 시아노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고;

E^{21}는, 각각의 발생에서, H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 시아노, 시아노알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고,

각각의 p는 독립적으로 0, 1 또는 2인, 화합물.

청구항 77

식 I-AF으로 표현되는 화합물:



식 1-AF

또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 호변이성질체로서, 여기서:

X^1은 CH 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^3은 C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 선택되고

R^1은 알킬, (C=O)R^{13}, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고

여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고;

R^2는 H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^3은 H, 알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^5는 할로겐, H, 알콕시, 알킬아미노, 아미노, 알킬, 할로알킬 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^6은 할로겐, H, 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^7 은 H 및 F로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^8은 알콕시, 알킬아미노, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 할로겐, H, 알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 아미드, 알콕시카르보닐, 하이드록시알킬, 하이드록시, 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{11}은 하이드록시알킬, 하이드록시시클로알킬, 알콕시알킬, 알콕시시클로알킬, 아미노, 아미노알킬, 아미노시클로알킬, 아미노카르보닐, 아실아미노, 할로겐, 시아노, 알콕시, 알킬아미노, H, 시아노알킬, 알킬, 시클로알킬, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 할로알킬, 헤테로시클릴, 알콕시카르보닐, 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{13}은 H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고

여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고;

L^2는 직접 결합 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 $(E^{21})_p$으로 임의로 치환되고;

E^2는 하이드록시, 알콕시, 알콕시알킬, 시아노, 할로겐, 설포닐, H, 알킬, 아민, 아미드, 아실, 할로알콕시, 할로알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고,

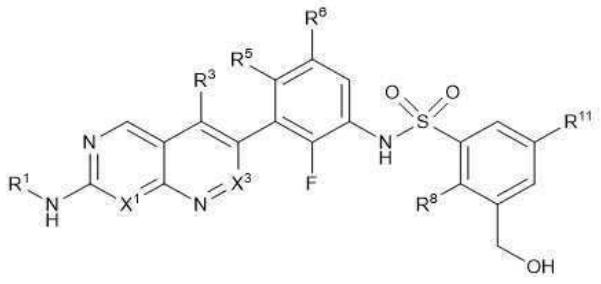
여기서 헤테로시클릴은 알킬, 알콕시, 아미드, 아민, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 및 시아노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고;

E^{21}는, 각각의 발생에서, H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 시아노, 시아노알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고,

각각의 p는 독립적으로 0, 1 또는 2인, 화합물.

청구항 78

식 I-AG으로 표현되는 화합물:



식 1-AG

또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 호변이성질체로서, 여기서:

X^1은 CH 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^3은 C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 선택되고

R^1은 알킬, (C=O)R^{13}, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고

여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고;

R^2는 H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^3은 H, 알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^5는 할로겐, H, 알콕시, 알킬아미노, 아미노, 알킬, 할로알킬 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^6은 할로겐, H, 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^8은 알콕시, 알킬아미노, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 할로겐, H, 알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 아미드, 알콕시카르보닐, 하이드록시알킬, 하이드록시, 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고

R^{11}은 하이드록시알킬, 하이드록시시클로알킬, 알콕시알킬, 알콕시시클로알킬, 아미노, 아미노알킬, 아미노시클로알킬, 아미노카르보닐, 아실아미노, 할로겐, 시아노, 알콕시, 알킬아미노, H, 시아노알킬, 알킬, 시클로알킬, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 할로알킬, 헤테로시클릴, 알콕시카르보닐, 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{13}은 H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고

여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고;

L^2는 직접 결합 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 $(E^{21})_p$으로 임의로 치환되고;

E^2는 하이드록시, 알콕시, 알콕시알킬, 시아노, 할로겐, 설포닐, H, 알킬, 아민, 아미드, 아실, 할로알콕시, 할로알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고,

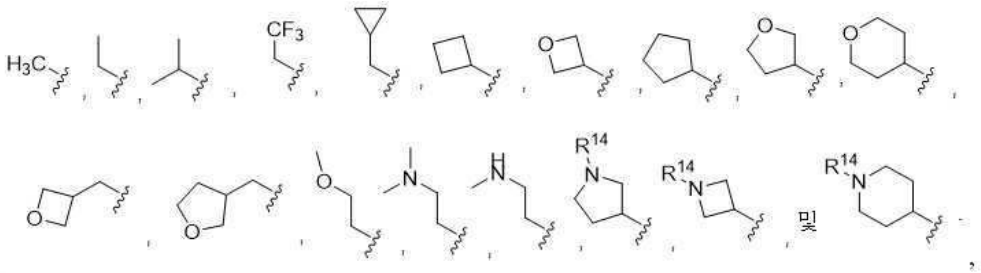
여기서 헤테로시클릴은 알킬, 알콕시, 아미드, 아민, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 및 시아노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고;

E^{21}는, 각각의 발생에서, H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 시아노, 시아노알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고,

각각의 p는 독립적으로 0, 1 또는 2인, 화합물.

청구항 79

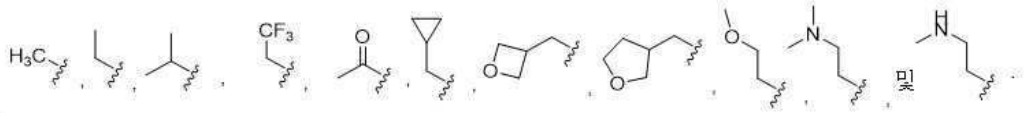
제63항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되고



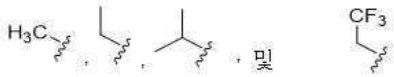
여기서 R^{14}의 각각의 발생은 H, 알킬, 알콕시알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 및 시아노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는, 화합물.

청구항 80

제63항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물



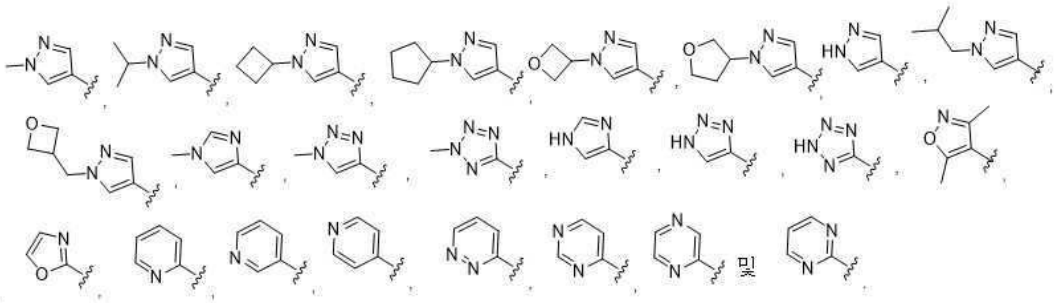
청구항 81



제63항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 H, 로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

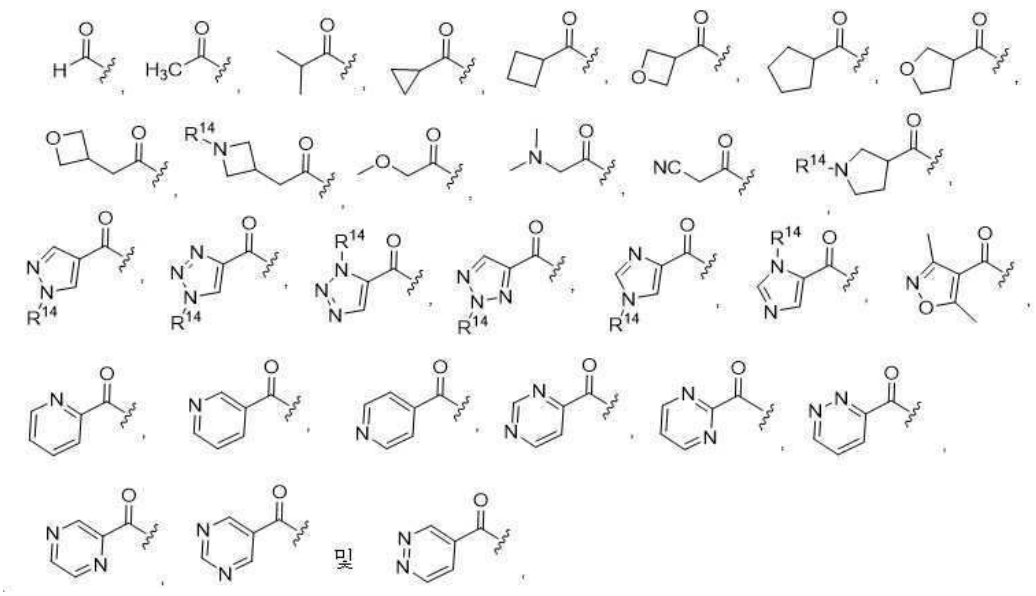
청구항 82

제63항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물



청구항 83

제63항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되고:



여기서 R^{14}의 각각의 발생은 H, 알킬, 알콕시알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 및 시아노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는, 화합물.

청구항 84

제63항 내지 제83항 중 어느 한 항에 있어서, X^1은 N인, 화합물.

청구항 85

제63항 내지 제83항 중 어느 한 항에 있어서, X^1은 CH인, 화합물.

청구항 86

제63항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, X^3은 $C\text{-}N(R^2)\text{-}L^2\text{-}E^2$인, 화합물.

청구항 87

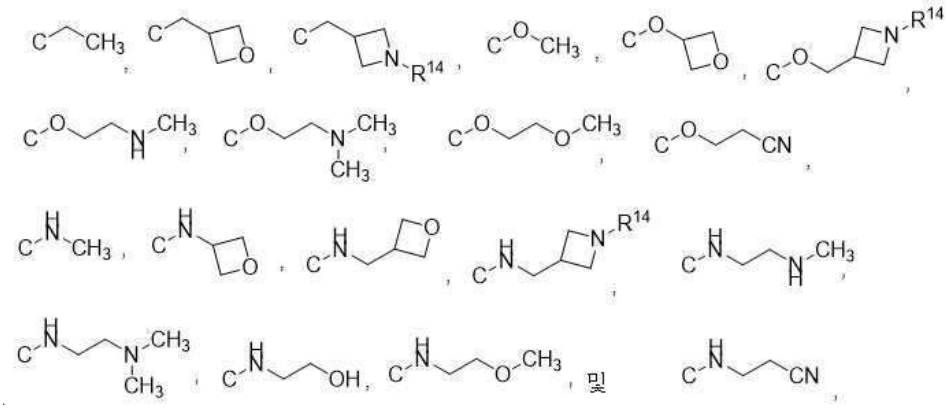
제86항에 있어서, X^3은 $CN(H)CH_3$인, 화합물.

청구항 88

제63항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, X^3은 CCH_3인, 화합물.

청구항 89

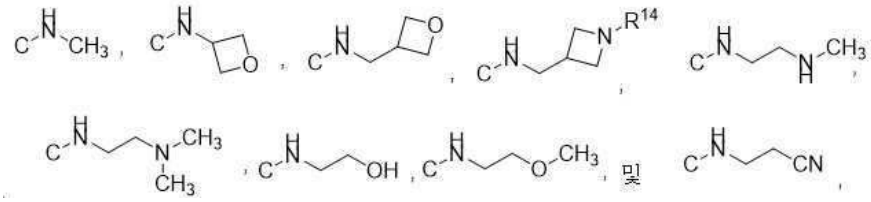
제63항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, X^3은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되고:



여기서 R^{14}의 각각의 발생은 H, 알킬, 알콕시알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 및 시아노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는, 화합물.

청구항 90

제63항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, X^3은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되고



여기서 R^{14}의 각각의 발생은 H, 알킬, 알콕시알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 및 시아노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는, 화합물.

청구항 91

제63항 내지 제68항 및 제71항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, X^{10} 은 N이고 X^{11} 은 CR^7인, 화합물.

청구항 92

제63항 내지 제68항 및 제71항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, X^{10} 및 X^{11} 은 N 인, 화합물.

청구항 93

제63항 내지 제68항 및 제71항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, X^{10} 은 CR^5이고 X^{11} 은 N 인, 화합물.

청구항 94

제63항 내지 제68항 및 제71항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, R^3은 H, C_1-C_6 알킬, 및 할로겐인, 화합물.

청구항 95

제63항, 제68항, 제71항 내지 제76항 및 제94항 중 어느 한 항에 있어서, R^3은 H인, 화합물.

청구항 96

제63항, 제68항, 제71항 내지 제76항 및 제94항 중 어느 한 항에 있어서, R^3은 Me인, 화합물.

청구항 97

제63항, 제68항, 제71항 내지 제76항 및 제94항 중 어느 한 항에 있어서, R^3은 F인, 화합물.

청구항 98

제63항, 제68항, 제71항 내지 제76항 및 제94항 중 어느 한 항에 있어서, R^3은 Cl인, 화합물.

청구항 99

제63항 내지 제65항, 제71항 내지 제73항 및 제79항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 H, F, Cl, Me, OMe, CF_3, 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 100

제63항 내지 제99항 중 어느 한 항에 있어서, R^5는 H, F, Cl, Me, OMe, CF_3, 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 101

제63항 내지 제100항 중 어느 한 항에 있어서, R^6 및 R^7은 H, F, Cl, Me로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는, 화합물.

청구항 102

제63항 내지 제101항 중 어느 한 항에 있어서, R^4, R^5, R^6, 및 R^7은 각각 독립적으로 H 또는 F이고, 그리고 여기서 R^4, R^5, R^6, 및 R^7 중 적어도 하나는 F인, 화합물.

청구항 103

제63항 내지 제65항, 제71항 내지 제73항 및 제79항 내지 제102항 중 어느 한 항에 있어서,

R^6은 F이고;

R^4, R^5, 및 R^7은 각각 H인, 화합물.

청구항 104

제63항 내지 제102항 중 어느 한 항에 있어서,

R^4는 F이고;

R^5, R^6, 및 R^7은 각각 H인, 화합물.

청구항 105

제63항 내지 제102항 중 어느 한 항에 있어서,

R^4 및 R^6은 각각 F이고;

R^5 및 R^7은 각각 H인, 화합물.

청구항 106

제63항 내지 제102항 중 어느 한 항에 있어서,

R^4 및 R^5은 각각 F이고;

R^6 및 R^7은 각각 H인, 화합물.

청구항 107

제63항 내지 제65항, 제71항 내지 제73항 및 제79항 내지 제102항 중 어느 한 항에 있어서,

R^5 및 R^6은 각각 F이고;

R^4 및 R^7은 각각 H인, 화합물.

청구항 108

제63항 내지 제107항 중 어느 한 항에 있어서, R^{15}는 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 및 C_3-C_6 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 109

제63항 내지 제108항 중 어느 한 항에 있어서, R^{15}는 시클로프로필인, 화합물.

청구항 110

제63항 내지 제108항 중 어느 한 항에 있어서, R^{15}는 Me인, 화합물.

청구항 111

제63항 내지 제108항 중 어느 한 항에 있어서, R^{15}는 옥세타닐인, 화합물.

청구항 112

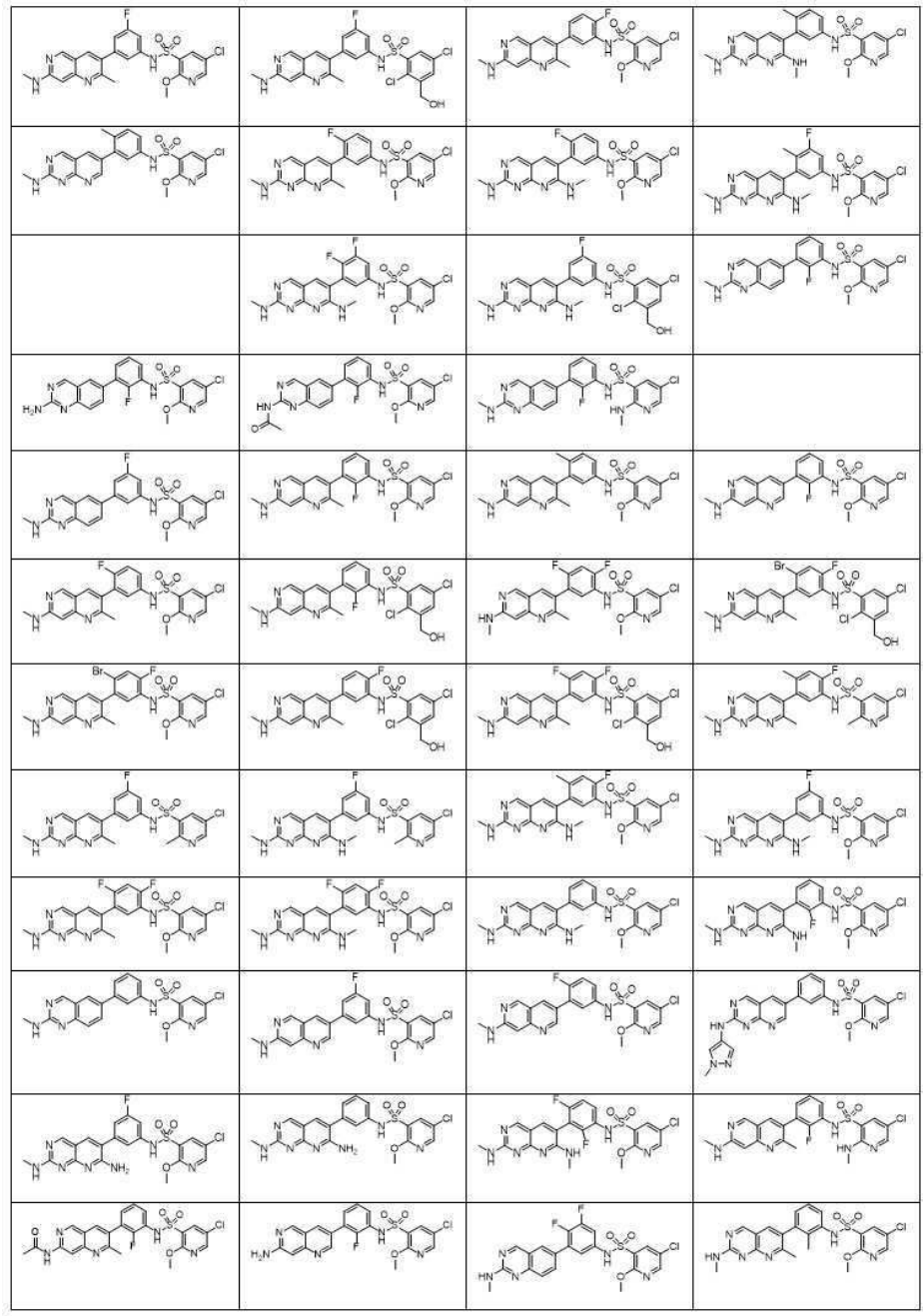
제63항 내지 제108항 중 어느 한 항에 있어서, R^{15}는 옥세탄-2-일인, 화합물.

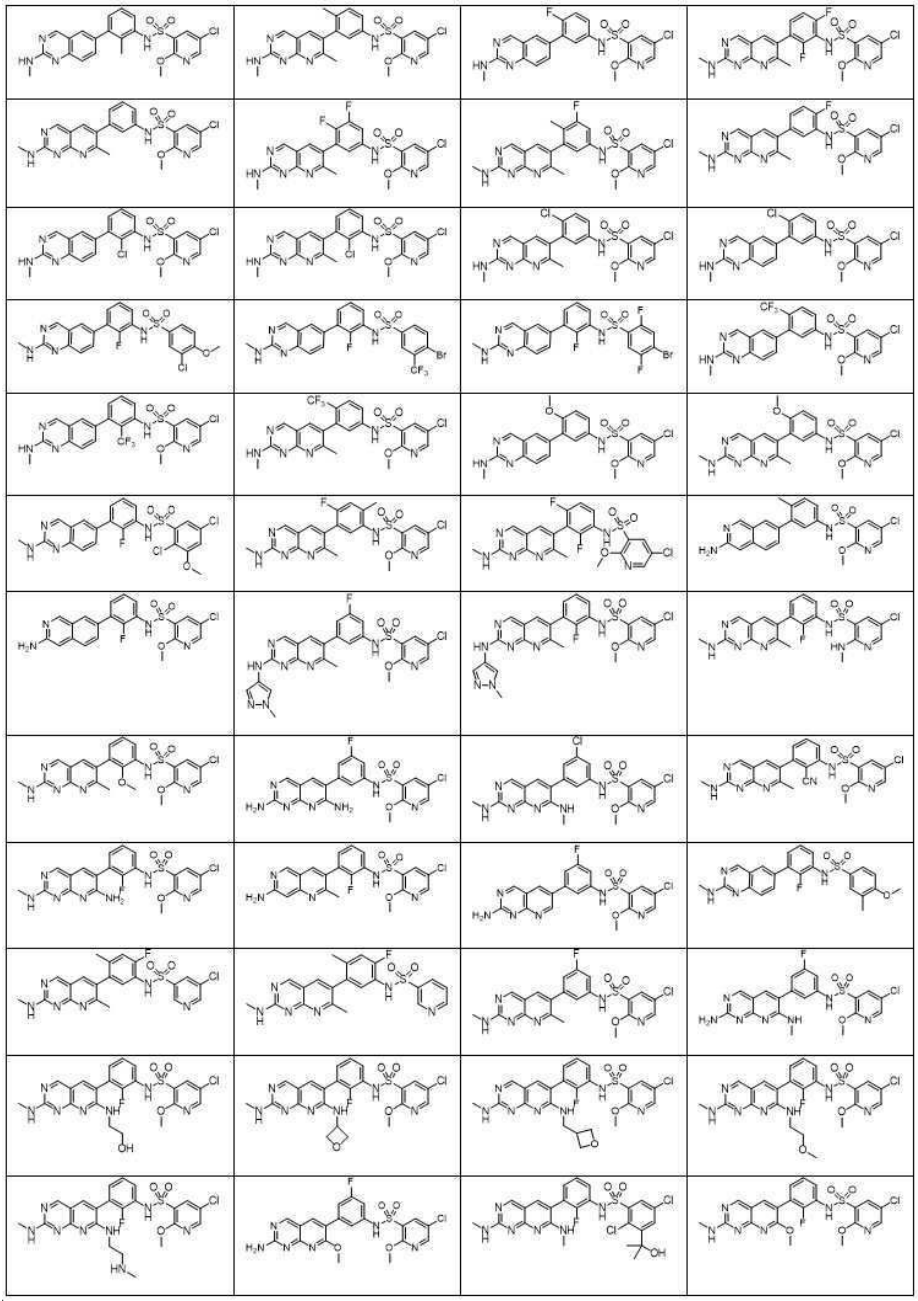
청구항 113

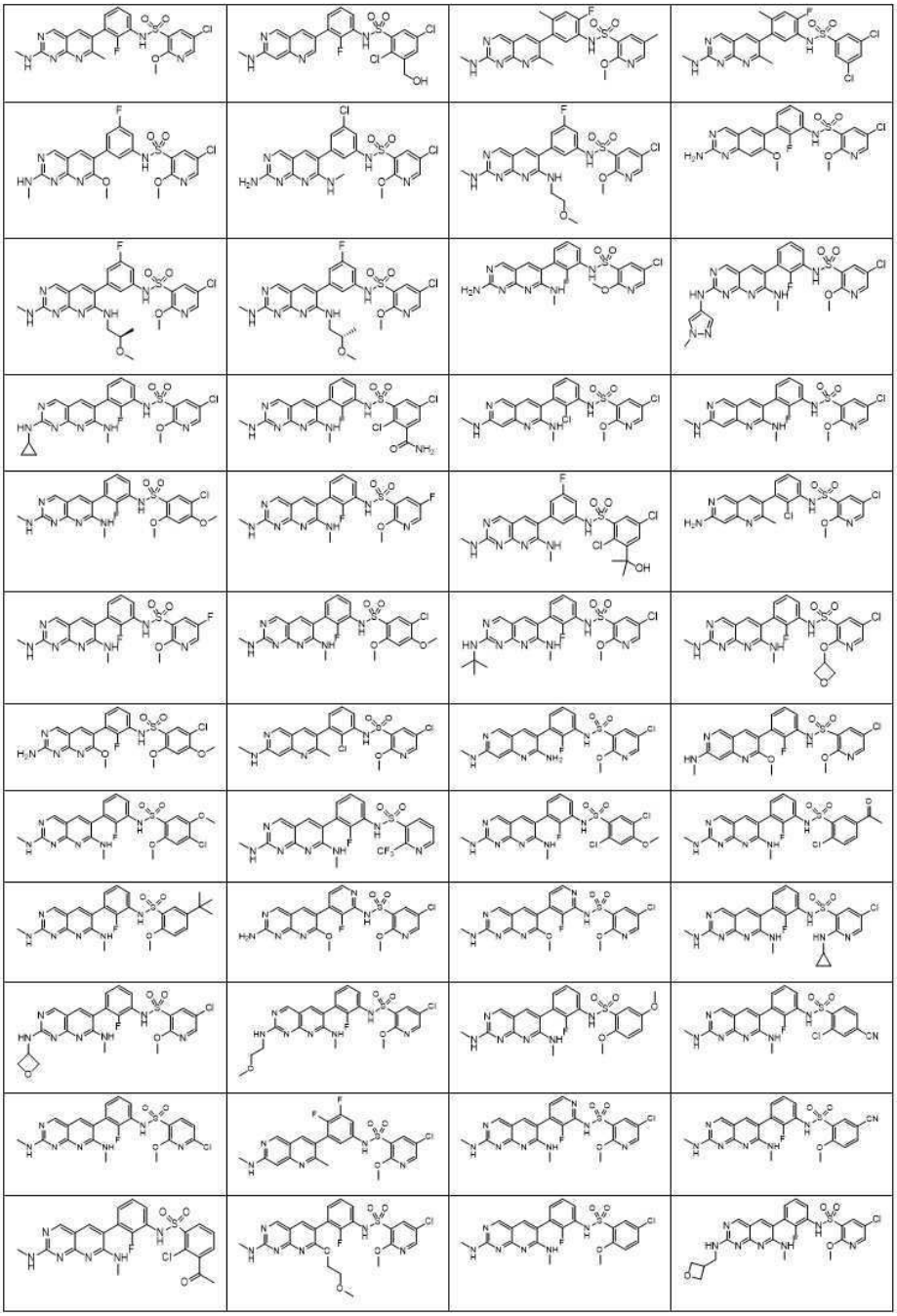
제63항 내지 제108항 중 어느 한 항에 있어서, R^{15}는 옥세탄-3-일인, 화합물.

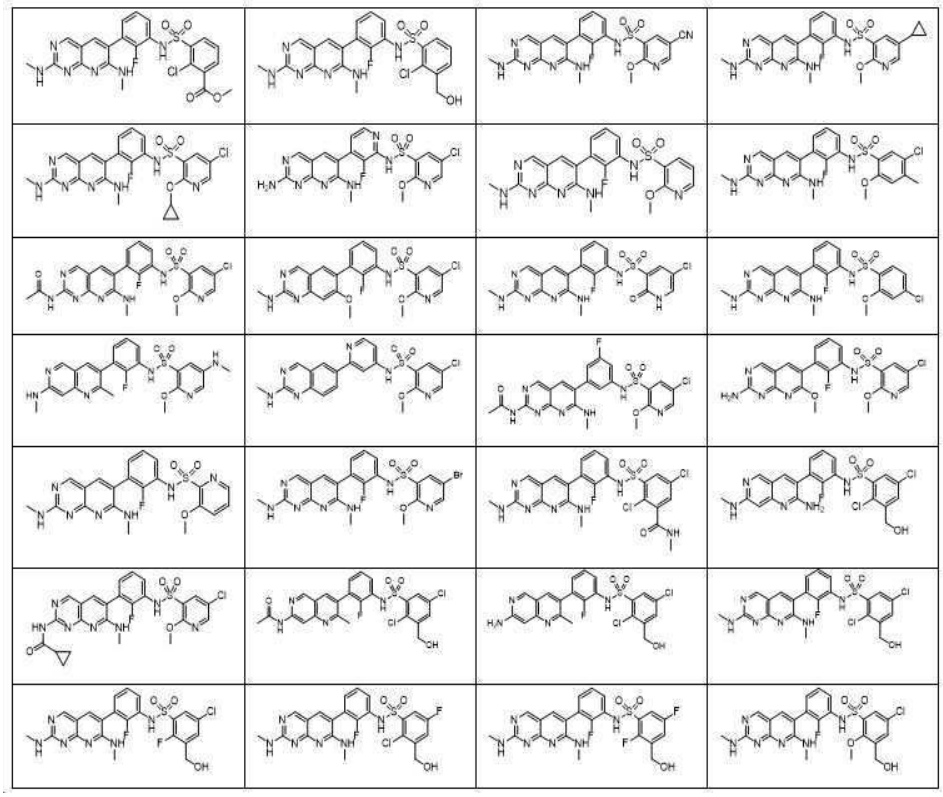
청구항 114

다음으로 이루어진 군:









및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 입체이성질체, 및 호변이성질체으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 115

제1항 내지 제114항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 및 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 116

제1항 내지 제114항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 또는 제115항의 약학적 조성물의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 환자에서 통합 스트레스 반응 및/또는 미접힘 단백질 반응의 조절장애에 의해 유발된 질환을 치료하는 방법.

청구항 117

제116항에 있어서, 통합 스트레스 반응 및/또는 미접힘 단백질 반응의 조절장애는 PERK 키나아제 및 GCN2 키나아제로 이루어진 군으로부터 선택되는 키나아제에 의해 유발되는 방법.

청구항 118

제116항 또는 제117항에 있어서, 통합 스트레스 반응 및/또는 미접힘 단백질 반응의 조절장애는 GCN2 키나아제에 의해 유발되는 방법.

청구항 119

제116항 또는 제117항에 있어서, 통합 스트레스 반응 및/또는 미접힘 단백질 반응의 조절장애는 PERK 키나아제에 의해 유발되는 방법.

청구항 120

제1항 내지 제114항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 또는 제115항의 약학적 조성물의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 환자에서 GCN2 키나아제의 활성을 조절하는 방법.

청구항 121

제1항 내지 제114항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 또는 제115항의 약학적 조성물의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 환자에서 GCN2 키나아제를 활성화시키는 방법.

청구항 122

제1항 내지 제114항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 또는 제115항의 약학적 조성물의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 환자에서 PERK 키나아제의 활성을 조절하는 방법.

청구항 123

제1항 내지 제114항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 또는 제115항의 약학적 조성물의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 환자에서 PERK 키나아제를 활성화시키는 방법.

청구항 124

제1항 내지 제114항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 또는 제115항의 약학적 조성물의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 환자에서 GCN2 키나아제를 억제하고 PERK 키나아제를 억제하는 방법.

청구항 125

제1항 내지 제114항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 또는 제115항의 약학적 조성물의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 환자에서 GCN2 키나아제의 활성을 조절하는 방법.

청구항 126

제1항 내지 제114항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 또는 제115항의 약학적 조성물의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 환자에서 PERK 키나아제의 활성을 억제하는 방법.

청구항 127

제1항 내지 제114항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 또는 제115항의 약학적 조성물의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 환자에서 암을 치료하는 방법.

청구항 128

제126항에 있어서, 암은 결장직장암, 폐암, 중피종, 췌장암, 인두암, 후두암, 식도암, 위암, 십이지장암, 소장암, 유방암, 난소암, 고환암, 전립선암, 간암, 갑상선암, 신장암, 자궁암, 임신성 융모막암, 뇌종양, 망막모세포종, 피부암, 흑색종, 육종, 섬유육종, 악성 골종양, 방광암, 혈액암, 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 다발성 골수종, B 세포 림프종, 여포성 림프종, 맨틀 세포 림프종, 미만성 거대 B 세포 림프종, T 세포 림프종, 적백혈병, 조직구성 림프종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 경쇄 아밀로이드증, 및 악성 림프종으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 129

제127 또는 제128항에 있어서, 암은 백혈병인, 방법.

청구항 130

제127 또는 제128항에 있어서, 암은 급성 골수성 백혈병인, 방법.

청구항 131

제127 또는 제128항에 있어서, 암은 급성 림프구성 백혈병인, 방법.

청구항 132

제127 또는 제128항에 있어서, 암은 섬유육종인, 방법.

청구항 133

제127 또는 제128항에 있어서, 암은 다발성 골수종인, 방법.

청구항 134

제127 또는 제128항에 있어서, 암은 림프종인, 방법.

청구항 135

제127 또는 제128항에 있어서, 암은 B 세포 림프종인, 방법.

청구항 136

제127 또는 제128항에 있어서, 암은 T 세포 림프종인, 방법.

청구항 137

제1항 내지 제114항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 또는 제115항의 약학적 조성물의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 환자에서 아밀로이드증을 치료하는 방법.

청구항 138

제1항 내지 제114항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 또는 제115항의 약학적 조성물의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 환자에서 경쇄 아밀로이드증을 치료하는 방법.

청구항 139

제1항 내지 제114항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 또는 제115항의 약학적 조성물의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 환자에서 GCN2 연관 질환 및 PERK 연관 질환으로부터 선택되는 질환을 치료하는 방법.

청구항 140

제139항에 있어서, 질환은 GCN2 연관 질환인, 방법.

청구항 141

제139항에 있어서, 질환은 PERK 연관 질환인, 방법.

청구항 142

제139항 내지 제141항 중 어느 한 항에 있어서, 질환은 암인, 방법.

청구항 143

제142항에 있어서, 암은 결장직장암, 폐암, 중피종, 췌장암, 인두암, 후두암, 식도암, 위암, 십이지장암, 소장암, 유방암, 난소암, 고환암, 전립선암, 간암, 갑상선암, 신장암, 자궁암, 임신성 융모막암, 뇌종양, 망막모세포종, 피부암, 흑색종, 육종, 섬유육종, 악성 골종양, 방광암, 혈액암, 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 다발성 골수종, B 세포 림프종, 여포성 림프종, 맨틀 세포 림프종, 미만성 거대 B 세포 림프종, T 세포 림프종, 적백혈병, 조직구성 림프종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증 및 악성 림프종으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 144

제142 또는 제143항에 있어서, 암은 백혈병인, 방법.

청구항 145

제142 또는 제143항에 있어서, 암은 급성 골수성 백혈병인, 방법.

청구항 146

제142 또는 제143항에 있어서, 암은 급성 림프구성 백혈병인, 방법.

청구항 147

제142 또는 제143항에 있어서, 암은 섬유육종인, 방법.

청구항 148

제142 또는 제143항에 있어서, 암은 다발성 골수종인, 방법.

청구항 149

제142 또는 제143항에 있어서, 암은 림프종인, 방법.

청구항 150

제142 또는 제143항에 있어서, 암은 B 세포 림프종인, 방법.

청구항 151

제142 또는 제143항에 있어서, 암은 T 세포 림프종인, 방법.

청구항 152

제139항에 있어서, 질환은 아밀로이드증인, 방법.

청구항 153

제139항에 있어서, 질환은 경쇄 아밀로이드증인, 방법.

청구항 154

제1항 내지 제114항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량, 또는 하나 이상의 치료제의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 환자에서 GCN2 연관 질환 및 PERK 연관 질환으로부터 선택되는 질환을 치료하는 방법.

청구항 155

제154항에 있어서, 질환은 GCN2 연관 질환인, 방법.

청구항 156

제154항에 있어서, 질환은 PERK 연관 질환인, 방법.

청구항 157

제154항 내지 제156항 중 어느 한 항에 있어서, 질환은 암인, 방법.

청구항 158

제157항에 있어서, 암은 결장직장암, 폐암, 중피종, 췌장암, 인두암, 후두암, 식도암, 위암, 십이지장암, 소장암, 유방암, 난소암, 고환암, 전립선암, 간암, 갑상선암, 신장암, 자궁암, 임신성 융모막암, 뇌종양, 망막모세포종, 피부암, 흑색종, 육종, 섬유육종, 악성 골종양, 방광암, 혈액암, 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 급성 림프

구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 다발성 골수종, B 세포 림프종, 여포성 림프종, 맨틀 세포 림프종, 미만성 거대 B 세포 림프종, T 세포 림프종, 적백혈병, 조직구성 림프종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 경쇄 아밀로이드증, 및 악성 림프종으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 159

제157 또는 제158항에 있어서, 암은 백혈병인, 방법.

청구항 160

제157 또는 제158항에 있어서, 백혈병은 급성 골수성 백혈병인, 방법.

청구항 161

제157 또는 제158항에 있어서, 백혈병은 급성 림프구성 백혈병인, 방법.

청구항 162

제157 또는 제158항에 있어서, 암은 섬유육종인, 방법.

청구항 163

제157 또는 제158항에 있어서, 암은 다발성 골수종인, 방법.

청구항 164

제157 또는 제158항에 있어서, 암은 림프종인, 방법.

청구항 165

제157 또는 제158항에 있어서, 암은 B 세포 림프종인, 방법.

청구항 166

제157 또는 제158항에 있어서, 암은 T 세포 림프종인, 방법.

청구항 167

제154항에 있어서, 질환은 아밀로이드증인, 방법.

청구항 168

제154항에 있어서, 질환은 경쇄 아밀로이드증인, 방법.

청구항 169

제154항 내지 제168항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 치료제는 IMiD 제제, 프로테아좀 억제제, 스테로이드, 항-CD38 제제, 항-CD20 제제, Bcl-2 억제제, PI3K 억제제, 이중특이성 항체, 뉴클레오시드 유사체, BTK 억제제, DNA 알킬화제, EZH2 억제제, 안트라사이클린, 토포이소머라아제 억제제, 플라틴, 티로신 키나아제 억제제, HDAC 억제제, 핵 수출 억제제, 항-미소관 작용제, L-아스파라기나아제, 페길화된 아스파라기나아제, PERK 억제제, mTOR 억제제, 면역조절제, MAPK 경로 억제제, MEK 억제제, ERK 억제제 및 Ras 억제제로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 170

제154항 내지 제168항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 치료제는 L-아스파라기나아제, 페가스파가아제, 칼라스파가아제 페골 - mnkl, 보르테조밉, 카르필조밉, 익사조밉, 탈리도마이드, 포말리도마이드, 레날리도마이드, 덱사메타손, 프레드니손, 다라투무맙, 다라투무맙 / 히알루로니다아제, 이사툭시맙, 리툭시맙, 오비누투주맙, 베네토클락스, 이델알리십, 코판리십, 듀벨리십, 움브랄리십, 젬시타빈 , 시타라빈, 이브루티닙, 아칼라브루티닙, 자누브루티닙, 벤다무스틴, 시클로포스파미드, 타제메토스타트, 독소루비신, 다우노루비신, 에토포사이드, 옥살로플라틴, 카보플라틴, 시스플라틴보수티닙, 다사티닙, 이마티닙, 닐로티닙, 포나티닙, 파노비

노스타트, 셀리넥소르, 빈크리스틴, JZP -458, 에리아스파제, PF745 (JZP-341), 아스파라기나아제 *어위니아 크리산새마이(Erwinia chrysanthemi)* (크리산타스파제), *Escherichia coli* 아스파라기나아제 (콜라스파제), 항-PD1 제제, 항-PDL1 제제 및 항-CTLA4 제제로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 171

이를 필요로 하는 환자에서 통합 스트레스 반응 및/또는 미접힘 단백질 반응의 조절장애에 의해 유발되는 질환을 치료하는 데 사용하기 위한, 제1항 내지 제114항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 또는 제115항의 약학적 조성물.

청구항 172

통합 스트레스 반응 및/또는 미접힘 단백질 반응의 조절장애는 PERK 키나아제 및 GCN2 키나아제로 이루어진 군으로부터 선택되는 키나아제에 의해 유발되는, 제171항의 사용.

청구항 173

제171 또는 제172항에 있어서, 통합 스트레스 반응 및/또는 미접힘 단백질 반응의 조절장애는 GCN2 키나아제에 의해 유발되는, 사용.

청구항 174

제171 또는 제172항에 있어서, 통합 스트레스 반응 및/또는 미접힘 단백질 반응의 조절장애는 PERK 키나아제에 의해 유발되는, 사용.

청구항 175

이를 필요로 하는 환자에서 GCN2 키나아제의 활성을 조절하는 데 사용하기 위한, 제1항 내지 제114항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 또는 제115항의 약학적 조성물.

청구항 176

이를 필요로 하는 환자에서 GCN2 키나아제를 활성화시키는 데 사용하기 위한, 제1항 내지 제114항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 또는 제115항의 약학적 조성물.

청구항 177

이를 필요로 하는 환자에서 PERK 키나아제의 활성을 조절하는 데 사용하기 위한, 제1항 내지 제114항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 또는 제115항의 약학적 조성물.

청구항 178

이를 필요로 하는 환자에서 PERK 키나아제를 활성화시키는 데 사용하기 위한, 제1항 내지 제114항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 또는 제115항의 약학적 조성물.

청구항 179

이를 필요로 하는 환자에서 GCN2 키나아제를 억제하고 PERK 키나아제를 억제하는 데 사용하기 위한, 제1항 내지 제114항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 또는 제115항의 약학적 조성물.

청구항 180

이를 필요로 하는 환자에서 GCN2 키나아제의 활성을 조절하는 데 사용하기 위한, 제1항 내지 제114항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 또는 제115항의 약학적 조성물.

청구항 181

이를 필요로 하는 환자에서 PERK 키나아제의 활성을 억제하는 데 사용하기 위한, 제1항 내지 제114항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 또는 제115항의 약학적 조성물.

청구항 182

이를 필요로 하는 환자에서 암을 치료하는 데 사용하기 위한, 제1항 내지 제114항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 또는 제115항의 약학적 조성물.

청구항 183

제182항에 있어서, 암은 결장직장암, 폐암, 중피종, 췌장암, 인두암, 후두암, 식도암, 위암, 십이지장암, 소장암, 유방암, 난소암, 고환암, 전립선암, 간암, 갑상선암, 신장암, 자궁암, 임신성 융모막암, 뇌종양, 망막모세포종, 피부암, 흑색종, 육종, 섬유육종, 악성 골종양, 방광암, 혈액암, 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 다발성 골수종, B 세포 림프종, 여포성 림프종, 맨틀 세포 림프종, 미만성 거대 B 세포 림프종, T 세포 림프종, 적백혈병, 조직구성 림프종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증 및 악성 림프종으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 사용.

청구항 184

제182 또는 제183항에 있어서, 암은 백혈병인, 사용.

청구항 185

제182 또는 제183항에 있어서, 백혈병은 급성 골수성 백혈병인, 사용.

청구항 186

제182 또는 제183항에 있어서, 백혈병은 급성 림프구성 백혈병인, 사용.

청구항 187

제182 또는 제183항에 있어서, 암은 섬유육종인, 사용.

청구항 188

제182 또는 제183항에 있어서, 암은 다발성 골수종인, 사용.

청구항 189

제182 또는 제183항에 있어서, 암은 림프종인, 사용.

청구항 190

제182 또는 제183항에 있어서, 암은 B 세포 림프종인, 사용.

청구항 191

제182 또는 제183항에 있어서, 암은 T 세포 림프종인, 사용.

청구항 192

이를 필요로 하는 환자에서 아밀로이드증을 치료하는 데 사용하기 위한, 제1항 내지 제114항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 또는 제115항의 약학적 조성물.

청구항 193

이를 필요로 하는 환자에서 경쇄 아밀로이드증을 치료하는 데 사용하기 위한, 제1항 내지 제114항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 또는 제115항의 약학적 조성물.

청구항 194

이를 필요로 하는 환자에서 GCN2 연관 질환 및 PERK 연관 질환으로부터 선택되는 질환을 치료하는 데 사용하기 위한, 제1항 내지 제114항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 또는 제115항의 약학적 조성물.

청구항 195

제194항에 있어서, 질환은 GCN2 연관 질환인, 사용.

청구항 196

제194항에 있어서, 질환은 PERK 연관 질환인, 사용.

청구항 197

제194항 내지 제196항 중 어느 한 항에 있어서, 질환은 암인, 사용.

청구항 198

제197항에 있어서, 암은 결장직장암, 폐암, 중피종, 췌장암, 인두암, 후두암, 식도암, 위암, 십이지장암, 소장암, 유방암, 난소암, 고환암, 전립선암, 간암, 갑상선암, 신장암, 자궁암, 임신성 융모막암, 뇌종양, 망막모세포종, 피부암, 흑색종, 육종, 섬유육종, 악성 골종양, 방광암, 혈액암, 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 다발성 골수종, B 세포 림프종, 여포성 림프종, 맨틀세포 림프종, 미만성 거대 B 세포 림프종, T 세포 림프종, 적백혈병, 조직구성 림프종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증 및 악성 림프종으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 사용.

청구항 199

제197 또는 제198항에 있어서, 암은 백혈병인, 사용.

청구항 200

제197 또는 제198항에 있어서, 백혈병은 급성 골수성 백혈병인, 사용.

청구항 201

제197 또는 제198항에 있어서, 백혈병은 급성 림프구성 백혈병인, 사용.

청구항 202

제197 또는 제198항에 있어서, 암은 섬유육종인, 사용.

청구항 203

제197 또는 제198항에 있어서, 암은 다발성 골수종인, 방법.

청구항 204

제197 또는 제198항에 있어서, 암은 림프종인, 방법.

청구항 205

제197 또는 제198항에 있어서, 암은 B 세포 림프종인, 방법.

청구항 206

제197 또는 제198항에 있어서, 암은 T 세포 림프종인, 방법.

청구항 207

제194항에 있어서, 질환은 아밀로이드증인, 사용.

청구항 208

제194항에 있어서, 질환은 경쇄 아밀로이드증인, 사용.

청구항 209

이를 필요로 하는 환자에서 GCN2 연관 질환 및 PERK 연관 질환으로부터 선택되는 질환을 치료하는 데 사용하기 위한, 제1항 내지 제114항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 또는 제115항의 약학적 조성물.

청구항 210

제209항에 있어서, 질환은 GCN2 연관 질환인, 사용.

청구항 211

제209항에 있어서, 질환은 PERK 연관 질환인, 사용.

청구항 212

제209항 내지 제211항 중 어느 한 항에 있어서, 질환은 암인, 사용.

청구항 213

제212항에 있어서, 암은 결장직장암, 폐암, 중피종, 췌장암, 인두암, 후두암, 식도암, 위암, 십이지장암, 소장암, 유방암, 난소암, 고환암, 전립선암, 간암, 갑상선암, 신장암, 자궁암, 임신성 융모막암, 뇌종양, 망막모세포종, 피부암, 흑색종, 육종, 섬유육종, 악성 골종양, 방광암, 혈액암, 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 다발성 골수종, B 세포 림프종, 여포성 림프종, 맨틀 세포 림프종, 미만성 거대 B 세포 림프종, T 세포 림프종, 적백혈병, 조직구성 림프종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증 및 악성 림프종으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 사용.

청구항 214

제212 또는 제213항에 있어서, 암은 백혈병인, 사용.

청구항 215

제212 또는 제213항에 있어서, 백혈병은 급성 골수성 백혈병인, 사용.

청구항 216

제212 또는 제213항에 있어서, 백혈병은 급성 림프구성 백혈병인, 사용.

청구항 217

제212 또는 제213항에 있어서, 암은 섬유육종인, 사용.

청구항 218

제212 또는 제213항에 있어서, 암은 다발성 골수종인, 방법.

청구항 219

제212 또는 제213항에 있어서, 암은 림프종인, 방법.

청구항 220

제212 또는 제213항에 있어서, 암은 B 세포 림프종인, 방법.

청구항 221

제212 또는 제213항에 있어서, 암은 T 세포 림프종인, 방법.

청구항 222

제209항에 있어서, 질환은 아밀로이드증인, 사용.

청구항 223

제209항에 있어서, 질환은 경쇄 아밀로이드증인, 사용.

청구항 224

제209항 내지 제223항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 치료제는 IMiD 제제, 프로테아좀 억제제, 스테로이드, 항-CD38 제제, 항-CD20 제제, Bcl-2 억제제, PI3K 억제제, 이중특이성 항체, 뉴클레오시드 유사체, BTK 억제제, DNA 알킬화제, EZH2 억제제, 안트라사이클린, 토포이소머라아제 억제제, 플라틴, 티로신 키나아제 억제제, a HDAC 억제제, a nuclear export 억제제, an 항-microtubule agent, L-아스파라기나아제, 페길화된 아스파라기나아제, PERK 억제제, mTOR 억제제, 면역조절제, MAPK 경로 억제제, MEK 억제제, ERK 억제제 및 Ras 억제제로 이루어진 군으로부터 선택되는, 사용.

청구항 225

제209항 내지 제223항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 치료제는 L- 아스파라기나아제, 페가스파가아제, 칼라스파가아제 페골 - mnkl, 보르테조밉, 카르필조밉, 익사조밉, 탈리도마이드, 포말리도마이드, 레날리도마이드, 덱사메타손, 프레드니손, 다라투무맙, 다라투무맙 / 히알루로니다아제, 이사툭시맙, 리툭시맙, 오비누투주맙, 베네토클락스, 이델알리십, 코판리십, 듀벨리십, 움브랄리십, 젬시타빈 , 시타라빈, 이브루티닙, 아칼라브루티닙, 자누브루티닙, 벤다무스틴, 시클로포스파미드, 타제메토스타트, 독소루비신, 다우노루비신, 에토포사이드, 옥살로플라틴, 카보플라틴, 시스플라틴보수티닙, 다사티닙, 이마티닙, 닐로티닙, 포나티닙, 파노비노스타트, 셀리넥소르, 빈크리스틴, JZP -458, 에리아스파제, PF745 (JZP-341), 아스파라기나아제 *어위니아 크리산새마이(Erwinia chrysanthemi)* (크리산타스파제), *Escherichia coli* 아스파라기나아제 (콜라스파제), 항-PD1 제제, 항-PDL1 제제 및 항-CTLA4 제제로 이루어진 군으로부터 선택되는, 사용.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **상호 참조**

[0002] 본 출원은, 2020년 11월 18일에 출원된 미국 가출원 제63/115,496호 및 2021년 5월 7일에 출원된 미국 가출원 제63/185,846호의 우선권을 주장하며, 이들 각각은 그 전체가 참조로서 통합된다.

[0003] **서열 목록**

[0004] 본 출원은 ASCII 포맷으로 전자적으로 제출된 서열 목록을 포함하고 있다. 2021년 10월 28일에 생성된, 상기 ASCII 사본은 명칭이 DCP-098WO_SL.txt이며 크기가 23,670 바이트이다.

배 경 기 술

[0005] 암 세포는 비정상적인 성장과 급속한 분열을 유지하기 위해 지속적인 영양 공급을 필요로 한다. 이러한 영양분의 일부로서, 아미노산은 종양 세포의 높은 대사 요구를 지원하는 데 필수적이다.

[0006] GCN2는 통합 스트레스 반응(ISR)의 마스터 조절자인 eIF2α□(eukaryotic initiation factor 2) 키나아제 중 하나인, 세린/트레오닌 단백질 키나아제이다. ISR은 광범위한 스트레스 요인 하에서 세포 항상성을 유지하는 데 필수적이며 세포가 저산소증 및 아미노산 결핍과 같은 스트레스 조건에 적응할 때 활성화된다. ISR은 세포 항상성 교란에 대한 조기 반응자 역할을 하는, GCN2를 비롯하여, eIF2α 키나아제의 인산화 및 활성화에 의해 조절된다. GCN2 외에도, PKR-유사 ER 키나아제(PERK), 이중 가닥 RNA-의존 단백질 키나아제(PKR) 및 heme-조절 eIF2α 키나아제(HRI)를 포함한 세 가지 다른 eIF2α 키나아제 부류가 있다. 4가지 eIF2α 키나아제 모두 키나아제 촉매 도메인에서 광범위한 상동성을 공유하지만 별개의 조절 도메인을 보유하고 있다. 각각의 IF2α 키나아제는 독특한 조절 메커니즘을 반영하는, 별도의 환경 및 생리적 스트레스에 반응한다. PERK 키나아제는 ATP 고갈 및 미접힘 단백질 반응을 포함한 스트레스 조건 하에서 활성화되며 GCN2와 마찬가지로, PERK 키나아제 활성화는 주요 ISR 전사 인자 ATF4의 상향 조절로 이어진다.

[0007] 필수 아미노산 제한 또는 기타 스트레스 요인(UV 조사, 산화환원 스트레스 또는 프로테아좀 억제) 조건 하에서, GCN2는 eIF2α를 인산화하고, 이는 새로운 삼원 복합체의 형성을 억제하여 mRNA 번역 개시를 억제한다. 전반적인 mRNA 번역을 감소시키는 반면, 종양 세포에서 eIF2α 인산화는 또한 ISR 전사 인자 ATF4의 번역을 증가시키는데, 이는 종양 세포에 아미노산을 제공하는 데 주력하는 유전자를 포함한 많은 스트레스 반응 유전자의 발현

을 증가시킨다: 즉, 아미노산 합성 효소 및 아미노산의 종양 세포로의 유입을 매개하는 수송체. ATF4는 인간의 고형 및 액상 종양에서 과발현되며 종양 진행에 중요한 기능을 제시한다.

[0008] 아스파라긴은 발암 및 종양 생물학에 상당한 영향을 미치는 여러 생합성 경로에 관여하는 중요한 아미노산이다. 모든 세포는 단백질 합성과 성장을 위해 아스파라긴이 필요하다. 정상 세포는 내부 합성을 통해 대부분의 아스파라긴 필요 사항을 얻는다. 정상 세포에 비해, 암 세포는 성장하고 증식하기 위해 더 많은 양의 아스파라긴을 필요로 하고, 필요한 양을 스스로 생산할 수 없으며, 생존을 위해 순환하고 있는 아스파라긴에 의존해야 한다. 아스파라긴 합성효소(Asparagine Synthetase, ASNS)는 아스파르트산염과 글루타민으로부터 아스파라긴 합성을 촉매한다. L-아스파라기나아제(ASNase)는 순환하는 아스파라긴을 제거하여, 암 세포에게서 주요 영양소를 뺏고 죽게 한다. 종양-특이적 대사 특징을 표적으로 하는 항-암 치료제의 첫 번째 사례인, L-아스파라기나아제의 사용은 소아 급성 림프모구성 백혈병(ALL)에서 잘 정립된 치료법이지만, 독성이 이 환자 집단을 넘어서는 사용을 제한하고 있다. 많은 ALL 세포주에서 특히 낮은 수준의 ASNS 발현은, 정상 세포와 비교하여, 세포가 성장에 필요한 영양분으로 순환하는 혈청 아스파라긴에 비정상적으로 의존하기 때문에, 아스파라긴 고갈을 효과적인 치료 방법으로 만든다. 아스파라기나아제에 대한 반응이 좋지 않다는 것은 재발 위험의 증가와 연관된다. 다른 혈액암 및 고형암은 낮은 수준의 ASNS를 발현하므로, 아스파라긴 영양요구성 및 아스파라기나아제 민감성이어야 한다. 반대로, 일부 암 유형에서는 ASNS가 과발현되어, 세포 증식, 화학 저항 및 전이 거동을 촉진한다. 아스파라기나아제 저항성 암의 경우, L-아스파라기나아제를 통한 혈중 아스파라긴 고갈 효과는 대신 상당한 ASNS 과발현으로 이어져, 화학 요법 약물의 효과를 효과적으로 무효화시킨다. 수많은 연구에서 ASNS가 아미노산 결핍 및 기타 형태의 세포 스트레스에 대한 세포 반응의 중심에 있음을 보여주었다. 전사 조절을 통해, ASNS 유전자는 세포 생존을 보장하는 것을 목표로 하는 두 가지 신호전달 경로의 표적이다. AAR(아미노산 반응)이라는 첫 번째 반응은 불균형한 아미노산 가용성 조건 하에서 GCN2 키나아제에 의해 활성화된다. 두 번째 경로인, 미접힘 반응(UPR)은 증가된 소포체 스트레스 조건 하에서 PERK 키나아제에 의해 활성화된다. AAR 및 UPR 경로는 eIF2□의 인산화에 수렴하며, 이는 전반적인 단백질 합성의 약화를 유발하고, 동시에, 전사 인자 ATF4를 포함하여, 선택된 mRNA 집단의 우선적 번역을 유발한다. ATF4는 ASNS 유도의 주요 인자로, ASNS 프로모터 내의 인핸서 요소에 대한 결합을 통해 트랜스-활성화제로 작용하고 있다.

[0009] GCN2는 시험관 내 및 생체 내에서 항백혈병제 L-아스파라기나아제에 대한 ASNS의 낮은 기저 수준 발현으로 암 세포를 감작시킨다. GCN2 억제제로 치료하면 ASNS 유도를 예방함으로써 급성 림프구성 백혈병 세포를 L-아스파라기나아제에 민감하게 만든다. GCN2 억제제는 ASNS-저/결핍 암에서 L-아스파라기나아제와 상승적인 항증식 효과를 나타낸다. 따라서 GCN2 억제제와 L-아스파라기나아제와의 병용 치료는 급성 림프구성 백혈병 및 기타 유형의 암에서 개선된 성과를 달성할 가능성을 보여준다. 급성림프모구성백혈병, 급성골수성백혈병, 췌장암 세포가 L-아스파라기나아제와 GCN2 억제제의 병용치료에 특히 민감하다. 이전에 보고된 연구에 의하면 급성 림프모구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병 및 췌장암 세포에서 ASNase 및 GCN2 억제제와 병용 치료한 경우에 단일 제제 L-아스파라기나아제 또는 GCN2 억제제 치료 결과와 비교하여 강력한 항종양 활성이 입증되었다. 따라서, GCN2 억제제가 이들 종양을 치료하기 위해 사용되는 L-아스파라기나아제에 대한 감작제를 대표할 수 있다. 요약하면, GCN2 억제는 기저 수준에서 ASNS 발현이 낮은 암 세포에서 ASNS 유도를 예방함으로써 L-아스파라기나아제 치료에 대한 민감도를 향상시킨다.

[0010] GCN2의 억제는 또한 종양 세포의 트립토판-의존성 면역감시를 포함하는, 면역계를 포함하는, 종양 미세환경을 표적화하기 위한 효과적인 전략일 수 있다.

[0011] 종양 미세환경 [TME; 종양 세포를 둘러싸고 있는 일련의 세포외 성분 및 기질 세포 (내피 세포, 암 관련 섬유아세포, 종양 관련 대식세포, 종양 침윤 T 세포)]은 산소 및 주요 영양소(예: 포도당 및 아미노산)의 결핍을 특징으로 하며, 전반적인 면역 억제 환경을 초래하게 된다.

[0012] 많은 종양은 그들의 대사 유연성을 이용하고 그들 자체의 이점을 위해 영양분을 재유도함으로써 면역 감시를 피하도록 진화해 왔다. 종양 내의 기질 세포 및 골수 유래 억제 세포(MDSC)는 면역 기능을 억제하고 종양 성장을 지원하는 영양이 부족한 환경을 만들어 낸다.

[0013] 필수 아미노산 중 하나인, 트립토판 대사에 중요한 효소 [인돌아민-2,3-디옥시게나제(IDO) 및 트립토판-2,3-디옥시게나제(TDO)]의 과발현에 의해 구동되는, 트립토판의 상승된 이화작용이 종양 미세환경의 세포에 의해 구동되어, 많은 유형의 암에서 면역억제 미세환경으로 이어진다. 국소적 트립토판 고갈은 중대한 T 세포 면역억제 메커니즘으로 간주된다. T 세포에서, GCN2 키나아제는 트립토판 결핍의 분자 센서로 확인되었다. 트립토판 고갈에 의한 GCN2 활성화는 세포사멸을 유도하고 T 세포 증식을 완화한다. GCN2는 IDO/TDO의 핵심 이펙터 신호전달

성분이며 트립토판 의존성이 높은 T 세포의 대사 체크포인트로 간주된다.

[0014] GCN2 경로는 종양 면역 탈출에 중요할 뿐만 아니라 종양 미세환경의 다른 측면을 조절하는 데도 적극적인 역할을 한다. GCN2 녹다운은, 증가된 혈관형성을 통해 영양 공급을 강화하기 위해 종양이 사용하는 혈관 내피 성장 인자(VEGF)의 AAD(아미노산 결핍)-유발 발현을 예방하는 것으로 입증되고 있다. 따라서, GCN2/ATF4 경로의 활성화는 AAD-매개 VEGF 발현을 통해 종양 성장 및 혈관신생을 촉진한다. ATF4 또는 GCN2 발현의 중단은 생체 내에서 종양 성장을 상당히 억제했다.

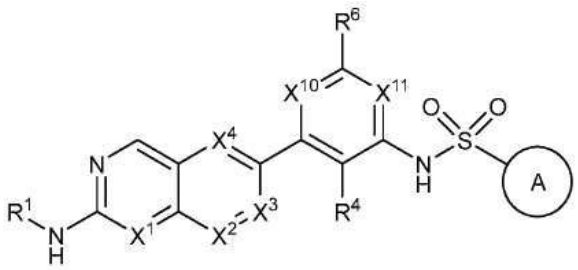
[0015] 따라서, GCN2의 선택적 억제는 면역계의 활성을 증가시키고 종양 미세환경에서 혈관신생을 감소시킬 수 있다. GCN2-eIF2□-ATF4 경로는 스트레스 조건 하에서 종양 세포의 대사 항상성을 유지하고 면역억제된 면역 세포 미세환경을 유지하는 데 중요하다. PERK-ATF4 경로 또한 스트레스 조건 하에서 종양 세포의 항상성을 유지하는 데 중요하다. GCN2의 억제가 보상 메커니즘으로서 PERK를 활성화할 수 있도록, 그리고 반대로, PERK의 억제가 보상 메커니즘으로서 GCN2를 활성화할 수 있도록, GCN2 및 PERK 신호전달 경로 모두에 대한 혼선 규제가 있는 것으로 보고되었다.

[0016] 종양 세포(종양 세포 자율) 및 종양 면역 세포 미세환경 모두에서, GCN2 및/또는 PERK의 전-종양 측면을 차단하는 GCN2 및/또는 PERK의 억제제가 필요하다.

발명의 내용

[0017] GCN2(general control nonderepressible 2) 키나아제 및/또는 PERK(PKR-유사 ER 키나아제) 키나아제의 억제 활성을 나타내는 화합물 및 GCN2 또는 PERK 연관 질환을 포함하는, 장애의 치료를 위한 이의 사용 방법이 본원에서 설명된다.

[0018] 일 실시예에서, 식 I으로 표현되는 화합물:

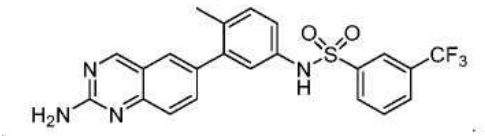
[0019] 

[0020] **식 I**

[0021] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 입체이성질체, 또는 호변이성질체가 본원에서 설명되고, 여기서:

[0022] X^1은 CH 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^2 및 X^3 는 각각 N, CH, C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 단, X^2는 CH 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 및 X^3은 CH, C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2 으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 단, X^2는 CH, C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2 으로 이루어진 군으로부터 선택되고 및 X^3은 CH 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^4는 CR^3 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^{10}은 CR^5 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^{11}은 CR^7 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^1은 H, 알킬, (C=O)R^{13}, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고; R^2는 H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^3은 H, 알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^4 및 R^5는 할로겐, H, 알콕시, 알킬아미노, 아미노, 알킬, 할로알킬 및 CN으로

이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고; R^6 및 R^7은 할로겐, H, 및 알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고; R^{13}은 H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고 여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고; A는 치환된 5-원 헤테로아릴, 치환된 6-원 헤테로아릴, 피리돈, 및 치환된 아릴 고리로 이루어진 군으로부터 선택되고; L^2는 직접 결합 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 알킬은 $(E^{21})_p$으로 임의로 치환되고; E^2는 하이드록시, 알콕시, 알콕시알킬, 시아노, 할로겐, 설포닐, H, 알킬, 아민, 아미드, 아실, 할로알콕시, 할로알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 헤테로시클릴은 알킬, 알콕시, 아미드, 아민, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 및 시아노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고; E^{21}는, 각각의 발생에서, H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 시아노, 시아노알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 p는 독립적으로 0, 1 또는 2이고; 단, 화합물은 다음이 아니다:

[0023] 

[0024] 또 다른 실시예에서, 본원에 기재된 화합물(예를 들어, 본원에 기재된 식 I의 화합물) 및 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 약학적 조성물이 본원에 기재된다.

[0025] 또 다른 실시예에서, 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 또는 본원에 기재된 약학적 조성물의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 환자에서 통합 스트레스 반응의 조절장애에 의해 유발된 질환을 치료하는 방법이 본원에서 설명된다.

[0026] 또 다른 실시예에서, 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 또는 본원에 기재된 약학적 조성물의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 환자에서 통합 스트레스 반응 및/또는 미접힘 단백질 반응의 조절장애에 의해 유발된 질환을 치료하는 방법이 본원에서 설명된다.

[0027] 또 다른 실시예에서, 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 또는 본원에 기재된 약학적 조성물의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 환자에서 GCN2 키나아제의 활성을 조절하는 방법이 본원에서 설명된다.

[0028] 또 다른 실시예에서, 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 또는 본원에 기재된 약학적 조성물의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 환자에서 GCN2 키나아제를 활성화시키는 방법이 본원에서 설명된다.

[0029] 또 다른 실시예에서, 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 또는 본원에 기재된 약학적 조성물의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 환자에서 PERK 키나아제의 활성을 조절하는 방법이 본원에서 설명된다.

[0030] 또 다른 실시예에서, 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 또는 본원에 기재된 약학적 조성물의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 환자에서 PERK 키나아제를 활성화시키는 방법이 본원에서 설명된다.

[0031] 또 다른 실시예에서, 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 또는 본원에 기재된 약학적 조성물의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 환자에서 GCN2 키나아제를 억제하고 PERK 키나아제를 억제하는 방법이 본원에서 설명된다.

[0032] 또 다른 실시예에서, 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 또는 본원에 기재된 약학적 조성물의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 환자에서 GCN2 키나아제의 활성을 조절하는 방법이 본원에서 설명된다.

[0033] 또 다른 실시예에서, 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 또는 본원에 기재된 약학적 조성물의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 환자에서 PERK 키나아제의 활성을 억제하는 방법이 본원에서 설명된다.

[0034] 또 다른 실시예에서, 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 또는 본원에 기재된 약학적 조성물의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 환자에서 GCN2 연관 질환 및 PERK 연관 질환으로부터 선택되는 질환을 치료하는 방법이 본원에서 설명된다.

[0035] 또 다른 실시예에서, 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량, 및 하나 이상의 치료제의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 환자에서 GCN2 연관 질환 및 PERK 연관 질환으로부터 선택되는 질환을 치료하는 방법이 본원에서 설명된다.

[0036] 또 다른 실시예에서, 본원에 기재된 화합물(예를 들어, 본원에 기재된 식 I의 화합물) 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 또는 본원에 기재된 약학적 조성물의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 환자에서 암을 치료하는 방법이 본원에서 설명된다.

[0037] 또 다른 실시예에서, 본원에 기재된 화합물(예를 들어, 본원에 기재된 식 I의 화합물) 또는 그의 약학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 환자에서 흑색종, 섬유육종, 갑상선암, 난소암, 결장암, 췌장암, 폐암, 방광암, 위장관 기질 종양, 고형 종양, 혈액-매개 암, 급성 골수성 백혈병(AML), 급성 림프구성 백혈병(ALL) 및 GCN2 신호 경로의 활성화로 인해 유발되는 기타 암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 장애를 치료하는 방법이 본원에서 설명된다.

도면의 간단한 설명

[0038] 도 1은 화합물 16에 의해 유도된 H929 다발성 골수종 세포에서의 세포 ATF4 자극의 그래프를 도시한다.

도 2는 HEK293T NanoBRET 기반 분석에서 화합물 16에 의한 PERK 올리고머 자극의 플롯을 도시한다.

도 3은 로딩 대조군으로서 액틴을 사용한 자극 PERK 하류 신호전달 단백질 ATF4 및 CHOP를 도시한다. 도면은 검출된 웨스턴 블롯 분석으로서 화합물 16이 H929 다발성 골수종 세포에서 PERK 신호전달 경로의 발현을 증가시킨다는 것을 보여준다.

도 4는 qRT-PCR 분석을 사용하여 H929 다발성 골수종 세포에서 화합물 16에 의한 PERK 경로 표적 유전자 ATF4, CHOP, GADD34, GPT2 및 VEGFA의 발현에서의 배수 증가(DMSO 대조군과 비교)를 도시한다.

도 5는 절단된 PARP, 절단된 카스파제 7 및 절단된 카스파제 3을 포함하여, 웨스턴 블롯 분석을 사용하여 H929 다발성 골수종 세포에서 세포사멸 경로 판독에 대한 단일 제제로서의 화합물 16의 효과를 예시한다.

도 6a, 6b, 6c 및 6d는 RPMI8226 다발성 골수종 세포(도 6a), H929 다발성 골수종 세포(도 6b), GA-10 버킷(Burkitts) 림프종 세포(도 6c) 및 DOHH-2 여포성 림프종 세포(도 6d)의 세포 증식에 대한, 단일 제제로서 및 표준 관리 치료제와 조합된, 화합물 16의 효과를 보여준다.

도 7a 및 7b는 웨스턴 블롯 분석을 사용한 생체 내 PK/PD 모델에서, GCN2 활성을 측정하여, ATF4 수준에 대한 아스파라기나아제와 조합된 화합물 16의 효과를 보여준다. 화합물 16의 상응하는 혈장 수준을, 투여 후 2, 6 및 10시간의 PD 시점에 측정하였다. 도 7a는 PK/PD 모델 연구에서 얻은 결과의 데이터 플롯을 보여주고 도 7b는 표형식의 결과를 보여준다.

도 8은 MV-4-11 이종이식편 모델에서 종양 성장에 대한 아스파라기나아제와 조합된 화합물 16의 효과를 보여주는 플롯을 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0039] 본 발명의 특징부 및 기타 세부 사항은 아래에서 보다 구체적으로 설명된다. 명세서, 실시예 및 첨부된 청구범위에 사용된 소정의 용어가 여기에 수집된다. 이들 정의는 본 개시내용의 나머지 부분에 비추어 그리고 당 분야의 숙련자에 의해 이해되는 바와 같이 판독되어야 한다. 달리 정의되지 않는 한, 여기에서 사용된 모든 기술 및

과학 용어는 당 분야의 숙련자가 일반적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다.

[0040] *정의*

[0041] 본 출원에 제시된 정의는 본 출원 전반에 걸쳐 사용되는 용어를 명확히 하기 위한 것이다.

[0042] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본원 주제가 속하는 기술 분야의 숙련자가 일반적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 명세서 및 첨부된 특허청구범위에 사용된 바와 같이, 달리 명시되지 않는 한, 다음 용어는 본 발명의 이해를 용이하게 하기 위해 지시된 의미를 갖는다.

[0043] 치환기에 대한 결합이 고리 내 2개의 원자를 연결하는 결합을 가로지르는 것으로 나타나면, 이러한 치환기가 고리 상의 임의의 원자에 결합될 수 있다. 치환기가 주어진 화학식의 화합물의 나머지에 결합되는 원자를 나타내지 않고 치환기가 나열되는 경우에는, 그러한 치환기는 그러한 치환기의 임의의 원자를 통해서도 결합될 수 있다. 치환기의 조합, 치환기의 위치 및/또는 변수는 이러한 조합이 안정적인 화합물을 생성하는 경우 허용된다.

[0044] 본원에서 사용된 바와 같이, 단수 형태 "a", "an" 및 "the"는 문맥상 명백하게 다르게 나타내지 않는 한 복수 참조를 포함한다.

[0045] 본원에서 사용되는 용어 "본원에서"는 전체 출원을 의미한다.

[0046] 본원에서 사용되는 "중수소화된"은 적어도 하나의 수소 원자가 중수소로 대체됨을 의미한다. 중수소화된 화합물의 임의의 샘플에서, 화합물의 일부 개별 분자는 지정된 위치에서, 중수소가 아닌, 수소를 가질 가능성이 높다. 그러나 특정 위치에 중수소를 갖는 중수소화 화합물의 분자 비율은 자연적으로 발생하는 것보다 훨씬 클 것이다. 중수소화 위치의 중수소는 농축된다.

[0047] 본원에서 사용되는 바와 같이, "임의적" 또는 "임의로"라는 용어는 이후에 설명되는 사건 또는 상황이 발생하거나 발생하지 않을 수 있고, 설명이 사건 또는 상황이 발생하는 경우뿐만 아니라 발생하지 않는 경우도 포함함을 의미한다. 예를 들어, "임의로 치환된 알킬"은 알킬이 치환될 수도 있고 치환되지 않는 경우를 의미한다.

[0048] 개시된 화합물 상의 치환기 및 치환 패턴은 쉽게 구할 수 있는 출발 물질로부터, 당해 분야에 공지된 기술 뿐만 아니라 아래에서 제시된 방법에 의해 용이하게 합성될 수 있는 화학적으로 안정한 화합물을 생성하기 위해 당해 분야의 숙련자에 의해 선택될 수 있는 것으로 이해된다. 치환기 자체가 하나 이상의 기로 치환되는 경우, 이러한 다수 기는 안정한 구조가 생성되는 한 동일한 탄소 또는 다른 탄소에 있을 수 있음을 이해해야 한다.

[0049] 본원에서 사용되는, 용어 "임의로 치환된"은 주어진 구조에서 1개 내지 6개의 수소 원자를 특정 치환기의 라디칼로 대체하는 것을 의미하며, 이에 제한되지는 않지만: 하이드록시, 하이드록시알킬, 알콕시, 할로겐, 알킬, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아미노, 아미노알킬, 시아노, 할로알킬, 할로알콕시, -OC(=O)-CH_2-O알킬을 포함한다. 바람직하게는, "임의로 치환된"은 주어진 구조에서 1 내지 4개의 수소 원자를 상기 언급된 치환기로 대체하는 것을 말한다. 보다 바람직하게는, 1 내지 3개의 수소 원자가 상기 언급된 치환기로 대체된다. 치환기는 추가로 치환될 수 있는 것으로 이해된다.

[0050] 본원에서 사용되는, 용어 "치환된"은 백본의 하나 이상의 탄소에서 수소를 대체하는 치환기를 갖는 모이어티를 지칭한다. "치환" 또는 "치환된"은 그러한 치환이 치환된 원자 및 치환기의 허용된 원자가에 따른다는 암시적 단서 및 치환이 예를 들어 자발적으로 재배열, 고리화, 제거 등과 같은 변환을 겪지 않는, 안정한 화합물을 생성한다는 암시적 단서를 포함하는 것으로 이해될 것이다. 본원에서 사용되는, 용어 "치환된"은 유기 화합물의 모든 허용 가능한 치환기를 포함하는 것으로 간주된다. 넓은 측면에서, 허용되는 치환기는 유기 화합물의 비환식 및 환식, 분지형 및 비분지형, 탄소환식 및 헤테로환식, 방향족 및 비방향족 치환기를 포함한다. 허용되는 치환기는 하나 이상일 수 있고 적절한 유기 화합물에 대해 동일하거나 상이할 수 있다. 본 출원의 목적을 위해, 질소와 같은 헤테로원자는 수소 치환기 및/또는 헤테로원자의 원자가를 만족시키는 본 명세서에 기재된 유기 화합물의 임의의 허용되는 치환기를 가질 수 있다.

[0051] 치환기는 본 명세서에 설명된 임의의 치환기를 포함할 수 있으며, 예를 들어 이러한 치환기는 달리 명시되지 않는 한, 예를 들어 할로겐, 하이드록시, 카르보닐 (예컨대 카르복실, 알콕시카르보닐, 포르밀, 또는 아실), 알콕시, 아미노, 아미도, 이민, 시아노, 설포닐, 헤테로시클릴, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 모이어티를 포함할 수 있다. 치환기는 적절하다면 그 자체로 치환될 수 있다는 것이 당해 분야의 숙련자에 의해 이해될 것이다. 예를 들어, 치환된 알킬의 치환기는 아미노, 아미도, 설포닐 및 에테르, 카르보닐 (카르복실레이트 및 에스테르를 포함함), -CF3, -CN 등의 치환된 및 미치환된 형태를 포함할 수 있다. "미치환

된"으로 구체적으로 언급되지 않는 한, 본원의 화학적 모이어티에 대한 언급은 치환된 변형예를 포함하는 것으로 이해된다. 예를 들어, "아릴" 기 또는 모이어티에 대한 언급은 암시적으로 치환된 및 미치환된 변형예를 모두 포함한다.

[0052] 본원에서 사용되는 용어 "알킬"은 완전히 포화된 직쇄형 또는 분지형 비방향족 탄화수소를 지칭한다. 통상적으로, 직쇄형 또는 분지형 알킬 기는 1 내지 약 20개의 탄소 원자, 바람직하게는 1 내지 약 10개를 가지며, 예를 들어 달리 정의되지 않는 한 C1-C10 알킬 또는 예를 들어 C1-C6 알킬이 될 수 있다. 직쇄형 및 분지형 알킬 기의 예에는 메틸, 에틸, 1-프로필(n-프로필), 2-프로필, n-부틸, 이차-부틸, 삼차부틸, 1-펜틸, 2-펜틸, 3-펜틸, 네오-펜틸, 1-헥실, 2-헥실, 3-헥실, 1-헵틸, 2-헵틸, 3-헵틸, 4-헵틸, 1-옥틸, 2-옥틸, 3-옥틸 또는 4 -옥틸 등이 포함되나 이에 한정되지 않는다. 더욱이, 명세서, 실시예 및 청구범위 전반에 걸쳐 사용되는 용어 "알킬"은 "미치환된 알킬" 및 "치환된 알킬"을 모두 포함하는 것으로 의도되며, 후자는 탄화수소 백본의 하나 이상의 탄소 위의 수소를 대체하는 치환기를 갖는 알킬 모이어티를 지칭한다. "알킬" 기는 임의로 치환될 수도 있다.

[0053] 용어 "Cx-Cy"는 아실, 아실옥시, 알칼리, 알케닐, 알키닐 또는 알콕시와 같은 화학적 모이어티와 함께 사용될 때 사슬에 x에서 y개의 탄소를 포함하는 기를 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, 용어 "Cx-Cy"는 트리플루오로메틸 및 2,2,2-트리플루오로에틸 등과 같은 할로알킬 기를 포함하여, 사슬에 x에서 y개의 탄소를 포함하는 직쇄 알킬 및 분지쇄 알킬 기를 포함하는, 치환된 또는 미치환된 포화 탄화수소 기를 의미한다. C0 알킬은 기가 말단 위치에 있는 수소를 나타내며, 내부인 경우 결합을 나타낸다.

[0054] 본원에서 사용되는, 용어 "알콕시"는 코어 구조에 부착된 산소 원자에 결합된 직쇄 또는 분지형, 포화 지방족(알킬) 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 바람직하게는, 알콕시기는 1 내지 6개의 탄소 원자를 가지며, 즉 C1-C6 알콕시일 수 있다. 알콕시기의 예는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, 이소부톡시, 삼차-부톡시, 펜톡시, 3-메틸 부톡시 등을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0055] 본원에서 사용되는, 용어 "알콕시알킬"은 알콕시 기로 치환된 (상기에서 정의한 바와 같은) 알킬 기를 의미하며, 일반식 알킬-O-알킬로 표현될 수도 있다. 알콕시알킬 기의 예로는 메틸-O-에틸렌-, 에틸-O-에틸렌- 등을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0056] 본원에서 사용되는, 용어 "할로알킬"은 (상기에서 정의된 바와 같은) 알킬 기가 하나 이상의 할로겐으로 치환되는 것을 의미한다. 예를 들어, 모노 할로알킬 라디칼은 염소, 브롬, 요오드 또는 불소 원자를 가질 수 있다. 디할로 및 폴리 할로알킬 라디칼은 2개 이상의 동일하거나 상이한 할로겐 원자를 가질 수 있다. 할로알킬의 예는 클로로메틸, 디클로로메틸, 트리클로로메틸, 디클로로에틸, 디클로로프로필, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 펜타플루오로에틸, 헵타플루오로프로필, 디플루오로클로로메틸, 디클로로플루오로메틸, 디플루오로에틸, 디플루오로프로필 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0057] 본원에서 사용되는, 용어 "할로알콕시"는 알콕시 기의 하나 이상의 수소 원자가 하나 이상의 할로겐으로 치환된 라디칼을 의미한다. "할로알콕시" 기의 대표적인 예는 디플루오로메톡시(-OCHF2), 트리플루오로메톡시(-OCF3) 또는 트리플루오로에톡시(-OCH2CF3)를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

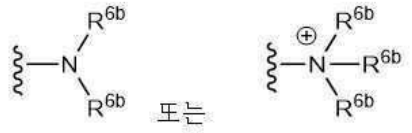
[0058] 본원에서 사용되는, 용어 "아릴"은 고리의 각 원자가 탄소인 치환된 또는 미치환된 단일 고리 방향족 기를 포함한다. 바람직하게는 고리는 5-원 내지 7-원 고리, 더욱 바람직하게는 6-원 고리이다. 용어 "아릴"은 또한 2개 이상의 탄소가 2개의 인접한 고리(융합된 고리)에 공통인 2개 이상의 환형 고리를 갖는 다환형 고리 시스템을 포함하며, 고리 중 적어도 하나는 방향족이고, 예를 들며, 다른 환형 고리는 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 및/또는 헤테로시클릴일 수 있다. 용어 "융합된"은 제2 고리가, 제1 고리와 공통인 2개의 인접한 원자를 가짐으로써 부착되거나 형성됨을 의미한다. "융합된"이라는 용어는 "응축된"이라는 용어와 균등하다. 아릴 기로는 페닐, 나프틸, 페난트릴, 페놀, 아닐린, 인다닐, 디하이드로벤조푸라닐, 디하이드로이소벤조푸라닐, 인돌리닐, 이소인돌리닐 등을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 달리 지정하지 없는 한, 본 명세서에 기재된 기는 임의로 치환될 수 있다.

[0059] 본원에서 사용되는, 용어 "폴리시클릴", "폴리사이클" 및 "폴리시클릭"은 하나 이상의 원자가 2개의 인접한 고리에 공통인 경우, 예를 들어 고리가 "융합된 고리"인2개 이상의 고리(예를 들어, 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 및/또는 헤테로시클릴)를 의미한다. 다환의 각 고리는 치환된 또는 미치환된 것일 수 있다. 특정 실시예에서, 폴리환의 각 고리는 고리에 3 내지 10개, 바람직하게는 5 내지 7개의 원자를 함유한다.

[0060] 본원에서 사용되는, 용어 "아실"은 기 -C(=O)-Rw를 지칭하며, 여기서 Rw는 알칼리로 임의로 치환된다. "아실"의

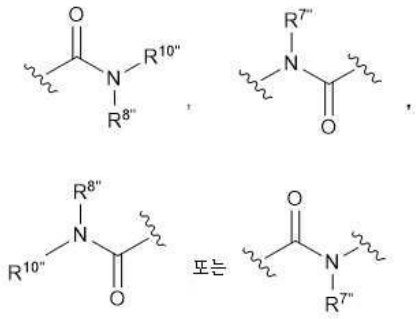
예로는 Rw가 C1-C10알킬(C1-C10아실) 또는 C1-C6-알킬(C1-C6아실)인 경우가 포함되지만 이에 한정되지 않는다. 일부 실시예에서, 임의로 치환된 치환기의 각각의 발생은 H, OH, 알콕시, 시아노, F 및 아미노로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. "아실"의 추가적인 예는 -C(=O)-CH3, -C(=O)-CH2-CH3, -C(=O)-CH2-CH2-CH3, 또는 -C(=O)-CH(CH3)2를 포함한다.

[0061] 본원에서 사용되는, 용어 "아민" 및 "아미노"는 미치환된 및 치환된 아민 및 이의 염 모두, 예를 들어 다음으로 나타낼 수 있는 모이어티를 지칭하며:

[0062] 

[0063] 여기서, R^{6b}는 독립적으로 수소, 알킬 또는 시클로알킬 기를 나타내거나, R^{6b} 기는 이들이 부착된 N 원자와 함께 고리 구조에서 4 내지 8개의 원자를 갖는 헤테로사이클을 완성한다.

[0064] 본원에서 사용되는, 용어 "아미드" 및 "아미도"는 다음으로 나타내는 기를 지칭하며:

[0065] 

[0066] 여기서, $R^{7''}$, $R^{8''}$, 및 $R^{10''}$는 각각 독립적으로 수소 또는 하이드로카르보닐 기를 나타내거나, $R^{8''}$, 및 $R^{10''}$는 이들이 부착된 N 원자와 함께 고리 구조에서 4 내지 8개의 원자를 갖는 헤테로시클릴을 완성한다.

[0067] 본원에서 사용되는, 용어 "아실아미노"는 상기 정의된 바와 같이 아실기로 치환된 아미노기를 의미한다.

[0068] 본원에서 사용되는, 용어 "아미노카르보닐"은 아미노기로 치환된 카르보닐기를 의미한다.

[0069] 본원에서 사용되는, 용어 "알킬아미노"는 상기에서 정의된 바와 같이 적어도 하나의 알킬기으로 치환된 아미노기를 의미한다.

[0070] 본원에서 사용되는, 용어 "아미노알킬"은 아미노기로 치환된 알킬기를 의미한다.

[0071] 본원에서 사용되는, 용어 "아미도"는 아미도기로 치환된 알킬기를 의미한다.

[0072] 본원에서 사용되는, 용어 "시아노알킬"은 시아노기로 치환된 알킬기를 의미한다.

[0073] 본원에서 사용되는, 용어 "시클로알콕시알킬"은 시클로알콕시기로 치환된 알킬기(상기에서 정의된 바와 같음)를 지칭하며 일반 식 시클로알킬-O-알킬로 나타낼 수 있다. 시클로알콕시알킬 기의 예는 시클로프로필-O-메틸렌-, 시클로프로필-O-에틸렌을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

[0074] 본원에서 사용되는, 용어 "헤테로아릴알킬"은 헤테로아릴기로 치환된 알킬기를 의미한다.

[0075] 본원에서 사용되는, 용어 "헤테로시클릴"은 헤테로시클릴 기로 치환된 알킬기를 의미한다.

[0076] 본원에서 사용되는, 용어 "하이드록시알킬"은 하이드록시 기로 치환된 알킬기를 의미한다.

[0077] 본원에서 사용되는, 용어 "시클로알킬"은 단독으로 또는 다른 용어(들)과 조합하여 완전히 포화된 시클릭 탄화수소를 지칭한다. "시클로알킬"은 단환, 이환, 삼환 고리를 포함한다. 통상적으로, 단환식 시클로알킬은 3 내지 약 10개의 탄소 원자, 보다 통상적으로는 3 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다(예를 들어, 달리 정의되지 않는 한 C3-C10 시클로알킬 또는 예를 들어 C3-C6 시클로알킬. 단환 시클로알킬의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 등을 포함한다. 이환 시클로알킬의 2번째 고리, 삼환 시클로알킬의 2번째 또는 3번째 고리는 포화, 불포화 및 방향족 고리에서 선택될 수 있다. 시클로알킬은 2개의 고리 사이에 1개, 2개

또는 3개 이상의 원자가 공유되는 이환 및 삼환 분자를 포함한다. 시클로알킬은 알킬, 알케닐, 알콕시, 아미노알킬, 카르보닐 -치환된 알킬, -CF3, -CN 등으로 추가 치환될 수 있다.

[0078] 본원에서 사용되는, 용어 "시클로알킬알킬 "은 시클로알킬 기로 치환된 알킬기를 의미한다.

[0079] 본원에서 사용되는, 용어 "시아노"는 -CN 기를 의미한다.

[0080] 본원에서 사용되는, 용어 "하이드록시" 또는 "하이드록실"은 -OH 기를 지칭한다.

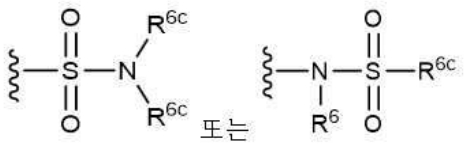
[0081] 본원에서 사용되는, 용어 "할로" 또는 "할로겐"은 단독으로 또는 다른 용어(들)과 조합하여 클로로, 플루오로, 브로모 및 요오도를 의미한다.

[0082] 본원에서 사용되는, 용어 "헤테로원자"는 탄소 또는 수소 이외의 임의의 원소의 원자를 의미한다. 예시적인 헤테로원자는 질소(N), 산소(O), 황(S) 및 규소(Si)이다.

[0083] 본원에서 사용되는, 용어 "헤테로시클릴", "헤테로 시클로알킬", "헤테로시클" 및 "헤테로시클릭"은 O, N, S, S(O), S(O)2, NH 또는 C(O)에서 선택되는 적어도 하나의 헤테로원자 또는 헤테로그룹을 갖는 3 내지 15원의 모노환, 폴리환(예: 이환, 삼환) 가교 또는 융합된, 고리 시스템을 포함하는 비방향족, 포화 또는 부분 포화를 의미한다(나머지 고리 원자는 탄소, 산소, 질소 및 황으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택됨). "헤테로시클로알킬"의 예는 아제티디닐, 옥세타닐, 이미다졸리디닐, 피롤리디닐, 옥사졸리디닐, 티아졸리디닐, 피라졸리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 테트라하이드로피라닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 1,4-디옥사닐, 디옥시도티오모르폴리닐, 옥사피페라지닐, 옥사피페리디닐, 테트라하이드로푸릴, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로티오페닐, 디하이드로피라닐, 인돌리닐, 인돌리닐메틸, 2-아자비시클로[2.2.2]옥타닐, 아조시닐, 크로마닐, 크산테닐 및 이들의 N-산화물을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 탄소 원자 또는 헤테로원자를 통해 헤테로시클로알킬 치환기의 부착이 일어날 수 있다. 헤테로시클로알킬 기는 전술한 하나 이상의 기에 의해 하나 이상의 적합한 기로 임의로 치환될 수 있다. 바람직하게는 "헤테로시클로알킬"은 아제티디닐, 옥세타닐, 이미다졸리디닐, 피롤리디닐, 옥사졸리디닐, 티아졸리디닐, 피라졸리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 테트라하이드로피라닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 1,4-디옥사닐 및 이의 N-산화물로 이루어진 군으로부터 선택되는 5원 내지 6원 고리를 의미한다. 보다 바람직하게는, "헤테로시클로알킬"은 아제티디닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐 및 피페리디닐을 포함한다. 헤테로시클로알킬은 전술한 하나 이상의 기에 의해 임의로 치환된다.

[0084] 본원에서 사용되는, 용어 "헤테로아릴"은, 고리 구조가 적어도 하나의 헤테로원자, 바람직하게는 1 내지 4개의 헤테로원자, 더 바람직하게는 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 고리 구조인, 치환된 또는 미치환된 방향족 단일 고리 구조, 바람직하게는 5- 내지 7-원 고리, 보다 바람직하게는 5- 내지 6-원 고리를 지칭한다. 용어 "헤테로아릴"은 또한 적어도 하나의 헤테로원자를 함유하고, 8 내지 20개의 고리 원자, 적합하게는 5 내지 10개의 고리 원자를 함유하는, 2개 이상의 환형 고리(이환, 삼환 또는 다환)를 갖는 방향족 또는 부분적으로 방향족 고리 시스템을 지칭하며, 이는 공유적으로 연결될 수 있거나, 2개의 인접한 고리에 공통인 융합될 수 있으며, 여기서 고리 중 적어도 하나가 헤테로방향족이고, 예를 들어, 다른 환식 고리는 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 및/또는 헤테로시클릴일 수 있다. 고리는 N 또는 S 원자를 함유할 수 있으며, 여기서 N 또는 S 원자는 선택적으로 산화되거나, N 원자는 선택적으로 4급화된다. 모든 헤테로아릴은 임의로 치환된다. 헤테로아릴 모이어티의 임의의 적합한 고리 위치는 정의된 화학 구조에 공유 결합될 수 있다. 헤테로아릴의 예로는 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 신놀리닐, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 1H-테트라졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 트리아졸릴, 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 벤족사졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 벤조트리아지닐, 프탈라지닐, 티안트렌, 디벤조푸라닐, 디벤조티에닐, 벤즈이미다졸릴, 인돌릴, 이소인돌릴, 인다졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 퓨리닐, 프테리디닐, 9H-카르바졸릴, 알파-카르볼린, 인돌리지닐, 벤조이소티아졸릴, 벤족사졸릴, 피롤로피리딜, 푸로피리디닐, 퓨리닐, 벤조티아디아졸릴, 벤족사디아졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤조트리아디아졸릴, 카르바졸릴, 디벤조티에닐, 아크리디닐 등을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0085] 본원에서 사용되는, 용어 "설폰아미드"는 다음으로 나타내는 기를 지칭하며:

[0086]  또는

[0087] 여기서, R^{6c}는 독립적으로 수소, 알킬 또는 시클로알킬 기를 나타내거나, R^{6c} 기는 이들이 부착된 N 원자와 함께 고리 구조에서 4 내지 8개의 원자를 갖는 헤테로사이클을 완성한다.

[0088] 본원에서 사용되는, 용어 "설포닐"은 기 -S(O)2-R6d를 의미하며, 여기서 R6d는 알킬 또는 시클로알킬을 나타낸다.

[0089] "병용 요법"은 이를 필요로 하는 환자에게, 2개 이상의 치료제, 예를 들어 식 I의 화합물 및 효소 아스파라기나아제(ASNase) 또는 그의 유도체의 투여를 포함하는 치료이다.

[0090] "질환", "장애" 및 "병태"는 본원에서 상호교환적으로 사용된다.

[0091] "개체", "환자" 또는 "대상체"는 상호교환적으로 사용되며 포유동물, 바람직하게는 마우스, 랫트, 다른 설치류, 토끼, 개, 고양이, 돼지, 소, 양, 말 또는 영장류, 그리고 가장 바람직하게는 인간을 포함하는, 임의의 동물을 포함한다. 본원에 기술된 화합물은 인간과 같은, 포유동물에게 투여될 수 있지만, 수의학적 치료를 필요로 하는 동물, 예를 들어 가축(예를 들어, 개, 고양이 등), 농장 동물(예: 소, 양, 돼지, 말 등) 및 실험실 동물(예: 랫트, 마우스, 기니피그 등)과 같은 다른 포유동물에게도 투여될 수 있다.

[0092] 본원에 기술된 화합물은 GCN2에 의해 유방되는 질환(때때로 본 명세서에서 "GCN2 연관 질환"으로 약칭됨), 예를 들어 암 [예를 들어, 결장직장암(예를 들어, 결장직장암, 직장암. 항문암, 가족성 결장직장암, 유전성 비용종증 결장직장암, 위장관 기질 종양), 폐암(예: 비소세포폐암, 소세포폐암, 악성 중피종), 중피종, 췌장암(예: 췌관암 , 췌장 내분비 종양), 인두암, 후두암, 식도암, 위암(예: 유두상 선암종, 점액성 선암종, 선편평세포 암종), 십이지장암, 소장암, 유방암(예: 침윤성 관 암종, 제 자리 관 상피내암종 , 염증성 유방암), 난소암(예: 난소 상피 암종, 생식선외 생식 세포 종양, 난소 생식 세포 종양, 난소 저 악성 종양), 고환 종양, 전립선암(예: 호르몬 의존성 전립선암, 비호르몬 의존성 전립선암, 거세 저항성 전립선암), 간암(예: 간암, 원발성 간암, 간외 담관암), 갑상선암(예: 갑상선 수질 암종), 신장암(예: 신세포 암종(예: 투명 세포 신장 세포 암종), 신장 골반 및 요관의 이행 세포 암종), 자궁암(예: 자궁경부암, 자궁체암, 자궁 육종), 임신성 융모막암종, 뇌종양(예: 수모세포종, 신경아교종, 송과체 성상세포종, 털모양 성상세포종, 미만성 성상세포종, 역형성 성상세포종, 뇌하수체 선종), 망막 모세포종, 피부암(예: 기저 세포 암종, 악성 흑색종(흑색종)), 육종(예: 횡문근육종, 평활근육종, 연조직 육종, 방추 세포 육종, 골육종), 악성 골 종양 , 방광암, 혈액암(예: 다발성 골수종, 백혈병(예: 급성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병 (만성 백혈병의 급성기 포함)), 악성 림프종, 호지킨병, 만성 골수증식성 질환), 미상의 원발성 핵 암], 암 성장 억제제, 암 전이 억제제, 아폽토시스 촉진제 의 치료에, 및 전암성 병변(예: 골수 골수이형성 증후군)의 예방 또는 치료에 유용하다.

[0093] 본원에 기재된 화합물, 예를 들어 본원에 정의된 식 I의 화합물은, 본원에 기재된 장애, 예컨대 본원에 기재된 암을 치료하기 위해 하나 이상의 추가적인 치료제와 병용 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, 본 명세서에 설명된 화합물은 호르몬 치료제, 화학치료제, 면역치료제, 세포 성장 인자 및 이의 수용체의 작용을 억제하는 약제, 예를 들어 PERK 억제제 및 오토파지 억제제, 효소 아스파라기나아제(ASNase), 등과 병용 사용될 수 있다.

[0094] "약학적으로 또는 약학적으로 허용되는"은 적절하게, 동물 또는 인간에게 투여될 때 부작용, 알레르기 반응 또는 기타 바람직하지 않은 반응을 일으키지 않는 분자 실체 및 조성물을 포함한다. 인체 투여의 경우, 제제는 FDA 생물의약품국 표준에서 요구하는 무균성, 발열성 및 일반 안전 및 순도 표준을 충족해야 한다.

[0095] 본원에서 사용되는 용어 "약학적으로 허용되는 담체" 또는 "약학적으로 허용되는 부형제"는 약학적 투여에 적합한, 임의의 및 모든 용매, 분산 매질, 코팅, 등장성 및 흡수 지연제 등을 지칭한다. 약학적 활성 물질에 대한 이러한 매질 및 제제의 사용은 당해 분야에 잘 알려져 있다. 조성물은 또한 보충적, 추가적 또는 증강된 치료 기능을 제공하는 다른 활성 화합물을 함유할 수 있다.

[0096] 본원에서 사용되는 용어 "약학적 조성물"은 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체와 함께 제형화된 본원에 개시된 바와 같은 적어도 하나의 화합물을 포함하는 조성물을 지칭한다.

[0097] 본원에서 사용되는 용어 "약학적으로 허용되는 염(들)"은 조성물에 사용되는 화합물에 존재할 수 있는 산성 또는 염기성 기의 염을 의미한다. 본질적으로 염기성인 본 발명의 조성물에 포함된 화합물은 다양한 무기산 및 유기산과 다양한 염을 형성할 수 있다. 이러한 염기성 화합물의 약학적으로 허용되는 산 부가염을 제조하는데 사용될 수 있는 산은 무독성 산 부가염, 즉 말산염, 옥살산염, 염화물, 브롬화물, 요오드화물, 질산염, 황산염, 중황산염, 인산염, 산성 인산염, 이소니코티네이트, 아세테이트, 락테이트, 살리실레이트, 시트레이트, 타르트레이트, 올레에이트, 탄네이트, 판토텐산염, 중주석산염, 아스코르브산염, 숙신산염, 말레에이트, 겐티세이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 글루카로네이트, 사카레이트, 포르메이트, 벤조에이트, 글루타메이트, 메탄설포네이트, 에탄설포네이트, 벤젠설포네이트, p-톨루엔설포네이트 및 파모에이트(즉, 1,1'-메틸렌-비스-(2-하이드록시-3-나프토에이트)) 염을 포함하나 이에 제한되지 않는, 약학적으로 허용되는 음이온을 함유하는 염을 형성하는 것들이다. 본질적으로 산성인 본 조성물에 포함된 화합물은 약학적으로 허용되는 다양한 양이온을 가진 염기 염을 형성할 수 있다. 이러한 염의 예는 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염, 특히 칼슘, 마그네슘, 나트륨, 리튬, 아연, 칼륨 및 철 염을 포함한다. 염기성 또는 산성 모이어티를 포함하는 본 조성물에 포함된 화합물은 또한 다양한 아미노 산과 약학적으로 허용되는 염을 형성할 수 있다. 본 개시내용의 화합물은 산성 및 염기성 기를 모두 함유할 수 있다; 예를 들어, 하나의 아미노와 하나의 카르복실산 기. 이러한 경우, 화합물은 산 부가염, 양성이온 또는 염기 염으로 존재할 수 있다.

[0098] 본 개시내용의 화합물은 하나 이상의 키랄 중심을 함유할 수 있고, 따라서 입체이성질체로서 존재할 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "입체이성질체"는 모든 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체로 구성된다. 이들 화합물은 입체 탄소 원자 주위의 치환기의 배열에 따라 기호 "R" 또는 "S"로 지정될 수 있지만, 당해 분야의 숙련자라면 구조가 암묵적으로 키랄 중심을 나타낼 수 있음을 인식할 것이다. 이러한 화합물은 광학적 회전 특성에 따라 "(+)" 및 "(-)"로 지정될 수도 있다. 현재 기재된 화합물은 이들 화합물의 다양한 입체이성질체 및 이들의 혼합물을 포함한다. 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체의 혼합물은 명명법에서 기호 "(±)"로 지정될 수 있지만, 당해 분야의 숙련자라면 구조가 암묵적으로 키랄 중심을 나타낼 수 있음을 인식할 것이다.

[0099] 본 명세서에서, 용어 "치료적 유효량"은 연구원, 수의사, 의사 또는 기타 임상의가 찾고 있는 조직, 계 또는 동물(예를 들어, 포유동물 또는 인간)의 생물학적 또는 의학적 반응을 유도할 주제 화합물의 양을 의미한다. 본원에 기재된 화합물은 장애를 치료하기 위해 치료적 유효량으로 투여된다.

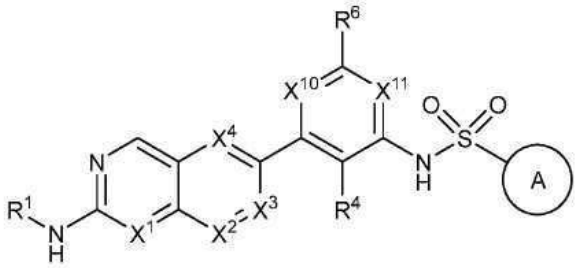
[0100] "치료하는"은 병태, 질환, 장애 등의 개선을 초래하는 임의의 효과, 예를 들어 축소, 감소, 조절 또는 제거를 포함한다.

[0101] 본 개시내용은 또한, 하나 이상의 원자가 자연에서 통상적으로 발견되는 원자량 또는 질량수와 상이한 원자량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체된 것을 제외하고는, 본원에 인용된 것과 동일한 동위원소 표지된 화합물을 포함한다. 개시된 화합물에 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 각각 2H, 3H, 13C, 14C, 15N, 18O, 17O, 31P, 32P, 35S, 18F 및 36Cl와 같은, 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 불소 및 염소의 동위원소를 포함한다. 예를 들어, 본 개시내용의 화합물은 중수소로 대체된 하나 이상의 H 원자를 가질 수 있다.

[0102] 개시된 화합물의 개별 거울상이성질체 및 부분입체이성질체는 비대칭 또는 입체 중심을 함유하는 상업적으로 입수가능한 출발 물질로부터, 또는 라세미 혼합물의 제조에 이어 당해 분야의 숙련자에게 잘 알려진 분할 방법에 의해 합성적으로 제조될 수 있다. 이들 분할 방법은 (1) 거울상이성질체의 혼합물을 키랄 보조제에 부착시키는 것, 재결정화 또는 크로마토그래피에 의한 부분입체이성질체의 생성된 혼합물의 분리 및 보조제로부터 광학적으로 순수한 생성물의 유리화, (2) 광학적 활성 분해제를 사용하는 염 형성, (3) 키랄 액체 크로마토그래피 컬럼에서 광학 거울상이성질체 혼합물의 직접 분리 또는 (4) 입체 선택성 화학 또는 효소 시약을 사용한 동역학 분해에 의해 실행된다. 라세미 혼합물은 또한 잘 알려진 방법, 예를 들어 키랄-상 액체 크로마토그래피 또는 키랄 용매에서 화합물 결정화에 의해 그들의 성분 거울상이성질체로 분해될 수 있다. 입체선택적 합성, 단일 반응물이 새로운 입체중심의 생성 동안 또는 기존 입체중심의 변형 동안 입체이성질체의 불균일한 혼합물을 형성하는 화학적 또는 효소적 반응이, 당해 분야에 잘 알려져 있다. 입체선택적 합성은 거울상- 및 부분입체선택성 변환을 모두 포함하며 키랄 보조제의 사용을 포함할 수 있다. 예를 들어 Carreira 및 Kvaerno, *Classics in Stereoselective Synthesis*, Wiley-VCH: Weinheim, 2009를 참조한다.

[0103] *화합물*

[0104] 일 실시예에서, 식 I으로 표현되는 화합물:

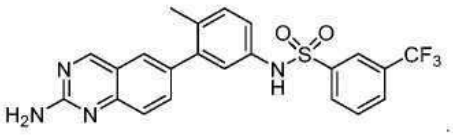
[0105] 

[0106] 식 I

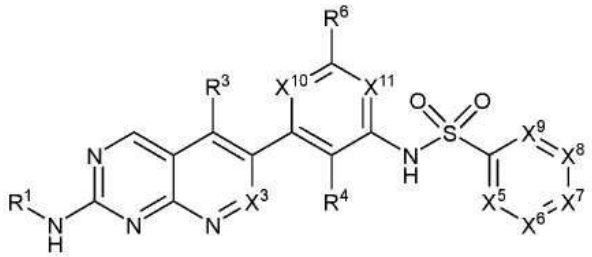
[0107] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 입체이성질체, 또는 호변이성질체가 본원에서 설명되고, 여기서:

[0108] X^1은 CH 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^2 및 X^3는 각각 N, CH, C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 단, X^2는 CH 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 및 X^3은 CH, C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 단, X^2는 CH, C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 선택되고 및 X^3은 CH 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^4는 CR^3 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^{10}은 CR^5 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^{11}은 CR^7 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^1은 H, 알킬, (C=O)R^{13}, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고; R^2는 H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^3은 H, 알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^4 및 R^5는 할로겐, H, 알콕시, 알킬아미노, 아미노, 알킬, 할로알킬 및 CN으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고; R^6 및 R^7은 할로겐, H, 및 알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고; R^{13}은 H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고 여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고; A는 치환된 5-원 헤테로아릴, 치환된 6-원 헤테로아릴, 피리돈, 및 치환된 아릴 고리로 이루어진 군으로부터 선택되고; L^2는 직접 결합 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 알킬은 $(E^{21})_p$으로 임의로 치환되고;

E^2는 하이드록시, 알콕시, 알콕시알킬, 시아노, 할로겐, 설포닐, H, 알킬, 아민, 아미드, 아실, 할로알콕시, 할로알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 헤테로시클릴은 알킬, 알콕시, 아미드, 아민, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 및 시아노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고; E^{21}는, 각각의 발생에서, H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 시아노, 시아노알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 p는 독립적으로 0, 1 또는 2이고; 단, 화합물은 다음이 아니다:

[0109] 

[0110] 일부 실시예에서, 화합물은 식 I-A:

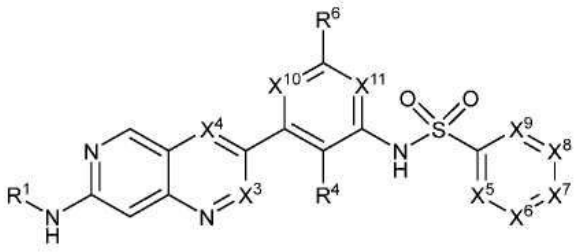
[0111] 

[0112] 식 I-A

[0113] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 입체이성질체, 또는 호변이성질체로 표현되고, 여기서: X^3은 CH, C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^5는 CR^8 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^6은 CR^9 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^7은 CR^{10} 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^8은 CR^{11} 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^9는 CR^8 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 단, X^5, X^6, X^7, X^8, 및 X^9 중 3개 이하가 N이고; X^{10} 은 CR^5 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^{11} 은 CR^7 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^1 은 H, 알킬, (C=O)R^{13}, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬, 여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고 여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고; R^2는 H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^3은 H, 알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^4 및 R^5는 할로겐, H, 알콕시, 알킬아미노, 아미노, 알킬, 할로알킬 및 CN으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고; R^6 및 R^7은 할로겐, H, 및 알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고; R^8은 알콕시, 알킬아미노, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 할로겐, H, 알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 아미드, 알콕시카르보닐, 하이드록시알킬, 하이드록시, 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^9, R^{10} 및 R^{11}은 하이드록시알킬, 하이드록시시클로알킬, 알콕시알킬, 알콕시시클로알킬, 아미노, 아미노알킬, 아미노시클로알킬, 아미노카르보닐, 아실아미노, 할로겐, 시아노, 알콕시, 알킬아미노, H, 시아노알킬, 알킬, 시클로알킬, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 할로알킬, 헤테로시클릴, 알콕시카르보닐, 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고; R^{13}은 H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고 여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고; L^2는 직접 결합 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 $(E^{21})_p$으로 임의로 치환되고; E^2는 하이드록시, 알콕시, 알콕시알킬, 시아노, 할로겐, 설포닐, H, 알킬, 아민, 아미드, 아실, 할로알콕시, 할로알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 헤테로시클릴은 알킬, 알콕시, 아미드, 아민, 아실, 할로

알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 및 시아노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고; E^{21}는, 각각의 발생에서, H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 시아노, 시아노알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 p는 독립적으로 0, 1 또는 2이다.

[0114] 일부 실시예에서, 화합물은 식 I-B:

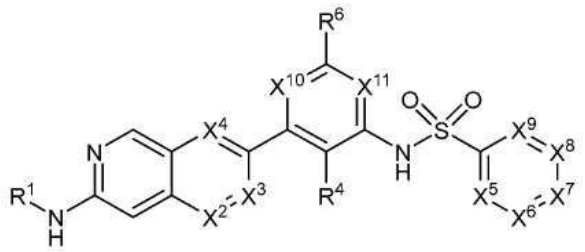
[0115] 

[0116] 식 I-B

[0117] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 입체이성질체, 또는 호변이성질체로 표현되고, 여기서: X^3은 CH, C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^4는 CR^3 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^5는 CR^8 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^6은 CR^9 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^7은 CR^{10} 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^8은 CR^{11} 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^9는 CR^8 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 단, X^5, X^6, X^7, X^8, 및 X^9 중 3개 이하가 N이고; X^{10}은 CR^5 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^{11}은 CR^7 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^1은 H, 알킬, (C=O)R^{13}, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고; R^2는 H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^3은 H, 알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^4 및 R^5는 할로겐, H, 알콕시, 알킬아미노, 아미노, 알킬, 할로알킬 및 CN으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고; R^6 및 R^7은 할로겐, H, 및 알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고; R^8은 알콕시, 알킬아미노, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 할로겐, H, 알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 아미드, 알콕시카르보닐, 하이드록시알킬, 하이드록시, 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^9, R^{10} 및 R^{11}은 하이드록시알킬, 하이드록시시클로알킬, 알콕시알킬, 알콕시시클로알킬, 아미노, 아미노알킬, 아미노시클로알킬, 아미노카르보닐, 아실아미노, 할로겐, 시아노, 알콕시, 알킬아미노, H, 시아노알킬, 알킬, 시클로알킬, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 할로알킬, 헤테로시클릴, 알콕시카르보닐, 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고; R^{13}은 H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고 여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고; L^2는 직접 결합 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 $(E^{21})_p$으로 임의로 치환되고; E^2는 하이드록시, 알콕시, 알콕시알킬, 시아노, 할로겐, 설포닐, H, 알킬, 아민, 아미드, 아실, 할로알콕시, 할로알킬, 및 헤테로시클릴로 이루

어진 군으로부터 선택되고, 여기서 헤테로시클릴은 알킬, 알콕시, 아미드, 아민, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 및 시아노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고; E^{21}는, 각각의 발생에서, H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 시아노, 시아노알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 p는 독립적으로 0, 1 또는 2이다.

[0118] 일부 실시예에서, 화합물은 식 I-C:

[0119] 

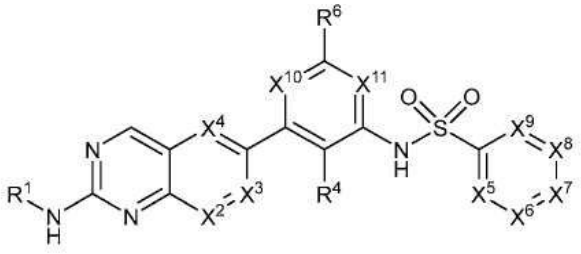
[0120] 식 I-C

[0121] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 입체이성질체, 또는 호변이성질체로 표현되고, 여기서:

[0122] X^2 및 X^3은 각각 N, CH, C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 단, X^2는 CH 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 및 X^3은 CH, C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 단, X^2는 CH, C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 선택되고 및 X^3은 CH 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^4는 CR^3 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^5는 CR^8 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^6은 CR^9 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^7은 CR^{10} 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^8은 CR^{11} 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^9는 CR^8 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 단, X^5, X^6, X^7, X^8, 및 X^9 중 3개 이하가 N이고; X^{10}은 CR^5 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^{11}은 CR^7 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^1은 H, 알킬, (C=O)R^{13}, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고; R^2는 H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^3은 H, 알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^4 및 R^5는 할로겐, H, 알콕시, 알킬아미노, 아미노, 알킬, 할로알킬 및 CN으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고; R^6 및 R^7은 할로겐, H, 및 알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고; R^8은 알콕시, 알킬아미노, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 할로겐, H, 알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 아미드, 알콕시카르보닐, 하이드록시알킬, 하이드록시, 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^9, R^{10} 및 R^{11}은 하이드록시알킬, 하이드록시시클로알킬, 알콕시알킬, 알콕시시클로알킬, 아미노, 아미노알킬, 아미노시클로알킬, 아미노카르보닐, 아실아미노, 할로겐, 시아노, 알콕시, 알킬아미노, H, 시아노알킬, 알킬, 시클로알킬, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 할로알킬, 헤테로시클릴, 알콕시카르보닐, 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고; R^{13}은 H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고 여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시,

할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고; L^2는 직접 결합 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 $(E^{21})_p$으로 임의로 치환되고; E^2는 하이드록시, 알콕시, 알콕시알킬, 시아노, 할로겐, 설포닐, H, 알킬, 아민, 아미드, 아실, 할로알콕시, 할로알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 헤테로시클릴은 알킬, 알콕시, 아미드, 아민, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 및 시아노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고; E^{21}는, 각각의 발생에서, H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 시아노, 시아노알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 p는 독립적으로 0, 1 또는 2이다.

[0123] 일부 실시예에서, 화합물은 식 I-D:

[0124] 

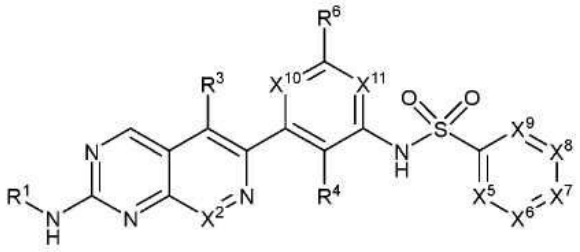
[0125] 식 I-D

[0126] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 입체이성질체, 또는 호변이성질체로 표현되고, 여기서:

[0127] X^2 및 X^3은 각각 N, CH, C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 단, X^2는 CH 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 및 X^3은 CH, C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 단, X^2는 CH, C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 선택되고 및 X^3은 CH 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^4는 CR^3 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^5는 CR^8 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^6은 CR^9 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^7은 CR^{10} 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^8은 CR^{11} 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^9는 CR^8 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 단, X^5, X^6, X^7, X^8, 및 X^9 중 3개 이하가 N이고; X^{10}은 CR^5 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^{11}은 CR^7 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^1은 H, 알킬, (C=O)R^{13}, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고; R^2는 H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^3은 H, 알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^4 및 R^5는 할로겐, H, 알콕시, 알킬아미노, 아미노, 알킬, 할로알킬 및 CN으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고; R^6 및 R^7은 할로겐, H, 및 알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고; R^8은 알콕시, 알킬아미노, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 할로겐, H, 알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 아미드, 알콕시카르보닐, 하이드록시알킬, 하이드록시, 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^9, R^{10} 및 R^{11}은 하이드록시알킬, 하이드록시시클로알킬, 알콕시알킬, 알콕시시클로알킬, 아미노, 아미노알킬, 아미노시클로알킬, 아미노카르보닐, 아실아미노, 할로겐, 시아노, 알콕시, 알킬아미노, H, 시아노알킬, 알킬, 시클로알킬, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 할로알킬, 헤테로시클릴, 알콕시카르보닐, 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고; R^{13}은 H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬,

시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고 여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고; L^2는 직접 결합 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 $(E^{21})_p$으로 임의로 치환되고; E^2는 하이드록시, 알콕시, 알콕시알킬, 시아노, 할로겐, 설포닐, H, 알킬, 아민, 아미드, 아실, 할로알콕시, 할로알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 헤테로시클릴은 알킬, 알콕시, 아미드, 아민, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 및 시아노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고; E^{21}는, 각각의 발생에서, H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 시아노, 시아노알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 p는 독립적으로 0, 1 또는 2이다.

[0128] 일부 실시예에서, 화합물은 식 I-E:



[0129]

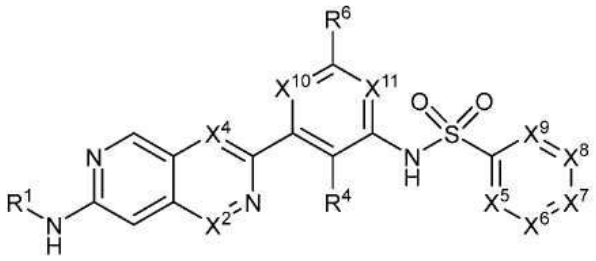
[0130] 식 I-E

[0131] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 입체이성질체, 또는 호변이성질체로 표현되고, 여기서:

[0132] X^2는 CH, C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^5는 CR^8 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^6은 CR^9 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^7은 CR^{10} 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^8은 CR^{11} 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^9는 CR^8 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 단, X^5, X^6, X^7, X^8, 및 X^9 중 3개 이하가 N이고; X^{10}은 CR^5 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^{11}은 CR^7 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^1은 H, 알킬, (C=O)R^{13}, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고; R^2는 H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^3은 H, 알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^4 및 R^5는 할로겐, H, 알콕시, 알킬아미노, 아미노, 알킬, 할로알킬 및 CN으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고; R^6 및 R^7은 할로겐, H, 및 알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고; R^8은 알콕시, 알킬아미노, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 할로겐, H, 알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 아미드, 알콕시카르보닐, 하이드록시알킬, 하이드록시, 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^9, R^{10} 및 R^{11}은 하이드록시알킬, 하이드록시시클로알킬, 알콕시알킬, 알콕시시클로알킬, 아미노, 아미노알킬, 아미노시클로알킬, 아미노카르보닐, 아실아미노, 할로겐, 시아노, 알콕시, 알킬아미노, H, 시아노알킬, 알킬, 시클로알킬, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 할로알킬, 헤테로시클릴, 알콕시카르보닐, 및 헤테로시클릴알킬로 이

루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고; R^{13}은 H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고 여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고; L^2는 직접 결합 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 $(E^{21})_p$으로 임의로 치환되고; E^2는 하이드록시, 알콕시, 알콕시알킬, 시아노, 할로겐, 설포닐, H, 알킬, 아민, 아미드, 아실, 할로알콕시, 할로알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 헤테로시클릴은 알킬, 알콕시, 아미드, 아민, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 및 시아노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고; E^{21}는, 각각의 발생에서, H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 시아노, 시아노알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 p는 독립적으로 0, 1 또는 2이다.

[0133] 일부 실시예에서, 화합물은 식 I-F:

[0134] 

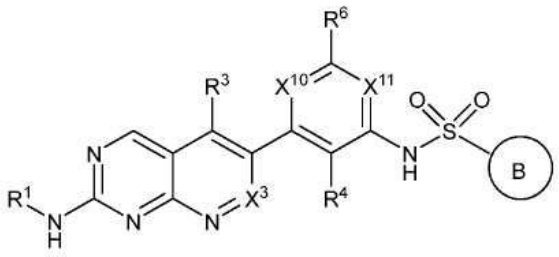
[0135] 식 I-F

[0136] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 입체이성질체, 또는 호변이성질체로 표현되고, 여기서:

[0137] X^2는 CH, C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^4는 CR^3 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^5는 CR^8 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^6은 CR^9 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^7은 CR^{10} 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^8은 CR^{11} 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^9는 CR^8 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 단, X^5, X^6, X^7, X^8, 및 X^9 중 3개 이하가 N이고; X^{10}은 CR^5 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^{11}은 CR^7 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^1은 H, 알킬, (C=O)R^{13}, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고; R^2는 H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^3은 H, 알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^4 및 R^5는 할로겐, H, 알콕시, 알킬아미노, 아미노, 알킬, 할로알킬 및 CN으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고; R^6 및 R^7은 할로겐, H, 및 알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고; R^8은 알콕시, 알킬아미노, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 할로겐, H, 알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 아미드, 알콕시카르보닐, 하이드록시알킬, 하이드록시, 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^9, R^{10} 및 R^{11}은 하이드록시알킬, 하이드록시시클로알킬, 알콕시알킬,

알콕시시클로알킬, 아미노, 아미노알킬, 아미노시클로알킬, 아미노카르보닐, 아실아미노, 할로겐, 시아노, 알콕시, 알킬아미노, H, 시아노알킬, 알킬, 시클로알킬, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 할로알킬, 헤테로시클릴, 알콕시카르보닐, 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고; R^{13}은 H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고 여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고; L^2는 직접 결합 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 $(E^{21})_p$으로 임의로 치환되고; E^2는 하이드록시, 알콕시, 알콕시알킬, 시아노, 할로겐, 설포닐, H, 알킬, 아민, 아미드, 아실, 할로알콕시, 할로알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 헤테로시클릴은 알킬, 알콕시, 아미드, 아민, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 및 시아노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고; E^{21}는, 각각의 발생에서, H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 시아노, 시아노알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 p는 독립적으로 0, 1 또는 2이다.

[0138] 일부 실시예에서, 화합물은 식 I-G:



[0139]

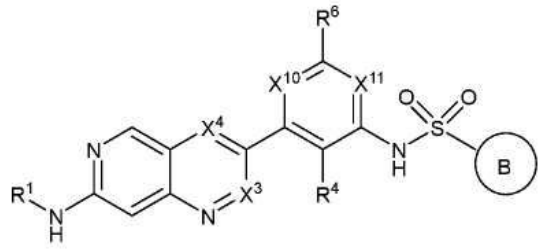
[0140] 식 I-G

[0141] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 입체이성질체, 또는 호변이성질체로 표현되고, 여기서:

[0142] X^3은 CH, C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^{10}은 CR^5 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^{11}은 CR^7 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^1은 H, 알킬, (C=O)R^{13}, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고; R^2는 H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^3은 H, 알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^4 및 R^5는 할로겐, H, 알콕시, 알킬아미노, 아미노, 알킬, 할로알킬 및 CN으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고; R^6 및 R^7은 할로겐, H, 및 알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고; R^{12}는 하이드록시알킬, 하이드록시시클로알킬, 알콕시알킬, 알콕시시클로알킬, 아미노, 아미노알킬, 아미노시클로알킬, 아미노카르보닐, 아실아미노, 할로겐, 시아노, 할로알킬, 알콕시, 알킬아미노, H, 시아노알킬, 알킬, 시클로알킬, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 헤테로시클릴, 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 개별적으로 그리고 독립적으로 선택되고; R^{13}은 H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시,

알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고 여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고; B는 5-원 헤테로아릴, 6-원 헤테로아릴 및 피리돈으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 5-원 또는 6-원 헤테로아릴 고리, 또는 피리돈은 각각의 치환 가능 위치에서 R^{12}로 임의로 치환되고; L^2는 직접 결합 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 $(E^{21})_p$으로 임의로 치환되고; E^2는 하이드록시, 알콕시, 알콕시알킬, 시아노, 할로겐, 설포닐, H, 알킬, 아민, 아미드, 아실, 할로알콕시, 할로알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 헤테로시클릴은 알킬, 알콕시, 아미드, 아민, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 및 시아노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고; E^{21}는, 각각의 발생에서, H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 시아노, 시아노알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 p는 독립적으로 0, 1 또는 2이다.

[0143] 일부 실시예에서, 화합물은 식 I-H:

[0144] 

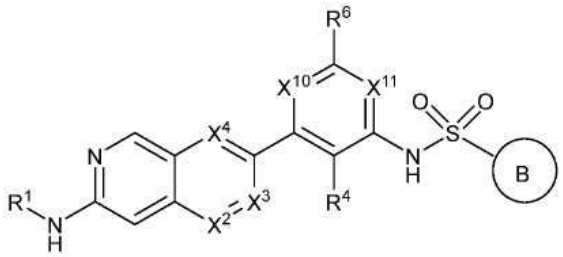
[0145] 식 I-H

[0146] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 입체이성질체, 또는 호변이성질체로 표현되고, 여기서:

[0147] X^3은 CH, C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^4는 CR^3 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^{10}은 CR^5 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^{11}은 CR^7 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^1은 H, 알킬, (C=O)R^{13}, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고; R^2는 H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^3은 H, 알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^4 및 R^5는 할로겐, H, 알콕시, 알킬아미노, 아미노, 알킬, 할로알킬 및 CN으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고; R^6 및 R^7은 할로겐, H, 및 알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고; R^{12}는 하이드록시알킬, 하이드록시시클로알킬, 알콕시알킬, 알콕시시클로알킬, 아미노, 아미노알킬, 아미노시클로알킬, 아미노카르보닐, 아실아미노, 할로겐, 시아노, 할로알킬, 알콕시, 알킬아미노, H, 시아노알킬, 알킬, 시클로알킬, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 헤테로시클릴, 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 개별적으로 그리고 독립적으로 선택되고; R^{13}은 H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고 여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시

알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고; B는 5-원 헤테로아릴, 6-원 헤테로아릴 및 피리돈으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 5-원 또는 6-원 헤테로아릴 고리, 또는 피리돈은 각각의 치환 가능 위치에서 R^{12}로 임의로 치환되고; L^2는 직접 결합 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 $(E^{21})_p$으로 임의로 치환되고; E^2는 하이드록시, 알콕시, 알콕시알킬, 시아노, 할로겐, 설포닐, H, 알킬, 아민, 아미드, 아실, 할로알콕시, 할로알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 헤테로시클릴은 알킬, 알콕시, 아미드, 아민, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 및 시아노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고; E^{21}는, 각각의 발생에서, H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 시아노, 시아노알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 p는 독립적으로 0, 1 또는 2이다.

[0148] 일부 실시예에서, 화합물은 식 I-J:

[0149] 

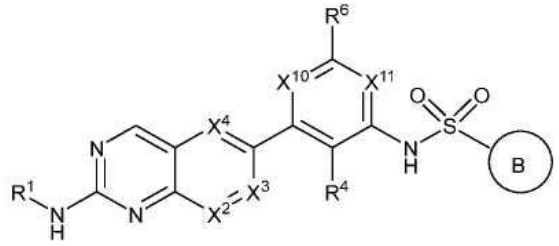
[0150] 식 I-J

[0151] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 입체이성질체, 또는 호변이성질체로 표현되고, 여기서:

[0152] X^2 및 X^3은 각각 N, CH, C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 단, X^2는 CH 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 및 X^3은 CH, C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 단, X^2는 CH, C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 선택되고 및 X^3은 CH 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^4는 CR^3 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^{10}은 CR^5 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^{11}은 CR^7 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^1은 H, 알킬, (C=O)R^{13}, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고; R^2는 H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^3은 H, 알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^4 및 R^5는 할로겐, H, 알콕시, 알킬아미노, 아미노, 알킬, 할로알킬 및 CN으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고; R^6 및 R^7은 할로겐, H, 및 알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고; R^{12}는 하이드록시알킬, 하이드록시시클로알킬, 알콕시알킬, 알콕시시클로알킬, 아미노, 아미노알킬, 아미노시클로알킬, 아미노카르보닐, 아실아미노, 할로겐, 시아노, 할로알킬, 알콕시, 알킬아미노, H, 시아노알킬, 알킬, 시클로알킬, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 헤테로시클릴, 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 개별적으로 그리고 독립적으로 선택되고; R^{13}은 H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환

되고, 그리고 여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고; B는 5-원 헤테로아릴, 6-원 헤테로아릴 및 피리돈으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 5-원 또는 6-원 헤테로아릴 고리, 또는 피리돈은 각각의 치환 가능 위치에서 R^{12}로 임의로 치환되고; L^2는 직접 결합 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 $(E^{21})_p$으로 임의로 치환되고; E^2는 하이드록시, 알콕시, 알콕시알킬, 시아노, 할로겐, 설포닐, H, 알킬, 아민, 아미드, 아실, 할로알콕시, 할로알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 헤테로시클릴은 알킬, 알콕시, 아미드, 아민, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 및 시아노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고; E^{21}는, 각각의 발생에서, H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 시아노, 시아노알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 p는 독립적으로 0, 1 또는 2이다.

[0153] 일부 실시예에서, 화합물은 식 I-K:



[0154]

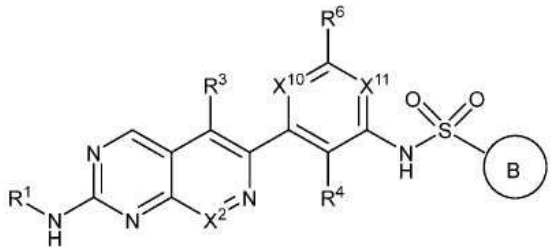
[0155] 식 I-K

[0156] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 입체이성질체, 또는 호변이성질체로 표현되고, 여기서:

[0157] X^2 및 X^3은 각각 N, CH, C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 단, X^2는 CH 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 및 X^3은 CH, C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 단, X^2는 CH, C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 선택되고 및 X^3은 CH 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^4는 CR^3 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^{10}은 CR^5 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^{11}은 CR^7 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^1은 H, 알킬, (C=O)R^{13}, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고; R^2는 H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^3은 H, 알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^4 및 R^5는 할로겐, H, 알콕시, 알킬아미노, 아미노, 알킬, 할로알킬 및 CN으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고; R^6 및 R^7은 할로겐, H, 및 알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고; R^{12}는 하이드록시알킬, 하이드록시시클로알킬, 알콕시알킬, 알콕시시클로알킬, 아미노, 아미노알킬, 아미노시클로알킬, 아미노카르보닐, 아실아미노, 할로겐, 시아노, 할로알킬, 알콕시, 알킬아미노, H, 시아노알킬, 알킬, 시클로알킬, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 헤테로시클릴, 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 개별적으로 그리고 독립적으로 선택되고; R^{13}은 H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알

킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고 여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고; B는 5-원 헤테로아릴, 6-원 헤테로아릴 및 피리돈으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 5-원 또는 6-원 헤테로아릴 고리, 또는 피리돈은 각각의 치환 가능 위치에서 R^{12}로 임의로 치환되고; L^2는 직접 결합 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 $(E^{21})_p$으로 임의로 치환되고; E^2는 하이드록시, 알콕시, 알콕시알킬, 시아노, 할로겐, 설포닐, H, 알킬, 아민, 아미드, 아실, 할로알콕시, 할로알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 헤테로시클릴은 알킬, 알콕시, 아미드, 아민, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 및 시아노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고; E^{21}는, 각각의 발생에서, H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 시아노, 시아노알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 p는 독립적으로 0, 1 또는 2이다.

[0158] 일부 실시예에서, 화합물은 식 I-L:



[0159]

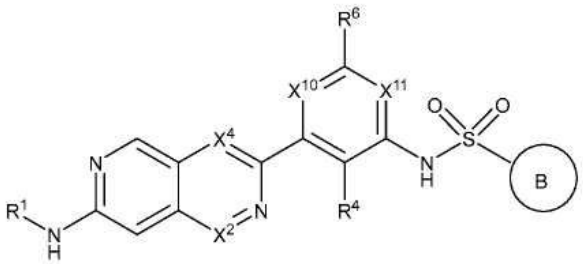
[0160] 식 I-L

[0161] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 호변이성질체로 표현되고, 여기서:

[0162] X^2는 CH, C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^{10}은 CR^5 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^{11}은 CR^7 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^1은 H, 알킬, (C=O)R^{13}, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고; R^2는 H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^3은 H, 알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^4 및 R^5는 할로겐, H, 알콕시, 알킬아미노, 아미노, 알킬, 할로알킬 및 CN으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고; R^6 및 R^7은 할로겐, H, 및 알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고; R^{12}는 하이드록시알킬, 하이드록시시클로알킬, 알콕시알킬, 알콕시시클로알킬, 아미노, 아미노알킬, 아미노시클로알킬, 아미노카르보닐, 아실아미노, 할로겐, 시아노, 할로알킬, 알콕시, 알킬아미노, H, 시아노알킬, 알킬, 시클로알킬, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 헤테로시클릴, 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 개별적으로 그리고 독립적으로 선택되고; R^{13}은 H, 알킬, 시클로알킬, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬, 여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고 여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터

독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고; B는 5-원 헤테로아릴, 6-원 헤테로아릴 및 피리돈으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 5-원 또는 6-원 헤테로아릴 고리, 또는 피리돈은 각각의 치환 가능 위치에서 R^{12}로 임의로 치환되고; L^2는 직접 결합 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 $(E^{21})_p$으로 임의로 치환되고; E^2는 하이드록시, 알콕시, 알콕시알킬, 시아노, 할로겐, 설포닐, H, 알킬, 아민, 아미드, 아실, 할로알콕시, 할로알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 헤테로시클릴은 알킬, 알콕시, 아미드, 아민, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 및 시아노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고; E^{21}는, 각각의 발생에서, H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 시아노, 시아노알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 p는 독립적으로 0, 1 또는 2이다.

[0163] 일부 실시예에서, 화합물은 식 I-M:

[0164] 

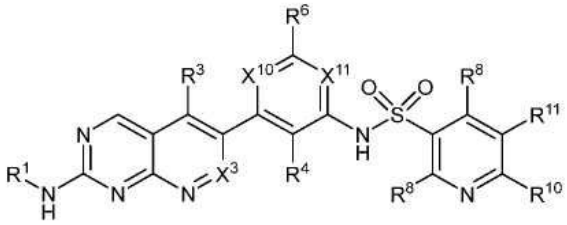
[0165] 식 I-M

[0166] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 호변이성질체로 표현되고, 여기서:

[0167] X^2는 CH, C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^4는 CR^3 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^{10}은 CR^5 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^{11}은 CR^7 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^1은 H, 알킬, (C=O)R^{13}, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고; R^2는 H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^3은 H, 알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^4 및 R^5는 할로겐, H, 알콕시, 알킬아미노, 아미노, 알킬, 할로알킬 및 CN으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고; R^6 및 R^7은 할로겐, H, 및 알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고; R^{12}는 하이드록시알킬, 하이드록시시클로알킬, 알콕시알킬, 알콕시시클로알킬, 아미노, 아미노알킬, 아미노시클로알킬, 아미노카르보닐, 아실아미노, 할로겐, 시아노, 할로알킬, 알콕시, 알킬아미노, H, 시아노알킬, 알킬, 시클로알킬, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 헤테로시클릴, 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 개별적으로 그리고 독립적으로 선택되고; R^{13}은 H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고 여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고; B는 5-원 헤테로아릴, 6-원 헤테로아릴 및 피리돈으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 5-원 또는 6-원 헤테로아릴 고리, 또는 피리돈은 각각의 치환 가능 위치에서 R^{12}로 임의로 치환되고; L^2는 직접 결합 및

C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 $(E^{21})_p$으로 임의로 치환되고; E^2는 하이드록시, 알콕시, 알콕시알킬, 시아노, 할로겐, 설포닐, H, 알킬, 아민, 아미드, 아실, 할로알콕시, 할로알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 헤테로시클릴은 알킬, 알콕시, 아미드, 아민, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 및 시아노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고; E^{21}는, 각각의 발생에서, H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 시아노, 시아노알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 p는 독립적으로 0, 1 또는 2이다.

[0168] 일부 실시예에서, 화합물은 식 I-N:



[0169]

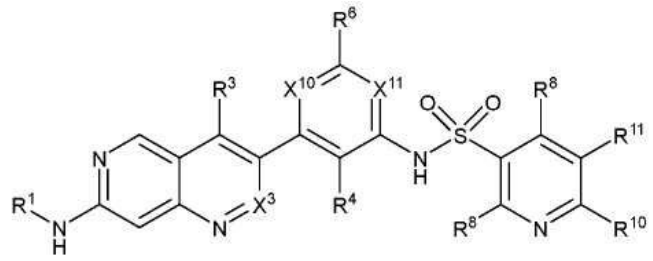
[0170] 식 I-N

[0171] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 호변이성질체로 표현되고, 여기서:

[0172] X^3은 CH, C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^{10}은 CR^5 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^{11}은 CR^7 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^1은 H, 알킬, (C=O)R^{13}, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고; R^2는 H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^3은 H, 알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^4 및 R^5는 할로겐, H, 알콕시, 알킬아미노, 아미노, 알킬, 할로알킬 및 CN으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고; R^6은 할로겐, H, 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^7 은 H 및 F로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^8은 알콕시, 알킬아미노, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 할로겐, H, 알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 아미드, 알콕시카르보닐, 하이드록시알킬, 하이드록시, 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^{10} 및 R^{11}은 하이드록시알킬, 하이드록시시클로알킬, 알콕시알킬, 알콕시시클로알킬, 아미노, 아미노알킬, 아미노시클로알킬, 아미노카르보닐, 아실아미노, 할로겐, 시아노, 알콕시, 알킬아미노, H, 시아노알킬, 알킬, 시클로알킬, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 할로알킬, 헤테로시클릴, 알콕시카르보닐, 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고; R^{13}은 H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고 여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고; L^2는 직접 결합 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 $(E^{21})_p$으로 임의로 치환되고; E^2는 하이드록시, 알콕시, 알콕시알킬, 시아노, 할로겐, 설포닐, H, 알킬, 아민, 아미드, 아실, 할로알콕시, 할로알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 헤테로시클릴은 알킬, 알콕시, 아미드, 아민, 아실, 할로알킬, 할로알콕

시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 및 시아노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고; E^{21}는, 각각의 발생에서, H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 시아노, 시아노알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 p는 독립적으로 0, 1 또는 2이다.

[0173] 일부 실시예에서, 화합물은 식 I-O:

[0174] 

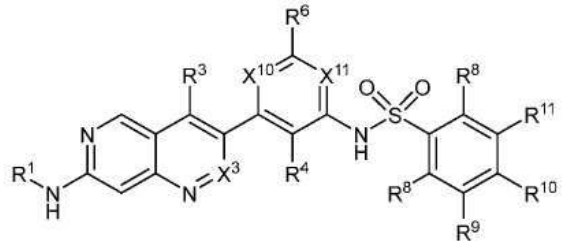
[0175] 식 I-O

[0176] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 호변이성질체로 표현되고, 여기서:

[0177] X^3은 CH, C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^{10}은 CR^5 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^{11}은 CR^7 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^1은 H, 알킬, (C=O)R^{13}, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고; R^2는 H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^3은 H, 알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^4 및 R^5는 할로겐, H, 알콕시, 알킬아미노, 아미노, 알킬, 할로알킬 및 CN으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고; R^6은 할로겐, H, 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^7 은 H 및 F로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^8은 알콕시, 알킬아미노, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 할로겐, H, 알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 아미드, 알콕시카르보닐, 하이드록시알킬, 하이드록시, 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^{10} 및 R^{11}은 하이드록시알킬, 하이드록시시클로알킬, 알콕시알킬, 알콕시시클로알킬, 아미노, 아미노알킬, 아미노시클로알킬, 아미노카르보닐, 아실아미노, 할로겐, 시아노, 알콕시, 알킬아미노, H, 시아노알킬, 알킬, 시클로알킬, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 할로알킬, 헤테로시클릴, 알콕시카르보닐, 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고; R^{13}은 H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고 여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고; L^2는 직접 결합 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 $(E^{21})_p$으로 임의로 치환되고; E^2는 하이드록시, 알콕시, 알콕시알킬, 시아노, 할로겐, 설포닐, H, 알킬, 아민, 아미드, 아실, 할로알콕시, 할로알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 헤테로시클릴은 알킬, 알콕시, 아미드, 아민, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 및 시아노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고; E^{21}는, 각각의 발생에서, H, 알킬, 시클로알킬,

알콕시, 시아노, 시아노알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 p는 독립적으로 0, 1 또는 2이다.

[0178] 일부 실시예에서, 화합물은 식 I-P:

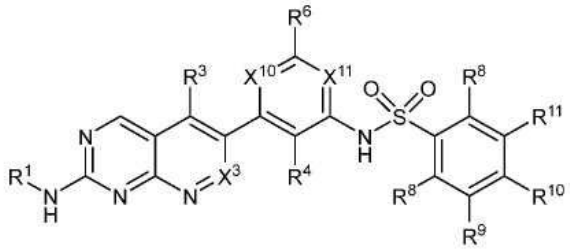


[0179]

[0180] 식 I-P

[0181] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 호변이성질체로 표현되고, 여기서: X^3은 CH, C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^{10}은 CR^5 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^{11}은 CR^7 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^1은 H, 알킬, (C=O)R^{13}, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고; R^2는 H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^3은 H, 알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^4 및 R^5는 할로겐, H, 알콕시, 알킬아미노, 아미노, 알킬, 할로알킬 및 CN으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고; R^6은 할로겐, H, 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^7 은 H 및 F로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^8은 알콕시, 알킬아미노, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 할로겐, H, 알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 아미드, 알콕시카르보닐, 하이드록시알킬, 하이드록시, 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^9, R^{10} 및 R^{11}은 하이드록시알킬, 하이드록시시클로알킬, 알콕시알킬, 알콕시시클로알킬, 아미노, 아미노알킬, 아미노시클로알킬, 아미노카르보닐, 아실아미노, 할로겐, 시아노, 알콕시, 알킬아미노, H, 시아노알킬, 알킬, 시클로알킬, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 할로알킬, 헤테로시클릴, 알콕시카르보닐, 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고; R^{13}은 H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고 여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고; L^2는 직접 결합 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 $(E^{21})_p$으로 임의로 치환되고; E^2는 하이드록시, 알콕시, 알콕시알킬, 시아노, 할로겐, 설포닐, H, 알킬, 아민, 아미드, 아실, 할로알콕시, 할로알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 헤테로시클릴은 알킬, 알콕시, 아미드, 아민, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 및 시아노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고; E^{21}는, 각각의 발생에서, H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 시아노, 시아노알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 p는 독립적으로 0, 1 또는 2이다.

[0182] 일부 실시예에서, 화합물은 식 I-Q:



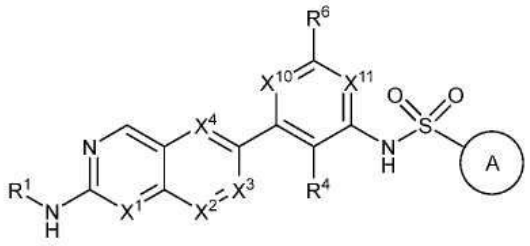
[0183]

[0184] 식 I-Q

[0185] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 호변이성질체로 표현되고, 여기서:

[0186] X^3은 CH, C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^{10}은 CR^5 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^{11}은 CR^7 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^1은 H, 알킬, (C=O)R^{13}, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고; R^2는 H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^3은 H, 알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^4 및 R^5는 할로겐, H, 알콕시, 알킬아미노, 아미노, 알킬, 할로알킬 및 CN으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고; R^6은 할로겐, H, 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^7 은 H 및 F로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^8은 알콕시, 알킬아미노, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 할로겐, H, 알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 아미드, 알콕시카르보닐, 하이드록시알킬, 하이드록시시클로알킬, 하이드록시, 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^9, R^{10} 및 R^{11}은 하이드록시알킬, 하이드록시시클로알킬, 알콕시알킬, 알콕시시클로알킬, 아미노, 아미노알킬, 아미노시클로알킬, 아미노카르보닐, 아실아미노, 할로겐, 시아노, 알콕시, 알킬아미노, H, 시아노알킬, 알킬, 시클로알킬, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 할로알킬, 헤테로시클릴, 알콕시카르보닐, 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고; R^{13}은 H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고 여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고; L^2는 직접 결합 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 $(E^{21})_p$으로 임의로 치환되고; E^2는 하이드록시, 알콕시, 알콕시알킬, 시아노, 할로겐, 설포닐, H, 알킬, 아민, 아미드, 아실, 할로알콕시, 할로알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 헤테로시클릴은 알킬, 알콕시, 아미드, 아민, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 및 시아노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고; E^{21}는, 각각의 발생에서, H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 시아노, 시아노알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 p는 독립적으로 0, 1 또는 2이다.

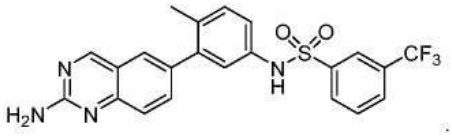
[0187] 일부 실시예에서, 화합물은 식 I:



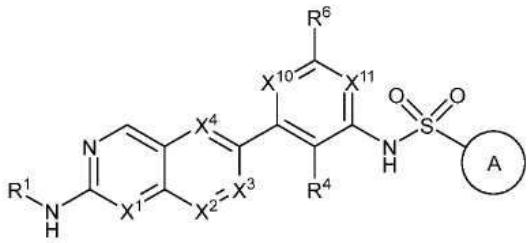
[0188]

[0189] 식 I

[0190] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 호변이성질체로 표현되고, 여기서: X^1은 CH 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^2 및 X^3은 각각 N, CH, C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 단, X^2는 CH 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 및 X^3은 CH, C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 단, X^2는 CH, C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 선택되고 및 X^3은 CH 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^4는 CR^3 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^4는 CR^3 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^{10}은 CR^5 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^{11}은 CR^7 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^1은 H, 알킬, (C=O)R^{13}, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고; R^2는 H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^3은 H, 알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^4 및 R^5는 할로겐, H, 알콕시, 알킬아미노, 아미노, 알킬, 할로알킬 및 CN으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고; R^6 및 R^7은 할로겐, H, 및 알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고; R^{13}은 H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고 여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고; A는 치환된 5-원 헤테로아릴, 치환된 6-원 헤테로아릴, 피리돈, 및 치환된 아릴 고리로 이루어진 군으로부터 선택되고; L^2는 직접 결합 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_6알킬은 $(E^{21})_p$으로 임의로 치환되고; E^2는 하이드록시, 알콕시, 알콕시알킬, 시아노, 할로겐, 설포닐, H, 알킬, 아민, 아미드, 아실, 할로알콕시, 할로알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 헤테로시클릴은 알킬, 알콕시, 아미드, 아민, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 및 시아노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고; E^{21}는, 각각의 발생에서, H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 시아노, 시아노알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 p는 독립적으로 0, 1 또는 2이고; 단, 화합물은 다음이 아니다:

[0191] 

[0192] 일부 실시예에서, 화합물은 식 I:

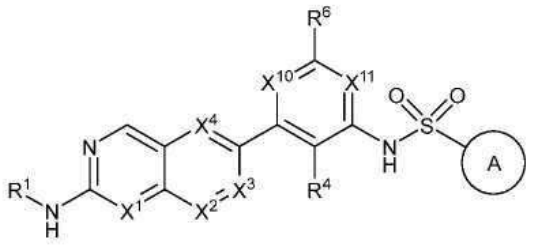
[0193] 

[0194] 식 I

[0195] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 호변이성질체로 표현되고, 여기서:

[0196] X^1은 CH 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^2는 N, CH, C-O-L^2-E^2, 및 C-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^3은 C-N(R^2)-L^2-E^2이고; X^4는 CR^3 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^{10}은 CR^5 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^{11}은 CR^7 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^1은 H, 알킬, (C=O)R^{13}, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고 여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고; R^2는 H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^3은 H, 알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^4 및 R^5는 할로겐, H, 알콕시, 알킬아미노, 아미노, 알킬, 할로알킬 및 CN으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고; R^6 및 R^7은 할로겐, H, 및 알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고; R^{13}은 H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고 여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고; A는 치환된 5-원 헤테로아릴, 치환된 6-원 헤테로아릴, 피리돈, 및 치환된 아릴 고리로 이루어진 군으로부터 선택되고; L^2는 직접 결합 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_6알킬은 $(E^{21})_p$으로 임의로 치환되고; E^2는 하이드록시, 알콕시, 알콕시알킬, 시아노, 할로겐, 설포닐, H, 알킬, 아민, 아미드, 아실, 할로알콕시, 할로알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 헤테로시클릴은 알킬, 알콕시, 아미드, 아민, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 및 시아노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고; E^{21}는, 각각의 발생에서, H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 시아노, 시아노알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 p는 독립적으로 0, 1 또는 2이다.

[0197] 일 실시예에서, 식 I으로 표현되는 화합물:

[0198] 

[0199] 식 I

[0200] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 호변이성질체가 본원에서 설명되고, 여기서:

[0201] X^1은 CH이고; X^2 및 X^3은 각각 N, CH, C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 단, X^2는 CH 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 및 X^3은 CH, C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 단, X^2는 CH, C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 선택되고 및 X^3은 CH 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^4는 CR^3 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^{10}은 CR^5 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^{11}은 CR^7 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^1은 H, 알킬, (C=O)R^{13}, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고; R^2는 H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^3은 H, 알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^4 및 R^5는 할로겐, H, 알콕시, 알킬아미노, 아미노, 알킬, 할로알킬 및 CN으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고; R^6 및 R^7은 할로겐, H, 및 알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고; R^{13}은 H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고 여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고; A는 치환된 5-원 헤테로아릴, 치환된 6-원 헤테로아릴, 피리돈, 및 치환된 아릴 고리로 이루어진 군으로부터 선택되고; L^2는 직접 결합 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_6알킬은 $(E^{21})_p$으로 임의로 치환되고; E^2는 하이드록시, 알콕시, 알콕시알킬, 시아노, 할로겐, 설포닐, H, 알킬, 아민, 아미드, 아실, 할로알콕시, 할로알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 헤테로시클릴은 알킬, 알콕시, 아미드, 아민, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 및 시아노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고; E^{21}는, 각각의 발생에서, H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 시아노, 시아노알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 p는 독립적으로 0, 1 또는 2이다.

[0202] 일부 실시예에서, L2는 직접 결합이다. 일부 실시예에서, L2는 알킬이다. 일부 실시예에서, L2는 C1-C6 알킬이고, 여기서 C1-C6알킬은 (E21)p으로 임의로 치환된다.

[0203] 일부 실시예에서, X2는 N이고 및 X3은 CH, C-O-L2-E2, C-L2-E2, 및 C-N(R2)-L2-E2로 이루어진 군으로부터 선택

된다.

[0204] 일부 실시예에서, X2는 CH 및 X3은 N, C-O-L2-E2, C-L2-E2, 및 C-N(R2)-L2-E2로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0205] 일부 실시예에서, X2는 CH, C-O-L2-E2, C-L2-E2로 이루어진 군으로부터 선택되고, 및 C-N(R2)-L2-E2, 및 X3은 N이다.

[0206] 일부 실시예에서, X2는 CH, C-O-L2-E2, C-L2-E2로 이루어진 군으로부터 선택되고, 및 C-N(R2)-L2-E2, 및 X3은 CH이다.

[0207] 일부 실시예에서, X2는 N 및 CH로 이루어진 군으로부터 선택되고, 및 X3은 C-N(R2)-L2-E2로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0208] 일부 실시예에서, X2는 N이고 및 X3은 C-N(R2)-L2-E2이다.

[0209] 일부 실시예에서, X2는 CH이고 및 X3은 C-N(R2)-L2-E2이다.

[0210] 일부 실시예에서, X2는 C-O-L2-E2이고 및 X3은 C-N(R2)-L2-E2이다.

[0211] 일부 실시예에서, X2는 C-L2-E2이고 및 X3은 C-N(R2)-L2-E2이다.

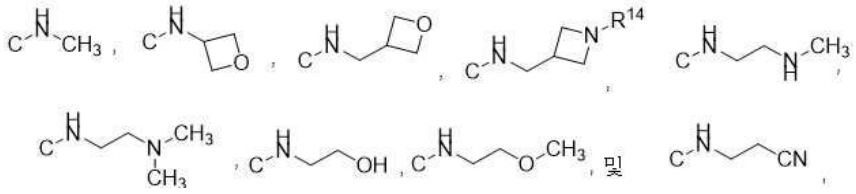
[0212] 일부 실시예에서, X3은 C-N(R2)-L2-E2이다.

[0213] 일부 실시예에서, X2는 N이고 및 X3은 CCH3이다.

[0214] 일부 실시예에서, X2는 N이고 및 X3은 CN(H)CH3이다.

[0215] 일부 실시예에서, X2는 CH이고 및 X3은 N이다.

[0216] 일부 실시예에서, X3은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0217] 

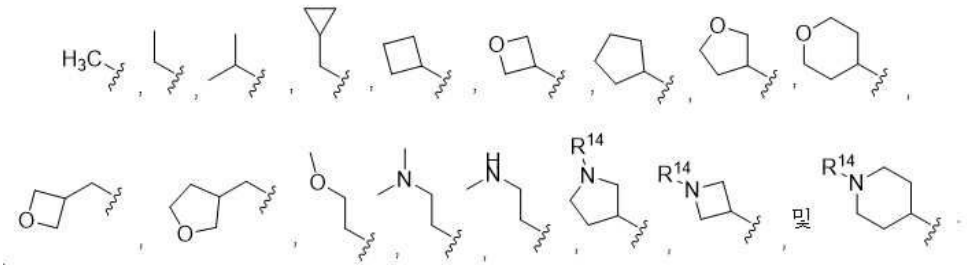
[0218] 여기서 R^{14}는 H, 알킬, 알콕시알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 및 시아노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0219] 일부 실시예에서, R1은 H이다.

[0220] 일부 실시예에서, R1은 메틸이다.

[0221] 일부 실시예에서, R1은 H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

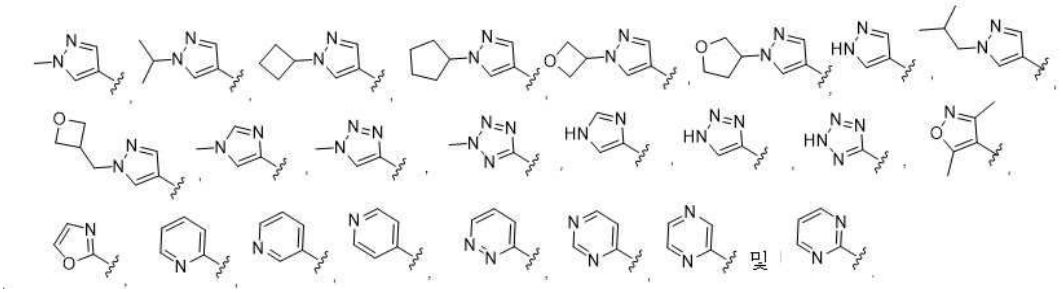
[0222] 일부 실시예에서, R1은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0223] 

[0224] 여기서 R^{14}는 H, 알킬, 알콕시알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 및 시아노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

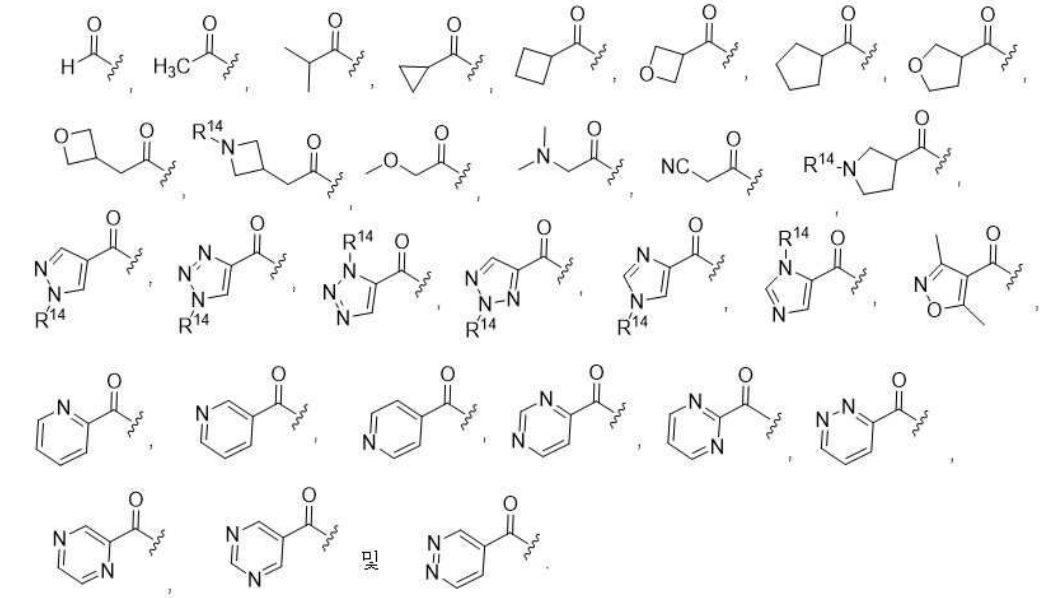
[0225] 일부 실시예에서, R1은 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고.

[0226] 일부 실시예에서, R1은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0227] 

[0228] 일부 실시예에서, R1은 (C=O)R13으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 R13은 H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고 여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고 여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환된다.

[0229] 일부 실시예에서, R1은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되고:

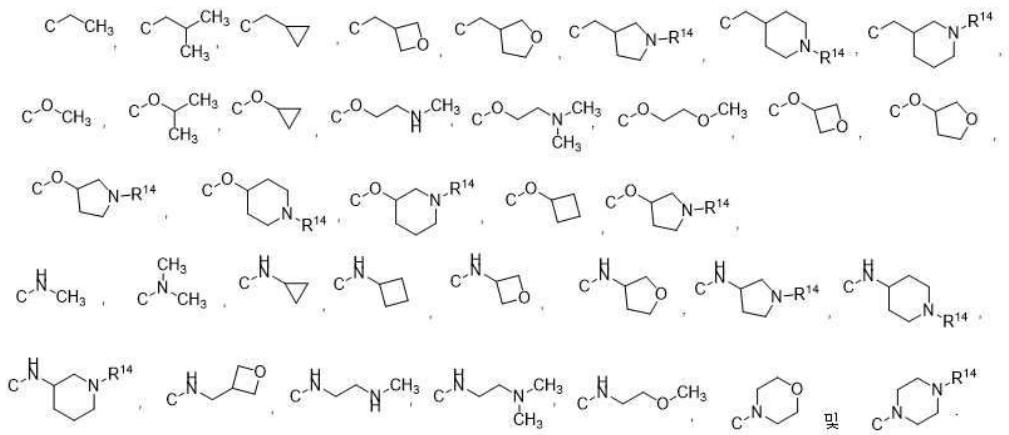
[0230] 

[0231] 여기서 R^{14}의 각각의 발생은 H, 알킬, 알콕시알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 및 시아노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0232] 일부 실시예에서, X1은 N이다.

[0233] 일부 실시예에서, X1은 CH이다.

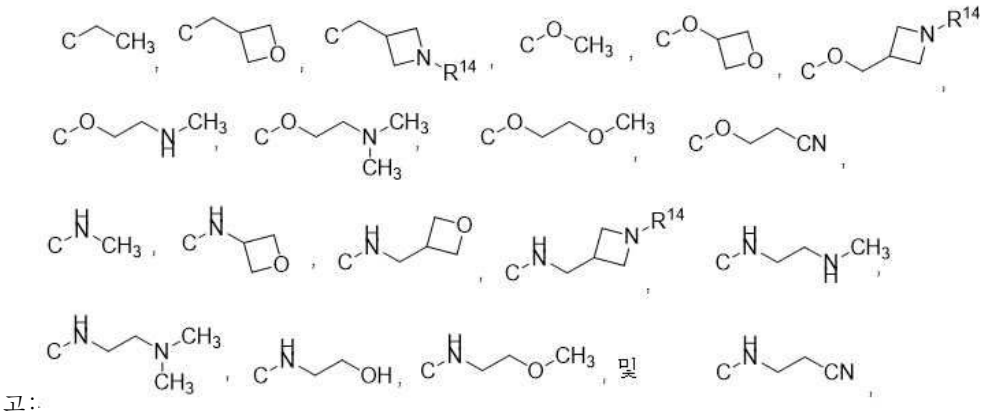
[0234] 일부 실시예에서, X2은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되고:



[0235]

[0236] 여기서 R^{14}의 각각의 발생은 H, 알킬, 알콕시알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 및 시아노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0237] 일부 실시예에서, X^3은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되고:



[0238] 여기서 R^{14}의 각각의 발생은 H, 알킬, 알콕시알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 및 시아노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0239] 일부 실시예에서 X4는 N 및 CR3으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0240] 일부 실시예에서 X10은 N 및 CR5으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0241] 일부 실시예에서 X11은 N 및 CR7으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0242] 일부 실시예에서, R3은 H, 알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0243] 일부 실시예에서, R3은 H, C1-C3알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시예에서, R3은 C1-C3알킬이다.

[0244] 일부 실시예에서, R3은 H, 메틸, 및 F로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시예에서, R3은 H이다. 일부 실시예에서, R3은 F이다. 일부 실시예에서, R3은 Cl이다. 일부 실시예에서, R3은 메틸이다.

[0245] 일부 실시예에서, X4는 CH이다.

[0246] 일부 실시예에서, R4 및 R5는 할로겐, H, 알콕시, 알킬아미노, 아미노, 알킬, 및 CN로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된다.

[0247] 일부 실시예에서, R4는 F이고, R5, R6 및 R7은 각각 H이다.

[0248] 일부 실시예에서, R6은 F이고, R4, R5 및 R7은 각각 H이다.

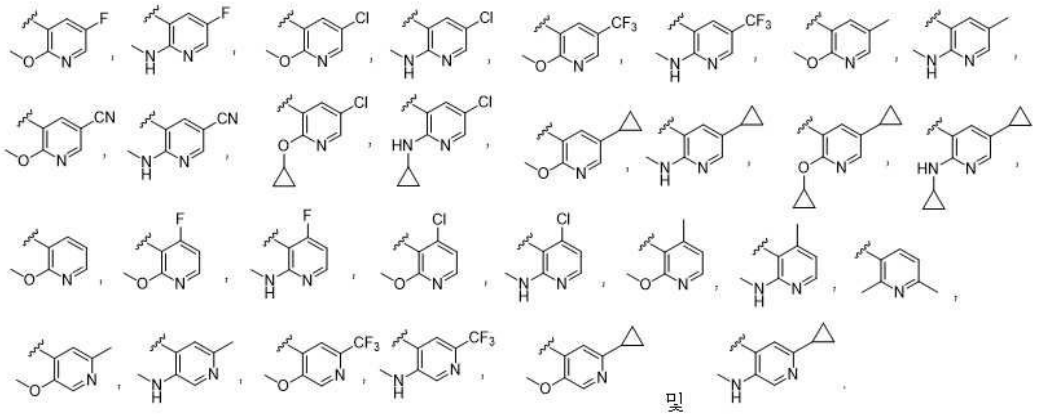
[0249] 일부 실시예에서, R4 및 R5 은 각각 F이고, R6 및 R7 은 각각 H이다.

[0250] 일부 실시예에서, R5 및 R6 은 각각 F이고, R4 및 R7 은 각각 H이다.

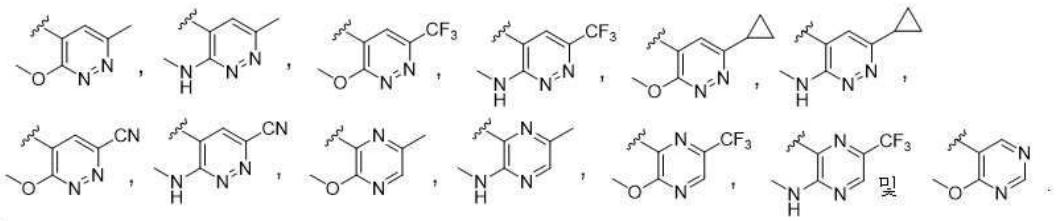
[0251] 일부 실시예에서, R4 및 R6 은 각각 F이고, R5 및 R7 은 각각 H이다.

[0252] 일부 실시예에서, R4 및 R6 은 각각 H이고, R5 및 R7 은 각각 F이다.

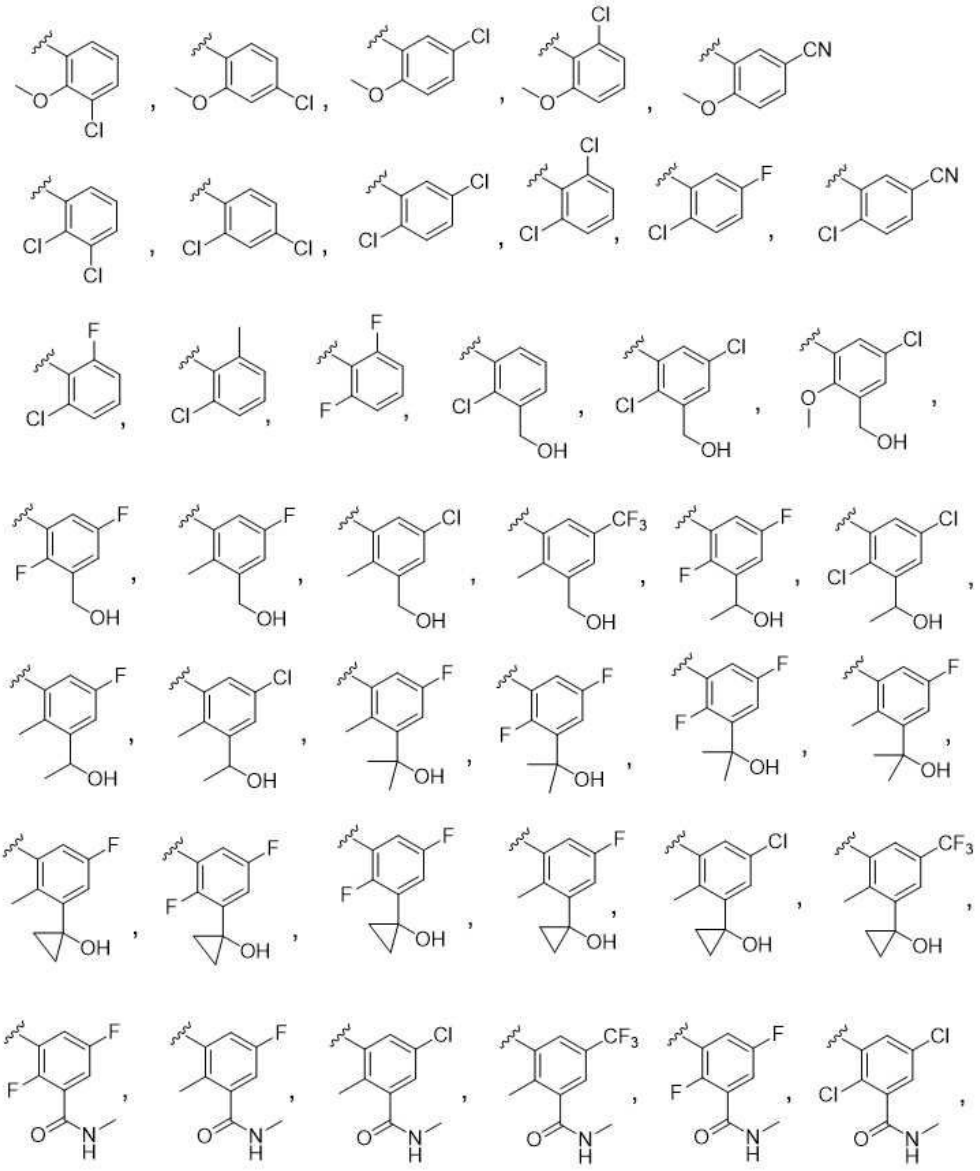
[0253] 일부 실시예에서, A 또는 B는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:

[0254] 

[0255] 일부 실시예에서, A 또는 B는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:

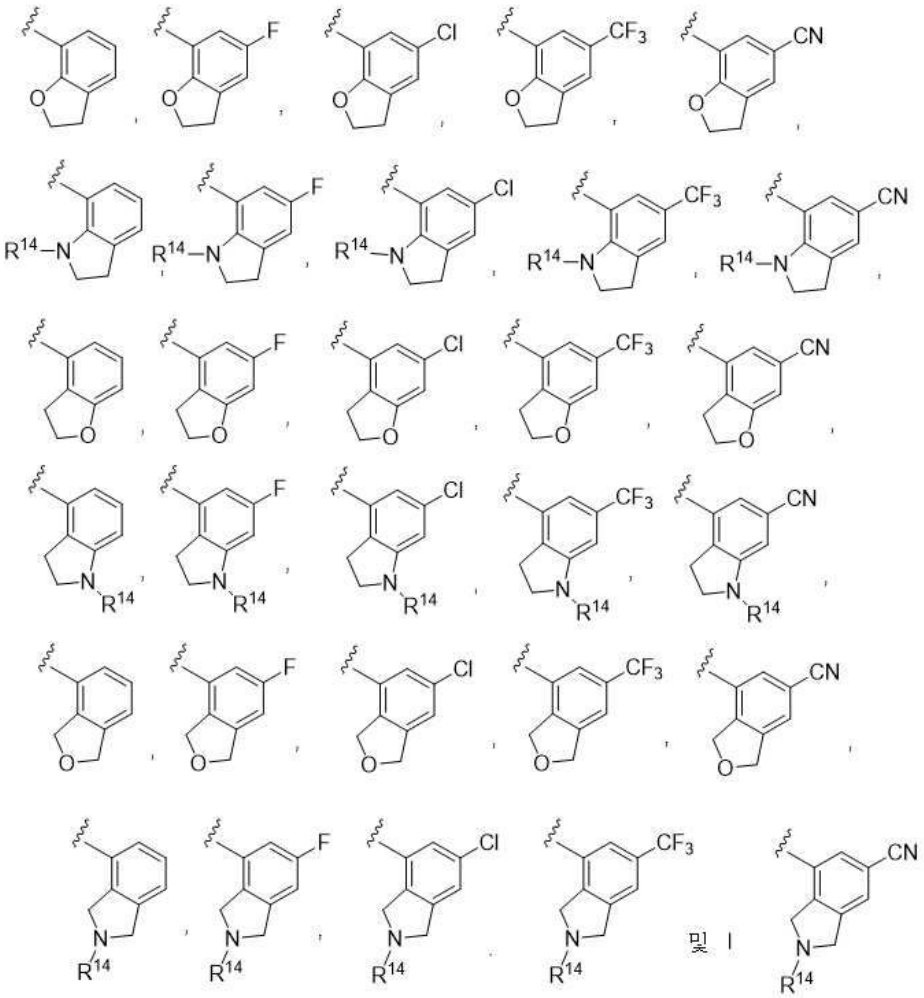
[0256] 

[0257] 일부 실시예에서, A는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:



[0258]

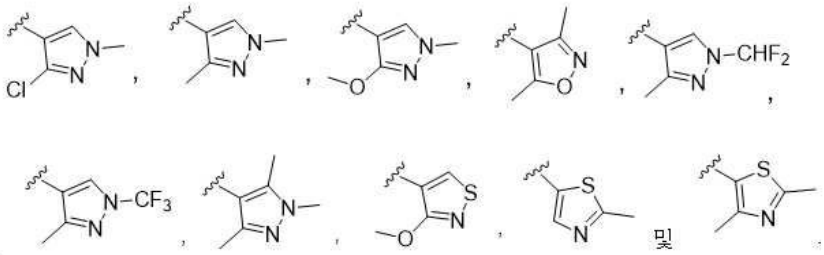
[0259] 일부 실시예에서, A는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되고:



[0260]

[0261] 여기서 R^{14}의 각각의 발생은 H, 알킬, 알콕시알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 및 시아노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

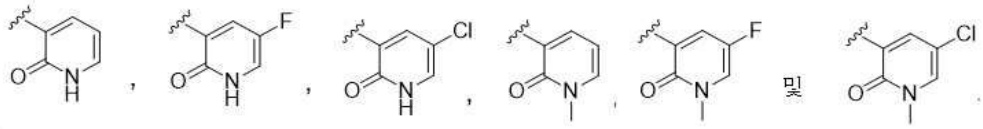
[0262] 일부 실시예에서, A 또는 B는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:



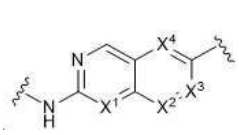
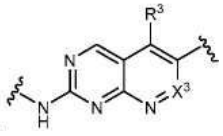
[0263]

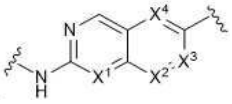
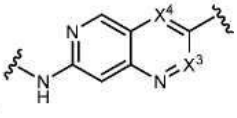
[0264] 일부 실시예에서, A는 임의로 치환된 피리돈이다.

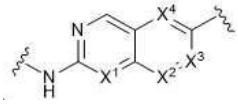
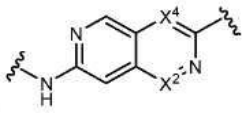
[0265] 일부 실시예에서, A는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:

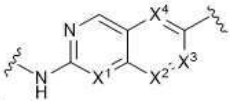
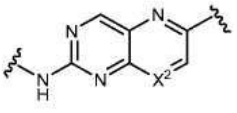


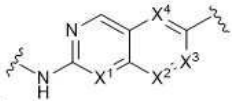
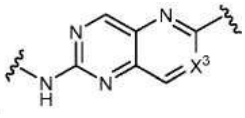
[0266]

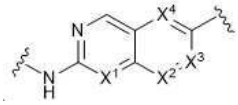
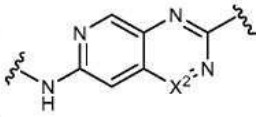
[0267] 일부 실시예에서,  는  이고, 여기서 X^3은 CH, C-L^2-E^2, C-O- L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

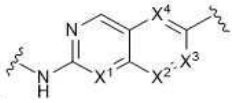
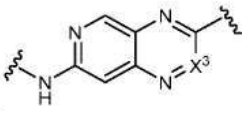
[0268] 일부 실시예에서,  는  이고, 여기서 X^3은 CH, C-L^2-E^2, C-O- L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 선택되고 여기서 X^4는 N 또는 CR^3이다.

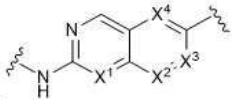
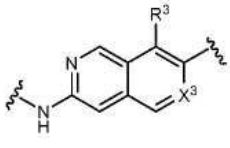
[0269] 일부 실시예에서,  는  이고, 여기서 X^2는 CH, C-L^2-E^2, C-O- L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 X^4는 N 또는 CR^3이다.

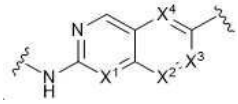
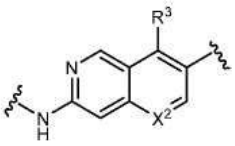
[0270] 일부 실시예에서,  는  이고, 여기서 X^2는 CH, C-L^2-E^2, C-O- L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0271] 일부 실시예에서,  는  이고, 여기서 X^3은 CH, C-L^2-E^2, C-O-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

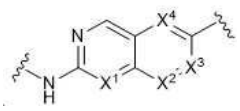
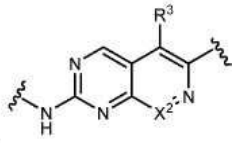
[0272] 일부 실시예에서,  는  이고, 여기서 X^2는 CH, C-L^2-E^2, C-O-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2이고, 여기서 E^2는 F가 아니다.

[0273] 일부 실시예에서,  는  이고, 여기서 X^3은 CH, C-L^2-E^2, C-O-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2이고, 여기서 E^2는 F가 아니다.

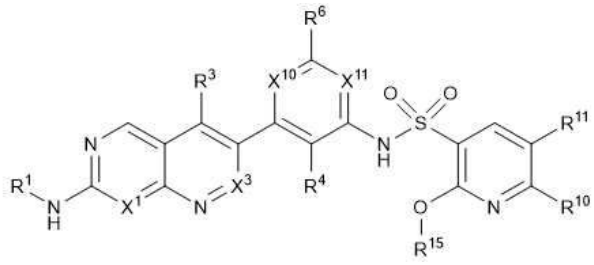
[0274] 일부 실시예에서,  는  이고, 여기서 X^3은 CH, C-L^2-E^2, C-O-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2이다.

[0275] 일부 실시예에서,  는  이고, 여기서 X^3은 CH, C-L^2-E^2, C-O-L^2-E^2, 및

C-N(R^2)-L^2-E^2이다.

[0276] 일부 실시예에서,  는  이고, 여기서 X^2는 CH, C-L^2-E^2, C-O-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2이다.

[0277] 일 실시예에서, 식 I-R으로 표현되는 화합물:

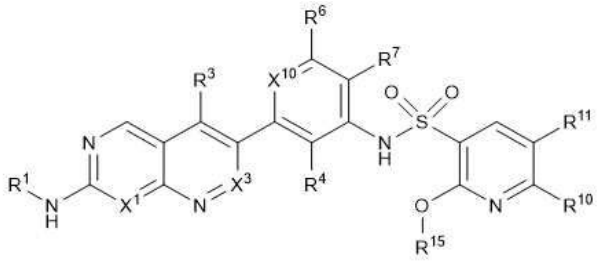
[0278] 

[0279] 식 I-R

[0280] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 호변이성질체가 본원에서 설명되고, 여기서: X^1은 CH 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^3은 C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^{10}은 CR^5 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^{11}은 CR^7 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^1은 알킬, (C=O)R^{13}, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고 여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고; R^2는 H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^3은 H, 알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^4 및 R^5는 할로겐, H, 알콕시, 알킬아미노, 아미노, 알킬, 할로알킬 및 CN으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고; R^6은 할로겐, H, 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^7 은 H 및 F로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^{10} 및 R^{11}은 하이드록시알킬, 하이드록시시클로알킬, 알콕시알킬, 알콕시시클로알킬, 아미노, 아미노알킬, 아미노시클로알킬, 아미노카르보닐, 아실아미노, 할로겐, 시아노, 알콕시, 알킬아미노, H, 시아노알킬, 알킬, 시클로알킬, 할로알킬, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 헤테로시클릴, 알콕시카르보닐, 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고; R^{13}은 H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고 여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고; R^{15}는 알킬, 시클로알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; L^2는 직접 결합 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 $(E^{21})_p$으로 임의로 치환되고; E^2는 하이드록시, 알콕시, 알콕시알킬, 시아노, 할로겐, 설포닐, H, 알킬, 아민, 아미드, 아실, 할로알콕시, 할로알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 헤테로시클릴은 알킬, 알콕시,

아미드, 아민, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 및 시아노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고; E^{21}는, 각각의 발생에서, H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 시아노, 시아노알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 p는 독립적으로 0, 1 또는 2이다.

[0281] 일 실시예에서, 식 I-S으로 표현되는 화합물:



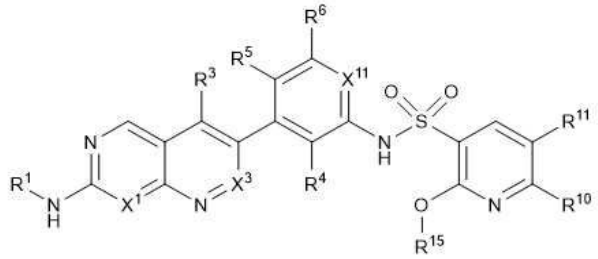
[0282]

[0283] 식 1-S

[0284] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 호변이성질체가 본원에서 설명되고, 여기서: X^1은 CH 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^3은 C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^{10}은 CR^5 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^1은 알킬, (C=O)R^{13}, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고 여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고; R^2는 H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^3은 H, 알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^4 및 R^5는 할로겐, H, 알콕시, 알킬아미노, 아미노, 알킬, 할로알킬 및 CN으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고; R^6은 할로겐, H, 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^7 은 H 및 F로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^{10} 및 R^{11}은 하이드록시알킬, 하이드록시시클로알킬, 알콕시알킬, 알콕시시클로알킬, 아미노, 아미노알킬, 아미노시클로알킬, 아미노카르보닐, 아실아미노, 할로겐, 시아노, 알콕시, 알킬아미노, H, 시아노알킬, 알킬, 시클로알킬, 할로알킬, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 헤테로시클릴, 알콕시카르보닐, 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고; R^{13}은 H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고 여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고; R^{15}는 알킬, 시클로알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; L^2는 직접 결합 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 $(E^{21})_p$으로 임의로 치환되고; E^2는 하이드록시, 알콕시, 알콕시알킬, 시아노, 할로겐, 설포닐, H, 알킬, 아민, 아미드, 아실, 할로알콕시, 할로알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 헤테로시클릴은 알킬, 알콕시, 아미드, 아민, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 및 시아노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고; E^{21}는, 각각의 발생에서, H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 시아노, 시아노알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 p는

독립적으로 0, 1 또는 2이다.

[0285] 일 실시예에서, 식 I-T으로 표현되는 화합물:

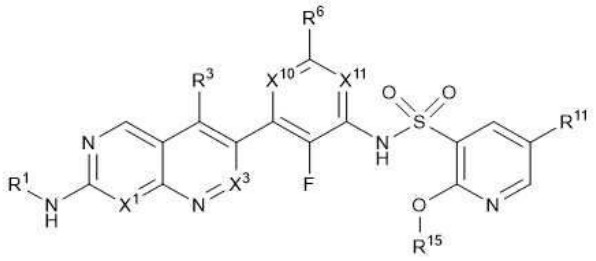


[0286]

[0287] 식 1-T

[0288] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 호변이성질체가 본원에서 설명되고, 여기서: X^1은 CH 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^3은 C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^1은 알킬, (C=O)R^{13}, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고 여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고; R^2는 H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^3은 H, 알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^4 및 R^5는 할로겐, H, 알콕시, 알킬아미노, 아미노, 알킬, 할로알킬 및 CN으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고; R^6은 할로겐, H, 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^7 은 H 및 F로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^{10} 및 R^{11}은 하이드록시알킬, 하이드록시시클로알킬, 알콕시알킬, 알콕시시클로알킬, 아미노, 아미노알킬, 아미노시클로알킬, 아미노카르보닐, 아실아미노, 할로겐, 시아노, 알콕시, 알킬아미노, H, 시아노알킬, 알킬, 시클로알킬, 할로알킬, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 헤테로시클릴, 알콕시카르보닐, 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고; R^{13}은 H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고 여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고; R^{15}는 알킬, 시클로알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; L^2는 직접 결합 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 $(E^{21})_p$으로 임의로 치환되고; E^2는 하이드록시, 알콕시, 알콕시알킬, 시아노, 할로겐, 설포닐, H, 알킬, 아민, 아미드, 아실, 할로알콕시, 할로알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 헤테로시클릴은 알킬, 알콕시, 아미드, 아민, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 및 시아노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고; E^{21}는, 각각의 발생에서, H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 시아노, 시아노알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 p는 독립적으로 0, 1 또는 2이다.

[0289] 일 실시예에서, 식 I-U으로 표현되는 화합물:

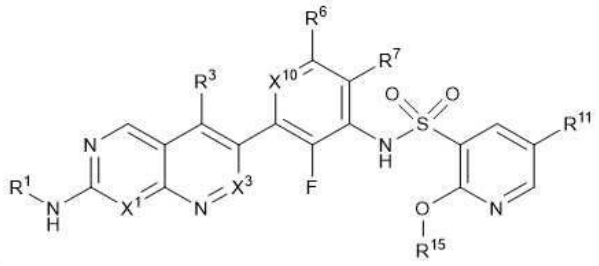


[0290]

[0291] 식 1-U

[0292] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 호변이성질체가 본원에서 설명되고, 여기서: X^1은 CH 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^3은 C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^{10}은 CR^5 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^{11}은 CR^7 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^1은 알킬, (C=O)R^{13}, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고 여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고; R^2는 H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^3은 H, 알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^5는 할로겐, H, 알콕시, 알킬아미노, 아미노, 알킬, 할로알킬 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^6은 할로겐, H, 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^7 은 H 및 F로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^{11}은 하이드록시알킬, 하이드록시시클로알킬, 알콕시알킬, 알콕시시클로알킬, 아미노, 아미노알킬, 아미노시클로알킬, 아미노카르보닐, 아실아미노, 할로겐, 시아노, 알콕시, 알킬아미노, H, 시아노알킬, 알킬, 시클로알킬, 할로알킬, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 헤테로시클릴, 알콕시카르보닐, 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^{13}은 H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고 여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고; R^{15}는 알킬, 시클로알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; L^2는 직접 결합 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 $(E^{21})_p$으로 임의로 치환되고; E^2는 하이드록시, 알콕시, 알콕시알킬, 시아노, 할로겐, 설포닐, H, 알킬, 아민, 아미드, 아실, 할로알콕시, 할로알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 헤테로시클릴은 알킬, 알콕시, 아미드, 아민, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 및 시아노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고; E^{21}는, 각각의 발생에서, H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 시아노, 시아노알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 p는 독립적으로 0, 1 또는 2이다.

[0293] 일 실시예에서, 식 I-V으로 표현되는 화합물:

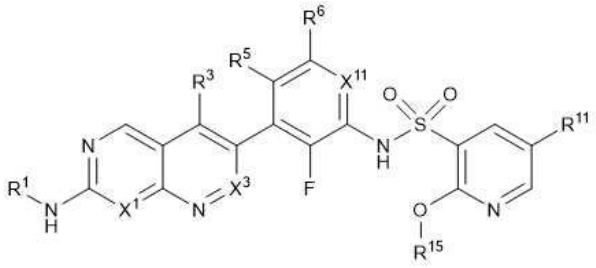


[0294]

[0295] 식 1-V

[0296] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 호변이성질체가 본원에서 설명되고, 여기서: X^1은 CH 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^3은 C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^{10}은 CR^5 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^1은 알킬, (C=O)R^{13}, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고 여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고; R^2는 H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^3은 H, 알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^5는 할로겐, H, 알콕시, 알킬아미노, 아미노, 알킬, 할로알킬 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^6은 할로겐, H, 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^7 은 H 및 F로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^{11}은 하이드록시알킬, 하이드록시시클로알킬, 알콕시알킬, 알콕시시클로알킬, 아미노, 아미노알킬, 아미노시클로알킬, 아미노카르보닐, 아실아미노, 할로겐, 시아노, 알콕시, 알킬아미노, H, 시아노알킬, 알킬, 시클로알킬, 할로알킬, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 헤테로시클릴, 알콕시카르보닐, 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^{13}은 H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고 여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고; R^{15}는 알킬, 시클로알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; L^2는 직접 결합 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 $(E^{21})_p$으로 임의로 치환되고; E^2는 하이드록시, 알콕시, 알콕시알킬, 시아노, 할로겐, 설포닐, H, 알킬, 아민, 아미드, 아실, 할로알콕시, 할로알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 헤테로시클릴은 알킬, 알콕시, 아미드, 아민, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 및 시아노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고; E^{21}는, 각각의 발생에서, H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 시아노, 시아노알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 p는 독립적으로 0, 1 또는 2이다.

[0297] 일 실시예에서, 식 I-W으로 표현되는 화합물:

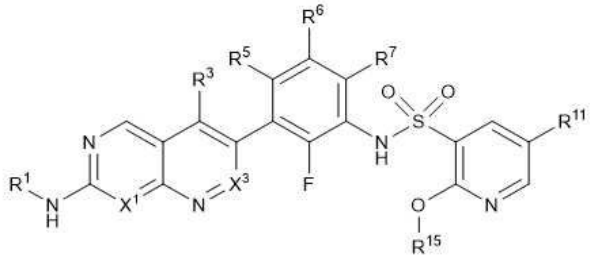


[0298]

[0299] 식 1-W

[0300] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 호변이성질체가 본원에서 설명되고, 여기서: X^1은 CH 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^3은 C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^{11}은 CR^7 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^1은 알킬, (C=O)R^{13}, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고 여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고; R^2는 H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^3은 H, 알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^5는 할로겐, H, 알콕시, 알킬아미노, 아미노, 알킬, 할로알킬 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^6은 할로겐, H, 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^7 은 H 및 F로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^{11}은 하이드록시알킬, 하이드록시시클로알킬, 알콕시알킬, 알콕시시클로알킬, 아미노, 아미노알킬, 아미노시클로알킬, 아미노카르보닐, 아실아미노, 할로겐, 시아노, 알콕시, 알킬아미노, H, 시아노알킬, 알킬, 시클로알킬, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 할로알킬, 헤테로시클릴, 알콕시카르보닐, 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^{13}은 H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고 여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고; R^{15}는 알킬, 시클로알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; L^2는 직접 결합 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 $(E^{21})_p$으로 임의로 치환되고; E^2는 하이드록시, 알콕시, 알콕시알킬, 시아노, 할로겐, 설포닐, H, 알킬, 아민, 아미드, 아실, 할로알콕시, 할로알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 헤테로시클릴은 알킬, 알콕시, 아미드, 아민, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 및 시아노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고; E^{21}는, 각각의 발생에서, H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 시아노, 시아노알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 p는 독립적으로 0, 1 또는 2이다.

[0301] 일 실시예에서, 식 I-X으로 표현되는 화합물:

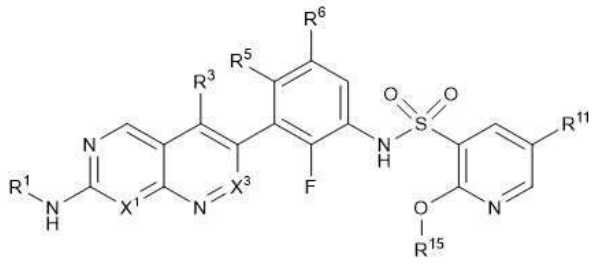


[0302]

[0303] 식 1-X

[0304] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 호변이성질체가 본원에서 설명되고, 여기서: X^1은 CH 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^3은 C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^1은 알킬, (C=O)R^{13}, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고 여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고; R^2는 H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^3은 H, 알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^5는 할로겐, H, 알콕시, 알킬아미노, 아미노, 알킬, 할로알킬 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^6은 할로겐, H, 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^7 은 H 및 F로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^{11}은 하이드록시알킬, 하이드록시시클로알킬, 알콕시알킬, 알콕시시클로알킬, 아미노, 아미노알킬, 아미노시클로알킬, 아미노카르보닐, 아실아미노, 할로겐, 시아노, 알콕시, 알킬아미노, H, 시아노알킬, 알킬, 시클로알킬, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 할로알킬, 헤테로시클릴, 알콕시카르보닐, 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^{13}은 H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고; R^{15}는 알킬, 시클로알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; L^2는 직접 결합 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 $(E^{21})_p$으로 임의로 치환되고; E^2는 하이드록시, 알콕시, 알콕시알킬, 시아노, 할로겐, 설포닐, H, 알킬, 아민, 아미드, 아실, 할로알콕시, 할로알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 헤테로시클릴은 알킬, 알콕시, 아미드, 아민, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 및 시아노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고; E^{21}는, 각각의 발생에서, H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 시아노, 시아노알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 p는 독립적으로 0, 1 또는 2이다.

[0305] 일 실시예에서, 식 I-Y으로 표현되는 화합물:

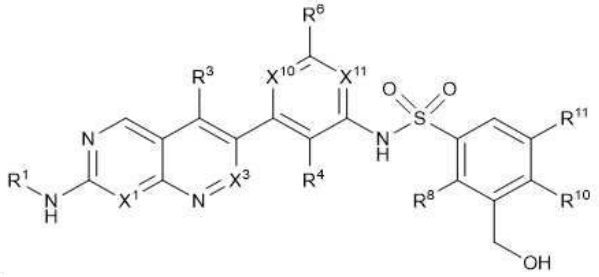


[0306]

[0307] 식 I-Y

[0308] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 호변이성질체가 본원에서 설명되고, 여기서: X^1은 CH 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^3은 C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^1은 알킬, (C=O)R^{13}, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고 여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고; R^2는 H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^3은 H, 알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^5는 할로겐, H, 알콕시, 알킬아미노, 아미노, 알킬, 할로알킬 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^6은 할로겐, H, 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^{11}은 하이드록시알킬, 하이드록시시클로알킬, 알콕시알킬, 알콕시시클로알킬, 아미노, 아미노알킬, 아미노시클로알킬, 아미노카르보닐, 아실아미노, 할로겐, 시아노, 알콕시, 알킬아미노, H, 시아노알킬, 알킬, 시클로알킬, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 할로알킬, 헤테로시클릴, 알콕시카르보닐, 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^{13}은 H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고 여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고; R^{15}는 알킬, 시클로알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; L^2는 직접 결합 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 $(E^{21})_p$으로 임의로 치환되고; E^2는 하이드록시, 알콕시, 알콕시알킬, 시아노, 할로겐, 설포닐, H, 알킬, 아민, 아미드, 아실, 할로알콕시, 할로알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 헤테로시클릴은 알킬, 알콕시, 아미드, 아민, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 및 시아노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고; E^{21}는, 각각의 발생에서, H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 시아노, 시아노알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 p는 독립적으로 0, 1 또는 2이다.

[0309] 일 실시예에서, 식 I-Z으로 표현되는 화합물:

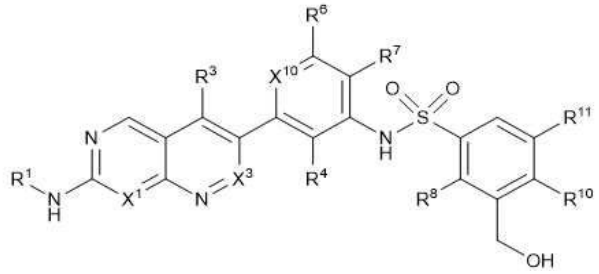


[0310]

[0311] 식 I-Z

[0312] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 호변이성질체가 본원에서 설명되고, 여기서: X^1은 CH 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^3은 C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^{10}은 CR^5 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^{11}은 CR^7 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^1은 알킬, (C=O)R^{13}, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고 여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고; R^2는 H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^3은 H, 알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^4 및 R^5는 할로겐, H, 알콕시, 알킬아미노, 아미노, 알킬, 할로알킬 및 CN으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고; R^6은 할로겐, H, 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^7 은 H 및 F로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^8은 알콕시, 알킬아미노, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 할로겐, H, 알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 아미드, 알콕시카르보닐, 하이드록시알킬, 하이드록시, 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^{10} 및 R^{11}은 하이드록시알킬, 하이드록시시클로알킬, 알콕시알킬, 알콕시시클로알킬, 아미노, 아미노알킬, 아미노시클로알킬, 아미노카르보닐, 아실아미노, 할로겐, 시아노, 알콕시, 알킬아미노, H, 시아노알킬, 알킬, 시클로알킬, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 할로알킬, 헤테로시클릴, 알콕시카르보닐, 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고; R^{13}은 H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고 여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고; L^2는 직접 결합 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 $(E^{21})_p$으로 임의로 치환되고; E^2는 하이드록시, 알콕시, 알콕시알킬, 시아노, 할로겐, 설포닐, H, 알킬, 아민, 아미드, 아실, 할로알콕시, 할로알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 헤테로시클릴은 알킬, 알콕시, 아미드, 아민, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 및 시아노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고; E^{21}는, 각각의 발생에서, H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 시아노, 시아노알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 각각의 p는 독립적으로 0, 1 또는 2이다.

[0313] 일 실시예에서, 식 I-AA으로 표현되는 화합물:

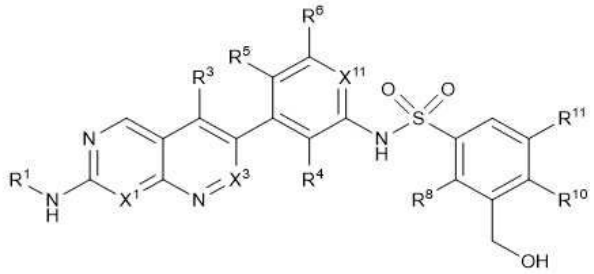


[0314]

[0315] 식 I-AA

[0316] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 호변이성질체가 본원에서 설명되고, 여기서: X^1은 CH 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^3은 C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^{10}은 CR^5 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^1은 알킬, (C=O)R^{13}, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고 여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고; R^2는 H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^3은 H, 알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^4 및 R^5는 할로겐, H, 알콕시, 알킬아미노, 아미노, 알킬, 할로알킬 및 CN으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고; R^6은 할로겐, H, 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^7 은 H 및 F로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^8은 알콕시, 알킬아미노, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 할로겐, H, 알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 아미드, 알콕시카르보닐, 하이드록시알킬, 하이드록시, 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^{10} 및 R^{11}은 하이드록시알킬, 하이드록시시클로알킬, 알콕시알킬, 알콕시시클로알킬, 아미노, 아미노알킬, 아미노시클로알킬, 아미노카르보닐, 아실아미노, 할로겐, 시아노, 알콕시, 알킬아미노, H, 시아노알킬, 알킬, 시클로알킬, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 할로알킬, 헤테로시클릴, 알콕시카르보닐, 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고; R^{13}은 H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고 여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고; L^2는 직접 결합 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 $(E^{21})_p$으로 임의로 치환되고; E^2는 하이드록시, 알콕시, 알콕시알킬, 시아노, 할로겐, 설포닐, H, 알킬, 아민, 아미드, 아실, 할로알콕시, 할로알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 헤테로시클릴은 알킬, 알콕시, 아미드, 아민, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 및 시아노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고; E^{21}는, 각각의 발생에서, H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 시아노, 시아노알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 각각의 p는 독립적으로 0, 1 또는 2이다.

[0317] 일 실시예에서, 식 I-AB으로 표현되는 화합물:

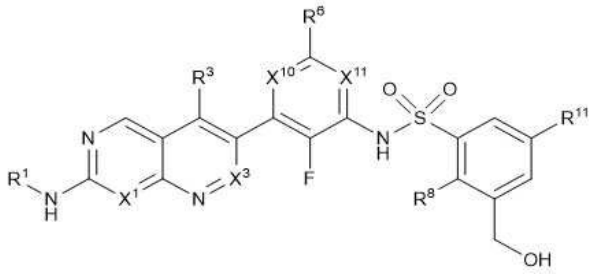


[0318]

[0319] 식 I-AB

[0320] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 호변이성질체가 본원에서 설명되고, 여기서: X^1은 CH 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^3은 C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^{11}은 CR^7 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^1은 알킬, (C=O)R^{13}, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고 여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고; R^2는 H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^3은 H, 알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^4 및 R^5는 할로겐, H, 알콕시, 알킬아미노, 아미노, 알킬, 할로알킬 및 CN으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고; R^6은 할로겐, H, 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^7 은 H 및 F로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^8은 알콕시, 알킬아미노, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 할로겐, H, 알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 아미드, 알콕시카르보닐, 하이드록시알킬, 하이드록시, 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^{11}은 하이드록시알킬, 하이드록시시클로알킬, 알콕시알킬, 알콕시시클로알킬, 아미노, 아미노알킬, 아미노시클로알킬, 아미노카르보닐, 아실아미노, 할로겐, 시아노, 알콕시, 알킬아미노, H, 시아노알킬, 알킬, 시클로알킬, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 할로알킬, 헤테로시클릴, 알콕시카르보닐, 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^{13}은 H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고 여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고; L^2는 직접 결합 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 $(E^{21})_p$으로 임의로 치환되고; E^2는 하이드록시, 알콕시, 알콕시알킬, 시아노, 할로겐, 설포닐, H, 알킬, 아민, 아미드, 아실, 할로알콕시, 할로알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 헤테로시클릴은 알킬, 알콕시, 아미드, 아민, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 및 시아노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고; E^{21}는, 각각의 발생에서, H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 시아노, 시아노알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 각각의 p는 독립적으로 0, 1 또는 2이다.

[0321] 일 실시예에서, 식 I-AC으로 표현되는 화합물:

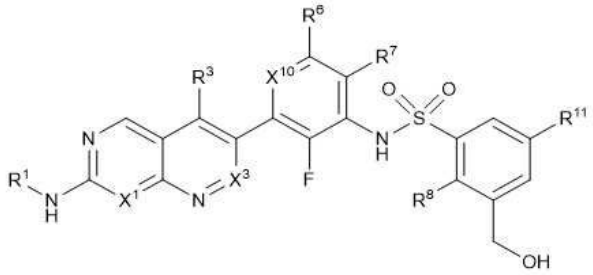


[0322]

[0323] 식 1-AC

[0324] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 호변이성질체가 본원에서 설명되고, 여기서: X^1은 CH 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^3은 C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^{10}은 CR^5 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^{11}은 CR^7 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^1은 알킬, (C=O)R^{13}, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고 여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고; R^2는 H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^3은 H, 알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^5는 할로겐, H, 알콕시, 알킬아미노, 아미노, 알킬, 할로알킬 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^6은 할로겐, H, 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^7 은 H 및 F로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^8은 알콕시, 알킬아미노, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 할로겐, H, 알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 아미드, 알콕시카르보닐, 하이드록시알킬, 하이드록시, 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^{11}은 하이드록시알킬, 하이드록시시클로알킬, 알콕시알킬, 알콕시시클로알킬, 아미노, 아미노알킬, 아미노시클로알킬, 아미노카르보닐, 아실아미노, 할로겐, 시아노, 알콕시, 알킬아미노, H, 시아노알킬, 알킬, 시클로알킬, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 할로알킬, 헤테로시클릴, 알콕시카르보닐, 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^{13}은 H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고 여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고; L^2는 직접 결합 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 $(E^{21})_p$으로 임의로 치환되고; E^2는 하이드록시, 알콕시, 알콕시알킬, 시아노, 할로겐, 설포닐, H, 알킬, 아민, 아미드, 아실, 할로알콕시, 할로알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 헤테로시클릴은 알킬, 알콕시, 아미드, 아민, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 및 시아노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고; E^{21}는, 각각의 발생에서, H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 시아노, 시아노알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 각각의 p는 독립적으로 0, 1 또는 2이다.

[0325] 일 실시예에서, 식 I-AD으로 표현되는 화합물:

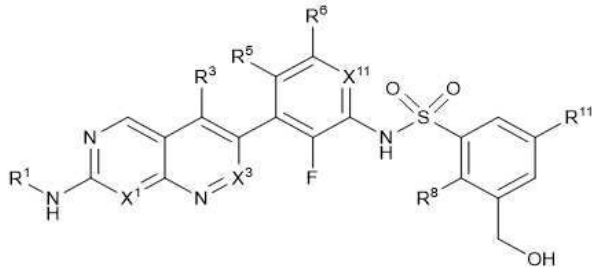


[0326]

[0327] 식 1-AD

[0328] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 호변이성질체가 본원에서 설명되고, 여기서: X^1은 CH 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^3은 C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^{10}은 CR^5 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^1은 알킬, (C=O)R^{13}, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고 여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고; R^2는 H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^3은 H, 알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^5는 할로겐, H, 알콕시, 알킬아미노, 아미노, 알킬, 할로알킬 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^6은 할로겐, H, 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^7 은 H 및 F로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^8은 알콕시, 알킬아미노, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 할로겐, H, 알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 아미드, 알콕시카르보닐, 하이드록시알킬, 하이드록시, 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^{11}은 하이드록시알킬, 하이드록시시클로알킬, 알콕시알킬, 알콕시시클로알킬, 아미노, 아미노알킬, 아미노시클로알킬, 아미노카르보닐, 아실아미노, 할로겐, 시아노, 알콕시, 알킬아미노, H, 시아노알킬, 알킬, 시클로알킬, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 할로알킬, 헤테로시클릴, 알콕시카르보닐, 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^{13}은 H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고 여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고; L^2는 직접 결합 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 $(E^{21})_p$으로 임의로 치환되고; E^2는 하이드록시, 알콕시, 알콕시알킬, 시아노, 할로겐, 설포닐, H, 알킬, 아민, 아미드, 아실, 할로알콕시, 할로알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 헤테로시클릴은 알킬, 알콕시, 아미드, 아민, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 및 시아노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고; E^{21}는, 각각의 발생에서, H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 시아노, 시아노알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 각각의 p는 독립적으로 0, 1 또는 2이다.

[0329] 일 실시예에서, 식 I-AE으로 표현되는 화합물:

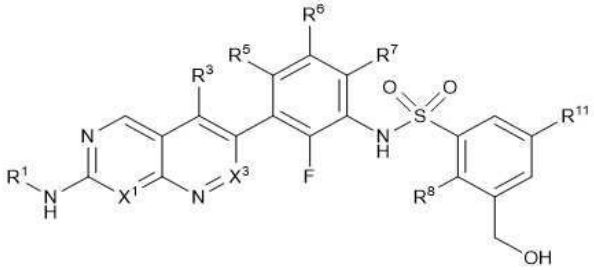


[0330]

[0331] 식 1-AE

[0332] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 호변이성질체가 본원에서 설명되고, 여기서: X^1은 CH 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^3은 C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^{11}은 CR^7 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^1은 알킬, (C=O)R^{13}, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고 여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고; R^2는 H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^3은 H, 알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^5는 할로겐, H, 알콕시, 알킬아미노, 아미노, 알킬, 할로알킬 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^6은 할로겐, H, 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^7 은 H 및 F로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^8은 알콕시, 알킬아미노, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 할로겐, H, 알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 아미드, 알콕시카르보닐, 하이드록시알킬, 하이드록시, 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^{11}은 하이드록시알킬, 하이드록시시클로알킬, 알콕시알킬, 알콕시시클로알킬, 아미노, 아미노알킬, 아미노시클로알킬, 아미노카르보닐, 아실아미노, 할로겐, 시아노, 알콕시, 알킬아미노, H, 시아노알킬, 알킬, 시클로알킬, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 할로알킬, 헤테로시클릴, 알콕시카르보닐, 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^{13}은 H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고 여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고; L^2는 직접 결합 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 $(E^{21})_p$으로 임의로 치환되고; E^2는 하이드록시, 알콕시, 알콕시알킬, 시아노, 할로겐, 설포닐, H, 알킬, 아민, 아미드, 아실, 할로알콕시, 할로알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 헤테로시클릴은 알킬, 알콕시, 아미드, 아민, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 및 시아노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고; E^{21}는, 각각의 발생에서, H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 시아노, 시아노알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 각각의 p는 독립적으로 0, 1 또는 2이다.

[0333] 일 실시예에서, 식 I-AF으로 표현되는 화합물:

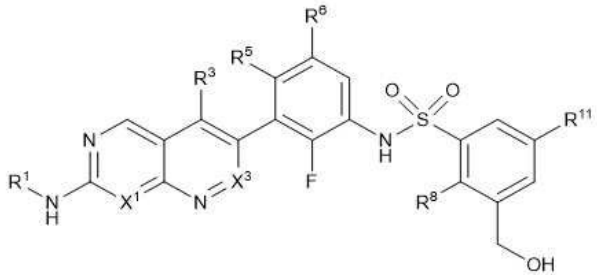


[0334]

[0335] 식 1-AF

[0336] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 호변이성질체가 본원에서 설명되고, 여기서: X^1은 CH 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^3은 C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^1은 알킬, (C=O)R^{13}, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고 여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고; R^2는 H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^3은 H, 알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^5는 할로겐, H, 알콕시, 알킬아미노, 아미노, 알킬, 할로알킬 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^6은 할로겐, H, 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^7 은 H 및 F로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^8은 알콕시, 알킬아미노, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 할로겐, H, 알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 아미드, 알콕시카르보닐, 하이드록시알킬, 하이드록시, 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^{11}은 하이드록시알킬, 하이드록시시클로알킬, 알콕시알킬, 알콕시시클로알킬, 아미노, 아미노알킬, 아미노시클로알킬, 아미노카르보닐, 아실아미노, 할로겐, 시아노, 알콕시, 알킬아미노, H, 시아노알킬, 알킬, 시클로알킬, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 할로알킬, 헤테로시클릴, 알콕시카르보닐, 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^{13}은 H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고 여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고; L^2는 직접 결합 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 $(E^{21})_p$으로 임의로 치환되고; E^2는 하이드록시, 알콕시, 알콕시알킬, 시아노, 할로겐, 설포닐, H, 알킬, 아민, 아미드, 아실, 할로알콕시, 할로알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 헤테로시클릴은 알킬, 알콕시, 아미드, 아민, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 및 시아노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고; E^{21}는, 각각의 발생에서, H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 시아노, 시아노알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 각각의 p는 독립적으로 0, 1 또는 2이다.

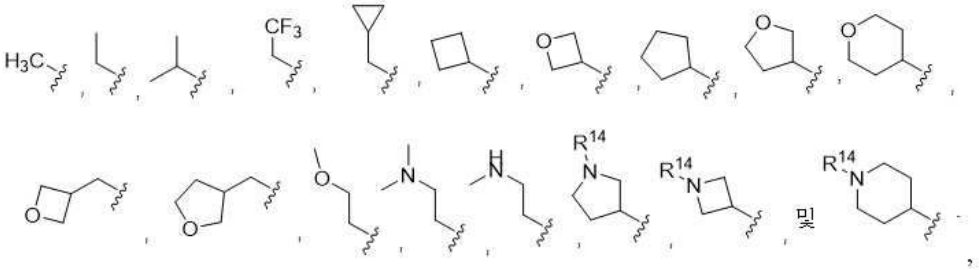
[0337] 일 실시예에서, 식 I-AG으로 표현되는 화합물:

[0338] 

[0339] 식 I-AG

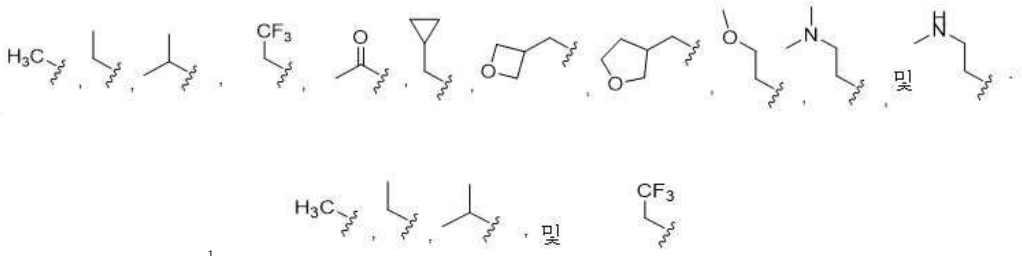
[0340] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 호변이성질체가 본원에서 설명되고, 여기서: X^1은 CH 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^3은 C-O-L^2-E^2, C-L^2-E^2, 및 C-N(R^2)-L^2-E^2으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^1은 알킬, (C=O)R^{13}, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고 여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 치환되고; R^2는 H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^3은 H, 알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^5는 할로겐, H, 알콕시, 알킬아미노, 아미노, 알킬, 할로알킬 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^6은 할로겐, H, 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^8은 알콕시, 알킬아미노, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 할로겐, H, 알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 아미드, 알콕시카르보닐, 하이드록시알킬, 하이드록시, 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^{11}은 하이드록시알킬, 하이드록시시클로알킬, 알콕시알킬, 알콕시시클로알킬, 아미노, 아미노알킬, 아미노시클로알킬, 아미노카르보닐, 아실아미노, 할로겐, 시아노, 알콕시, 알킬아미노, H, 시아노알킬, 알킬, 시클로알킬, 시클로알콕시, 시클로알킬아미노, 할로알킬, 헤테로시클릴, 알콕시카르보닐, 및 헤테로시클릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^{13}은 H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 시클로알콕시알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴 각각은 할로알킬, 알킬, 할로알콕시, 알콕시, 할로겐, 아민, 아미드, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 시아노알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고, 그리고 여기서 헤테로시클릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미드, 아민, 아미노알킬, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 시아노알킬, 및 설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고; L^2는 직접 결합 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 $(E^{21})_p$으로 임의로 치환되고; E^2는 하이드록시, 알콕시, 알콕시알킬, 시아노, 할로겐, 설포닐, H, 알킬, 아민, 아미드, 아실, 할로알콕시, 할로알킬, 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 헤테로시클릴은 알킬, 알콕시, 아미드, 아민, 아실, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 및 시아노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기의 하나 이상의 발생으로 임의로 치환되고; E^{21}는, 각각의 발생에서, H, 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 시아노, 시아노알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 각각의 p는 독립적으로 0, 1 또는 2이다.

[0341] 일부 실시예에서, R^1은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되고

[0342] 

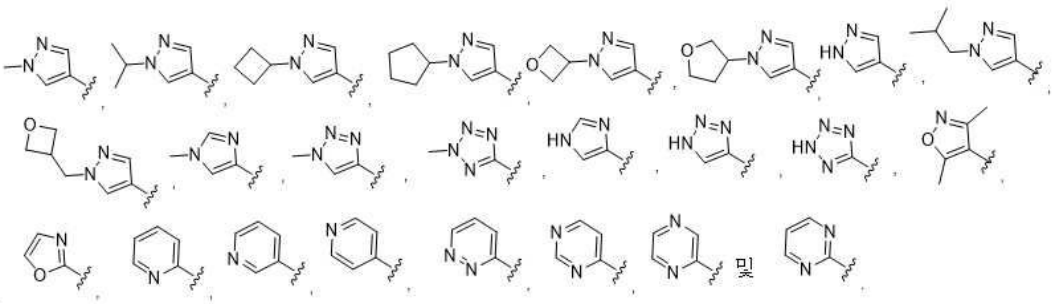
[0343] 여기서 R^{14}의 각각의 발생은 H, 알킬, 알콕시알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 및 시아노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0344] 일부 실시예에서, R^1은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다

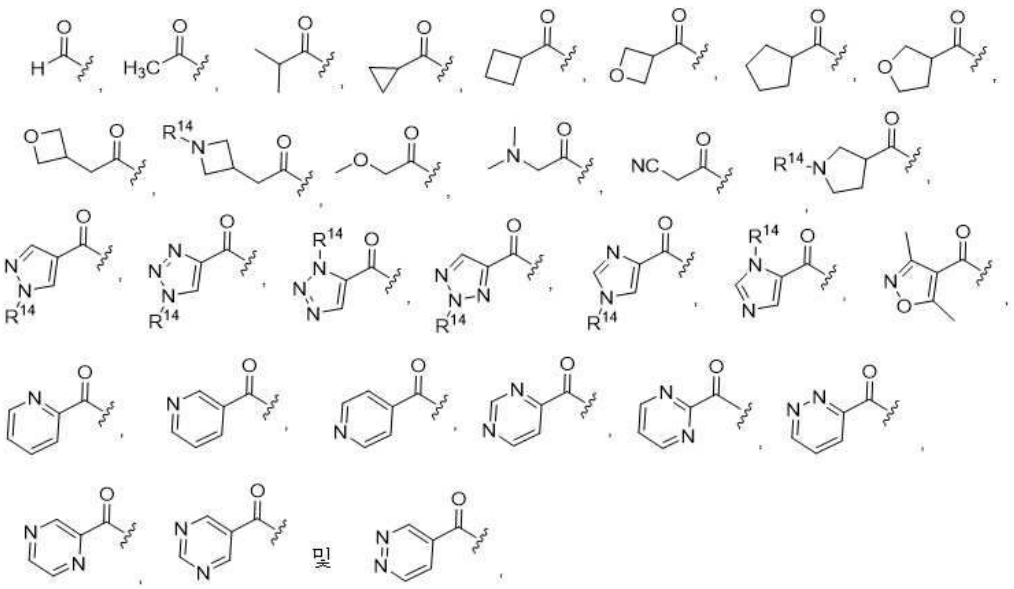
[0345] 

[0346] 일부 실시예에서, R^1은 H, 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0347] 일부 실시예에서, R^1은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다

[0348] 

[0349] 일부 실시예에서, R^1은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되고

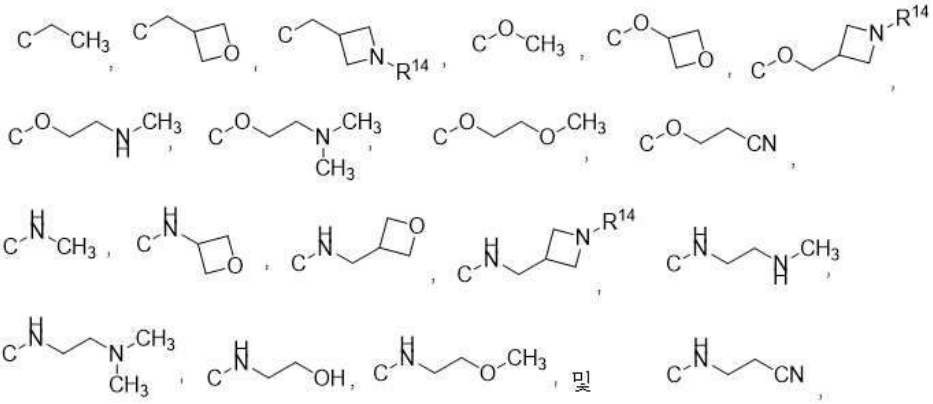


[0350] 및

[0351] 여기서 R^{14}의 각각의 발생은 H, 알킬, 알콕시알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 및 시아노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0352] 일부 실시예에서, X^1은 N이다. 일부 실시예에서, X^1은 CH이다. 일부 실시예에서, X^3은 $C\text{-}N(R^2)\text{-}L^2\text{-}E^2$이다. 일부 실시예에서, X^3은 $CN(H)CH_3$이다. 일부 실시예에서, X^3은 CCH_3이다.

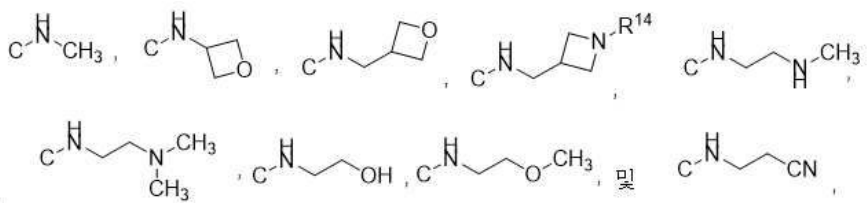
[0353] 일부 실시예에서, X^3은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되고:



[0354] 및

[0355] 여기서 R^{14}의 각각의 발생은 H, 알킬, 알콕시알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 및 시아노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0356] 일부 실시예에서, X^3은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되고



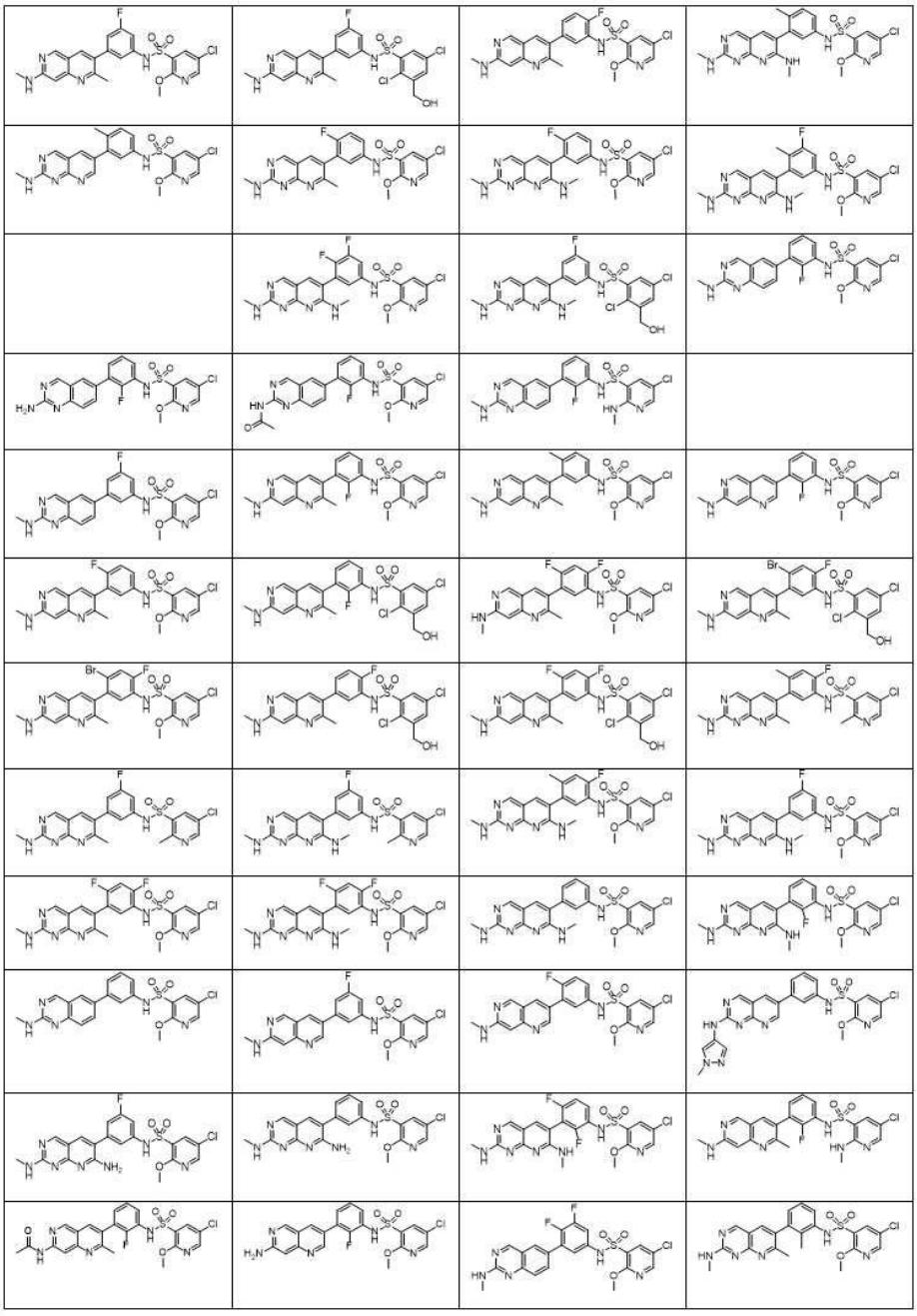
[0357] 및

[0358] 여기서 R^{14}의 각각의 발생은 H, 알킬, 알콕시알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 및 시아노알킬로 이루어진 군으로

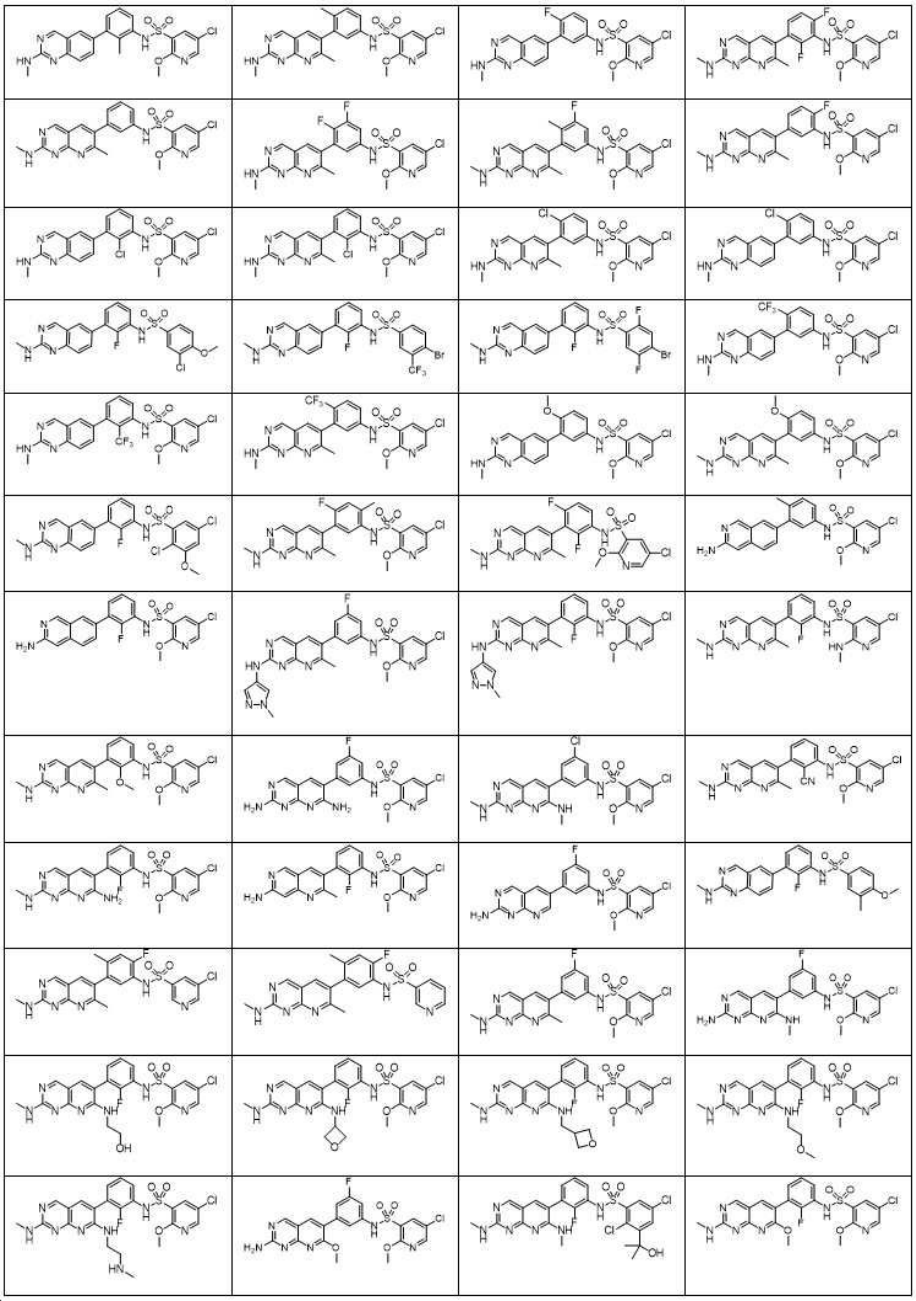
부터 독립적으로 선택된다.

[0359] 일부 실시예에서, X^{10} 은 N이고 X^{11} 은 CR^7이다. 일부 실시예에서, X^{10} 및 X^{11} 은 N이다. 일부 실시예에서, X^{10} 은 CR^5이고 X^{11} 은 N이다. 일부 실시예에서, R^3은H, C_1-C_6 알킬, 및 할로겐이다. 일부 실시예에서, R^3은H이다. 일부 실시예에서, R^3은Me이다. 일부 실시예에서, R^3은F이다. 일부 실시예에서, R^3은Cl 다. 일부 실시예에서, R^4는 H, F, Cl, Me, OMe, CF_3, 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시예에서, R^5는 H, F, Cl, Me, OMe, CF_3, 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시예에서, R^6 및 R^7은 H, F, Cl, Me로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 일부 실시예에서, R^4, R^5, R^6, 및 R^7은 각각 독립적으로 H 또는 F이고, 그리고 여기서 R^4, R^5, R^6, 및 R^7 중 적어도 하나는 F이다. 일부 실시예에서, R^6은 F이고; 그리고 R^4, R^5, 및 R^7은 각각 H이다. 일부 실시예에서, R^4는 F이고; 그리고 R^5, R^6, 및 R^7은 각각 H이다. 일부 실시예에서, R^4 및 R^6은 각각 F이고; 그리고 R^5 및 R^7은 각각 H이다. 일부 실시예에서, R^4 및 R^5은 각각 F이고; 그리고 R^6 및 R^7은 각각 H이다. 일부 실시예에서, R^5 및 R^6은 각각 F이고; 그리고 R^4 및 R^7은 각각 H이다. 일부 실시예에서, R^{15}는 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 및 C_3-C_6 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시예에서, R^{15}는 시클로프로필이다. 일부 실시예에서, R^{15}는 Me이다. 일부 실시예에서, R^{15}는 옥세타닐이다. 일부 실시예에서, R^{15}는 옥세탄-2-일이다. 일부 실시예에서, R^{15}는 옥세탄-3-일이다.

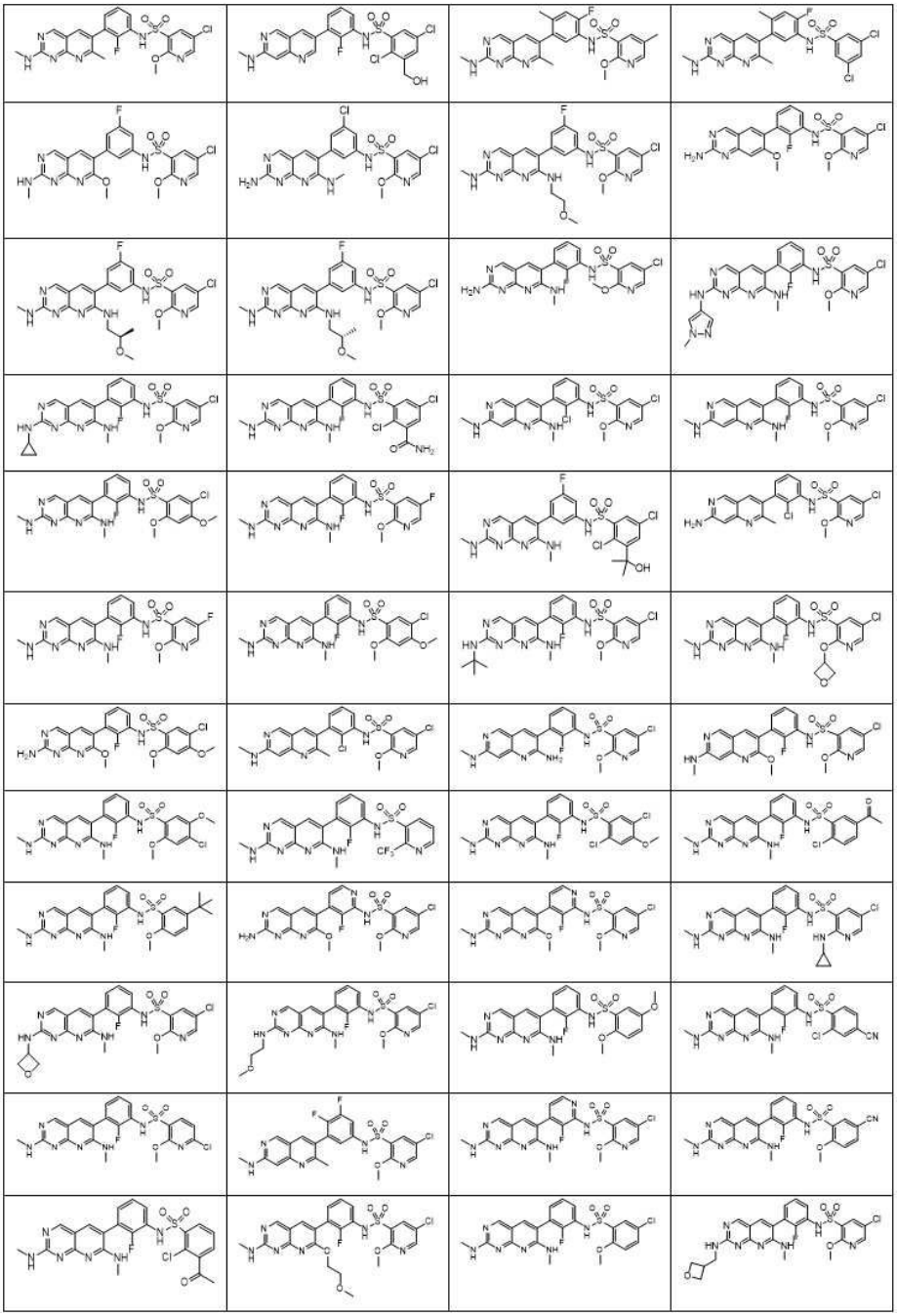
[0360] 일부 실시예에서, 화합물은 다음으로 이루어진 군:

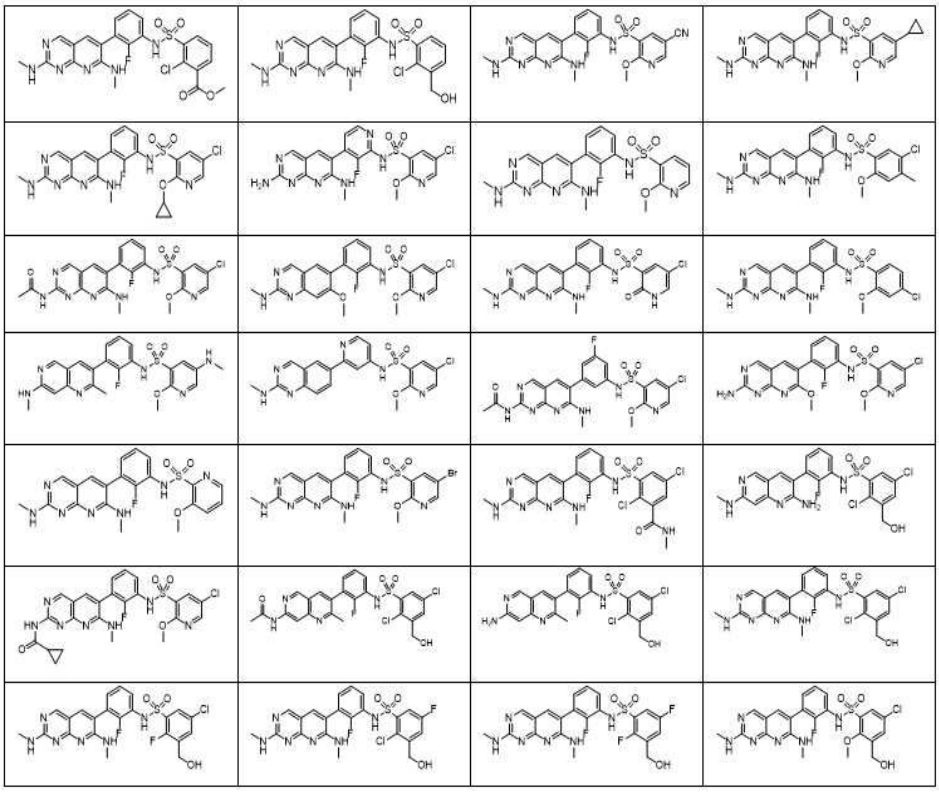
[0361] 

[0362]



[0363]



[0364] 

[0365] 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 입체이성질체, 및 호변이성질체으로부터 선택된다.

[0366] *치료 방법*

[0367] 본원에 기술된 화합물, 예를 들어, 본원에서 정의되는 식 I의 화합물은 GCN2 또는 PERK 키나아제에 의해 유방되는 질환에 대한 치료제로서 작용할 수 있으며, 암과 같은 치료가 필요한 환자의 질환 및 장애 치료에 유용하다. 예시적인 암으로는, 이들에만 제한되지는 않지만, 결장직장암, 직장암, 항문암, 가족성 결장직장암, 유전성 비용종증 결장직장암, 위장관 기질 종양, 폐암(예: 비소세포폐암, 소세포폐암, 악성 중피종), 중피종, 췌장암(예: 췌관암 , 췌장 내분비 종양), 인두암, 후두암, 식도암, 위암(예: 유두상 선암종, 점액성 선암종, 선편평세포 암종), 십이지장암, 소장암, 유방암(예: 침윤성 관 암종, 제 자리 관 상피내암종 , 염증성 유방암), 난소암(예: 난소 상피 암종, 생식선외 생식 세포 종양, 난소 생식 세포 종양, 난소 저 악성 종양), 고환 종양, 전립선암(예: 호르몬 의존성 전립선암, 비호르몬 의존성 전립선암, 거세 저항성 전립선암), 간암(예: 간암, 원발성 간암, 간외 담관암), 갑상선암(예: 갑상선 수질 암종), 신장암(예: 신세포 암종(예: 투명 세포 신장 세포 암종), 신장 골반 및 요관의 이행 세포 암종), 자궁암(예: 자궁경부암, 자궁체암, 자궁 육종), 임신성 융모막암종, 뇌종양(예: 수모세포종, 신경아교종, 송과체 성상세포종, 털모양 성상세포종, 미만성 성상세포종, 역형성 성상세포종, 뇌하수체 선종), 망막 모세포종, 피부암(예: 기저 세포 암종, 악성 흑색종, 흑색종), 육종(예: 횡문근육종, 평활근육종, 연조직 육종, 방추 세포 육종, 골육종), 섬유육종, 악성 골 종양 , 방광암, 혈액암(예: 다발성 골수종, 백혈병, 급성 골수성 백혈병(AML), 급성 림프구성 백혈병(ALL) (만성 백혈병의 급성기 포함)), 악성 림프종, 호지킨병, 만성 골수증식성 질환), 미상의 원발성 핵 암], 암 성장 억제제, 암 전이 억제제, 아폽토시스 촉진제를 포함하며, 및 전암성 병변(예: 골수 골수이형성 증후군)의 예방 또는 치료에 유용하다.

[0368] 일부 실시예에서, 통합 스트레스 반응 및/또는 미접힘 단백질 반응의 조절장애는 GCN2 키나아제에 의해 유발된다. 일부 실시예에서, 통합 스트레스 반응 및/또는 미접힘 단백질 반응의 조절장애는 PERK 키나아제에 의해 유발된다. 일부 실시예에서, 통합 스트레스 반응의 조절장애는 GCN2 키나아제에 의해 유발된다. 일부 실시예에서, 미접힘 단백질 반응의 조절장애는 PERK 키나아제에 의해 유발된다. 일부 실시예에서, 통합 스트레스 반응의 조절장애는 PERK 키나아제 및 GCN2 키나아제로 이루어진 군으로부터 선택되는 키나아제의 활성화에 의해 유발된다. 일부 실시예에서, 통합 스트레스 반응의 조절장애는 GCN2 키나아제의 활성화에 의해 유발된다. 일부 실시예에서, 통합 스트레스 반응의 조절장애는 PERK 키나아제의 활성화에 의해 유발된다. 또한 본원에 기재된 것은, 일 실시예에서, 본원에 기재된 화합물(예를 들어, 본원에 기재된 식 I의 화합물), 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 또는 본원에 기재된 약학적 조성물의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를

필요로 하는 환자에서 통합 스트레스 반응의 조절장애에 의해 유발되는 질환을 치료하는 방법이다.

[0369] 또한 본원에 기재된 것은, 일 실시예에서, 본원에 기재된 화합물(예를 들어, 본원에 기재된 식 I의 화합물), 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 또는 본원에 기재된 약학적 조성물의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 환자에서 통합 스트레스 반응 및/또는 미접힘 단백질 반응의 조절장애에 의해 유발되는 질환을 치료하는 방법이다. 일부 실시예에서, 통합 스트레스 반응 및/또는 미접힘 단백질 반응의 조절장애는 PERK 키나아제 및 GCN2 키나아제로 이루어진 군으로부터 선택되는 키나아제의 활성화에 의해 유발된다. 일부 실시예에서, 통합 스트레스 반응의 조절장애는 GCN2 키나아제의 활성화에 의해 유발된다. 일부 실시예에서, 미접힘 단백질 반응의 조절장애는 PERK 키나아제의 활성화에 의해 유발된다.

[0370] 또 다른 실시예에서, 본원에 기재된 것은, 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 또는 본원에 기재된 약학적 조성물의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 환자에서 GCN2 키나아제의 활성화를 조절하는 방법이다.

[0371] 또 다른 실시예에서, 본원에 기재된 것은, 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 또는 본원에 기재된 약학적 조성물의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 환자에서 GCN2 키나아제를 활성화시키는 방법이다.

[0372] 또 다른 실시예에서, 본원에 기재된 것은, 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 또는 본원에 기재된 약학적 조성물의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 환자에서 PERK 키나아제의 활성을 조절하는 방법이다.

[0373] 또 다른 실시예에서, 본원에 기재된 것은, 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 또는 본원에 기재된 약학적 조성물의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 환자에서 PERK 키나아제를 활성화시키는 방법이다.

[0374] 또 다른 실시예에서, 본원에 기재된 것은, 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 또는 본원에 기재된 약학적 조성물의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 환자에서 GCN2 키나아제 및 PERK 키나아제를 억제하는 방법이다.

[0375] 또 다른 실시예에서, 본원에 기재된 것은, 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 또는 본원에 기재된 약학적 조성물의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 환자에서 GCN2 키나아제의 활성을 조절하는 방법이다.

[0376] 또 다른 실시예에서, 본원에 기재된 것은, 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 또는 본원에 기재된 약학적 조성물의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 환자에서 PERK 키나아제의 활성을 억제하는 방법이다.

[0377] 또 다른 실시예에서, 본원에 기재된 것은, 본원에 기재된 화합물(예를 들어, 본원에 기재된 식 I의 화합물), 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 또는 본원에 기재된 약학적 조성물의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 환자에서 암을 치료하는 방법이다. 일부 실시예에서, 암은 결장직장암, 폐암, 중피종, 췌장암, 인두암, 후두암, 식도암, 위암, 십이지장암, 소장암, 유방암, 난소암, 고환암, 전립선암, 간암, 갑상선암, 신장암, 자궁암, 임신성 융모막암종, 뇌종양, 망막모세포종, 피부암, 흑색종, 육종, 섬유육종, 악성 골종양, 방광암, 혈액암, 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 및 악성 림프종으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시예에서, 암은 결장직장암, 폐암, 중피종, 췌장암, 인두암, 후두암, 식도암, 위암, 십이지장암, 소장암, 유방암, 난소암, 고환암, 전립선암, 간암, 갑상선암, 신장암, 자궁암, 임신성 융모막암, 뇌종양, 망막모세포종, 피부암, 흑색종, 육종, 섬유육종, 악성 골종양, 방광암, 혈액암, 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 다발성 골수종, B 세포 림프종, 여포성 림프종, 맨틀 세포 림프종, 미만성 거대 B 세포 림프종, T 세포 림프종, 적백혈병, 조직구성 림프종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증 및 악성 림프종으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시예에서, 암은 백혈병이다. 일부 실시예에서, 암은 급성 골수성 백혈병이다. 일부 실시예에서, 암은 급성 림프구성 백혈병이다. 일부 실시예에서, 암은 섬유육종이다. 일부 실시예에서, 암은 다발성 골수종이다. 일부 실시예에서, 암은 림프종이다. 일부 실시예에서, 암은 B 세포 림프종이다. 일부 실시예에서, 암은 T 세포 림프종이다.

[0378] 일 실시예에서, 본원에 기재된 것은, 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 또는 본원에 기재된 약학적 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 환자에서 아밀로이드증을 치료

하는 방법이다. 일 실시예에서, 본원에 기재된 것은, 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 또는 본원에 기재된 약학적 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 환자에서 경쇄 아밀로이드증을 치료하는 방법이다.

[0379] 또 다른 실시예에서, 본원에 기재된 것은, 본원에 기재된 화합물(예를 들어, 본원에 기재된 식 I의 화합물), 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 또는 본원에 기재된 약학적 조성물의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 환자에서 GCN2 연관 질환 및 PERK 연관 질환으로부터 선택되는 질환을 치료하는 방법이다. 일부 실시예에서, 질환은 GCN2 연관 질환이다. 일부 실시예에서, 질환은 PERK 연관 질환이다. 일부 실시예에서, 질환은 암이다. 일부 실시예에서, 암은 결장직장암, 폐암, 중피종, 췌장암, 인두암, 후두암, 식도암, 위암, 십이지장암, 소장암, 유방암, 난소암, 고환암, 전립선암, 간암, 갑상선암, 신장암, 자궁암, 임신성 융모막암종, 뇌종양, 망막모세포종, 피부암, 흑색종, 육종, 섬유육종, 악성 골종양, 방광암, 혈액암, 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 및 악성 림프종으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시예에서, 암은 결장직장암, 폐암, 중피종, 췌장암, 인두암, 후두암, 식도암, 위암, 십이지장암, 소장암, 유방암, 난소암, 고환암, 전립선암, 간암, 갑상선암, 신장암, 자궁암, 임신성 융모막암, 뇌종양, 망막모세포종, 피부암, 흑색종, 육종, 섬유육종, 악성 골종양, 방광암, 혈액암, 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 다발성 골수종, B 세포 림프종, 여포성 림프종, 맨틀 세포 림프종, 미만성 거대 B 세포 림프종, T 세포 림프종, 적백혈병, 조직구성 림프종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증 및 악성 림프종으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시예에서, 암은 백혈병이다. 일부 실시예에서, 암은 급성 골수성 백혈병이다. 일부 실시예에서, 암은 급성 림프구성 백혈병이다. 일부 실시예에서, 암은 섬유육종이다. 일부 실시예에서, 암은 다발성 골수종이다. 일부 실시예에서, 암은 림프종이다. 일부 실시예에서, 암은 B 세포 림프종이다. 일부 실시예에서, 암은 T 세포 림프종이다. 일부 실시예에서, 질환은 아밀로이드증이다. 일부 실시예에서, 질환은 경쇄 아밀로이드증이다.

[0380] 또 다른 실시예에서, 본원에 기재된 것은, 본원에 기재된 화합물(예를 들어, 본원에 기재된 식 I의 화합물), 또는 그의 약학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량, 및 하나 이상의 치료제의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 환자에서 GCN2 연관 질환 및 PERK 연관 질환으로부터 선택되는 질환을 치료하는 방법이다. 일부 실시예에서, 질환은 GCN2 연관 질환이다. 일부 실시예에서, 질환은 PERK 연관 질환이다. 일부 실시예에서, 질환은 암이다. 일부 실시예에서, 암은 결장직장암, 폐암, 중피종, 췌장암, 인두암, 후두암, 식도암, 위암, 십이지장암, 소장암, 유방암, 난소암, 고환암, 전립선암, 간암, 갑상선암, 신장암, 자궁암, 임신성 융모막암종, 뇌종양, 망막모세포종, 피부암, 흑색종, 육종, 섬유육종, 악성 골종양, 방광암, 혈액암, 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 및 악성 림프종으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시예에서, 암은 결장직장암, 폐암, 중피종, 췌장암, 인두암, 후두암, 식도암, 위암, 십이지장암, 소장암, 유방암, 난소암, 고환암, 전립선암, 간암, 갑상선암, 신장암, 자궁암, 임신성 융모막암, 뇌종양, 망막모세포종, 피부암, 흑색종, 육종, 섬유육종, 악성 골종양, 방광암, 혈액암, 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 다발성 골수종, B 세포 림프종, 여포성 림프종, 맨틀 세포 림프종, 미만성 거대 B 세포 림프종, T 세포 림프종, 적백혈병, 조직구성 림프종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증 및 악성 림프종으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시예에서, 암은 백혈병이다. 일부 실시예에서, 암은 급성 골수성 백혈병이다. 일부 실시예에서, 암은 급성 림프구성 백혈병이다. 일부 실시예에서, 암은 섬유육종이다. 일부 실시예에서, 암은 다발성 골수종이다. 일부 실시예에서, 암은 림프종이다. 일부 실시예에서, 암은 B 세포 림프종이다. 일부 실시예에서, 암은 T 세포 림프종이다. 일부 실시예에서, 질환은 아밀로이드증이다. 일부 실시예에서, 질환은 경쇄 아밀로이드증이다. 일부 실시예에서, 하나 이상의 치료제는 L-아스파라기나아제, 페길화된 아스파라기나아제, PERK 억제제, mTOR 억제제, 면역조절제, MAPK 경로 억제제, MEK 억제제, ERK 억제제 및 Ras 억제제로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시예에서 하나 이상의 치료제는 IMiD 제제, 프로테아좀 억제제, 스테로이드, 항-CD38 제제, 항-CD20 제제, Bcl-2 억제제, PI3K 억제제, 이중특이성 항체, 뉴클레오시드 유사체, BTK 억제제, DNA 알킬화제, EZH2 억제제, 안트라사이클린, 토포이소머라아제 억제제, 플라틴, 티로신 키나아제 억제제, HDAC 억제제, 핵 수출 억제제, 항-미소관 작용제, L-아스파라기나아제, 페길화된 아스파라기나아제, PERK 억제제, mTOR 억제제, 면역조절제, MAPK 경로 억제제, MEK 억제제, ERK 억제제 및 Ras 억제제로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시예에서, 하나 이상의 치료제는 L-아스파라기나아제, 페가스파가아제, 칼라스파가아제 페골 - mnkl, 보르테조밉, 카르필조밉, 익사조밉, 탈리도마이드, 포말리도마이드, 레날리도마이드, 덱사메타손, 프레드니손, 다라투무맙, 다라투무맙/히알루로니다아제, 이사툭시맙, 리툭시맙, 오비누투주맙, 베네토클락스, 이델알리십, 코판리십, 듀벨리십, 움브랄리십, 젬시타빈 , 시타라빈, 이브루티닙, 아칼라브루티닙, 자누브루티닙, 벤다무스틴, 시클로포스파미드, 타제메토스타트, 독소루비신, 다우

노루비신, 에토포사이드, 옥살로플라틴, 카보플라틴, 시스플라틴보수티닙, 다사티닙, 이마티닙, 닐로티닙, 포나티닙, 파노비노스타트, 셀리넥소르, 빈크리스틴, JZP -458, 에리아스파제, PF745(JZP-341), 아스파라기나아제 *어위니아 크리산새마이(Erwinia chrysanthemi)*(크리스타스파제), *대장균* 아스파라기나아제(콜라스파제), 항-PD1 제제, 항-PDL1 제제 및 항-CTLA4 제제로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0381] 일 실시예에서, 본원에 기재된 것은, 이를 필요로 하는 환자에서 통합 스트레스 반응 및/또는 미접힘 단백질 반응의 조절장애에 의해 유발되는 질환을 치료하는 데 사용하기 위한, 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 또는 본원에 기재된 약학적 조성물이다. 일부 실시예에서, 통합 스트레스 반응 및/또는 미접힘 단백질 반응의 조절장애는 PERK 키나아제 및 GCN2 키나아제로 이루어진 군으로부터 선택되는 키나아제에 의해 유발된다. 일부 실시예에서, 통합 스트레스 반응 및/또는 미접힘 단백질 반응의 조절장애는 GCN2 키나아제에 의해 유발된다. 일부 실시예에서, 통합 스트레스 반응 및/또는 미접힘 단백질 반응의 조절장애는 PERK 키나아제에 의해 유발된다. 일부 실시예에서, 통합 스트레스 반응의 조절장애는 GCN2 키나아제에 의해 유발된다. 일부 실시예에서, 미접힘 단백질 반응의 조절장애는 PERK 키나아제에 의해 유발된다. 일부 실시예에서, 통합 스트레스 반응의 조절장애는 PERK 키나아제 및 GCN2 키나아제로 이루어진 군으로부터 선택되는 키나아제의 활성화에 의해 유발된다. 일부 실시예에서, 통합 스트레스 반응의 조절장애는 GCN2 키나아제의 활성화에 의해 유발된다. 일부 실시예에서, 통합 스트레스 반응의 조절장애는 PERK 키나아제의 활성화에 의해 유발된다. 일 실시예에서, 본원에 기재된 것은, 이를 필요로 하는 환자에서 GCN2 키나아제의 활성을 조절하는 데 사용하기 위한, 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 또는 본원에 기재된 약학적 조성물이다. 일 실시예에서, 본원에 기재된 것은, 이를 필요로 하는 환자에서 GCN2 키나아제를 활성화시키는 데 사용하기 위한, 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 또는 본원에 기재된 약학적 조성물이다. 일 실시예에서, 본원에 기재된 것은, 이를 필요로 하는 환자에서 PERK 키나아제의 활성을 조절하는 데 사용하기 위한, 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 또는 본원에 기재된 약학적 조성물이다. 일 실시예에서, 본원에 기재된 것은, 이를 필요로 하는 환자에서 PERK 키나아제를 활성화시키는 데 사용하기 위한, 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 또는 본원에 기재된 약학적 조성물이다.

[0382] 일 실시예에서, 본원에 기재된 것은, 이를 필요로 하는 환자에서 GCN2 키나아제를 억제하고 PERK 키나아제를 억제하는 데 사용하기 위한, 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 또는 본원에 기재된 약학적 조성물이다. 일 실시예에서, 본원에 기재된 것은, 이를 필요로 하는 환자에서 GCN2 키나아제의 활성을 조절하는 데 사용하기 위한, 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 또는 본원에 기재된 약학적 조성물이다. 또 다른 실시예에서, 본원에 기재된 것은, 이를 필요로 하는 환자에서 PERK 키나아제의 활성을 억제하는 데 사용하기 위한, 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 또는 본원에 기재된 약학적 조성물이다.

[0383] 일 실시예에서, 본원에 기재된 것은, 이를 필요로 하는 환자에서 암을 치료하는 데 사용하기 위한, 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 또는 본원에 기재된 약학적 조성물이다. 일부 실시예에서, 암은 결장직장암, 폐암, 중피종, 췌장암, 인두암, 후두암, 식도암, 위암, 십이지장암, 소장암, 유방암, 난소암, 고환암, 전립선암, 간암, 갑상선암, 신장암, 자궁암, 임신성 융모막암, 뇌종양, 망막모세포종, 피부암, 흑색종, 육종, 섬유육종, 악성 골종양, 방광암, 혈액암, 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 다발성 골수종, B 세포 림프종, 여포성 림프종, 맨틀 세포 림프종, 미만성 거대 B 세포 림프종, T 세포 림프종, 적백혈병, 조직구성 림프종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증 및 악성 림프종으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시예에서, 암은 백혈병이다. 일부 실시예에서, 암은 급성 골수성 백혈병이다. 일부 실시예에서, 암은 급성 림프구성 백혈병이다. 일부 실시예에서, 암은 섬유육종이다. 일부 실시예에서, 암은 다발성 골수종이다. 일부 실시예에서, 암은 림프종이다. 일부 실시예에서, 암은 B 세포 림프종이다. 일부 실시예에서, 암은 T 세포 림프종이다.

[0384] 일 실시예에서, 본원에 기재된 것은, 이를 필요로 하는 환자에서 아밀로이드증을 치료하는 데 사용하기 위한, 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 또는 본원에 기재된 약학적 조성물이다. 일 실시예에서, 본원에 기재된 것은, 이를 필요로 하는 환자에서 경쇄 아밀로이드증을 치료하는 데 사용하기 위한, 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 또는 본원에 기재된 약학적 조성물이다.

[0385] 일 실시예에서, 본원에 기재된 것은, 이를 필요로 하는 환자에서 GCN2 연관 질환 및 PERK 연관 질환으로부터 선택되는 질환을 치료하는 데 사용하기 위한, 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 또는 본원에 기재된 약학적 조성물이다. 일부 실시예에서, 질환은 GCN2 연관 질환이다. 일부 실시예에서, 질환은 PERK 연관 질환이다. 일부 실시예에서, 질환은 암이다. 일부 실시예에서, 암은 결장직장암, 폐암, 중피종, 췌장암,

인두암, 후두암, 식도암, 위암, 십이지장암, 소장암, 유방암, 난소암, 고환암, 전립선암, 간암, 갑상선암, 신장암, 자궁암, 임신성 융모막암, 뇌종양, 망막모세포종, 피부암, 흑색종, 육종, 섬유육종, 악성 골종양, 방광암, 혈액암, 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 다발성 골수종, B 세포 림프종, 여포성 림프종, 맨틀 세포 림프종, 미만성 거대 B 세포 림프종, T 세포 림프종, 적백혈병, 조직구성 림프종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증 및 악성 림프종으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시예에서, 암은 백혈병이다. 일부 실시예에서, 암은 급성 골수성 백혈병이다. 일부 실시예에서, 암은 급성 림프구성 백혈병이다. 일부 실시예에서, 암은 섬유육종이다. 일부 실시예에서, 암은 다발성 골수종이다. 일부 실시예에서, 암은 림프종이다. 일부 실시예에서, 암은 B 세포 림프종이다. 일부 실시예에서, 암은 T 세포 림프종이다. 일부 실시예에서, 질환은 아밀로이드증이다. 일부 실시예에서, 질환은 경쇄 아밀로이드증이다.

[0386] 일 실시예에서, 본원에 기재된 것은, 이를 필요로 하는 환자에서 GCN2 연관 질환 및 PERK 연관 질환으로부터 선택되는 질환을 치료하는 데 사용하기 위한, 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 또는 본원에 기재된 약학적 조성물이다. 일부 실시예에서, 질환은 GCN2 연관 질환이다. 일부 실시예에서, 질환은 PERK 연관 질환이다. 일부 실시예에서, 질환은 암이다. 일부 실시예에서, 암은 결장직장암, 폐암, 중피종, 췌장암, 인두암, 후두암, 식도암, 위암, 십이지장암, 소장암, 유방암, 난소암, 고환암, 전립선암, 간암, 갑상선암, 신장암, 자궁암, 임신성 융모막암, 뇌종양, 망막모세포종, 피부암, 흑색종, 육종, 섬유육종, 악성 골종양, 방광암, 혈액암, 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 다발성 골수종, B 세포 림프종, 여포성 림프종, 맨틀 세포 림프종, 미만성 거대 B 세포 림프종, T 세포 림프종, 적백혈병, 조직구성 림프종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증 및 악성 림프종으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시예에서, 암은 백혈병이다. 일부 실시예에서, 백혈병은 급성 골수성 백혈병이다. 일부 실시예에서, 백혈병은 급성 림프구성 백혈병이다. 일부 실시예에서, 암은 섬유육종이다. 일부 실시예에서, 암은 다발성 골수종이다. 일부 실시예에서, 암은 림프종이다. 일부 실시예에서, 암은 B 세포 림프종이다. 일부 실시예에서, 암은 T 세포 림프종이다. 일부 실시예에서, 질환은 아밀로이드증이다. 일부 실시예에서, 질환은 경쇄 아밀로이드증이다. 일부 실시예에서, 하나 이상의 치료제는 IMiD 제제, 프로테아좀 억제제, 스테로이드, 항-CD38 제제, 항-CD20 제제, Bcl-2 억제제, PI3K 억제제, 이중특이성 항체, 뉴클레오시드 유사체, BTK 억제제, DNA 알킬화제, EZH2 억제제, 안트라사이클린, 토포이소머라아제 억제제, 플라틴, 티로신 키나아제 억제제, HDAC 억제제, 핵 수출 억제제, 항-미소관 작용제, L-아스파라기나아제, 페길화된 아스파라기나아제, PERK 억제제, mTOR 억제제, 면역조절제, MAPK 경로 억제제, MEK 억제제, ERK 억제제 및 Ras 억제제로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시예에서, 하나 이상의 치료제는 보르테조밉, 카르필조밉, 익사조밉, 탈리도마이드, 포말리도마이드, 레날리도마이드, 덱사메타손, 프레드니손, 다라투무맙, 다라투무맙/히알루로니다아제, 이사툭시맙, 리툭시맙, 오비누투주맙, 베네토클락스, 이델알리십, 코판리십, 듀벨리십, 움브랄리십, 젬시타빈 , 시타라빈, 이브루티닙, 아칼라브루티닙, 자누브루티닙, 벤다무스틴, 시클로포스파미드, 타제메토스타트, 독소루비신, 다우노루비신, 에토포사이드, 옥살로플라틴, 카보플라틴, 시스플라틴보수티닙, 다사티닙, 이마티닙, 닐로티닙, 포나티닙, 파노비노스타트, 셀리넥소르, 빈크리스틴, L-아스파라기나아제, 페가스파가아제, 칼라스파가아제 페골-mnkl, JZP -458, 에리아스파제, PF745(JZP-341), 아스파라기나아제 *어위니아 크리산새마이(Erwinia chrysanthemi)*(크리스타스파제), *대장균* 아스파라기나아제(콜라스파제), 항-PD1 제제, 항-PDL1 제제 및 항-CTLA4 제제로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0387] 본원에 제공된 화합물은 최적의 약학적 효능을 제공할 용량으로 이러한 치료를 필요로 하는 환자(동물 및 인간)에게 투여될 수 있다. 임의의 특정 적용에 사용하기 위해 필요한 투여량은 선택된 특정 화합물 또는 조성물에 따라서 뿐만 아니라 투여 경로, 치료되는 병태의 성질, 환자의 연령 및 상태, 이후에 환자가 따르는 동시 투약 또는 특수 식이요법, 및 당해 분야의 숙련자가 인지할 기타 요인에 따라서 달라질 것이며, 적정 용량은 궁극적으로 주치의의 재량에 따른다는 것을 이해해야 할 것이다. 상기 언급된 임상 병태 및 질환을 치료하기 위해, 본원에서 제공되는 화합물은 통상적인 무독성 약학적으로 허용되는 담체, 애쥬번트 및 비히클을 함유하는 투여 단위 제형으로 경구, 피하, 국소, 비경구, 흡입 스프레이에 의해 또는 직장 투여될 수 있다. 비경구 투여는 피하 주사, 정맥내 또는 근육내 주사 또는 주입 기술을 포함할 수 있다.

[0388] 원하는 만큼 길거나 짧은 기간 동안 치료를 계속할 수 있다. 조성물은 예를 들어 하루에 1회 내지 4회 또는 그 이상의 요법으로 투여될 수 있다. 적합한 치료 기간은 예를 들어, 적어도 약 1주, 적어도 약 2주, 적어도 약 1개월, 적어도 약 6개월, 적어도 약 1년, 또는 무기한일 수 있다. 원하는 결과가 달성되면 치료 기간이 종료될 수 있다.

[0389] *병용 요법*

[0390] 본원에 기재된 화합물, *예를 들어,* 본원에 정의된 식 I의 화합물은 본원에 기재된 암과 같은, 본원에 기재된 장애를 치료하기 위해 하나 이상의 추가 치료제와 병용 투여될 수 있다. 예를 들어, 본 개시내용에서 제공되는 것은, 본원에 기재된 화합물, *예를 들어,* 본원에 정의된 식 I의 화합물, 하나 이상의 추가 치료제, 및 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학적 조성물이다. 일부 실시예에서, 본원에 정의된 식 I의 화합물, 및 하나의 추가적인 치료제가 투여된다. 일부 실시예에서, 본원에 정의된 식 I의 화합물, 및 두 개의 추가적인 치료제가 투여된다. 일부 실시예에서, 본원에 정의된 식 I의 화합물, 및 세 개의 추가적인 치료제가 투여된다. 병용 요법은 두 개 이상의 치료제를 투여하여 달성할 수 있으며, 이들 각각은 별도로 제형화되고 투여된다. 예를 들어, 본원에 정의된 식 I의 화합물, 및 추가적인 치료제를 별도로 제형화하고 투여할 수 있다. 병용 요법은 또한 단일 제형으로의 둘 이상의 치료제, 예를 들어 하나의 치료제로서의 식 I의 화합물 및 화학요법제와 같은 하나 이상의 추가 치료제를 포함하는 약학적 조성물을 투여함으로써 달성될 수 있다. 예를 들어, 본원에 정의된 식 I의 화합물, 및 추가적인 치료제가 단일 제형으로 투여될 수 있다. 다른 조합도 병용 요법에 포함된다. 병용 요법에서 2개 이상의 제제를 동시에 투여할 수 있지만, 반드시 그럴 필요는 없다. 예를 들어, 제1 제제(또는 제제들의 조합)의 투여가 제2 제제(또는 제제들의 조합)의 투여에 수분, 수시간, 수일 또는 수주만큼 선행할 수 있다. 따라서, 2개 이상의 제제는 서로 수분 이내 또는 서로 1, 2, 3, 6, 9, 12, 15, 18 또는 24시간 이내 또는 서로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14일 이내 또는 서로 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 수주 이내에 투여될 수 있다. 경우에 따라, 더 긴 간격이 가능하다. 많은 경우 병용 요법에 사용되는 2개 이상의 제제가 동시에 환자의 체내에 존재하는 것이 바람직하지만 반드시, 그럴 필요는 없다.

[0391] 병용 요법은 또한 성분 제제들의 상이한 서열을 사용하여 조합에 사용되는 제제 중 하나 이상의 2회 이상의 투여를 포함할 수 있다. 예를 들어, 제제 X와 제제 Y가 병용되는 경우, 임의의 조합 하나 이상의 횟수로 순차적으로, 예를 들어, 순서대로 X-Y-X, X-X-Y, Y-X-Y, Y-Y-X, X-X-Y-Y 등으로, 투여할 수 있다.

[0392] 병용 요법은 또한 상이한 투여 경로를 사용하여 병용되는 하나 이상의 제제의 2회 이상의 투여를 포함할 수 있다. 각각의 하나 이상의 제제는 독립적으로 통상적인 무독성 약학적으로 허용되는 담체, 보조제 및 비히클을 함유하는 투여 단위 제형으로 경구, 피하, 국소, 비경구, 흡입 스프레이에 의해 또는 직장으로 투여될 수 있다. 비경구 투여는 피하 주사, 정맥내 또는 근육내 주사 또는 주입 기술을 포함할 수 있다.

[0393] 일부 실시예에서, 본원에 기재된 식 I의 화합물은, 아스파라기나아제 (ASNase, L-아스파라기나아제) 또는 그의 유도체와 조합된다. 일부 실시예에서, 아스파라기나아제는 어위니아 크리산새마이(Erwinia chrysanthemi)로부터 수득되고 크리산타스파제 또는 아스파라기나아제 어위니아 크리산새마이(Erwinia chrysanthemi)로 알려져 있다. 아스파라기나아제 어위니아 크리산새마이(Erwinia chrysanthemi)는 Erwinaze® 또는 Erwinase® 라는 상표로 판매된다. 일부 실시예에서, 아스파라기나아제는 대장균에서 수득되고 콜라스파제로 알려져 있다. 콜라스파제는 Elspar®, Leunase®, Kidrolase®, 또는 Spectrila® (재조합 대장균 아스파라기나아제) 라는 상표로 판매된다. 콜라스파제의 페길화 유도체는 상표명 Oncaspar®로 판매되는, 페가스파가아제, 및 상표명 Asparlas®로 판매되는 칼라스파르가아제 pegol-mnkl이다. 현재 전임상 또는 임상 개발 중인 다른 아스파라기나아제 제품에는 JZP-458(재조합 어위니아 아스파라기나아제), PF745(JZP-341), 에리스파제(GRASPA®) 및 Xoncane이 포함된다.

[0394] 일부 실시예에서, 본원에서 정의된 식 I의 화합물은 면역조절제와 조합된다. 일부 실시예에서, 면역조절제는 적응 면역 반응을 향상시킨다. 일부 실시예에서, 면역조절제는 항원 제시 세포의 활성을 향상시킨다. 일부 실시예에서, 면역조절제는 대식세포를 포함하는 골수 세포의 항-종양 활성을 향상시킨다. 일부 실시예에서, 면역조절제는 자연 살해 세포의 항-종양 활성을 향상시킨다. 일부 실시예에서, 면역조절제는 세포독성 T 세포를 포함하는, 이펙터 T 세포의 활성을 향상시킨다.

[0395] 일부 실시예에서, 본원에 제공된 화합물과 조합하여 투여될 수 있는 하나 이상의 추가 치료제는 MAPK 경로 억제제일 수 있다. 이러한 MAPK 경로 억제제는 예를 들어 MEK 억제제, ERK 억제제 및 Ras 억제제를 포함한다.

[0396] 예시적인 MEK 억제제는 트라메티닙, 셀루메티닙, 코비메티닙, 비니메티닙 및 이들의 약학적으로 허용되는 염을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 예시적인 ERK 억제제는 울릭서티닙, SCH772984, LY3214996, 라복서티닙, VX-11e, ASN-007, GDC-0994, MK-8353, ASTX-029, LTT462, KO-947, 및 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하지만 이들에 제한되지 않는다. 예시적인 Ras 억제제는 AMG-510, MRTX849, ARS-1620, ARS-3248, LY3499446 및 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하지만 이들에 제한되지 않는다.

[0397] 일부 실시예에서, 추가 치료제는 펨브롤리주맙, 니볼루맙, 피딜리주맙, 세미플리맙, 아테졸리주맙, 더발루맙,

BMS-936559, 또는 아벨루맙을 포함하는 항-PD-1 또는 항-PDL-1 치료제를 포함하지만 이에 제한되지 않는 면역조절제일 수 있다. 일부 실시예에서, 추가 치료제는 TSR-022 또는 MBG453을 포함하지만 이에 제한되지 않는 항-TIM3(항-HAVcr2) 치료제, 렐라트리맙, LAG525, 또는 TSR-033을 포함하지만 이에 제한되지 않는 항-LAG3 치료제, 항- 4-1BB(항-CD37, 항-TNFRSF9), SGN-40, CP-870,893 또는 RO7009789를 포함하지만 이에 제한되지 않는 CD40 작용제 치료제, Hu5F9-G4를 포함하지만 이에 제한되지 않는 항-CD47 치료제, 항-CD20 치료제, 항 -CD38 치료제, ADU-S100, MK-1454, ASA404 또는 아미도벤즈이미다졸을 포함하지만 이에 제한되지 않는 STING 작용제일 수 있다. 일부 실시예에서, 추가 치료제는 이필리무맙, 트레멜리무맙을 포함하는 항-CTLA4 제제일 수 있다. 일부 실시예에서, 추가 치료제는 아자시티딘 또는 데시타빈을 포함하지만 이에 제한되지 않는 저메틸화제, 표피 성장 인자 억제제, 스타틴, 메트포르민, 안지오텐신 수용체 차단제, 탈리도마이드, 레날리도마이드, 포말리도마이드, 프레드니손 또는 덱사메타손을 데시타빈을 포함하지만 이에 제한되지 않는 기타 면역조절제일 수 있다. 일부 실시예에서, 추가 치료제는 표적 치료제, 암 백신 및 CAR-T 세포 요법을 포함하는 면역치료제일 수 있다.

[0398] 본원에 기술된 식 I의 화합물은 암을 치료하는 것으로 알려진 다른 분자와 병용 투여될 수 있다. 이러한 다른 치료제는 방사선 요법, 항-튜불린 제제, DNA 알킬화제, DNA 합성-억제제, DNA 중격제, 항-에스트로겐 제제, 항-안드로겐, 스테로이드, 항-EGFR 제제, 키나아제 업, mTOR 억제제, PI3 키나아제 억제제, 사이클린-의존성 키나아제 억제제, CD4/CD6 키나아제 억제제, 토포이소머라아제 억제제, 히스톤 데아세틸라제(HDAC) 억제제, DNA 메틸화 억제제, 항-HER2 제제, 항-혈관형성제, 프로테아좀 억제제, PARP(폴리 ADP 리보오스 폴리머라아제) 억제제, 세포 주기 조절 키나아제 억제제, 탈리도마이드, 레날리도마이드, 포말리도마이드, 보르테조밉, 카르필조밉, 익사조밉, 다라투무맙, 다라투무맙 / 히알루로니다제, 이사툭시맙, 텍사메타손, 및 항체-약물접합체(ADC)를 포함한다.

[0399] 일 실시예에서, 추가 치료제는 항-튜불린 제제(예를 들어, 파클리탁셀, nab-파클리탁셀을 포함하는 주사용 현탁용 파클리탁셀 단백질-결합 입자, 에리불린, 도세탁셀, 익사베필론, 빈크리스틴, 오리스타틴 또는 메이탄시노이드), 비노렐빈, DNA-알킬화제(시스플라틴, 카보플라틴, 옥살리플라틴, 시클로포스파미드, 이포스파미드, 테모졸로미드 포함), DNA 중격제 또는 DNA 토포이소머라아제 억제제(안트라사이클린, 예컨대 독소루비신, 페길화된 리포솜 독소루비신, 다우노루비신, 이다루비신, 미톡산트론 또는 에피루비신, 캄프토테신, 예컨대 토포테칸, 이리노테칸 또는 엑사테칸 포함), 5-플루오로우라실, 카페시타빈, 시타라빈, 데시타빈, 5-아자 시타딘, 젬시타빈 및 메토트렉세이트를 포함하지만 이에 제한되지 않는 화학 치료제일 수 있다.

[0400] 일부 실시예에서, 추가 치료제는 엘로티닙, 게피티닙, 네라티닙, 아파티닙, 오시머티닙, 라파타닙, 크리조티닙, 브리가티닙, 세리티닙, 알렉티닙, 로라티닙, 에베롤리무스, 템시롤리무스, 아베마시클립, LEE011, 팔보시클립, 카보잔티닙, 리프레티닙, 수니티닙, 파조파닙, 소라페닙, 레고라페닙, 수니티닙, 악시티닙, 다사티닙, 이마티닙, 닐로티닙, 이델라리십, 이브루티닙, BLU-667, Loxo 292, 라로트렉티닙 및 퀴자티닙일 수 있다,

[0401] 일부 실시예에서, 추가 치료제는 타목시펜, 풀베스트란트, 아나스트로졸, 레트로졸, 및 엑세메스탄을 포함하지만 이에 제한되지 않는 항-에스트로겐 제제, 아비라테론 아세테이트, 엔잘루트아미드, 닐루트아미드, 비칼루트아미드, 플루트아미드, 시프로테론 아세테이트를 포함하지만 이에 제한되지 않는 항-안드로겐 제제, 프레드니손 및 덱사메타손을 포함하지만 이에 제한되지 않는 스테로이드 제제, 네라파립, 올라파립, 탈라조파립 및 루카파립을 포함하지만 이에 제한되지 않는 PARP 억제제, 이리노테칸, 캄프토테신, 엑사테칸 및 토포테칸을 포함하지만 이에 제한되지 않는 토포이소머라아제 I 억제제, 및 토포테칸, 안트라사이클린, 에토포사이드, 에토포사이드 포스페이트 및 미톡산트론을 포함하지만 이에 제한되지 않는 토포이소머라아제 II 억제제, 보리노스타트, 로미뎁신, 파노비노스타트, 발프로산 및 벨리노스타트를 포함하지만 이에 제한되지 않는 히스톤 데아세틸라제(HDAC) 억제제, DZNep 및 5-아자-2'-데옥시시티딘을 포함하지만 이에 제한되지 않는 DNA 메틸화 억제제, 보르테조밉 및 카르필조밉을 포함하지만 이에 제한되지 않는 프로테아좀 억제제, 트라스투주맙, 아도-트라스투주맙, 페르투주맙, 세툭시맙, 및 파니투무맙을 포함하지만 이에 제한되지 않는 생물학적 제제일 수 있다.

[0402] 일부 실시예에서, 추가 치료제는 베바시주맙, 아플리버셉트, 및 AMG386을 포함하는 항-혈관형성제일 수 있다.

[0403] 일부 실시예에서, 추가 치료제는 DM1, DM4, MMAE, MMAF, 또는 캄프토테신 페이로드를 포함하는 항체-약물-접합체(ADC), 브렌툭시맙 베도틴 및 트라스투주맙 엠탄신, 방사선 요법, 시푸류셀-T를 포함하지만 이에 한정되지 않는 치료용 백신일 수 있다.

[0404] 일부 실시예에서, 추가 치료제는 ULK 억제제, VPS34 억제제, PIKfyve 억제제, PPT1 억제제 또는 리소좀 차단제를 포함하는 자가포식 억제제일 수 있다. 일부 실시예에서, 추가 치료제는 DCC-3116, SAR405, SBO2024, 하이드록시클로로퀴닌, 클로로퀸, 아필리모드, MRT403 및 LYS05일 수 있다.

[0405] 일부 실시예에서, 추가 치료제는 고세렐린 및 류프로라이드를 포함하는, 황체형성 호르몬 방출-호르몬(LHRH) 유사체로부터 선택된다.

[0406] 일부 실시예에서, 추가 치료제는 에베로리무스, 트라벡테딘, 아브락산, TLK 286, AV-299, DN-101, 파조파닙, GSK690693, RTA 744, ON 0910.Na, AZD 6244 (ARRY-142886), AMN-107, TKI-258, GSK461364, AZD 1152, 엔자스타우린, 반데타닙, ARQ-197, MK-0457, MLN8054, PHA-739358, R-763, AT-9263, 페메트렉세드, 엘로티닙, 다사타닙, 닐로티닙, 데카타닙, 파니투무맙, 암루비신, 오레고보맙, Lep-etu, 놀라트렉세드, AZD 2171, 바타불린, 아툼투납, 자놀리무맙, 에도테카린, 테트란드린, 루비테칸, 테스밀리펜, 오블리메르센, 티실리무맙, 이필리무맙, 고시폴, Bio 111, 131-I-TM-601, ALT-110, BIO 140, CC 8490, 실렌기타이드, 기마테칸, IL13-PE38QQR, INO 1001, IPdR1 KRX-0402, 루칸톤, LY 317615, 뉴라디아브, 바이테스판, Rta 744, 알라노신 (Sdx 102), 탈람파넬, 아트라센탄, XR 311, 로미뎁신, ADS-100380, 수니티닙, 5- 플루오로우라실, 보리노스타트, 에토포사이드, 젬시타빈, 독소루비신, 이리노테칸, 리포솜 독소루비신, 5'-데옥시-5-플루오로우리딘, 빈크리스틴, 테모졸로마이드, ZK-304709, 셀리시클립; PD0325901, AZD-6244, 카페시타빈, L-글루탐산, N-[4-[2-(2-아미노-4,7-디하이드로-4-옥소-1H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)-에틸]벤조일]-, 이나트륨염, 칠수화물, 캄프토테신, PEG-표지 이리노테칸, 타목시펜, 토레미펜 시트레이트, 아나스트라졸, 엑세메스탄, 레트로졸, DES(디에틸스틸베스트롤), 에스트라디올, 에스트로겐, 복합 에스트로겐, 베바시주맙, IMC-1C11, CHIR-258, 3-[5-(메틸설포닐피페리딘메틸)-인돌릴-퀴놀론, 바탈라닙, AG-013736, AVE-0005, [D-Ser(tBu) 6, Azgly 10]의 아세테이트 염 (피로-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(tBu)-Leu-Arg-Pro-Azgly-NH2 아세테이트 [C59H84N18O14-(C2H4O2)x 이때 x=1 내지 2.4임], 고세렐린 아세테이트, 류프로라이드 아세테이트, 트립토렐린 파모에이트, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 하이드록시프로게스테론 카프로에이트, 메게스트롤 아세테이트, 랄록시펜, 비칼루트아미드, 플루타나이드, 닐루트아미드, 메게스트롤 아세테이트, CP-724714; TAK-165, HKI-272, 엘로티닙, 라파타닙, 카네르티닙, ABX-EGF 항체, 얼비툭스, EKB-569, PKI-166, GW-572016, 이오나파르닙, BMS-214662, 티피파르닙; 아미포스틴, NVP-LAQ824, 수베로일 아날리드 하이드록삼산, 발프로산, 트리코스타틴 A, FK-228, SU11248, 소라페닙, KRN951, 아미노글루테티미드, 안사크린, 아나그렐리드, L-아스파라기나아제, BCG(Bacillus Calmette-Guerin) 백신, 블레오마이신, 부세렐린, 부술판, 카르보플라틴, 카르무스틴, 클로람부실, 시스플라틴, 클라드리빈, 클로드로네이트, 시프로테론, 시타라빈, 다카르바진, 닥티노마이신, 다우노루비신, 디에틸스틸베스트롤, 에피루비신, 플루다라빈, 플루드로코르티손, 플루옥시메스테론, 플루트아미드, 젬시타빈, 글리백, 하이드록시 우레아, 이다루비신, 이포스파미드, 이마티닙, 류프로리드, 레바미솔, 로무스틴, 메클로레트아민, 멜팔란, 6-메르캅토퓨린, 메스나, 메토트렉세이트, 미토마이신, 미토탄, 미톡산트론, 닐루트아미드, 옥트레오타이드, 옥살리플라틴, 파미드로네이트, 펜토스타틴, 플리카마이신, 포피머, 프로카바진, 랄티트렉시드, 리툭시맙, 스트렙토조신, 테니포사이드, 테스토스테론, 탈리도마이드, 티오구아닌, 티오테파, 트레티노인, 빈데신, 13-시스-레티노산, 페닐알라닌 머스타드, 우라실 머스타드, 에스트라무스틴, 알트렛아민, 플록수리딘, 5-데오옥시우리딘, 시토신 아라비노시드, 6-메캅토푸린, 데옥시코포르마이신, 칼시트리올, 발루비신, 미트라마이신, 빈블라스틴, 비노렐빈, 토포테칸, 라족신, 마리마스타트, COL-3, 네오바스타트, BMS-275291, 스쿠알아민, 엔도스타틴, SU5416, SU6668, EMD121974, 인터루킨-12, IM862, 안지오스타틴, 비탁신, 드롤록시펜, 이독시펜, 스피로노락톤, 피나스테리드, 시미티딘, 트라스투주맙, 데닐류킨 디프티톡스, 게피티닙, 보르테지밉, 이리노테칸, 토포테칸, 독소루비신, 도세탁셀, 비노렐빈, 베바시주맙(단일클론 항체) 및 에르비툭스, 크레모포 무함유 파클리탁셀, 에피틸론 B, BMS-247550, BMS-310705, 드롤록시펜, 4-하이드록시타목시펜, 피펜독시펜, ERA-923, 아르족시펜, 풀베스트란트, 아콜비펜, 라소폭시펜, 이독시펜, TSE-424, HMR-3339, ZK186619, PTK787/ZK 222584, VX-745, PD 184352, 라파마이신, 40-O-(2-하이드록시에틸)-라파마이신, 템시롤리무스, AP-23573, RAD001, ABT-578, BC-210, LY294002, LY292223, LY292696, LY293684, LY293646, 워트마닌, ZM336372, L-779450, PEG-필그라스팀, 다베포에틴, 에리스로포이에틴, 과립구 콜로니 자극 인자, 졸렌드로네이트, 프레드니손, 세툭시맙, 과립구 대식세포 콜로니 자극 인자, 히스트렐린, 페길화된 인터페론 알파-2a, 인터페론 알파-2a, 페길화된 인터페론 알파-2b, 인터페론 알파-2b, 아자시티딘, PEG-L-아스파라기나아제, 레날리도마이드, 젬투주맙, 히드로코르티손, 인터루킨-11, 덱스라족산, 알렘투주맙, 올-트랜스레티노산, 케토코나졸, 인터루킨-2, 메게스트롤, 면역 글로불린, 질소 머스타드, 메틸 프레드니솔론, 이브리트구모맙 티욱세탄, 안드로겐, 데시타빈, 헥사메틸멜라민, 벡사로텐, 토시투모맙, 삼산화비소, 코르티손, 에디트로네이트, 미토탄, 사이클로스포린, 리포솜 다우노루비신, 어위나-아스파라기나아제, 스트론튬 89, 카소피탄트, 네투피탄트, NK-1 수용체 길항제, 팔로노세트론, 아프레피탄트, 디펜하이드라민, 하이드록시진, 메토클로프라미드, 로라제팜, 알프라졸람, 할로페리돌, 드로페리돌, 드로나비놀, 덱사메타손, 메틸프레드니솔론, 프로클로르페라진, 그라니세트론, 온단세트론, 돌라세트론, 트로피세트론, 페그필그라스팀, 에리스로포이에틴, 에포에틴 알파 및 다베포에틴 알파, 이필루무맙, 및 이

들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0407] *약학적 조성물 및 키트*

[0408] 본 개시내용의 또 다른 측면은 약학적으로 허용되는 담체와 함께 제형화된 본원에 개시된 바와 같은 화합물을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 특히, 본 개시내용은 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체와 함께 제형화된 본원에 개시된 바와 같은 화합물을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 이들 제형은 경구, 직장, 국소, 협측, 비경구(예를 들어, 피하, 근육내, 피내, 또는 정맥내) 직장, 질 또는 에어로졸 투여에 적합한 것을 포함하지만, 임의의 주어진 경우에 가장 적합한 투여 형태는 치료되는 병태의 정도와 중증도 및 사용되는 특정 화합물의 성질에 따라 달라질 것이다. 예를 들어, 개시된 조성물은 단위 용량으로 제형화될 수 있고, 및/또는 경구 또는 피하 투여용으로 제형화될 수 있다.

[0409] 예시적인 약학적 조성물은 약학적 제제의 형태, 예를 들어 고체, 반고체 또는 액체 형태로 사용될 수 있으며, 이는 외부, 경장 또는 비경구 적용에 적합한 유기 또는 무기 담체 또는 부형제와 혼화된 상태로, 활성 성분으로서 본원에 기재된 화합물의 하나 이상을 함유한다. 활성 성분은 예를 들어, 정제, 펠릿, 캡슐, 좌제, 용액, 에멀젼, 현탁액 및 사용하기에 적합한 임의의 다른 형태를 위한 통상적인 무독성의 약학적으로 허용되는 담체와 배합될 수 있다. 활성 대상 화합물은 질환의 과정 또는 병태에 대해 원하는 효과를 생성하기에 충분한 양으로 약학적 조성물에 포함된다.

[0410] 정제와 같은 고체 조성물을 제조하기 위해, 주요 활성 성분은 약학적 담체, 예를 들어, 옥수수 전분, 락토스, 수크로스, 소르비톨, 활석, 스테아르산, 스테아르산마그네슘, 이칼슘 포스페이트 또는 검, 및 기타 약학적 희석제, 예를 들어, 물과 같은 통상적인 정제화 성분과 혼합되어, 본원에 제공된 화합물의 균질한 혼합물, 또는 무독성 그의 약학적 허용되는 염을 함유하는 고체 예비제형 조성물을 형성할 수 있다. 이들 예비제형 조성물을 균질한 것으로 언급할 때, 활성 성분이 조성물 전체에 균일하게 분산되어 조성물이 정제, 알약 및 캡슐과 같은 동일하게 효과적인 단위 투여 형태로 쉽게 세분될 수 있음을 의미한다.

[0411] 경구 투여를 위한 고체 투여 형태(캡슐, 정제, 알약, 당의정, 분말, 과립 등)에서, 대상 조성물은 시트르산나트륨 또는 인산이칼슘과 같은 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체, 및/ 또는 다음 중 임의의 것과 혼합된다: (1) 충전제 또는 증량제, 예컨대 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨, 및/또는 규산; (2) 결합제, 예를 들어, 카르복시 메틸셀룰로오스, 알지네이트, 젤라틴, 폴리비닐 피롤리돈, 수크로스 및/또는 아카시아; (3) 습윤제, 예컨대 글리세롤; (4) 붕해제, 예컨대 한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 규산염 및 탄산나트륨; (5) 용해 지연제, 예컨대 파라핀; (6) 흡수 촉진제, 예컨대 4차 암모늄 화합물; (7) 습윤제, 예를 들어 아세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트; (8) 흡수제, 예컨대 카올린 및 벤토나이트 점토; (9) 윤활제, 예컨대 탈크, 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 라우릴 황산나트륨 및 이들의 혼합물; 및 (10) 착색제. 캡슐, 정제 및 알약의 경우, 조성물은 또한 완충제를 포함할 수 있다. 유사한 유형의 고체 조성물은 또한 락토스 또는 유당, 뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 부형제를 사용하여 연질 및 경질 충전 젤라틴 캡슐에서 충전제로 사용될 수 있다.

[0412] 정제는 임의로 하나 이상의 보조 성분과 함께, 압축 또는 성형에 의해 제조될 수 있다. 압축 정제는 결합제(예를 들어, 젤라틴 또는 하이드록시프로필셀룰로오스), 윤활제, 불활성 희석제, 방부제, 붕해제(예를 들어, 전분 글리콜산 나트륨 또는 가교 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스), 계면활성제 또는 분산제를 사용하여 제조할 수 있다. 성형된 정제는 불활성 액체 희석제로 적신 대상 조성물의 혼합물을 적합한 기계에서 성형하여 만들 수 있다. 당의정, 캡슐, 알약 및 과립과 같은, 정제 및 기타 고체 투여 형태는 선택적으로 코팅 및 외피, 예를 들어 장용 코팅 및 제약 제형 분야에 잘 알려진 다른 코팅으로 새김되거나 제조될 수 있다.

[0413] 흡입 또는 통기를 위한 조성물은 약학적으로 허용되는 수성 또는 유기 용매, 또는 이들의 혼합물 중의 용액 및 현탁액, 및 분말을 포함한다. 경구 투여를 위한 액체 투여 형태는 약학적으로 허용되는 에멀젼, 마이크로에멀젼, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭시르를 포함한다. 대상 조성물 이외에, 액체 투여 형태는 당해 분야에서 일반적으로 사용되는 불활성 희석제, 예를 들어 물 또는 기타 용매, 가용화제 및 유화제, 예를 들어 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 오일(특히, 면실유, 땅콩, 옥수수유, 배아유, 올리브유, 피마자유 및 참기름), 글리세롤, 테트라히드로푸릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르, 시클로덱스트린 및 이들의 혼합물을 함유할 수 있다.

[0414] 현탁액은 대상 조성물에 더하여, 예를 들어 에톡실화된 이소스테아릴 알코올, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 및 소르

비탄 에스테르, 미정질 셀룰로오스, 알루미늄 메타하이드록사이드, 벤토나이트, 한천 및 트라가칸트, 및 이들의 혼합물과 같은 현탁제를 함유할 수 있다.

[0415] 직장 또는 질 투여를 위한 제형은 좌제로 제공될 수 있으며, 이는 주제 조성물을 예를 들어 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜, 좌제 왁스 또는 살리실레이트를 포함하는 하나 이상의 적합한 비자극성 부형제 또는 담체와 혼합하여 제조할 수 있으며, 이는 상온에서는 고체이지만 체온에서는 액체이므로 체강에서 녹아 활성제를 방출하게 된다.

[0416] 대상 조성물의 경피 투여를 위한 투여 형태는 분말, 스프레이, 연고, 페이스트, 크림, 로션, 겔, 용액, 패치 및 흡입제를 포함한다. 활성 성분은 멸균 조건 하에서 약학적으로 허용되는 담체 및 필요할 수 있는 임의의 방부제, 완충제 또는 추진제와 혼합될 수 있다.

[0417] 연고, 페이스트, 크림 및 겔은 주제 조성물에 부가하여, 동물성 및 식물성 지방, 오일, 왁스, 파라핀, 전분, 트라가칸스, 셀룰로오스 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 규산, 탈크 및 산화아연, 또는 이들의 혼합물을 함유할 수 있다.

[0418] 분말 및 스프레이는 대상 조성물 이외에, 락토스, 탈크, 규산, 수산화알루미늄, 규산칼슘 및 폴리아미드 분말 또는 이들 물질의 혼합물과 같은 부형제를 함유할 수 있다. 스프레이에는 부탄 및 프로판과 같은 휘발성 미치환 탄화수소 및 클로로플루오로탄화수소와 같은, 통상적인 추진제가 추가로 함유될 수 있다.

[0419] 본 발명의 조성물 및 화합물은 대안적으로 에어로졸에 의해 투여될 수 있다. 이는 화합물을 함유하는 수성 에어로졸, 리포솜 제제 또는 고체 입자를 제조함으로써 달성된다. 비수성(예를 들어, 플루오로카본 추진제) 현탁액이 사용될 수 있다. 대상 조성물에 함유된 화합물의 분해를 초래할 수 있는 전단에 제제를 노출시키는 것을 최소화하기 때문에 음파 분무기가 사용될 수도 있다. 일반적으로, 수성 에어로졸은 종래의 약학적으로 허용되는 담체 및 안정화제와 함께 대상 조성물의 수용액 또는 현탁액을 제형화함으로써 제조된다. 담체 및 안정화제는 특정 주제 조성물의 요구 사항에 따라 다르지만, 통상적으로 비이온성 계면활성제(Tweens, Pluronics 또는 폴리에틸렌 글리콜), 예컨대 혈청 알부민과 같은 무해한 단백질, 소르비탄 에스테르, 올레산, 레시틴, 글리신과 같은 아미노산, 완충액, 염, 당 또는 당 알코올을 포함한다. 에어로졸은 일반적으로 등장액으로 제조된다.

[0420] 비경구 투여에 적합한 본 발명의 약학적 조성물은 대상 조성물을, 하나 이상의 약학적으로 허용되는 멸균 등장성 수성 또는 비수성 용액, 분산액, 현탁액 또는 에멀젼과 조합하여, 또는 사용 직전에 멸균 주사액 또는 분산액으로 재구성할 수 있는 멸균 분말로 포함하며, 이는 항산화제, 완충제, 정균제, 의도된 수용자의 혈액과 제형을 등장성으로 만드는 용질 또는 현탁제 또는 증점제를 함유할 수 있다.

[0421] 본원에서 제공된 약학적 조성물에 사용될 수 있는 적합한 수성 및 비수성 담체의 예에는 물, 에탄올, 폴리올(예: 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 등), 및 이들의 적합한 혼합물, 식물성 올리브 오일과 같은 오일 및 에틸 올레이트 및 사이클로덱스트린과 같은 주사 가능한 유기 에스테르를 포함한다. 적절한 유동성은 예를 들어 레시틴과 같은 코팅 물질의 사용에 의해, 분산액의 경우 필요한 입자 크기의 유지에 의해, 및 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다.

[0422] 또 다른 실시예에서, 개시된 화합물 및 장용 물질; 및 약학적으로 허용되는 담체 또는 그 부형제를 포함하는 장용 약학적 제형이 제공된다. 장용 물질은 위의 산성 환경에서 실질적으로 불용성이며, 특정 pH의 장액에서 주로 용해되는 고분자를 의미한다. 소장은 위와 대장 사이의 위장관(장)의 일부이며, 십이지장, 공장 및 회장을 포함한다. 십이지장의 pH는 약 5.5, 공장의 pH는 약 6.5, 회장 말단부의 pH는 약 7.5이다.

[0423] 따라서, 장용 물질은 예를 들어, 약 5.0, 약 5.2, 약 5.4, 약 5.6, 약 5.8, 약 6.0, 약 6.2, 약 6.4, 약 6.6, 약 6.8, 약 7.0, 약 7.2, 약 7.4, 약 7.6, 약 7.8, 약 8.0, 약 8.2, 약 8.4, 약 8.6, 약 8.8, 약 9.0, 약 9.2, 약 9.4, 약 9.6, 약 9.8, 또는 약 10.0의 pH일 때까지는, 불용성이다. 예시적인 장용 물질은 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트 (CAP), 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 프탈레이트 (HPMCP), 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트 (PVAP), 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 석시네이트 (HPMCAS), 셀룰로오스 아세테이트 트리멜리테이트, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 석시네이트, 셀룰로오스 아세테이트 석시네이트, 셀룰로오스 아세테이트 헥사하이드로프탈레이트, 셀룰로오스 프로피오네이트 프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 말레이트, 셀룰로오스 아세테이트 부티레이트, 셀룰로오스 아세테이트 프로피오네이트, 메틸 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체, 메틸 아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트 및 메타크릴산의 공중합체, 메틸비닐 에테르 및 말레산 무수물 (Gantrez ES series)의 공중합체, 에틸 메타크릴레이트-메틸 메타크릴레이트-클로로트리메틸암모늄 에틸 아크릴레이트 공중합체, 제인, 셸락, 코팔 콜로포늄과 같은 천연 수지, 및 상업적으로 이용 가능한 여러

장용 분산 시스템 (예를 들어, Eudragit L30D55, Eudragit FS30D, Eudragit L100, Eudragit S100, Kollicoat EMM30D, Estacryl 30D, Coateric, 및 Aquateric)을 포함한다. 상기 각 물질의 용해도는 알려져 있거나 시험관 내에서 쉽게 측정할 수 있다. 전술한 것은 가능한 물질의 목록이지만, 본 개시내용의 이점을 가진 당해 분야의 숙련자라면 이것이 포괄적이지 않고 본원에 기재된 목적을 충족시킬 다른 장용 물질이 있음을 인식할 것이다.

[0424] 유리하게는, 본원에서는 예를 들어, 암 치료를 필요로 하는 소비자가 사용하기 위한 키트를 제공한다. 이러한 키트는 상기 기재된 것과 같은 적합한 투여 형태 및 염증을 매개, 감소 또는 예방하기 위해 이러한 투여 형태를 사용하는 방법을 설명하는 지침을 포함한다. 지침은 소비자 또는 의료진에게 당해 분야의 숙련자에게 공지된 투여 방식에 따라 투여 형태를 투여하도록 지시할 것이다. 이러한 키트는 유리하게는 단일 또는 다중 키트 단위로 포장되어 판매될 수 있다. 이러한 키트의 예는 소위 블리스터 팩이다. 블리스터 팩은 포장 산업에서 잘 알려져 있으며 약학적 단위 투여 형태(정제, 캡슐 등)의 포장에 널리 사용되고 있다. 블리스터 팩은 일반적으로 바람직하게는 투명한 플라스틱 재료의 호일로 덮힌 상대적으로 딱딱한 재료 시트로 구성된다. 포장 공정 중에 플라스틱 호일에 오목한 부분이 형성된다. 오목한 부분은 포장될 정제 또는 캡슐의 크기 및 형상을 갖는다. 다음으로, 정제 또는 캡슐을 오목한 부분에 넣고, 오목한 부분이 형성된 방향과 반대인 호일의 면에 있는 플라스틱 호일에 대해 상대적으로 딱딱한 재료 시트를 밀봉한다. 그 결과, 정제 또는 캡슐은 플라스틱 호일과 시트 사이의 오목한 부분에 밀봉된다. 바람직하게는 시트의 강도는 오목한 부분에 수동으로 압력을 가함으로써 정제 또는 캡슐이 블리스터 팩으로부터 제거될 수 있고 이에 의해 오목한 부분 위치에서 시트에 개구가 형성될 수 있는 정도이다. 그런 다음 정제 또는 캡슐은 상기 개구를 통해 제거될 수 있다.

[0425] 키트에 기억 보조 장치를 제공하는 것이 바람직할 수도 있는데, 정제 또는 캡슐 옆에 숫자 형태로 되어서 이렇게 지정된 정제 또는 캡슐을 섭취해야 하는 용법 일자와 숫자가 일치한다. 그러한 기억 보조 장치의 또 다른 예는 카드에 인쇄된 달력으로, 예를 들어, 다음과 같이 "첫 주, 월요일, 화요일, ... 등... 두 번째 주, 월요일, 화요일, ... " 등이다. 기억 보조 장치의 다른 변형이 쉽게 명백할 것이다. "일일 투여량"은 주어진 날에 복용해야 하는 단일 정제 또는 캡슐 또는 여러 알약 또는 캡슐일 수 있다. 또한, 첫 번째 화합물의 일일 투여량은 하나의 정제 또는 캡슐로 구성될 수 있는 반면, 두 번째 화합물의 일일 투여량은 여러 개의 정제 또는 캡슐로 구성될 수 있으며 그 반대일 수도 있다. 기억 보조는 이것을 반영해야 한다.

[0426] **예**

[0427] 본원에 기재된 화합물은 본원에 포함된 교시 및 당해 분야의 합성 절차의 개시에 기초하여 다수의 방식으로 제조될 수 있다. 하기 기재된 합성 방법의 설명에서, 용매 선택, 반응 분위기, 반응 온도, 실험 지속기간 및 후처리 절차를 포함하는, 모든 제안된 반응 조건이, 달리 명시되지 않는 한 해당 반응에 대한 표준 조건이 되도록 선택될 수 있음을 이해해야 한다. 유기 합성 분야의 숙련자는 분자의 다양한 부분에 존재하는 작용기가 제안된 시약 및 반응과 양립가능해야 한다는 것을 이해해야 한다. 반응 조건과 양립할 수 없는 치환기는 당해 분야의 숙련자에게 명백할 것이며, 따라서 대체 방법이 제시된다. 상기 예를 위한 출발 물질은 상업적으로 이용가능하거나 공지된 물질로부터 표준 방법에 의해 용이하게 제조된다.

[0428] 다음 약어들이 본 개시내용에서 사용되며 다음과 같은 정의를 갖는다: "AcOH"는 아세트산, "ADP"는 아데노신 2인산, "$AgNO_3$"는 질산은, "ASNase"는 아스파라기나아제, "Boc"는 *t*-부틸카보네이트, "CDI"는 카르보디이미다졸, "conc."는 농축된, "Cs_2CO_3"는 탄산세슘, "CuI"는 요오드화구리(I), "DBU"는 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운덱-7-엔, "DCC"는 N,N'-디시클로헥실카르보디이미드, "DCE"는 디클로로에탄, "DCM"은 디클로로메탄, "DIAD"는 디이소프로필 아조디카르복실레이트, "DIEA"는 *N,N*-디이소프로필에틸아민, "DMA"는 *N,N*-디메틸아세트아미드, "DMAP"는 4-(디메틸아미노)피리딘, "DMF"는 *N,N*-디메틸포름아미드, "dppf"는 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센, "DMSO"는 디메틸설폭시드, "EDTA"는 에틸렌디아민테트라아세트산, "ESI"는 전자분무 이온화, "EtOAc"는 에틸 아세테이트, "EtOH"는 에탄올, "GST"는 글루타티온 S-전이효소, "h"는 시간 또는 시간들, "HBTU"는 (2-(*1H*-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄헥사플루오로포스페이트, "H_2"는 수소 기체, "HCl"은 염산, "Hex"는 헥산, "H_2O"는 물, "HOBt"는 하이드록시벤조트리아졸 "IC_{50}"은 최대 억제 농도의 절반, "K_2CO_3"는 탄산칼륨, " KOAc"는 아세트산 칼륨, "K_3PO_4"는 인산칼륨, "$NaBH_4$"는 수소화붕소나트륨, "LAH"는 수소화알루미늄리튬, "LiOH"는 수산화리튬, "MeCN"은 아세토니트릴, "MeOH"는 메탄올, "Me_4tBuXPhos"는 디-삼차-부틸(2',4',6'-트리이소프로필-3,4,5,6-테트라메틸-[1,1'-비페닐]-2-일)포스핀, "$MgSO_4$"는 황산마그네슘, "MHz"는 메가헤르츠, "min"은 분 또는 분들, "MnO_2"는 망간(IV) 산화물, "MS "는 질량분석기, "NADH"는 니코틴 아미드 아데닌 디뉴클레오티드,

"Na"는 나트륨, "NaH"는 수소화나트륨, "$NaHCO_3$"는 중탄산나트륨, "$NaNO_2$"는 아질산나트륨, "NaOMe"는 나트륨 메톡시드, "Na_2SO_4"는 황산나트륨, "NBS"는 *N*-브로모숙신이미드, "NCS"는 *N*-클로로숙신이미드, "NH_4Cl"는 염화암모늄, "NH_2OH"는 하이드록실아민, "NMP"는 *N*-메틸-2-피롤리돈, "NMR"는 핵 자기 공명, "PBS"는 인산 완충 식염수, "Pd/C"는 탄소 상 팔라듐, "$Pd_2(dba)_3$"는 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0), "$Pd(OAc)_2$"는 팔라듐(II) 아세테이트, "$Pd(PPh_3)_4$"는 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0), "$Pd(dppf)Cl_2$"는 1,1-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드, "prep-HPLC"는 분취용 고성능 액체 크로마토그래피, "PCl_3"는 삼염화인, "Ph_3P"는 트리페닐포스핀, "$PhPOCl_2$"는 페닐포스포닉 디클로라이드, "PMB"는 *파라*메톡시벤질, "$POCl_3$"는 옥시염화인, "PyBOP"는 벤조트리아졸-1-일-옥시트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트, "rt"는 "주변 온도"라고도 알려진 실온이며, 15-25 ℃ 범위의 일반 실험실 온도 범위로 구성되는 것으로 이해되어야 한다, "satd. "는 포화됨, "SDS"는 도데실황산나트륨, "SFC"는 초임계 유체 크로마토그래피, "S_NAr"는 친핵성 방향족 치환, "$SOCl_2$"는 티오닐 클로라이드, "T_3P"는 n-프로판포스폰산 무수물, "TEA"는 트리에틸아민, "TFA"는 트리플루오로아세트산, "THF"는 테트라하이드로푸란, "Xantphos"는 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐, "X-Phos"는 2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필비페닐, "$ZnCl_2$"는 염화아연이다.

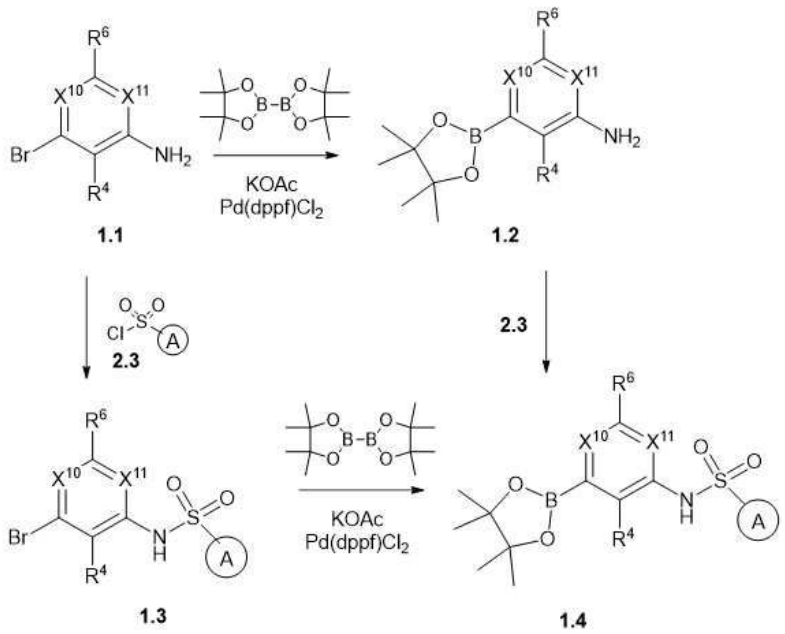
[0429] 하기 예들 및 상응하는 도면들에서, "화합물 16"은 하기 표 1에서 예 16으로 묘사된 것을 지칭한다.

[0430] **일반 화학**

[0431] 예시적인 본원에 기재된 화합물은 하기 반응식에 예시된 일반적인 합성 방법, 중간체 제조 및 첨부된 예에 의해 입수가능하다.

[0432] **합성 반응식**

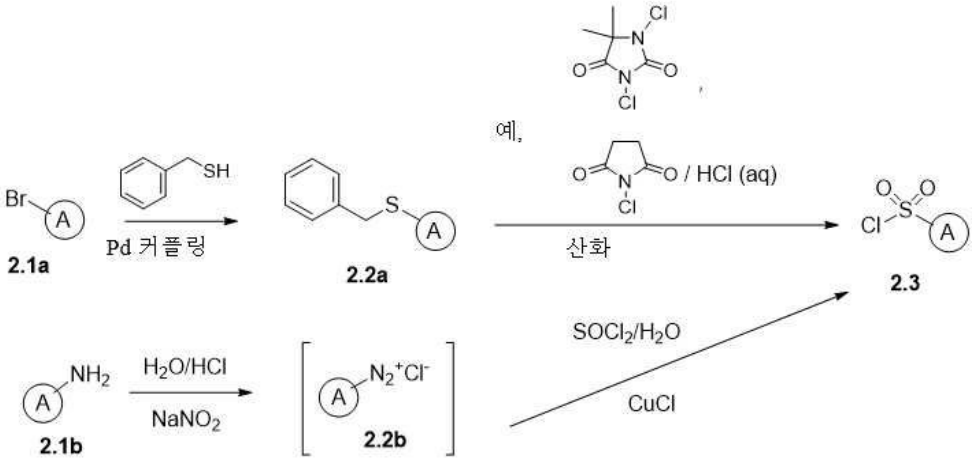
[0433] **반응식 1**



[0434]

[0435] 반응식 1은 보로네이트 **1.4**의 예시적인 제조를 예시한다. 화합물 **1.1**(시판중, WO2013134298에 기재된 바와 같이 합성되거나 당해 분야의 숙련자에 의해 합성됨)은 당해 분야의 숙련자에게 공지된 보릴화 반응(승온에서 1,4-디옥산과 같은 적합한 용매 중 $Pd(dppf)Cl_2$와 같은 팔라듐 촉매, KOAc와 같은 적합한 염기를 사용하여 수행되는 팔라듐 매개 반응)으로 비스(피나콜라토)디보론과 반응하여 화합물 **1.2**를 얻고 이를 설포닐 클로라이드 **2.3**(반응식 2 참조)과 반응하여 화합물 **1.4**를 얻는다. 대안적으로, 화합물 **1.1**은 설포닐 클로라이드 **2.3**과 반응하여, 당해 분야의 숙련자에게 공지된 보릴화 반응 조건 하에서 보로네이트 **1.4**로 전환되는 설폰 에스테르 **1.3**을 제공한다.

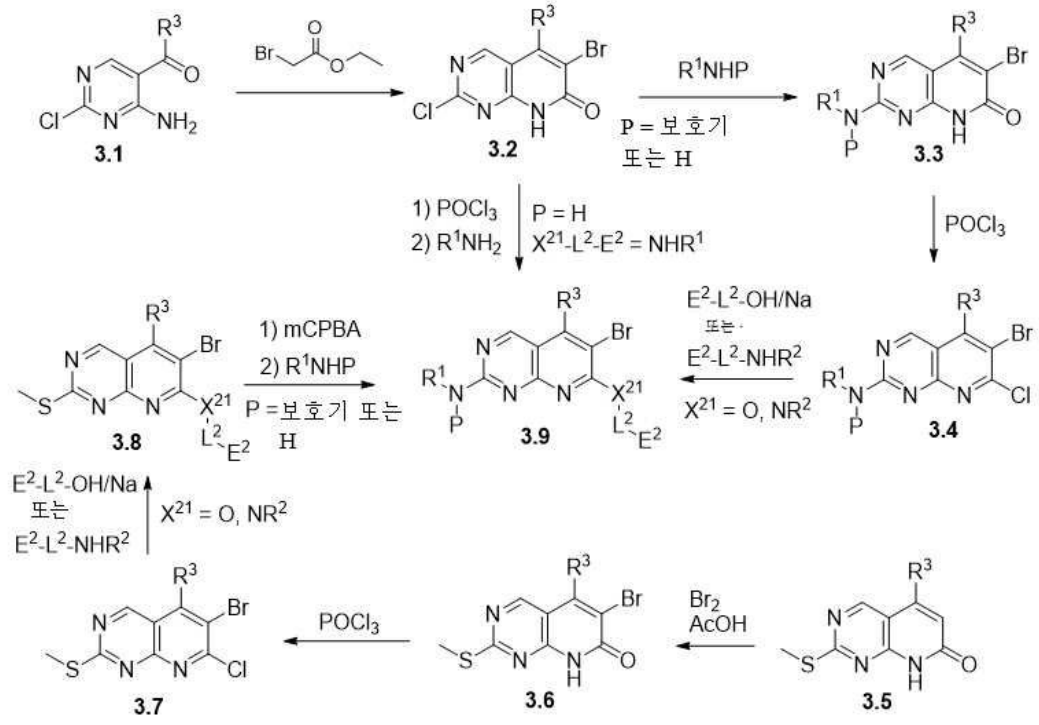
[0436] **반응식 2**



[0437]

[0438] 반응식 2는 설포닐 클로라이드 **2.3**의 예시적인 제조를 예시한다. 브롬화물 **2.1a** (고리 A: 치환된 아릴, 5원 또는 6-원 헤테로아릴, 상업적으로 입수 가능하거나 당해 분야의 숙련자에 의해 합성됨)를 Pd 촉매 커플링 반응에 의해(예를 들어, Pd2(dba)3, XantPhos, 페닐메탄티올을 톨루엔과 같은 용매 중 DIEA와 같은, 염기의 존재 하에, 고온에서 사용함) 티오-에테르 **2.2a**로 변환시킨다. 티오-에테르 **2.2a**의 순조로운 산화 (예를 들어, NCS와 묽은 HCl, 1,3-디클로로-5,5-디메틸히단토인의 조합에 의함)는 *Synthesis*, 2006, 24, 4131-4134 및 *Bioorg. Med. Chem.*, 2017, 25, 3447-3460에 보고된 일반적인 반응 조건에 따라 상응하는 설포닐 클로라이드 **2.3**을 제공한다. 대안적으로, 설포닐 클로라이드 **2.3**은 아민 **2.1b**(고리 A: 치환된 아릴, 5원 또는 6-원 헤테로아릴, 상업적으로 입수 가능하거나 당해 분야의 숙련자에 의해 합성됨)로부터 디아조화 후, 생성된 중간체의 Cu-매개 염소화에 의해 (*Org. Proc. Res. Dev.*, 2009, 5, 875-879에 보고된 일반적인 반응 조건에 따름) 제조될 수 있다.

[0439] **반응식 3**

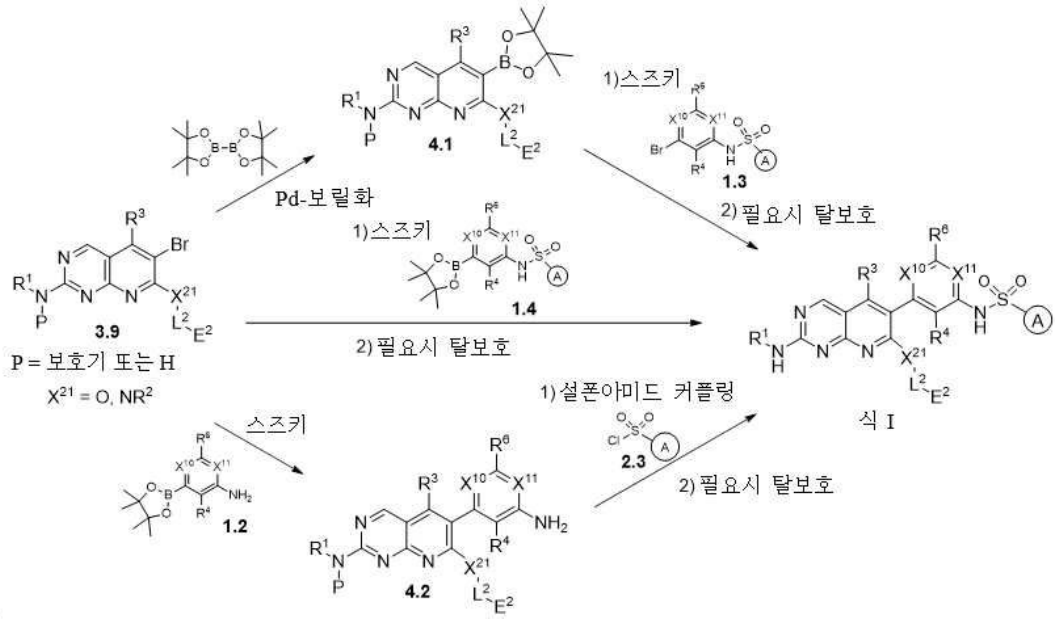


[0440]

[0441] 반응식 3은 중간체 **3.9** (X^{21} = O, NR^2)의 예시적인 제조를 예시한다. 화합물 **3.1**(상업적으로 입수가능하거나 당해 분야의 숙련자에 의해 합성됨)은 피페리딘과 같은 염기의 존재 하에 에틸 2-브로모아세테이트와 반응하여 피리도피리미디논 **3.2**를 얻는다. 화합물 **3.2**는 승온에서 NMP와 같은 극성 비양성자성 용매에서, DIEA와 같은 염기

의 존재 하에 아민 R^1NHP (P = 보호기 또는 H)와 반응하여 **3.3**을 얻는다. 화합물 **3.3**은 $POCl_3$와 반응하여 알콕시드(E^2-L^2-OH/Na) 또는 아민(E^2-L^2-NHR^2)과의 반응에 의해 중간체 **3.9**(X^{21} = O, NR^2)로 변환되는 **3.4**를 얻는다. 또 다른 실시예에서, 피리도피리미디논 **3.2**는 $POCl_3$과 반응한 후, 생성된 중간체를 아민(R^1NH_2)으로 치환 반응시켜 중간체 **3.9** (X^{21}-L^2-E^2 = NHR^1)를 제공한다. 대안적으로, 중간체 **3.9**는 WO2018153373, CN105481858및 CN105968108에 보고된 일반적인 반응 조건에 따라 화합물 **3.5**로부터 제조될 수 있다. AcOH 중 브롬을 이용한 **3.5**의 브롬화는, $POCl_3$로 처리하여 염화물 **3.7**로 변환되는 브롬화물 **3.6**을 제공한다. 중간체 **3.7**은 알콕시드(E^2-L^2-OH/Na) 또는 아민(E^2-L^2-NHR^2)과의 반응에 의해 화합물 **3.8** (X^{21} = O, NR^2)로 변환된다. 화합물 **3.8**의 중간체 **3.9**로의 변환은 하기를 포함하는 2단계 공정으로 수행된다: (i) 실온에서 DCM과 같은 적합한 용매 중에서 mCPBA와 같은 산화제의 존재 하에 티오에테르 산화를 수행하여 상응하는 설폭시드를 수득함 및 (ii) 아민 R^1NHP (P = 보호기 또는 H)와 설폭시드의 축합.

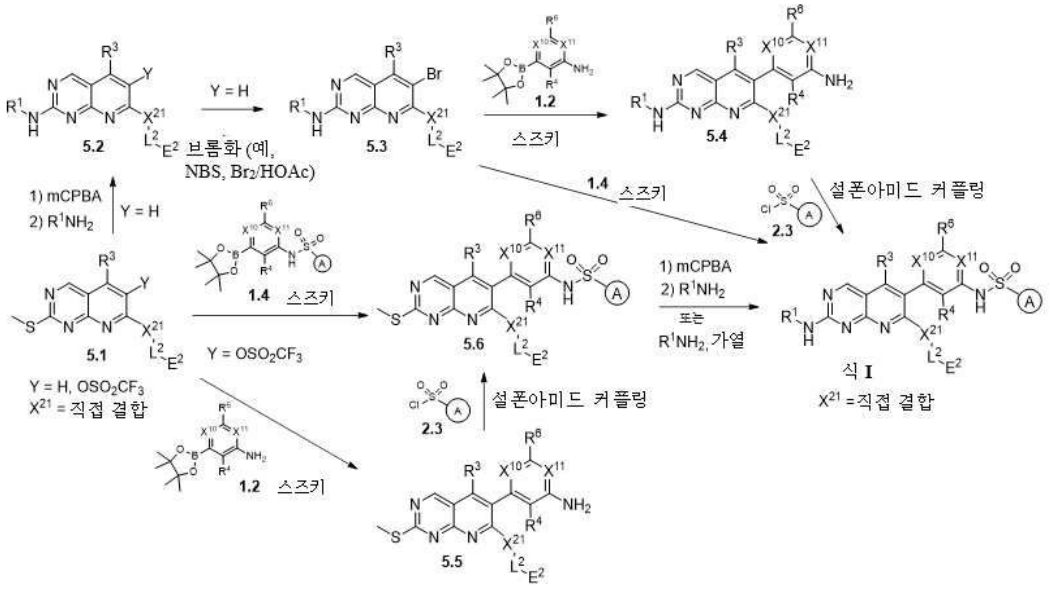
[0442] **반응식 4**



[0443]

[0444] 반응식 4는 식 **I**의 화합물의 예시적인 제조를 예시한다. $Pd(PPh_3)_4$ 또는 $Pd(dppf)Cl_2$와 같은 Pd 촉매의 존재 하에 중간체 **3.9**(반응식 3에 기재된 바와 같이 제조됨, X^{21} = O, NR^2)와 보로네이트 **1.4**의 축합으로 식 **I**의 화합물을 제공한다. 대안적으로, **3.9**는 팔라듐-매개 보릴화 반응 조건 하에서 비스(피나콜라토)디보론과 반응하여 보로네이트 중간체 **4.1**을 제공한다. 보로네이트 **4.1**은 브롬화물 **1.3**과 반응하여 당해 분야의 숙련자에게 공지된 스즈키 반응에 의해 식 **I**의 화합물을 제공한다. 또 다른 실시예에서, **3.9**는 Pd 촉매화된 커플링 조건(스즈키 반응) 하에서 보로네이트 **1.2**와 반응하여 화합물 **4.2**를 제공한다. 아닐린 **4.2**는 피리딘과 같은 염기의 존재 하에서 설포닐 클로라이드 **2.3**과 반응하여 식 **I**의 화합물을 생성한다. 식 **I**의 화합물이 Boc 또는 PMB와 같은 질소 보호기 P를 포함하는 경우, 산성 조건(1,4-디옥산 중 TFA 또는 HCl)에서 보호기를 제거하여 해당하는 아민 (식 **I**의 화합물)을 얻을 수 있다.

[0445] **반응식 5**

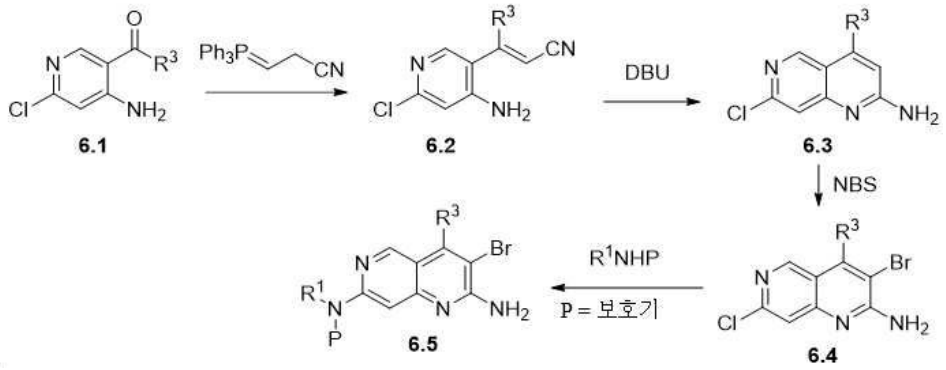


[0446]

[0447] 반응식 5는 식 I의 화합물의 예시적인 제조를 예시한다. **5.1**의 $Pd(PPh_3)_4$ 또는 $Pd(dppf)Cl_2$와 같은 Pd 촉매의 존재 하에 보로네이트 **1.2**와의 스즈키 반응(Y = OSO_2CF_3, X^{21} = 직접 결합, WO2013134243, WO2013029084 및 *J. Med. Chem.*, 2015, 58, 4165-4179에 기재된 대로 합성됨)으로 아닐린 **5.5**를 제공한다. 유사한 방식으로, 화합물 **5.1** (Y = OSO_2CF_3, X^{21} = 직접 결합)은 Pd 촉매된 커플링 조건(스즈키 반응) 하에서 보로네이트 **1.4**와 반응하여 화합물 **5.6**을 제공한다. 대안적으로, **5.6**은 아닐린 **5.5**와 설포닐 클로라이드 **2.3**의 설폰아미드 커플링 반응에 의해 제조될 수 있다. 화합물 **5.6**의 식 I의 화합물로의 변환은 다음을 포함하는 2단계 공정으로 수행된다: (i) 실온에서 DCM과 같은 적합한 용매 중에서 mCPBA와 같은 산화제의 존재 하에 티오에테르 산화를 수행하여 상응하는 설폭시드를 수득함 및 (ii) 아민 R^1NH_2와 설폭시드의 축합. 대안적으로, 식 I의 화합물은 승온에서 **5.6**을 아민 R^1NH_2으로 직접 치환 반응시켜 얻을 수 있다.

[0448] 또 다른 실시예에서, mCPBA에 의한 화합물 5.1 (Y = H, X21 = 직접 결합, 시판중이거나 WO2013134243, WO2013029084 및 J. Med. Chem., 2015, 58, 4165-4179에 기재된 바와 같이 합성됨)의 산화 후, 통상적으로 실온 내지 150℃ 범위의 온도에서 비양성자성 용매에서 수행되는 생성된 중간체와 아민 R1NH2의 치환 반응으로 화합물 5.2를 제공한다. 5.2의 브롬화(예를 들어, NBS 또는 Br2/HOAc에 의함)는 WO2013134243, WO2013029084 및 J. Med. Chem., 2015, 58, 4165-4179에 보고된 일반적인 반응 조건에 따라 브롬화물 5.3(X21 = 직접 결합)을 제공한다. Pd(PPh3)4 또는 Pd(dppf)Cl2와 같은 Pd의 존재 하에서 화합물 5.3과 보로네이트 1.2의 Pd 촉매된 커플링 반응(스즈키 반응)으로 화합물 5.4를 제공하고, 이것이 설포닐 클로라이드 2.3과 반응하여 상응하는 설폰아미드 (식 I의 화합물)을 수득한다. 대안적으로, 식 I의 화합물은 스즈키 반응에 의해 5.3에서 보로네이트 1.4로 직접 제조될 수 있다.

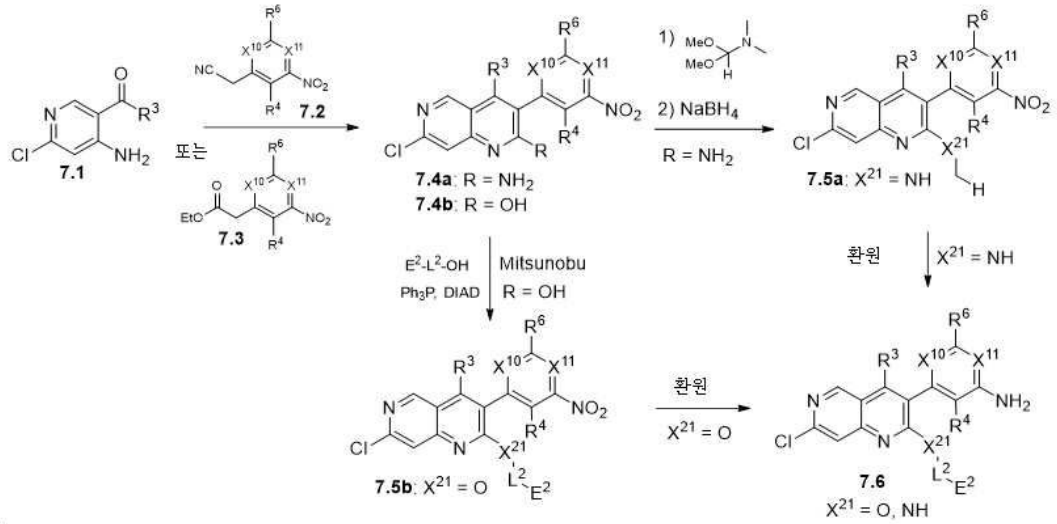
[0449] **반응식 6**



[0450]

[0451] 반응식 6은 중간체 6.5의 예시적인 제조를 예시한다. 화합물 6.1(상업적으로 입수 가능하거나 당해 분야의 숙련자에 의해 합성됨)은 당해 분야의 숙련자에게 Wittig 반응 조건 하에서 3-(트리페닐-15-포스파닐리덴)프로판니트릴과 반응하여 화합물 6.2를 제공한다. 마이크로파 조사 하에 승온에서 화합물 6.2의 DBU-촉진된 고리화로 1,6-나프티리딘-2-아민 6.3을 제공한다. NBS에 의한 6.3의 브롬화는 승온에서 아민 R1NHP으로의 치환 반응에 의해 화합물 6.5로 변환되는 중간체 6.4를 제공한다.

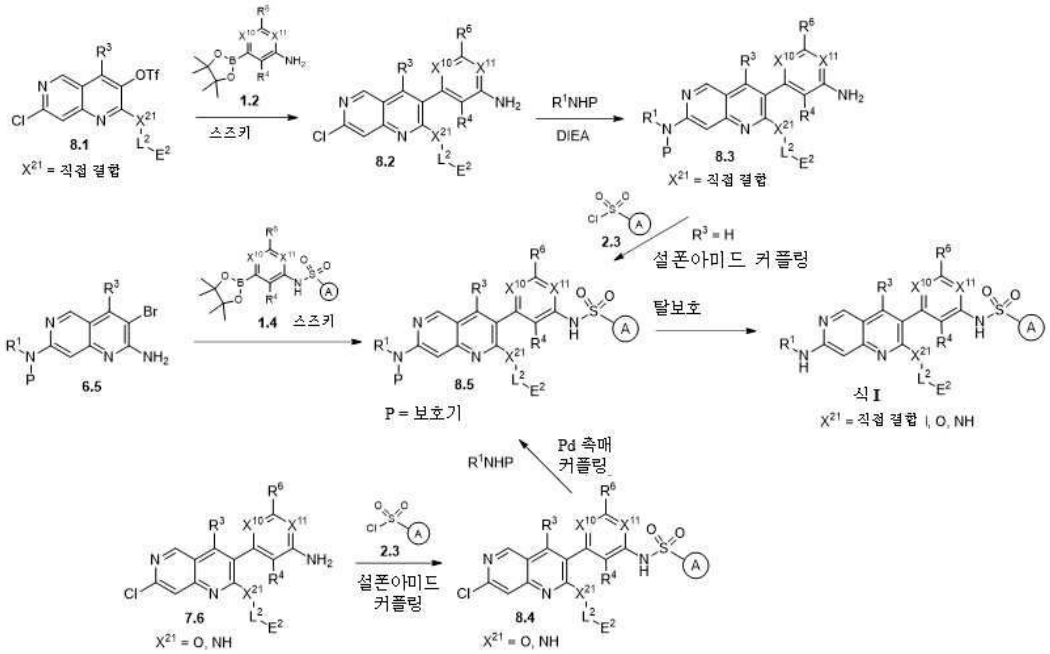
[0452] **반응식 7**



[0453]

[0454] 반응식 7은 중간체 **7.6** (X^{21} = O, NH)의 예시적인 제조를 예시한다. 화합물 **7.1** (상업적으로 입수 가능하거나 당해 분야의 숙련자에 의해 합성됨)은 승온에서 나트륨 알콕시드와 같은 적합한 염기의 존재 및 2-에톡시에탄올 같은 양성자성 용매에서 페닐아세토니트릴 **7.2** (상업적으로 입수 가능하거나 당해 분야의 숙련자에 의해 합성됨)과 **7.4a** (R = NH_2)를 얻는다. 중간체 **7.4a** (R = NH_2)는 DMF-디메틸 아세탈과 반응한 다음, *Synlett*, 2001, 5, 643-645에 보고된 일반 반응 조건에 따라 $NaBH_4$로 환원되어 **7.5a** (X^{21} = NH)를 제공한다. 아연 또는 철 금속과 같은 온화한 환원 조건 하에서 화합물 **7.5a**의 니트로 치환기를 염화암모늄으로 환원시켜 아닐린 유도체 **7.6**을 제공한다. 또 다른 실시예에서, 화합물 **7.1**은 승온에서 EtOH와 같은 양성자성 용매 중에서, 피페리딘과 같은 염기의 존재 하에 에스테르 **7.3** (상업적으로 입수 가능하거나 당해 분야의 숙련자에 의해 합성됨)과 반응하여 **7.4b** (R = OH)를 제공한다. R = OH). 중간체 **7.4b**는 표준 Mitsunobu 조건(예를 들어 Ph_3P 및 DIAD의 존재 하에서 수행됨)에서 알코올(E^2-L^2-OH)과 반응하여 에테르 **7.5b** (X^{21} = O)를 제공하며, 이는 염화암모늄과 함께 아연 또는 철의 존재 하에 **7.5b**의 니트로 관능기의 상응하는 아닐린으로의 환원을 통해 다음 **7.6**으로 변환된다.

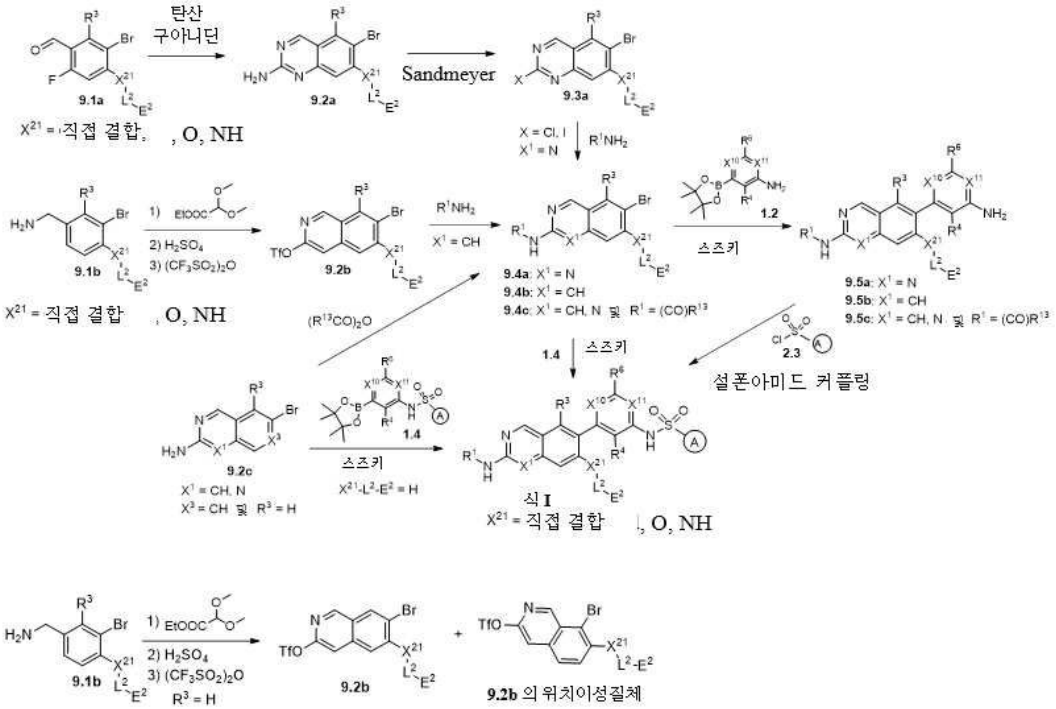
[0455] **반응식 8**



[0456]

[0457] 반응식 8은 식 I의 화합물의 예시적인 제조를 예시한다. 아닐린 **8.3**은 WO2013134298 및 WO2018229629에 보고된 일반적인 반응 조건에 따라 트리플레이트 **8.1** (X^{21} = 직접 결합)로부터 2단계로 제조된다. 트리플레이트 **8.1**(*J. Med. Chem.*, 2015, 58, 4165-4179에 기술된 바와 같이 합성됨)의 보로네이트 **1.2**와의 스즈키 반응은 **8.2**를 제공한다. 염화물 **8.2**는 승온에서 DIEA와 같은 염기의 존재 하에 R^1NHP (P = 보호기)와 반응하여 화합물 **8.3**을 제공하고, 이는 설포닐 클로라이드 **2.3**과의 반응에 의해 설폰아미드 **8.5**로 변환된다. 또 다른 실시예에서, 화합물 **8.5**는 브롬화물 **6.5**(반응식 6에 기재된 중간체 **6.5**의 제조 참조)와 보로네이트 **1.4**의 스즈키 커플링 반응에 의해 제조된다. 대안적으로, 아닐린 **7.6** (X^{21} = O, NH, 반응식 7에 기재된 중간체 **7.6**의 제조 참조)은 설포닐 클로라이드 **2.3**과 반응하여 설폰아미드 **8.4**를 제공하고, 이는 $Pd_2(dba)_3$또는 $Pd(OAc)_2$ 같은 팔라듐 촉매, 및 XantPhos 또는 *삼차*-부틸 XPhos와 같은 금속 배위 결합기의 존재 시, Cs_2CO_3와 같은 염기의 존재 시에, 1,4-디옥산과 같은 적합한 용매 중에서 아민 R^1NHP (P = 보호기)와 반응하여 화합물 **8.5**로 변환된다. **8.5**의 탈보호는 식 I의 화합물을 제공한다. 화합물이 Boc 또는 PMB와 같은, 질소 보호기 P를 포함하는 경우, 보호기는 산성 조건(1,4-디옥산 중 TFA 또는 HCl)에서 제거되어 상응하는 아민 (식 I의 화합물)을 제공한다.

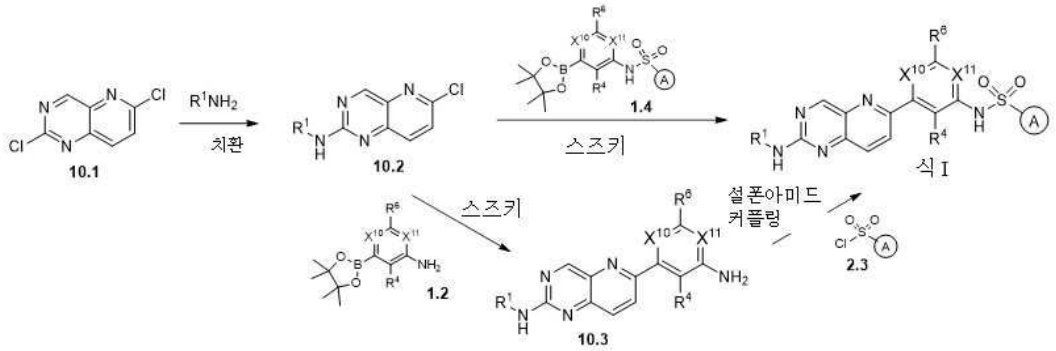
[0458] 반응식 9



[0459]

[0460] 반응식 9는 식 I의 화합물의 예시적인 제조를 예시한다. 알데히드 **9.1a** (상업적으로 입수 가능하거나 당해 분야의 숙련자에 의해 합성됨, X^{21} = 직접 결합, O, NH)는 승온에서 NMP와 같은 극성 용매에서, DIEA와 같은 염기의 존재 하에 탄산 구아니딘과 반응하여 6-브로모퀴나졸린-2-아민 **9.2a**를 제공한다. 화합물 **9.2a**는 당해 분야의 숙련자에게 공지된 Sandmeyer 반응 조건을 사용하여 **9.3a**(X = Cl, I)로 변환된다(예를 들어, X = I: 이소아밀 니트라이트, CuI 및 CH_2I_2). 승온에서 **9.3a**(X=Cl 또는 I)와 아민 R^1NH_2의 S_NAr 반응은 **9.4a** (X^1 = N, WO2018046739, WO2006039718 US20090197862 및 *J. Med. Chem.*, 2006, 49, 5671-5686에 보고된 일반 반응 조건에 따름)를 제공한다. 또 다른 실시예에서, 1차 아민 **9.1b** (상업적으로 입수 가능하거나 당해 분야의 숙련자에 의해 합성됨, X^{21} = 직접 결합, O, NH)는 승온에서 DIEA과 같은 염기의 존재 하에 에틸 2,2-디메톡시아세테이트와 반응한 후, 트리플루오로메틸설폰산 무수물을 사용한 산-매개 고리화 및 트리플레이트화로 트리플레이트 **9.2b**를 얻는다. R^3이 H인 경우, 생성된 **9.2b**의 임의의 위치이성질체는 SFC 정제, 결정화 또는 크로마토그래피와 같은 적합한 방법에 의해 분리될 수 있다. 트리플레이트 **9.2b**는 승온에서 S_NAr 반응을 통해 아민 R^1NH_2와 반응하여 *ACS Med. Chem. Lett*, 2015, 6, 31-36에 보고된 일반 반응 조건에 따라 **9.4b** (X^1 = CH)를 제공한다. 시판되는 **9.2c** (X^1 = N, X^3 = CH 및 R^3 = H: 6-브로모퀴나졸린-2-아민 및 X^1 = CH, X^3 = CH 및 R^3 = H: 7-브로모이소퀴놀린-3-아민)는 산무수물($(R^{13}(CO))_2O$)과 승온에서 반응하여 아세트아미드 **9.4c** (X^1 = N 또는 CH; R^1 = $(CO)R^{13}$)를 제공한다. 스즈키 반응 조건 하에서 보로네이트 **1.2**와 **9.4a**, **9.4b** 및 **9.4c**의 팔라듐 촉매 커플링은 각각 중간체 **9.5a**, **9.5b** 및 **9.5c**를 제공한다. 당해 분야의 숙련자에게 공지된 반응 조건 하에 설포닐 클로라이드 **2.3**과 아민 **9.5a**, **9.5b** 및 **9.5c**의 커플링은 식 I의 화합물을 제공한다. 대안적으로, 식 I의 화합물은 팔라듐 촉매 커플링 반응(스즈키 반응)에 의해 보로네이트 **1.4**로 **9.2c**, **9.4a**, **9.4b** 및 **9.4c**로부터 제조될 수 있다.

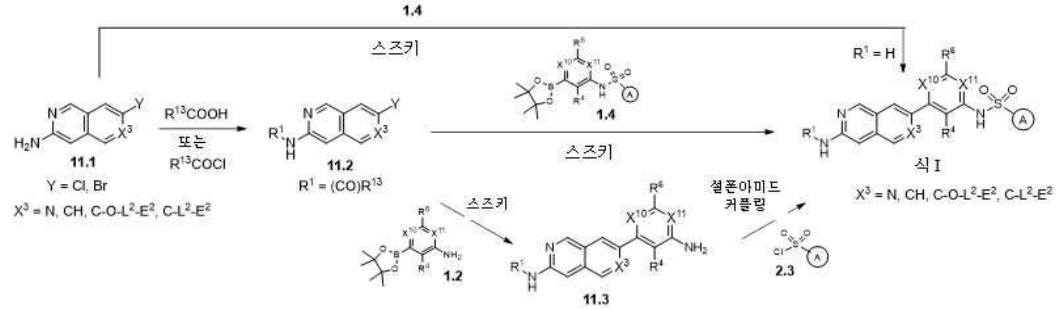
[0461] **반응식 10**



[0462]

[0463] 식 I의 화합물은 반응식 10에 기술된 바와 같이 제조될 수 있다. 시판되는 2,6-디클로로피리도[3,2-d]피리미딘(10.1)은 DIEA와 같은 염기의 존재 하에 아민 R^1NH_2 (상업적으로 입수 가능하거나 당해 분야의 숙련자에 의해 합성됨)과 반응하여 중간체 10.2를 제공한다. 염화물 10.2와 보로네이트 1.2의 팔라듐 촉매 커플링 반응(스즈키 반응)은 아닐린 10.3을 제공한다. 아닐린 10.3은 설포닐 클로라이드 2.3과 반응하여 식 I의 화합물을 제공한다. 대안적으로, 식 I의 화합물은 스즈키 반응 조건 하에서 염화물 10.2에서 보로네이트 1.4에 의해 직접 제조될 수 있다.

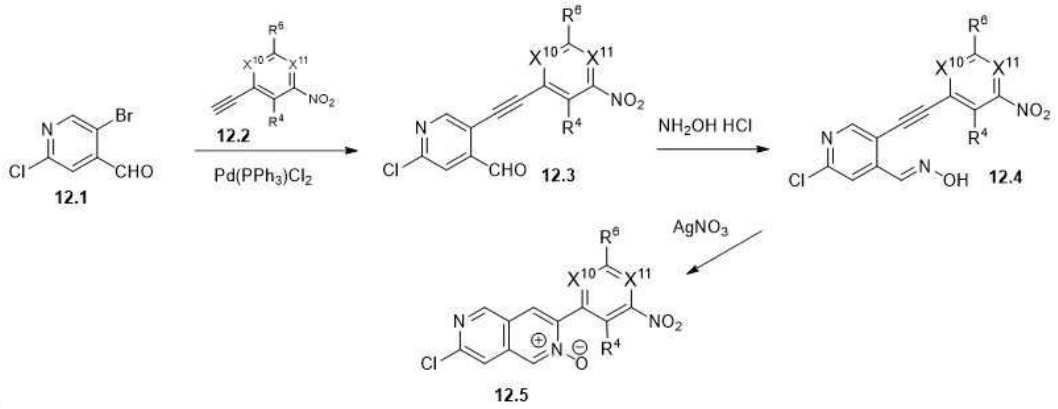
[0464] **반응식 11**



[0465]

[0466] 식 I의 화합물은 반응식 11에 기술된 바와 같이 제조될 수도 있다. 아민 11.1 (상업적으로 입수 가능하거나 당해 분야의 숙련자에 의해 합성됨)은 팔라듐 매개 스즈키 커플링 조건 하에서 보로네이트 1.4와 반응하여 식 I의 화합물 (R1 = H)을 제공한다. 또 다른 실시예에서, 아민 11.1은 아미드 커플링 조건(예를 들어, DIEA의 존재 하에서 HATU 및 DMAP) 하에서 카르복실산 $R^{13}COOH$와 또는 피리딘과 같은 염기의 존재 하에서 아실 클로라이드 $R^{13}COCl$와 반응하여 11.2를 제공한다. 중간체 11.2는 스즈키 반응 조건 하에서 보로네이트 1.2와 반응하여 화합물 11.3을 제공하고, 이는 설포닐 클로라이드 2.3과의 반응을 통해 식 I의 화합물로 변환된다. 대안적으로, 식 I의 화합물은 스즈키 반응 조건에서 보로네이트 1.4로 11.2부터 직접 제조될 수 있다.

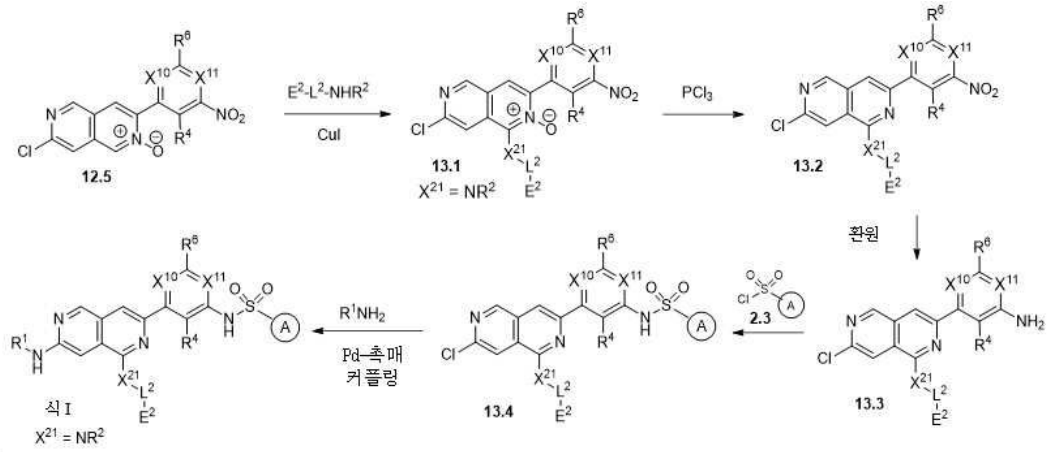
[0467] **반응식 12**



[0468]

[0469] 반응식 12에 기재된 바와 같이 식 **12.5**의 중간체를 제조할 수 있다. 상업적으로 이용 가능한 5-브로모-2-클로로이소니코틴알데히드(**12.1**)는 (예를 들어 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$와 같은 팔라듐 존재 하에서, CuCl이나 CuI와 같은 Cu(I) 촉매 존재 하에서, 트리에틸아민과 같은 염기 존재 하에서, DMF/THF와 같은 적절한 용매 중에서 실온에서 120℃의 온도 범위에서) Pd/Cu-촉매 소노가시라(Sonogashira) 교차-커플링 반응 조건 하에서 3-니트로페닐아세틸렌 **12.2** (상업적으로 입수 가능하거나 당해 분야의 숙련자에 의해 합성됨)와 반응하여 아세틸렌 **12.3**을 제공한다. 중간체 **12.3**은 NaOAc와 같은 적합한 염기의 존재 하에 하이드록실아민 염산염과 반응하여 옥심 **12.4**를 얻는다. N-산화물 **12.5**는 US20190270742에 보고된 합성 절차에 따라, $AgNO_3$를 사용한 **12.4**의 친전자성 금속-촉매 고리화에 의해 제조된다.

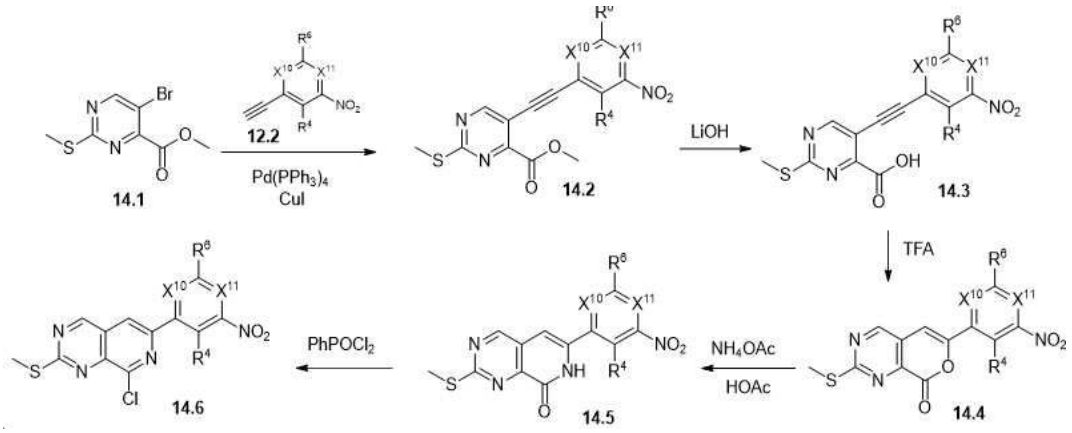
[0470] **반응식 13**



[0471]

[0472] 식 **I**의 화합물은 반응식 13에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다. N-산화물 **12.5** (반응식 12에 예시된 12.5의 제조 참조)의 구리 촉매 직접 아미노화는 승온에서 톨루엔과 같은 비양성자성 용매에서 CuI와 같은 촉매의 존재 하에 (*J. Org. Chem.*, 2017, 82, 8933-8942에 보고된 일반적인 반응 조건에 따름) 아민 E^2-L^2-NHR^2와 반응하여 **13.1** (X^{21} = NR^2)을 제공한다. N-산화물 **13.1**의 화합물 **13.2**로의 변환은 US20190270742에 보고된 합성 절차에 따라 PCl_3의 존재 하에 수행된다. 온화한 환원 조건(염화암모늄과 함께 아연 또는 철과 같은 금속의 존재 하에 수행되는 반응) 하에서 **13.2**의 니트로 환원은 아닐린 **13.3**을 제공하고, 이는 설포닐 클로라이드 **2.3**과의 반응에 의해 상응하는 설폰아미드 **13.4**로 변환된다. 마지막으로, R^1NH_2와의 **13.4**의 당해 분야의 숙련자에게 공지된 Pd 촉매된 커플링 반응(Buchwald 반응)은 식 **I**의 화합물을 제공한다.

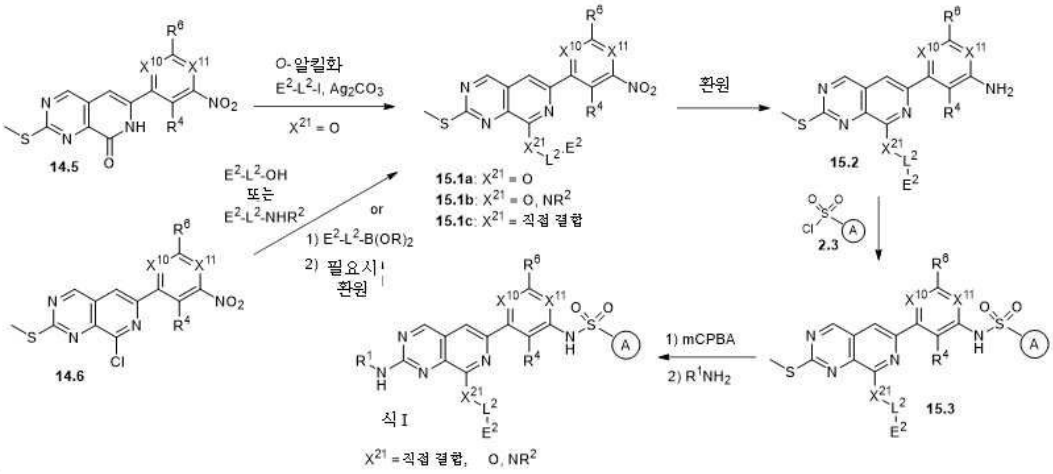
[0473] **반응식 14**



[0474]

[0475] 반응식 14에 기재된 바와 같이 식 **14.6**의 중간체를 제조할 수 있다. 상업적으로 입수가능한 메틸 5-브로모-2-(메틸티오)피리미딘-4-카르복실레이트(**14.1**)는 당해 분야의 숙련자에게 공지된 Pd/Cu-촉매 조건 하에서(소노가시라 반응) 3-니트로페닐아세틸렌 **12.2** (상업적으로 입수 가능하거나 당해 분야의 숙련자에 의해 합성됨)와 반응하여 **14.2**를 제공한다. 에스테르 **14.2**를 LiOH(aq)로 가수분해하여 상응하는 산 **14.3**을 제공한다. *Org. Lett.*, 2006, 8, 5517-5520에 보고된 일반적인 반응 조건에 따라 산 **14.3**의 산 촉진 분자내 고리화는 **14.4**를 제공한다. 중간체 **14.4**는 승온에서 빙초산 중 NH_4OAc 하에서 **14.5**로 변환된다. WO2018113584에 보고된 일반적인 반응 조건에 따라 화합물 **14.5**는 $PhPOCl_2$와 반응하여 중간체 **14.6**을 제공한다.

[0476] **반응식 15**

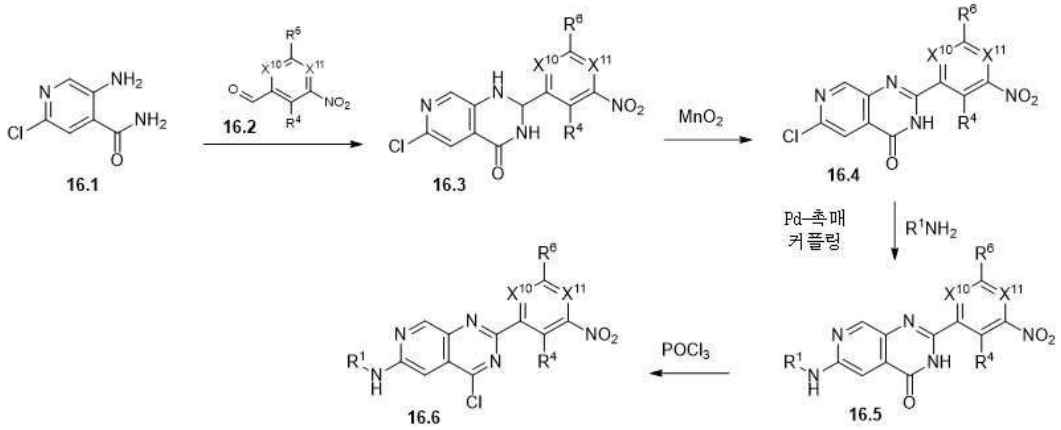


[0477]

[0478] 식 **I**의 화합물은 반응식 15에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다. WO2018113584에 보고된 일반 반응 조건에 따라 Ag_2CO_3의 존재 하에 알킬화 시약 E^2L^2-I를 사용한 **14.5** (반응식 14에 예시된 **14.5**의 제조 참조)의 *O*-알킬화는 **15.1a** (X^{21} = O)를 제공한다. 대안적으로, WO2014037750에 보고된 일반적인 반응 조건에 따라 염화물 **14.6**은 승온에서 NMP와 같은 극성 비양자성 용매에서, DIEA와 같은 염기의 존재 하에 알코올(E^2-L^2-OH) 또는 아민 (E^2-L^2-NHR^2)과 치환 반응하여 **15.1b** (X^{21} = O, NR^2)를 제공한다. 대안적으로, 염화물 **14.6** (반응식 14에서 제조됨) 은 Pd-촉매 커플링 조건 (스즈키 반응) 하에서 보론산 또는 보로네이트 E^2-L^2-$B(OR)_2$ (상업적으로 입수 가능하거나 당해 분야의 숙련자에 의해 합성됨)와 반응하여 **15.1c** (X^{21} = 직접 결합)를 제공한다. 팔라듐 촉매화된 수소화 또는 온화한 환원 조건(염화암모늄을 갖는 아연 또는 철 금속) 하에 **15.1a**, **15.1b** 및 **15.1c**의 니트로 환원은 아닐린 **15.2**를 제공한다. **15.1c**가 L^2-E^2에서 이중 또는 삼중 결합을 포함하는 경우, 니트로 기와 함께 이러한 모이어티는 팔라듐 촉매 수소화 조건 하에서 완전히 환원되어 **15.2**를 제공할 수 있다. 아닐린 **15.2**는 당해 분야의 숙련자에게 공지된 설폰아미드 커플링 조건 하에서 설포닐 클로라이드 **2.3**과 반응하여 설폰아미드 **15.3**을 얻는

다. 마지막으로, 식 I의 화합물은 **15.3**을 mCPBA로 산화시킨 후, 생성된 중간체와 아민 R^1NH_2의 S_NAr 반응에 의해 제조될 수 있다.

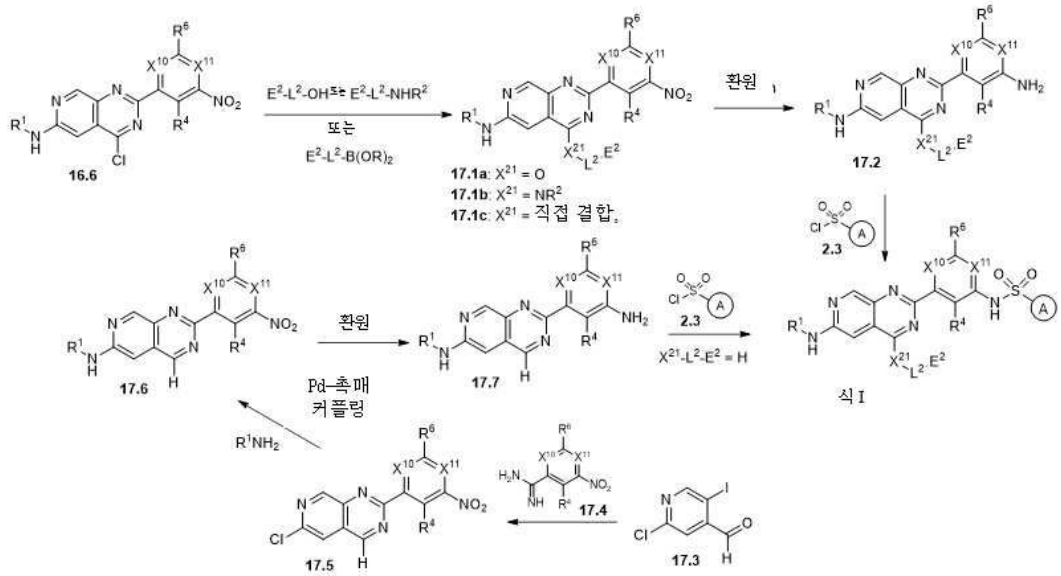
[0479] **반응식 16**



[0480]

[0481] 반응식 16에 기술된 바와 같이 식 **16.6**의 중간체를 제조할 수 있다. 시판되는 5-아미노-2-클로로이소니코틴아미드(**16.1**)는 3-니트로-알데히드 **16.2** (상업적으로 입수 가능하거나 당해 분야의 숙련자에 의해 합성됨)와 반응하여 **16.3**을 제공한다. WO2018113584에 보고된 일반적인 반응 조건에 따라 MnO_2와 같은 산화제로 **16.3**을 산화시켜 **16.4**를 제공한다. 중간체 **16.4**는 당해 분야의 숙련자에게 공지된 Pd 촉매된 커플링 반응 하에서 아민 R^1NH_2와 반응하여(Buchwald 반응) **16.5**를 제공하며, 이는 $POCl_3$와 반응하여 중간체 염화물 **16.6**을 얻을 수 있다.

[0482] **반응식 17**



[0483]

[0484] 식 I의 화합물은 반응식 17에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다. 염화물 **16.6** (반응식 16에 기술된 바와 같이 제조됨)은 알코올 (E^2-L^2-OH) 또는 아민 (E^2-L^2-NHR^2)과 치환 반응하여 **17.1a** (X^{21} = O) 또는 **17.b** (X^{21} = NR^2)를 제공한다. 대안적으로, **17.1c** (X^{21} = 직접 결합)는 보론산 또는 보로네이트 (E^2-L^2-$B(OR)_2$)와 Pd-커플링 반응(스즈키 반응)에 의해 **16.6**에서 제조될 수 있다. **17.1a, 17.1b** 및 **17.1c**의 팔라듐 촉매 수소화 또는 온화한 환원 조건(염화암모늄을 갖는 아연 또는 철 금속)을 통한 니트로-환원은 아닐린 **17.2**를 제공한다. **17.1c**가 L^2-E^2에서 이중 또는 삼중 결합을 포함하는 경우, 니트로기와 함께 이러한 모이어티는 팔라듐 촉매 수소화 조건 하에서 완전히 환원되어 **17.2**를 제공할 수 있다. 마지막으로 아닐린 **17.2**와 설포닐 클로라이드 **2.3**은 설폰아미드 커플링 조건에서 반응하여 식 I의 화합물을 제공한다. 또 다른 실시예에서, *Tetrahedron Lett.*, 2010, 51, 785-760에

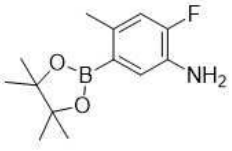
보고된 일반적인 반응 조건에 따라 시판되는 2-클로로-5-요오도이소니코틴알데히드(**17.3**)와 다양한 벤즈이미드 아미드 **17.4**(상업적으로 입수 가능하거나 당해 분야의 숙련자에 의해 합성됨)의 리간드-무함유 구리-촉매화 울만 반응은 **17.5** (X^{21}-L^{2}-E^{2} = H)를 제공한다. 피리도피리미딘 **17.5**는 당해 분야의 숙련자에게 공지된 Pd 촉매된 커플링 반응(Buchwald 반응)에 의해 아민 $R^{1}NH_2$와 반응하여 **17.6**을 제공한다. 팔라듐 촉매 수소화 또는 온화한 환원 조건(염화암모늄을 갖는 아연 또는 철 금속)을 통한 **17.6**의 니트로-환원은 아닐린 **17.7**을 제공한다. 아닐린 **17.7**과 설포닐 클로라이드 **2.3**의 설폰아미드 커플링 반응은 식 **I**의 화합물을 제공한다.

[0485] **중간체 및 최종 화합물의 제조.**

[0486] 본원에 기재된 합성 절차 및 방법 및 당해 분야의 숙련자에게 공지된 방법을 사용하여 하기 화합물들을 제조하였다:

[0487] **일반적인 방법A: 보릴화**

[0488] 예 **A1**: 2-플루오로-4-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)아닐린

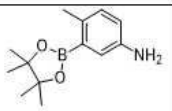
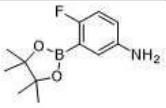
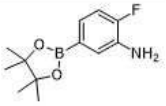
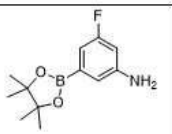
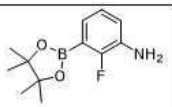
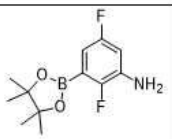
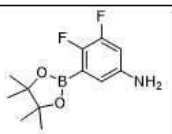
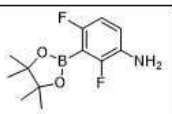
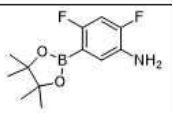


[0489]

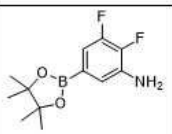
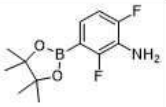
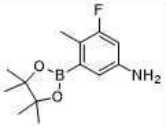
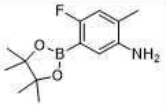
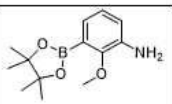
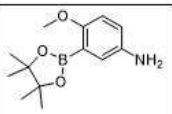
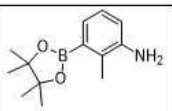
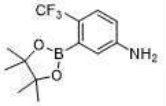
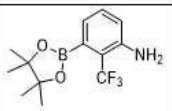
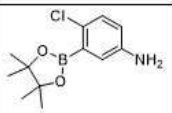
[0490] 1,4-디옥산 (150 mL) 중 아세트산칼륨(14.4g, 147mmol), 5-브로모-2-플루오로-4-메틸아닐린 (10.0 g, 49 mmol), 및 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보로란) (17.4 g, 69 mmol)의 혼합물을 Ar로 10분 동안 탈기하였다. PdCl2(dppf) (1.79 g, 2.5 mmol)를 첨가하고 반응물을 110 ℃에서 6시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여액을 감압 하에 제거하고 남은 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (0 to 50% EtOAc/헥산 및 1% EtOAc/DCM)로 정제하여 2-플루오로-4-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)아닐린 (6.2 g, 50% 수율)을 황갈색 고체로 수득하였다.1H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 7.12 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.26 (s, 12H); MS (ESI) m/z: 252.2 (M+H+).

[0491] 상기 일반적인 방법 A를 사용하여 하기 표 A의 중간체를 제조하였다.

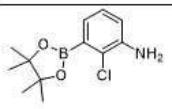
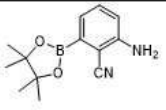
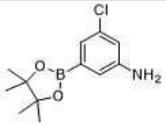
[0492] 표 A.

Ex No	생성물	수율 (%)	^{1}H NMR (400 or 500 MHz, DMSO-d_6): δ	MS (m/z: M+H$^+$)
A2		96	데이터 없음	234.2
A3		61	6.85 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 4.90 (brs, 2H), 1.27 (s, 12H).	238.1
A4		62	7.13 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.94 (m, 2H), 6.82 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 1.24 (s, 12H).	238.1
A5		88	6.77 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.42 (m, 2H), 5.42 (s, 2H), 1.27 (s, 12H).	238.2
A6		78	6.86 (m, 2H), 6.76 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 1.28 (s, 12H).	238.2
A7		crude	데이터 없음	256.2
A8		36	6.59 (m, 2H), 5.20 (brs, 2H), 1.28 (s, 12H).	256.1
A9		33	데이터 없음	256.2
A10		93	7.09 (m,1H), 6.94 (m, 1H), 5.00 (s, 2H), 1.28 (s, 12H).	256.2

[0493]

A11		crude	7.1.3 (d, J = 9.8 Hz,1H), 6.94 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 1.24 (s, 12H).	238.1
A12		61	6.88 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.77 (m, 1H), 5.10 (brs, 2H), 1.28 (s, 12H).	256.0
A13		65	6.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.37 (dd, J = 2.4 and 12.4 Hz, 1H), 5.10 (brs, 2H), 2.18 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.28 (s, 12H).	252.1
A14		40	6.88 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.71 (m, 1H), 4.7 (brs, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.26 (s, 12H).	252.3
A15		81	6.80 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 6.75 (m, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 1.29 (s, 12H).	250.2
A16		38	6.84 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.61 (m, 1H), 4.6 (brs, 2H), 3.59 (s, 3H), 1.25 (s, 12H).	250.1
A17		76	6.86 (m, 2H), 6.71 (m, 1H), 4.7 (brs, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.28 (s, 12H).	234.2
A18		60	7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 1.6 and 8.4 Hz, 1H), 5.80 (brs, 2H), 1.28 (s, 12H).	288.1
A19		62	7.22 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.50 (brs, 2H), 1.27 (s, 12H).	287.8
A20		46	6.99 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 3.2 and 8.8 Hz, 1H), 5.20 (brs, 2H), 1.28 (s, 12H).	254.0

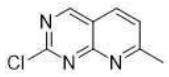
[0494]

A21		43	6.99 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.25 (brs, 2H), 1.28 (s, 12H).	254.1
A22		78	7.29 (m, 1H), 6.92 (m, 2H), 5.93 (s, 2H), 1.30 (s, 12H).	245.2
A23		42	6.85 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.67 (m, 1H), 5.41 (brs, 2H), 1.27 (s, 12H)	데이터 없음

[0495]

[0496] **일반적인 방법 B: 축합**

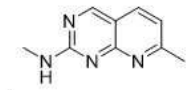
[0497] 예 **B1**: 7-메틸-2-(메틸티오)피리도[2,3-d]피리미딘

[0498] 

[0499] 아세톤(50mL) 중의 4-아미노-2-(메틸티오)피리미딘-5-카르브알데히드 (3.0 g, 18 mmol)의 용액을 K2CO3(3.1g, 22mmol)로 처리하였다. 반응물을 밤새 65℃로 가열했다. 뜨거운 상태에서 반응물을 여과하고 여액을 실온으로 냉각하고 용매를 증발시켰다. 잔류물을 물로부터 재결정화하였다. 고체를 여과하고 헥산(20 mL)으로 헹구어 황색 고체로서 7-메틸-2-(메틸티오)피리도[2,3-d]피리미딘 (3.1 g, 93% 수율)을 얻었다.1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.40 (s, 1H), 8.42 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.63 (s, 3H).

[0500] **일반적인 방법 C: 치환**

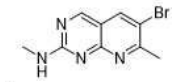
[0501] 예 **B2**: N,7-디메틸피리도[2,3-d]피리미딘-2-아민

[0502] 

[0503] N-메틸아민 (에탄올 중 33%, 8 mL) 중 7-메틸-2-(메틸티오)피리도[2,3-d]피리미딘 (**B1**, 1.00 g, 0.52 mmol)의 용액을 밀폐된 튜브에서 80℃로 밤새 가열했다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 다음, 감압 하에 농축하여 N,7-디메틸피리도[2,3-d]피리미딘-2-아민 (0.62 g, 68% 수율)을 주황색 고체로 얻었다. 물질은 다음 반응을 위해 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ESI) m/z: 175.2 ($M+H^+$).

[0504] **일반적인 방법 D: 할로겐화 (Br 또는 I)**

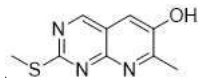
[0505] 예 **B3**: 6-브로모-N,7-디메틸피리도[2,3-d]피리미딘-2-아민

[0506] 

[0507] DCM(7.5mL) 중 N,7-디메틸피리도[2,3-d]피리미딘-2-아민 (**B2**, 0.62 g, 0.36 mmol)의 용액에 NBS(0.67g, 0.38mmol)를 실온에서 나누어 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각하고 15분 동안 교반하였다. 고체를 여과하고 차가운 DCM(15mL)으로 헹구어 6-브로모-N,7-디메틸피리도[2,3-d]피리미딘-2-아민 (0.48 g, 53% 수율)을 얻었다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9.07 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 2.90 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.68 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 253.0 ($M+H^+$) and 255.0.

[0508] **일반적인 방법 E: 축합**

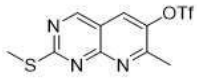
[0509] 예 **B4**: 7-메틸-2-(메틸티오)피리도[2,3-d]피리미딘-6-올

[0510] 

[0511] 물(600mL) 중 4-아미노-2-(메틸티오)피리미딘-5-카르브알데히드 (45 g, 266 mmol)의 현탁액을 NaOH(21g, 530mmol)로 처리하였다. 1-하이드록시프로판-2-온 (23 g, 319 mmol)을 첨가한 다음 반응 혼합물을 4시간 동안 55℃로 가열했다. 반응물을 0℃로 냉각하고 동일한 조건에서 농축-HCl을 pH ~3-4로 적가했다. 반응물을 0 ℃에서 30분 동안 교반한 다음, 고체를 여과하여 7-메틸-2-(메틸티오)피리도[2,3-d]피리미딘-6-올 (51 g, 93% 수율)을 노란색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 10.8 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.56 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 208.2 ($M+H^+$).

[0512] **일반적인 방법 F: 활성화**

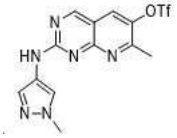
[0513] 예 **B5**: 7-메틸-2-(메틸티오)피리도[2,3-d]피리미딘-6-일 트리플루오로메탄설포네이트

[0514] 

[0515] DCM(500mL) 중 7-메틸-2-(메틸티오)피리도[2,3-d]피리미딘-6-올 (**B4**, 20 g, 97 mmol) 및 DIEA(37g, 290mmol)의 현탁액을 0℃에서 교반했다. DCM(130mL) 중 1,1,1-트리플루오로-N-페닐-N-((트리플루오로메틸)설포닐)메탄설폰아미드 (34 g, 97 mmol)의 용액을 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간에 걸쳐 서서히 실온으로 가온하였다. 반응 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ (aq, 500 mL)로 급냉시킨 다음 용액을 셀라이트 패드를 통해 여과했다. 여액을 DCM(3 x 100 mL)으로 추출하고 합한 유기물을 물(2 x 20 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 미정제물을 헥산에 현탁시키고 고체를 여과하여 7-메틸-2-(메틸티오)피리도[2,3-d]피리미딘-6-일 트리플루오로메탄설포네이트 (23 g, 70% 수율)을 황갈색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9.55 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.65 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 340.0 ($M+H^+$).

[0516] **일반적인 방법 G: 산화 및 치환**

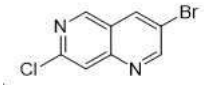
[0517] 예 **B6**: 7-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-6-일 트리플루오로메탄설포네이트

[0518] 

[0519] THF(50 mL) 중 7-메틸-2-(메틸티오)피리도[2,3-d]피리미딘-6-일 트리플루오로메탄설포네이트 (**B5**, 1.0 g, 2.9 mmol)의 용액을 0℃로 냉각했다. mCPBA(0.51g, 2.9mmol)를 나누어 첨가하고 반응 혼합물을 동일한 조건에서 1시간 동안 교반하였다. 1-메틸-1H-피라졸-4-아민 (0.29 g, 2.9 mmol) 및 DIEA(1.0mL, 5.9mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 물(50mL)로 급냉시키고 DCM(3 x 50mL)으로 추출했다. 합한 유기 추출물을 포화 $NaHCO_3$ (2 x 50 mL), 염수(2 x 50 mL)로 세척한 다음, 무수 Na_2SO_4로 건조하고 감압 하에 농축하여 7-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-6-일 트리플루오로메탄설포네이트 (0.81 g, 71% 수율)를 갈색 고체로 얻었다. NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 10.3 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.67 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 389.0 ($M+H^+$).

[0520] **일반적인 방법 H: 촉매로서 트리스(((트리플루오로메틸)설포닐)옥시)이테르븀 하의 축합**

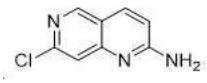
[0521] 예 **B7**: 3-브로모-7-클로로-1,6-나프티리딘

[0522] 

[0523] DCE(50 mL) 중 4-아미노-6-클로로니코틴알데히드 (2.2 g, 14 mmol) 및 2-브로모-1,1-디메톡시에탄 (3.3 mL, 28 mmol)의 혼합물을 트리스(((트리플루오로메틸)설포닐)옥시)이테르븀 (0.55 g, 0.89 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 감압 하에 농축하였다. 미정제물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (0 to 100% EtOAc/헥산)으로 정제하여 3-브로모-7-클로로-1,6-나프티리딘 (2.7 g, 79% 수율)을 황색 고체로 수득하였다. MS (ESI) m/z: 243.0 ($M+H^+$) and 245.0.

[0524] **일반적인 방법 I: Wittig 반응 및 고리화**

[0525] 예 **B8**: 7-클로로-1,6-나프티리딘-2-아민

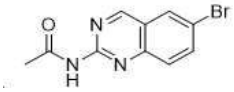
[0526] 

[0527] THF(5 mL) 중 4-아미노-6-클로로니코틴알데히드 (0.5 g, 3.2 mmol) 및 (트리페닐포스포라닐리덴)아세토니트릴 (0.97 g, 3.2 mmol)의 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고 고체 잔류물을 EtOAc(5 mL)에

현탁시켰다. 고체를 여과하여 (E)-3-(4-아미노-6-클로로피리딘-3-일)아크릴로니트릴 (0.51 g, 89% 수율)을 얻었다. (E)-3-(4-아미노-6-클로로피리딘-3-일)아크릴로니트릴 (0.51 g, 2.9 mmol)과 DBU(0.85mL, 5.7mmol)의 혼합물을 마이크로파에서 170℃에서 5시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 포화 $NaHCO_3$ (aq, 10 mL)로 급냉시켰다. 용액을 EtOAc(3 x10mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고 감압 하에 농축하여 7-클로로-1,6-나프티리딘-2-아민 (0.24 g, 47% 수율)을 얻었다. MS (ESI) m/z: 180.0 ($M+H^+$).

[0528] **일반적인 방법 J: 아미드 커플링**

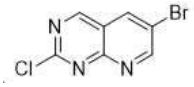
[0529] 예 **B9**: N-(6-브로모퀴나졸린-2-일)아세트아미드

[0530] 

[0531] 아세트산 무수물(5 mL) 중 6-브로모퀴나졸린-2-아민 (0.20 g, 0.89 mmol)의 용액을 45분 동안 140℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 고체를 여과하고, 물로 세척하고 밤새 진공 건조하여 N-(6-브로모퀴나졸린-2-일)아세트아미드 (0.09 g, 38% 수율)를 얻었다. MS (ESI) m/z: 266.0 ($M+H^+$) and 268.0.

[0532] **일반적인 방법 K: $POCl_3$와의 반응**

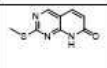
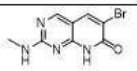
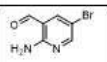
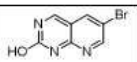
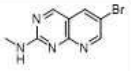
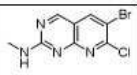
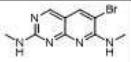
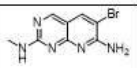
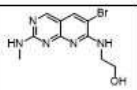
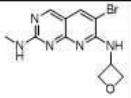
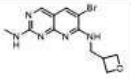
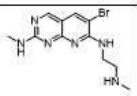
[0533] 예 **B12**: 6-브로모-2-클로로피리도[2,3-d]피리미딘

[0534] 

[0535] 6-브로모피리도[2,3-d]피리미딘-2-올 (**B11**, 5.0 g, 22 mmol)을 $POCl_3$ (31 mL)로 처리하고 반응물을 밤새 100℃로 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고 감압 하에 농축하였다. 얼음(~200-300g)을 나머지 잔류물에 첨가하고 용액을 EtOAc(3 x 250mL)로 추출했다. 합한 유기물을 포화 $NaHCO_3$(aq, 100 mL)로 세척했다. 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고 감압 하에 농축하여 6-브로모-2-클로로피리도[2,3-d]피리미딘 (4.5 g, 83% 수율)을 황색 고체로 얻었다. MS (ESI) m/z: 244.0 ($M+H^+$) and 246.0.

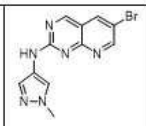
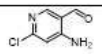
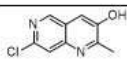
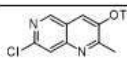
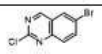
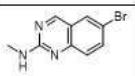
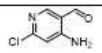
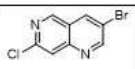
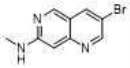
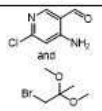
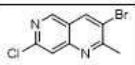
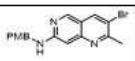
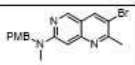
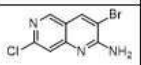
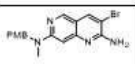
[0536] 상기 일반적인 방법 B-K를 사용하여, 하기 표 B의 중간체들을 제조하였다.

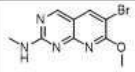
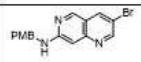
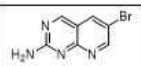
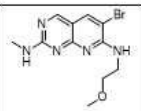
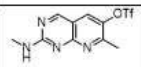
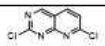
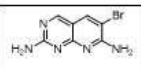
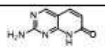
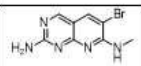
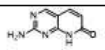
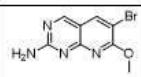
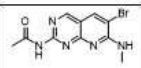
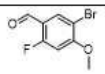
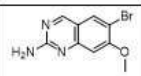
[0537] 표 B.

Ex No	SM	생성물	방법	수율 (%)	^{1}H NMR (400 or 500 MHz, DMSO-d_6): δ	MS (m/z: $M+H^+$)
B10			C & D	crude	12.3 (brs, 1H), 8.55 (brs, 1H), 8.25 (brs, 1H), 7.80 (brs, 1H), 2.86 (brs, 3H).	255.0 257.0
B11			B	89	데이터 없음	226.0 228.0
B13	B12		C	82	9.13 (s, 1H), 8.90 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 8.52 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 2.89 (m, 3H).	239.0 241.0
B14	B10		K	93	9.18 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.19 (brm, 1H), 2.89 (d, J = 4.4 Hz, 3H).	275.0
B15	B14		C	94	8.61 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 2.95 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.85 (d, J = 4.7 Hz, 3H).	268.0 270.0
B16	B14		C	99	8.62 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.20 (brs, 2H), 2.85 (m, 3H).	254.0 256.0
B17	B14		C	crude	데이터 없음	298.0 300.0
B18	B14		C	29	데이터 없음	310.0 312.0
B19	B14		C	73	데이터 없음	324.0 326.0
B20	B14		C	88	데이터 없음	311.0 313.0

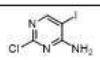
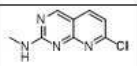
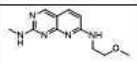
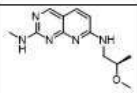
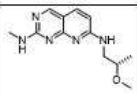
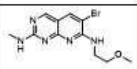
[0538]

[0539]

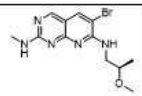
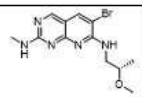
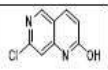
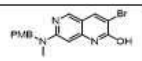
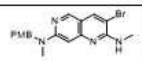
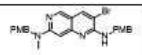
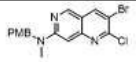
B21	B11		C	83	데이터 없음	305.0 307.0
B22			B	88	10.9 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 2.55 (s, 3H).	195.1
B23	B22		F	90	데이터 없음	327.0
B24			C	77	데이터 없음	238.0 240.0
B25			B	58	9.63 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 9.24 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.00 (dd, J = 0.9 and 2.4 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H).	242.8 245.0
B26	B25		C	61	데이터 없음	238.0 240.0
B27			H	61	9.22 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 2.82 (s, 3H).	257.0 258.8
B28	B27		C	18	데이터 없음	358.0 360.0
B29	B27		C	23	8.94 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.17 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.67 (s, 3H).	372.0 374.0
B30	B8		D	69	데이터 없음	258.0 260.0 262.0
B31	B30		C	14	데이터 없음	373.0 375.0

B32	B14		C	57	데이터 없음	269.0 271.0
B33	B25		C	50	데이터 없음	344.0 346.0
B34	B10		C	92	9.17 (s, 1H), 8.91 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.44 (s, 2H).	225.0 227.0
B35	B14		C	79	데이터 없음	312.2 314.2
B36	B5		G	77	9.20 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.0 (brs, 1H), 2.90 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.61 (s, 3H).	323.2
B37			C & D	36	데이터 없음	239.9
B38			K, C & D	53	8.62 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.2 (brs, 1H), 6.8 (brs, 2H), 2.91 (d, J = 4.8 Hz, 3H).	254.1
B39			K, C & D	52	9.09 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.7 (brs, 2H), 4.06 (s, 3H).	255.2 257.2
B40	B38		J	27	12.4 (brs, 1H), 8.6 (brs, 1H), 7.92 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.11 (s, 3H), 1.79 (s, 3H).	295.9
B41	 탄산 구아니딘		B	63	8.92 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.84 (brs, 2H), 3.94 (s, 3H).	254.2

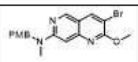
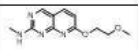
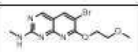
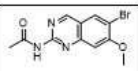
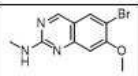
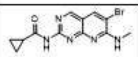
[0540]

B42	 에틸 아크릴레이트		I	54	12.7 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 7.98 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 9.2 Hz, 1H).	179.9
B43	B42		K	62	9.75 (s, 1H), 8.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.8 Hz, 1H).	200.2
B44	B43		C	67	8.53 (s, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.05 (br s, 1H), 6.45 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.56 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.84 (d, J = 4.4 Hz, 3H).	233.9
B45	B43		C	49	8.53 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.53 (brs, 1H), 7.05 (brs, 1H), 6.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.48-3.55 (m, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.84 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 1.18 (d, J = 6.0 Hz, 3H).	248.0
B46	B43		C	64	8.53 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (brs, 1H), 7.03 (brs, 1H), 6.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.48-3.57 (m, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.84 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 1.12 (d, J = 6.0 Hz, 3H).	248.1
B47	B44		D	37	데이터 없음	311.9

[0541]

B48	B45		D	60	8.61 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.35 (brs, 1H), 6.80 (brs, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.47-3.60 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 1.11 (d, J = 5.6 Hz, 3H).	326.0
B49	B46		D	62	8.61 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.36 (brs, 1H), 6.79 (brs, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.52 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 1.11 (d, J = 5.6 Hz, 3H).	325.9
B50	 PMBCl 피리디늄 삼브롬화물		C & D	76	12.17 (1H, s), 8.52 (1H, s), 8.39 (1H, s), 7.20 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.90-6.92 (2H, m), 6.40 (1H, s), 4.76 (2H, s), 3.73 (3H, s), 3.13 (3H, s).	387.2 389.2
B51	B50 BOP CH_3NH_2		F & C	76	8.52 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.01 (q, J = 4.6 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.36 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.92 (d, J = 4.6 Hz, 3H).	387.2 389.2
B52	B50 BOP $PMBNH_2$		F & C	78	데이터 없음	493.2 495.2
B53	B50		K	95	데이터 없음	392.0

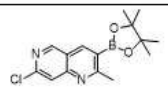
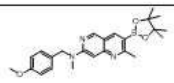
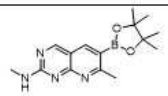
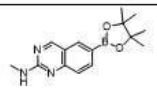
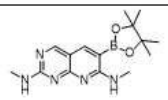
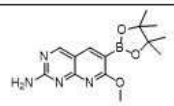
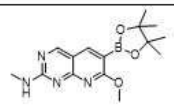
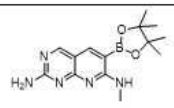
[0542]

B54	B53 $NaOCH_3$		C	67	데이터 없음	388.0 390.0
B55	B43		C	52	8.97 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.56 (brs, 1H), 6.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.50 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.70 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.87 (d, J = 4.4 Hz, 3H).	235.0
B56	B55		D	61	8.99 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.75 (brs, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.72 (br s, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.87 (br s, 3H).	312.9
B57	B41		J	88	10.6 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.27 (s, 3H).	296.1
B58	B57 MeI K_2CO_3		메틸화 & 가수분해	35	8.89 (brs, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.40 (brs, 1H), 6.98 (br s, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.86 (d, J = 4.8 Hz, 3H).	268.1
B59	B38		J	49	데이터 없음	322.0 324.0

[0543]

[0544] 상기 일반적인 방법 A를 이용하여 하기 표 C의 중간체들을 제조하였다.

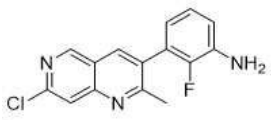
[0545] **표 C.**

Ex No	생성물	수율 (%)	^{1}H NMR (400 or 500 MHz, DMSO-d_6): δ	MS (m/z: M+H$^+$)
C1		72	데이터 없음	305.2
C2		10	데이터 없음	420.2
C3		28	데이터 없음	219.0 (boronic acid)
C4		60	데이터 없음	286.2
C5		87	8.57 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.24 (brs, 1H), 7.13 (brs, 1H), 2.95 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.84 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 1.21 (s, 12 H).	234.2
C6		미정제물	데이터 없음	303.3
C7		미정제물	데이터 없음	317.0
C8		미정제물	데이터 없음	301.9

[0546]

[0547] **일반적인 방법 L: 스즈키 반응**

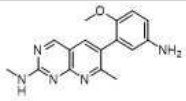
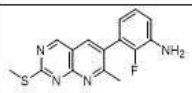
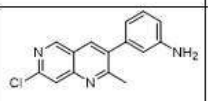
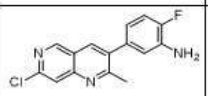
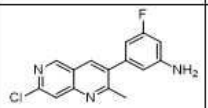
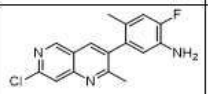
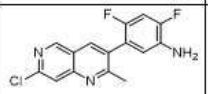
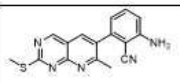
[0548] 예 **D1**: 2,4-디플루오로-5-(이소퀴놀린-7-일)아닐린

[0549] 

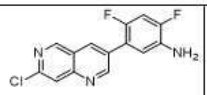
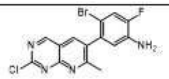
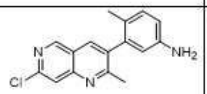
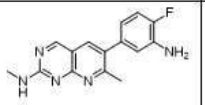
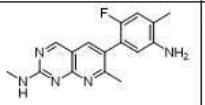
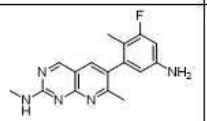
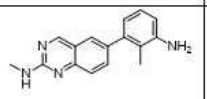
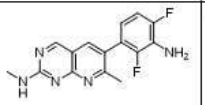
[0550] 1,4-디옥산(15mL) 중 7-클로로-2-메틸-1,6-나프티리딘-3-일 트리플루오로메탄설포네이트 (**B27**, 3.0 g, 9.2 mmol), 2-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)아닐린 (**A6**, 2.2 g, 9.2 mmol) 및 K_2CO_3 (3.81 g, 28 mmol) 및 물(2.5mL)을 Ar로 5분 동안 탈기시켰다. $PdCl_2$(dppf) (0.34 g, 0.46 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 80℃에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각한 다음 용액을 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여액을 수확 하에 감압 하에 농축하고 미정제물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (0 - 100% EtOAc/헥산)으로 정제하여 3-(7-클로로-2-메틸-1,6-나프티리딘-3-일)-2-플루오로아닐린 (2.0 g, 76% 수율)을 갈색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9.27 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.03 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 6.56 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H); MS (ESI) m/z: 288.0 (M+H$^+$).

[0551] 상기 일반적인 방법 L을 사용하여, 하기 표 D의 중간체들을 제조하였다.

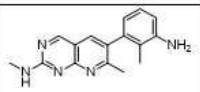
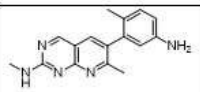
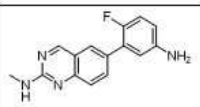
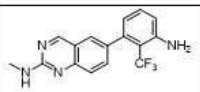
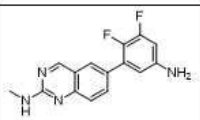
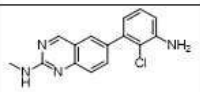
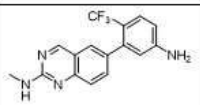
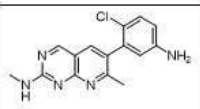
[0552] 표 D.

Ex No	SM	생성물	수율 (%)	^{1}H NMR (400 or 500 MHz, DMSO-d_6): δ	MS (m/z: M+H$^+$)
D2	A16 B3		81	데이터 없음	296.4
D3	A6 B5		81	9.43 (s, 1H, s), 8.35 (s, 1H, s), 7.02 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 6.54 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.56 (s, 3H).	301.2
D4	B23 		52	데이터 없음	270.0
D5	A4 B23		85	9.23 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.10 (dd, J = 8.2 and 11.5 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 2.3 and 8.7 Hz, 1H), 6.61 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 2.61 (s, 3H).	288.1
D6	A5 B23		43	데이터 없음	288.0
D7	A1 B23		41	데이터 없음	302.0
D8	A10 B23		85	데이터 없음	306.0
D9	A22 B5		77	9.45 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.43 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.66 (m, 1H), 6.30 (s, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.55 (s, 3H).	308.2

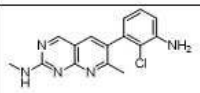
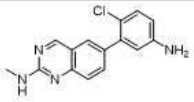
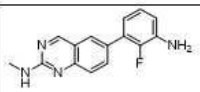
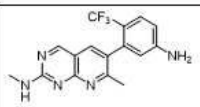
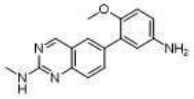
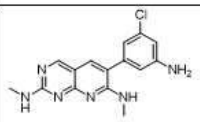
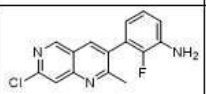
[0553]

D10	A10 B25		82	9.38 (s, 1H), 9.24 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.29 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 7.05 (m, 1H), 5.25 (s, 2H).	292.0
D11	 축합: 방법 B		미정 제물	데이터 없음	366.0 368.0
D12	A2 B23		69	데이터 없음	284.0
D13	A4 B3		57	9.09 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.6 (brs, 1H), 7.06 (m, 1H), 6.78 (dd, J = 2.0 and 8.8 Hz, 1H), 6.54 (m, 1H), 5.2 (brs, 2H), 2.90 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.49 (s, 3H).	284.1
D14	A14 B3		62	9.09 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.7 (brs, 1H), 6.91 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.8 (brs, 2H), 2.91 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).	297.9
D15	A13 B36		65	9.07 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.7 (brs, 1H), 6.38 (dd, J = 12.4 Hz & 1.6 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.3 (brs, 2H), 2.90 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.75 (s, 3H).	298.0
D16	A17 B24		미정 제물	데이터 없음	265.1
D17	A12 B36		61	9.09 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.7 (brs, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.53 (m, 1H), 5.4 (brs, 2H), 2.91 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.41 (s, 3H).	301.8

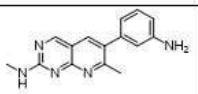
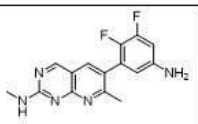
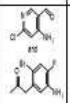
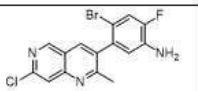
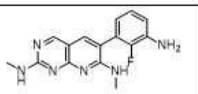
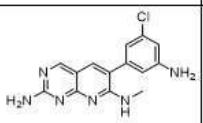
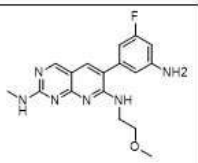
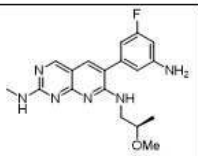
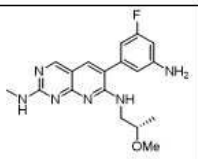
[0554]

D18	A17 B36		54	데이터 없음	280.1
D19	A2 B36		53	데이터 없음	280.1
D20	A3 B24		66	9.15 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.7 (m, 1H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.42 (brs, 1H), 6.97 (m, 1H), 6.73 (dd, J = 3.2 and 7.2 Hz, 1H), 6.56 (m, 1H), 5.0 (brs, 2H), 2.90 (d, J = 4.8 Hz, 3H).	268.8
D21	A19 B24		49	데이터 없음	319.2
D22	A8 B24		33	9.15 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.4 (brs, 1H), 6.52 (m, 2H), 5.4 (brs, 2H), 2.90 (d, J = 4.0 Hz, 3H).	286.8
D23	A21 B24		33	데이터 없음	285.1
D24	A18 B24		41	9.11 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.41 (m, 2H), 6.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.9 (brs, 2H), 2.91 (d, J = 4.4 Hz, 3H).	데이터 없음
D25	A20 B36		42	9.08 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.7 (brs, 1H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 2.8 and 8.4 Hz, 1H), 6.52 (m, 1H), 5.3 (brs, 2H), 2.91 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.36 (s, 3H).	데이터 없음

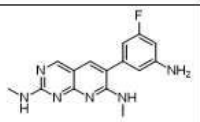
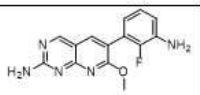
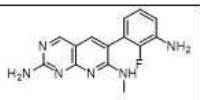
[0555]

D26	A21 B36		45	데이터 없음	300.0
D27	A20 B24		85	9.13 (s, 1H), 7.78 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 2.0 and 8.8 Hz, 1H), 7.5 (m, 1H), 7.40 (brs, 1H), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 2.4 and 8.4 Hz, 1H), 5.3 (brs, 2H), 2.90 (d, J = 4.4 Hz, 3H).	285.1
D28	A6 B24		94	9.14 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.4 (brs, 1H), 6.96 (t, J = 7.6 Hz, 1H). 6.77 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.68 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.2 (brs, 2H), 2.91 (d, J = 4.8 Hz, 3H).	268.9
D29	A18 B36		50	데이터 없음	334.4
D30	A16 B24		43	데이터 없음	281.3
D31	A23 B15		85	8.61 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.13 (brs, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.2 (brs, 1H), 6.5 (m, 2H), 5.41 (brs, 2H), 2.87 (m, 6H).	315.1
D32	A6 B23		54	9.28 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.03 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 6.56 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 2.57 (s, 3H).	288.0

[0556]

D33	 B36		59	데이터 없음	266.3
D34	A8 B36		33	데이터 없음	302.1
D35		 축합: 방법 B	미정 제물	데이터 없음	366.1 368.1
D36	A6 B15		미정 제물	데이터 없음	299.2
D37	A23 B38		미정 제물	데이터 없음	301.1
D38	A5 B47		55	데이터 없음	343.1
D39	A5 B48		80	8.64 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.17 (brs, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.37 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.18 (brs, 1H), 5.61 (brs, 2H), 3.57 (m, 2H), 3.39 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.87 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 1.09 (d, J = 5.6 Hz, 3H).	357.1
D40	A5 B49		41	8.63 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.19 (brs, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.36 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.18 (brs, 1H), 5.61 (brs, 2H), 3.58	357.0

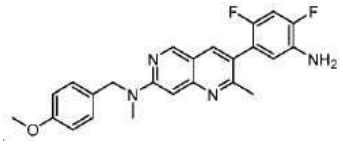
[0557]

				(m, 2H), 3.37 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 1.09 (d, J = 5.6 Hz, 3H).	
D41	A5 B15		58	8.61 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.14 (br s, 1H), 6.58 (brs, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.28-6.40 (m, 2H), 5.57 (brs, 2H), 2.89 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.87 (d, J = 4.8 Hz, 3H).	298.9
D42	A6 B39		36	8.97 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.08 (s, 2H), 6.91 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.79 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.51 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.92 (s, 3H).	285.9
D43	A6 B38		54	데이터 없음	285.1

[0558]

[0559] **일반적인 방법 M: 치환 반응**

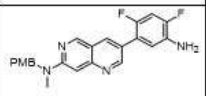
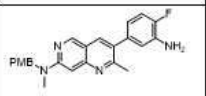
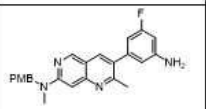
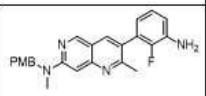
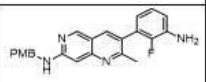
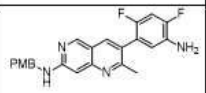
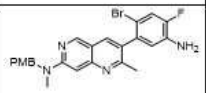
[0560] 예 **E1**: 3-(5-아미노-2,4-디플루오로페닐)-N-(4-메톡시벤질)-N,2-디메틸-1,6-나프티리딘-7-아민

[0561] 

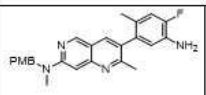
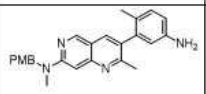
[0562] NMP(7 mL) 중 5-(7-클로로-2-메틸-1,6-나프티리딘-3-일)-2,4-디플루오로아닐린 (**D8**, 0.60 g, 2.0 mmol) 및 4-메톡시-N-메틸벤질아민 (1.2 g, 8.0 mmol)의 용액을 DIEA(1.4 mL, 8.0 mmol)로 처리했다. 압력 튜브의 뚜껑을 단단히 닫고 혼합물을 3일 동안 185℃로 가열했다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 포화 $NaHCO_3$ (aq, 20 mL)로 희석하였다. 용액을 EtOAc(4 x 20mL)로 추출하고 합한 유기물을 5% LiCl(aq)에 이어서 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 $MgSO_4$로 건조하고 감압 하에 농축하였다. 미정제물을 실리카겔 컬럼크로마토그래피(5 - 50% EtOAc/헥산)로 정제하여 3-(5-아미노-2,4-디플루오로페닐)-N-(4-메톡시벤질)-N,2-디메틸-1,6-나프티리딘-7-아민 (0.77 g, 94% 수율)을 얻었다. MS (ESI) m/z: 421.2 ($M+H^+$).

[0563] 상기 일반적인 방법 M을 사용하여, 하기 표 E의 중간체들을 제조하였다.

[0564] 표 E.

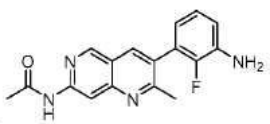
Ex No	SM	생성물	수율 (%)	^{1}H NMR (400 or 500 MHz, DMSO-d_6): δ	MS (m/z: M+H$^+$)
E2	D10		29	데이터 없음	393.2
E3	D5		68	8.95 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.85 (m, 2H), 6.78 (dd, 2.3 and 8.8 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.54 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.47 s, 3H).	403.2
E4	D6		70	데이터 없음	403.2
E5	D32		84	데이터 없음	403.2
E6	D32		94	데이터 없음	389.2
E7	D8		88	데이터 없음	393.0
E8	D35		미정제물	8.99 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.46 (d, J = 10.9 Hz , 1H), 7.20 (d, J = 8.3 Hz , 2H), 6.90 (d, J = 8.4 Hz , 2H), 6.78 (m, 2H), 5.52 (s, 2H), 4.85-4.94 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).	481.2 483.2

[0565]

E9	D7		미정제물	데이터 없음	417.2
E10	D12		51	데이터 없음	399.2

[0566]

[0567] Pd-촉매 반응에 의한 예 **E11**의 제조: N-(3-(3-아미노-2-플루오로페닐)-2-메틸-1,6-나프티리딘-7-일)아세트아미드

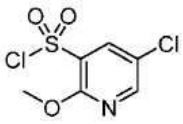
[0568] 

[0569] 1,4-디옥산(10 mL) 중 3-(7-클로로-2-메틸-1,6-나프티리딘-3-일)-2-플루오로아닐린 (**D1**, 0.29 g, 1.0 mmol), 아세트아미드 (0.48 g, 8.1 mol) 및 K_3PO_4 (0.86 g, 4.0 mmol)의 혼합물을 Ar로 5분 동안 탈기시켰다. $Pd_2(dba)_3$ (0.046 g, 0.05 mmol) 및 5-(디-삼차-부틸포스파닐)-1',3',5'-트리페닐-1'H-1,4'-비피라졸 (0.026 g, 0.05 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 추가 5분 동안 Ar로 탈기시켰다. 반응 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였

다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드로 여과하고 감압 하에 농축하였다. 미정제물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (0 - 100% EtOAc/헥산)으로 정제하여 N-(3-(3-아미노-2-플루오로페닐)-2-메틸-1,6-나프티리딘-7-일)아세트아미드 (0.15 g, 48% 수율)을 갈색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 10.8 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.53 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.18 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 311.0 ($M+H^+$).

[0570] **일반적인 방법 N: 설포닐 클로라이드의 제조**

[0571] 예 **F1**: 5-클로로-2-메톡시피리딘-3-설포닐 클로라이드

[0572] 

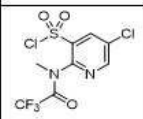
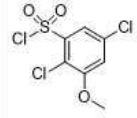
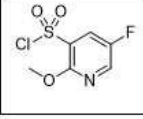
[0573] 톨루엔 (500 mL) 중 3-브로모-5-클로로-2-메톡시피리딘 (50 g, 225 mmol), 벤질티올 (29 mL, 247 mmol), DIEA (79 mL, 450 mol), 및 XantPhos (13 g, 22 mmol)의 혼합물을 Ar로 5분 동안 퍼징했다. $Pd_2(dba)_3$ (10 g, 11 mmol)을 첨가하고 반응물을 Ar 하에 밀봉하고 90℃로 3시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 EtOAc(500mL)로 처리하였다. 용액을 실리카겔 패드를 통해 여과하고 EtOAc(500mL)로 세척하였다. 여액을 하에 감압 하에 농축하여 3-(벤질티오)-5-클로로-2-메톡시피리딘 (60 g, 100% 수율)을 주황색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 7.94 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.65 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.32 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.89 (s, 3H).

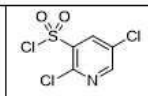
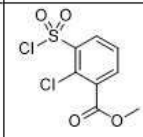
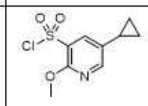
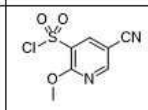
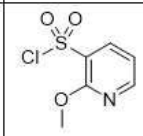
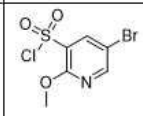
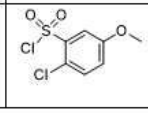
[0574] 아세토니트릴(200 mL) 중 3-(벤질티오)-5-클로로-2-메톡시피리딘 (19.3 g, 73 mol)의 용액을 0℃로 냉각시켰다. 아세트산(42mL, 725mmol)과 증류수(10mL)를 첨가한 후 1,3-디클로로-5,5-디메틸이미다졸리딘-2,4-디온 (가용 염소 68%) (41 g, 141 mol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(200mL)로 희석한 다음 용액을 물(2 x 100mL)로 세척했다. 유기 추출물을 무수 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 미정제물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (5% EtOAc/헥산)으로 정제하여 5-클로로-2-메톡시피리딘-3-설포닐 클로라이드 (10 g, 57% 수율)를 백색 결정성 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.18 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H).

[0575] 상기 일반적인 방법 N을 사용하여, 하기 표 F의 중간체들을 제조하였다.

[0576] **표 F.**

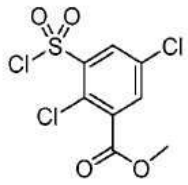
[0577]

Ex No	생성물	수율 (%)	^{1}H NMR (400 or 500 MHz, DMSO-d_6): δ	MS (m/z: $M+H^+$)
F2		19	8.55 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H).	데이터 없음
F3		69	7.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H).	데이터 없음
F4		60	8.16 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H).	데이터 없음

F5		50	8.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H).	데이터 없음
F6		50	8.03 (dd, J = 1.8 and 7.8 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 1.8 and 7.6 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H).	데이터 없음
F7		35	7.91 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.89 (m, 1H), 0.91 (m, 2H), 0.58 (m, 2H).	247.7
F8		56	8.79 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 3.95 (s, 3H).	데이터 없음
F9		50	8.09 (dd, J = 2.0 and 5.2 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 1.6 and 7.2 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 2.4 and 7.2 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H).	데이터 없음
F10		65	8.24 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H).	데이터 없음
F11		67	7.42 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 8.8, 3.2 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H).	데이터 없음

[0578]

[0579] 예 **F12**의 제조: 메틸 2,5-디클로로-3-(클로로설포닐)벤조에이트



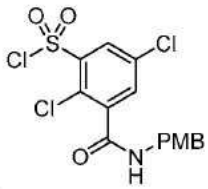
[0580]

[0581] MeOH(45mL) 중 티오닐 클로라이드(12mL, 164mmol) 용액을 0℃에서 15분 동안 교반하였다. 3-아미노-2,5-디클로로벤조산 (7.5 g, 36 mmol)을 동일한 조건에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 데우고 1시간 동안 교반한 다음 가열하여 5시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고 잔류물을 EtOAC에 용해시켰다. 용액을 1 N Na_2CO_3용액(aq, 200 mL)으로 세척하고 유기층을 염수(50 mL)로 세척하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조하고, 여과한 후 감압 하에 농축하여 미정제물 미정제물 메틸 3-아미노-2,5-디클로로벤조에이트 (7.0 g, 87% 수율)를 얻었고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계로 진행하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 6.98 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 3.83 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 220.0 ($M+H^+$).

[0582] 용액 A (prep: 물(5.4mL) 중 아질산나트륨(0.68g, 9.8mmol) 용액을 -15 ℃에서 HCl (18 mL) 중 메틸 3-아미노-2,5-디클로로벤조에이트 (2.0 g, 9.1 mmol)의 용액으로 처리했다. 용액을 같은 조건에서 30분 동안 교반하였다)를 용액 B (prep: 티오닐 클로라이드 (2.8 mL, 39 mmol)를 아세톤 하에서 물(17 mL) 및 빙욕에 적가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 염화 구리(I)(10mg, 1mmol)를 실온에서 첨가한 다음 혼합물을 -15℃로 냉각하고 30분 동안 교반했다.)에 -15 ℃에서 적가하고 반응 혼합물을 동일한 조건에서 2시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되면 혼합물을 DCM(100mL)으로 희석하였다. 수성 상을 DCM(3 x 50mL)으로 추출했다. 합쳐진 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 미정제물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (0 to 50% EtOAc/헥산)으로 정제하여 메틸 2,5-디클로로-3-(클로로설포닐)벤조에이트 (**F12**, 2.1 g, 76% 수율)

을 황색 점성 액체로 얻었다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8.00 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H).

[0583] 예 **F13**의 제조: 2,5-디클로로-3-((4-메톡시벤질)카바모일)벤젠설포닐 클로라이드



[0584]

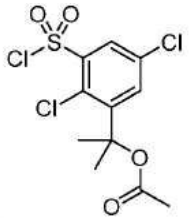
[0585] DMF(10 mL) 중 3-아미노-2,5-디클로로벤조산 (3.00 g, 15 mmol)의 용액에 4-메톡시벤질아민 (2.09 mL, 16 mmol)을 첨가하였다. DIEA(5.34mL, 31mmol) 및 HATU(5.81g, 15mmol)를 첨가한 다음 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고 EtOAc(3x)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 수성 $NaHCO_3$ (2x), 염수로 세척하고 무수 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 헥산으로 헹구어 3-아미노-2,5-디클로로-N-(4-메톡시벤질)벤즈아미드 (2.40 g, 51% 수율)을 베이지색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8.86 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.91(d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.83 (s, 2H), 4.34 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H).

[0586] **팟 A:** 물(13.7mL, 760mmol)을 -15℃로 냉각했다. 이어서 $SOCl_2$ (2.32 mL, 32 mmol)를 적가하고 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 염화 구리(I) (0.008 g, 0.08 mmol)를 실온에서 첨가하고 혼합물을 -15℃로 냉각하고 30분 동안 교반하였다.

[0587] **팟 B:** H_2O (4.4 mL, 244 mmol) 및 1,4-디옥산(4 mL) 중 아질산나트륨(0.55 g, 7.9 mmol)을 -15 ℃에서 HCl (14.8 mL, 487 mmol) 중 3-아미노-2,5-디클로로-N-(4-메톡시벤질)벤즈아미드 (2.40 g, 7.4 mmol)의 용액에 적가하고 온도를 유지하면서 30분 동안 교반했다.

[0588] 그런 다음 **팟 B**를 -15℃에서 **팟 A**에 적가하고, 천천히 실온으로 데우고 1.5시간 동안 빠르게 교반했다. (**팟 B**를 추가 4mL의 H_2O로 헹구고 **팟 A**에 추가했다). 고체를 여과하고 미정제물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (5-100% EtOAc/헥산 + 0.5% 아세트산 개질제)로 정제하여 2,5-디클로로-3-((4-메톡시벤질)카바모일)벤젠설포닐 클로라이드 (**F13**, 1.5 g, 50% 수율)를 옅은 오렌지색 고체로 얻었다.

[0589] 예 **F14**의 제조: 2-(2,5-디클로로-3-(클로로설포닐)페닐)프로판-2-일 아세테이트



[0590]

[0591] EtOH(120 mL) 중 3-아미노-2,5-디클로로벤조산 (14.0 g, 68.0 mmol)의 용액을 0 ℃로 냉각하고 티오닐 클로라이드(20.0 mL, 169 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 85℃에서 16시간 동안 더 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 감압 하에 농축하였다. 미정제물을 *n*-펜탄으로 분쇄하여 에틸 3-아미노-2,5-디클로로벤조에이트 (14.0 g, 83% 수율)를 갈색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 6.96 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.96 (brs, 2H), 4.29 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.29 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

[0592] CH3CN(250 mL) 중 에틸 3-아미노-2,5-디클로로벤조에이트 (12.0 g, 51.0 mmol)의 용액을 아질산 아밀(9.64 mL, 81.0 mmol)로 처리하였다. 디벤질 디설파이드(12.6g, 51.0mmol)를 실온에서 첨가하고 반응 혼합물을 70℃에서 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 얼음물(100mL)로 급냉시키고 EtOAc(3x)로 추출하였다. 합쳐진 유기물을 무수 Na2SO4로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 미정제물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (10 - 20% EtOAc/헥산)으로 정제하여 에틸 3-(벤질티오)-2,5-디클로로벤조에이트 (10.0 g, 58% 수율)를 황백색 고체로

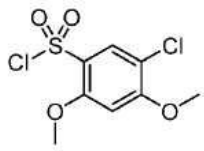
수득하였다. 1H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 7.63 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.35 (t, J = 7.6 Hz, 2H) 7.28 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.33 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.29 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

[0593] 디에틸 에테르 (20 mL) 중 에틸 3-(벤질티오)-2,5-디클로로벤조에이트 (10.0 g, 29.32 mmol)의 용액을 Ar 하에서 0 ℃에서 교반하였다. 동일한 조건에서 브롬화마그네슘(9.0g, 76.24mmol)을 첨가한 후 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음물(50mL)로 급냉시키고 EtOAc(3x)로 추출하였다. 합쳐진 유기물을 무수 Na2SO4로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다 하에. 미정제물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (5 - 10% EtOAc/헥산)으로 정제하여 2-(3-(벤질티오)-2,5-디클로로페닐)프로판-2-올 (6.0 g, 62% 수율)을 황백색 고체로 수득하였다. 1H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 7.59 (s, 1H), 7.43 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.35 (m, 3H), 7.28 (m, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.33 (s, 2H), 1.58 (s, 6H).

[0594] THF(60 mL) 중 2-(3-(벤질티오)-2,5-디클로로페닐)프로판-2-올 (3.0 g, 9.2 mmol), 아세트산 무수물 (2.81 g , 27.6 mmol, 3.0 당량), 트리에틸 아민 (4.0 ml, 27.6 mmol, 3.0 eq) and 디메틸 아미노 피리딘 (2.24 g, 18.4 mmol, 2.0 당량)의 용액을 80 ℃에서 24시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 물(100mL)로 급냉시켰다. 혼합물을 EtOAc(3x)로 추출하고 합한 유기물을 무수 Na2SO4로 건조하고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 미정제물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (1 - 2% MeOH/DCM)으로 정제하여 2-(3-(벤질티오)-2,5-디클로로페닐)프로판-2-일 아세테이트 (2.20 g, 65% 수율)을 갈색 고체로 수득하였다. 1H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 7.42 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.35 (m, 3H), 7.28 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.33 (s, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.72 (s, 6H).

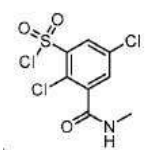
[0595] CH3CN(60mL) 중 2-(3-(벤질티오)-2,5-디클로로페닐)프로판-2-일 아세테이트 (3.0 g, 9.2 mmol) 및 1,3-디클로로-5,5-디메틸이미다졸리딘-2,4-디온 (2.35 g, 11.9 mmol)의 용액을 아세트산(3.6g, 59.7mmol) 및 물(2.0mL)로 처리했다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고 포화된 NaHCO3 용액(100 mL)으로 급냉시켰다. 혼합물을 EtOAc(3x)로 추출하고 합한 유기물을 무수 Na2SO4로 건조하고, 여과하고 감압 하에 농축하여 2-(2,5-디클로로-3-(클로로설포닐)페닐)프로판-2-일 아세테이트 (F14, 1.5 g, 미정제물)를 백색 캘 고체로 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 다음 반응에 사용하였다.

[0596] 예 **F15**의 제조: 5-클로로-2,4-디메톡시벤젠설포닐 클로라이드

[0597] 

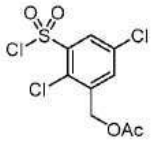
[0598] Ar 하에서 $CHCl_3$ (15 mL) 중 1-클로로-2,4-디메톡시벤젠 (1.0 g, 5.8 mmol)의 용액을 0 ℃로 냉각시켰다. 0℃에서 클로로설폰산(1.5 mL, 12.9 mmol)을 적가하고 혼합물을 실온에서 3시간 동안 추가로 교반했다. 혼합물을 얼음물(50mL)로 급냉시키고 EtOAc(2x)로 추출했다. 합쳐진 유기물을 무수 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 미정제물을 *n*-펜탄으로 추가로 분쇄하여 원하는 5-클로로-2,4-디메톡시벤젠설포닐 클로라이드 (**F15**, 0.9 g, 51% 수율)를 황백색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 7.60 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.80 (s, 3H).

[0599] 예 **F16**의 제조: 2,5-디클로로-3-(메틸카바모일)벤젠설포닐 클로라이드

[0600] 

[0601] 일반적인 방법 J와 N을 사용하여, 2,5-디클로로-3-(메틸카바모일)벤젠설포닐 클로라이드를 메틸 3-브로모-2,5-디클로로벤조에이트로부터 제조하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8.46 (brm, 1H), 7.86 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 2.73 (d, J = 4.4 Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 302.1 ($M+H^+$).

[0602] 예 F17의 제조: 2,5-디클로로-3-(클로로설포닐)벤질 아세테이트

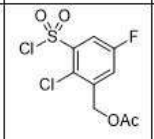
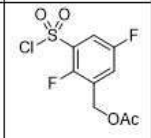
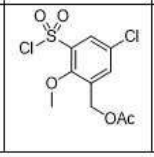
[0603] 

[0604] 아세토니트릴(250 mL) 중 에틸 3-아미노-2,5-디클로로벤조에이트 (14.0 g, 51.0 mmol)의 용액을 아질산 아밀 (9.64 mL, 81.0 mmol) 및 디벤질 디설파이드(12.6 g, 51.0mmol,)로 처리하였다. 반응물을 70℃에서 3시간 동안 가열한 다음 얼음처럼 차가운 물(100mL)로 급냉시켰다. 수성 층을 EtOAc(3x)로 추출하였다. 합쳐진 유기물을 무수 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 미정제물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (1 - 10% EtOAc/헥산)로 정제하여 에틸 3-(벤질티오)-2,5-디클로로벤조에이트 (14.0 g, 58% 수율)를 황백색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.65 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.43-7.45 (m, 2H), 7.33-7.37 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.33 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.31 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

[0605] THF/EtOH(1:1, 400 mL) 중 에틸 3-(벤질티오)-2,5-디클로로벤조에이트 (14.0 g, 9.2 mmol)의 용액을 CaCl2(0.45 g, 0.92 mmol)로 처리하였다. NaBH4(6.20 g, 36.8 mmol, 4.0 당량)를 0 ℃에서 첨가하고 반응 혼합물을 60 ℃에서 5시간 동안 더 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고 NH4Cl 용액(50 mL)으로 급냉시켰다. 용액을 EtOAc(3x)로 추출하고 합한 유기물을 무수 Na2SO4로 건조하고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 미정제물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (1 - 10% EtOAc/헥산)으로 정제하여 (3-(벤질티오)-2,5-디클로로페닐)메탄올 (8.0 g, 66% 수율)을 갈색 고체로 수득하였다. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.42-7.45 (m, 2H), 7.33-7.36 (m, 3H), 7.25-7.32 (m, 2H), 5.57 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H).

[0606] THF(60 mL) 중 (3-(벤질티오)-2,5-디클로로페닐)메탄올 (8.0 g, 2.60 mmol)의 용액을 아세트산 무수물(8.32 g, 8.08 mmol), 트리에틸 아민 (13.6g, 67.1mmol) 및 디메틸 아미노 피리딘 (0.90g, 0.26mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 가열한 다음 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 물(300mL)로 급냉시키고 EtOAc(3x)로 추출했다. 합쳐진 유기물을 무수 Na2SO4로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 미정제물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (10 - 20% EtOAc/헥산)으로 정제하여 3-(벤질티오)-2,5-디클로로벤질 아세테이트 (8.0 g, 88% 수율)을 황백색 고체로 수득하였다. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.44-7.46 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.33-7.35 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 2.09 (s, 3H).

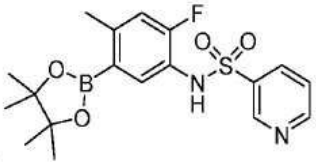
[0607] AcOH/THF/water (8:1:1, 400.0 mL) 중 3-(벤질티오)-2,5-디클로로벤질 아세테이트 (8.0 g, 2.3 mmol)의 용액을 N-클로로석신이미드 (12.0 g, 4.8 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음 물(100mL)로 급냉시켰다. 혼합물을 EtOAc(3x)로 추출하고 합한 유기물을 무수 Na2SO4로 건조하고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 미정제물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (10 - 20% EtOAc/헥산)으로 정제하여 2,5-디클로로-3-(클로로설포닐)벤질 아세테이트 (F17, 4.2 g, 88% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.84 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 2.11 (s, 3H).

F18		74	7.60 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 2.07 (s, 3H).	데이터 없음
F19		63	7.58-7.64 (m, 1H), 7.29-7.35 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 2.11 (s, 3H).	데이터 없음
F20		75	7.33 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 2.07 (s, 3H).	데이터 없음
F21		47	데이터 없음	312.0

[0608]

[0609] **일반적인 방법 O: 설폰아미드 커플링**

[0610] 예 **G1**: N-(6-브로모퀴나졸린-2-일)아세트아미드

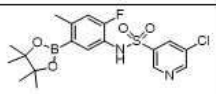
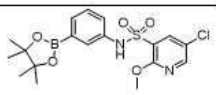
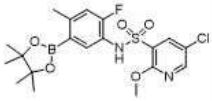
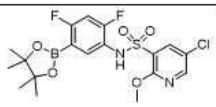
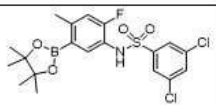
[0611] 

[0612] DCM(3mL) 중 2-플루오로-4-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)아닐린 (**A1**, 0.2 g, 0.80 mmol)의 용액을 0℃로 냉각했다. 피리딘-3-설포닐 클로라이드 (0.14 g, 0.80 mmol)를 조금씩 첨가하고 반응 혼합물을 실온으로 밤새 천천히 데웠다.

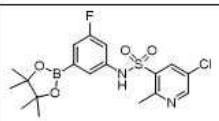
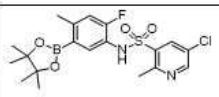
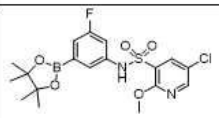
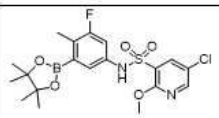
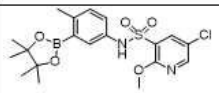
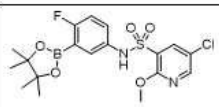
[0613] 용매를 감압 하에 제거한 후 미정제물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(0 - 10% DCM/MeOH)로 정제하여 N-(2-플루오로-4-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐)피리딘-3-설폰아미드 (0.30 g, 98% 수율)를 백색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 10.2 (s, 1H), 8.80 (m, 2H), 8.03 (d, J = 8.2 Hz,1H), 7.62 (m, 1H), 7.39 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.29 (s, 12H); MS (ESI) m/z: 393.2 ($M+H^+$).

[0614] 상기 일반적인 방법 O를 사용하여, 하기 표 G의 중간체들을 제조하였다.

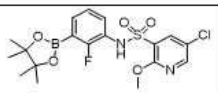
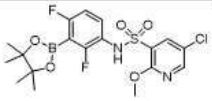
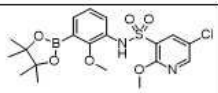
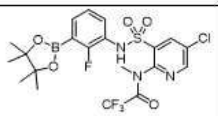
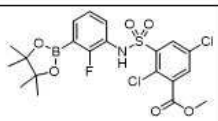
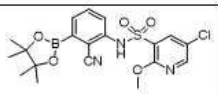
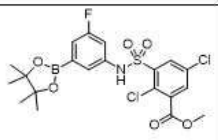
[0615] 표 G.

Ex No	SM	생성물	수율 (%)	^{1}H NMR (400 or 500 MHz, DMSO-d_6): δ	MS (m/z: M+H$^+$)
G2	A1 		91	10.3 (s, 1H), 8.95 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.14 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.28 (s, 12H).	427.0
G3	 F1		98	10.5 (s, 1H), 8.46 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 1.27 (s, 12H).	425.0
G4	A1 F1		93	10.1 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.28 (s, 12H).	457.2
G5	A10 F1		44	10.3 (s, 1H), 8.53 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 1.30 (s, 12H).	461.0
G6	A1 		20	10.2 (s, 1H), 8.01 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 1.9 Hz, 2H),7.29 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.28 (s, 12H).	482.2 (M+23)

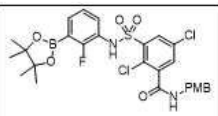
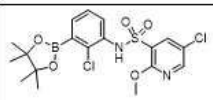
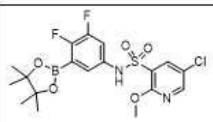
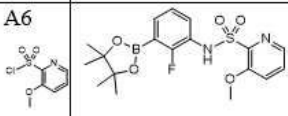
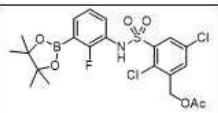
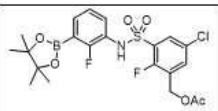
[0616]

G7	A5		78	10.9 (s, 1H), 7.87 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 2.3 and 8.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.99 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.28 (s, 12H).	448.0 (M+23)
G8	A1		53	10.2 (s, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.26 (s, 12H).	462.2 (M+23)
G9	A5 F1		27	10.8 (s, 1H), 8.48 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.02 (m, 2 H), 3.93 (s, 3H), 1.28 (s, 12H).	443.0
G10	A13 F1		38	데이터 없음	457.0
G11	A2 F1		62	10.2 (s, 1H), 8.45 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.06 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.27 (s, 12H).	439.0
G12	A3 F1		56	10.4 (s, 1H, s), 8.47 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.07 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 1.27 (s, 12H)	465.0 (M+23)

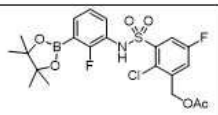
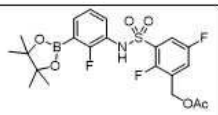
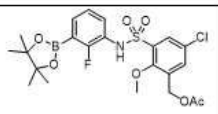
[0617]

G13	A6 F1		94	10.3 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.39 (dd, J = 1.7 and 7.7 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.27 (s, 12H).	443.2
G14	A9 F1		21	10.2 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.1Hz, 1H), 7.02 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.28 (s, 12H).	441.2
G15	A15 F1		82	데이터 없음	455.0
G16	A6 F2		63	11.0 (s, 1H), 8.97 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.19 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 3.18 (s, 3H), 1.28 (s, 12H).	560 (M+23)
G17	A6 F12		56	데이터 없음	526.0
G18	A22 F1		미정 제물	데이터 없음	450.0
G19	A5 F12		70	데이터 없음	504.0

[0618]

G20	A6 F13		32	데이터 없음	609.2
G21	A21 F1		64	10.2 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 1.7 and 7.3 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 1.7 and 7.9 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.28 (s, 12H).	459.2
G22	A8 F1		94	10.7 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.19 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.25 (ddd, J = 11.8, 6.9, 2.7 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 3.0 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 1.28 (s, 12H).	461.2
G23	A6		49	10.1 (s, 1H), 8.15 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 1.1 and 8.5 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 4.5 and 8.5 Hz, 1H), 7.30-7.42 (m, 2H), 7.06 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.28 (s, 12H).	409.2
G24	A6 F17		68	10.6 (s, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.12 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.26 (s, 12H).	434.0 (boronic acid)
G25	A6 F18		60	7.88 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.45-7.51 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.26 (s, 12H). NH is missing	데이터 없음

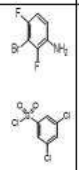
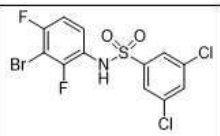
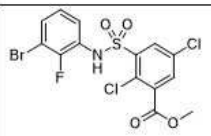
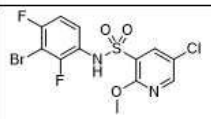
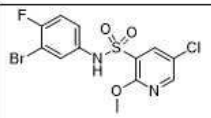
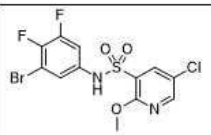
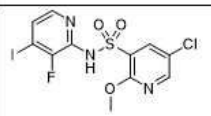
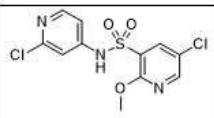
[0619]

G26	A6 F19		86	10.61 (br s, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.55 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.22 (s, 12H).	데이터 없음
G27	A6 F20		86	10.58 (br m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.13 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.23 (s, 12H).	데이터 없음
G28	A6 F21		98	10.15 (br s, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.64 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.27 (s, 12H).	512.2

[0620]

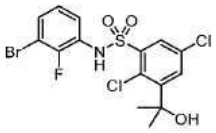
[0621] 상기 일반적인 방법 0를 사용하여 하기 표 H의 중간체들을 제조하였다.

[0622] **표 H.**

Ex No	SM	생성물	수율 (%)	^{1}H NMR (400 or 500 MHz, DMSO-d_6): δ	MS (m/z: M+H$^+$)
H1			100	10.6 (s, 1H), 8.01 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 7.26 (m, 2H);	322.2
H2	 F12		59	데이터 없음	데이터 없음
H3	 F1		57	10.5 (s, 1H), 8.53 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 2.6 Hz, 1H, 7.23-7.37 (m, 2H), 3.92 (s, 3H).	413.0 415.0
H4	 F1		81	데이터 없음	395.0 397.0
H5	 F1		93	10.9 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.18 (m, 2H), 3.95 (s, 3H).	412.9 414.9
H6	 F1		54	11.6 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.60 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.49 (brs, 1H), 3.87 (s, 3H).	443.7
H7	 F1		미정제물	데이터 없음	334.0

[0623]

[0624] 예 H8의 제조: N-(3-브로모-2-플루오로페닐)-2,5-디클로로-3-(2-하이드록시프로판-2-일)벤젠설폰아미드

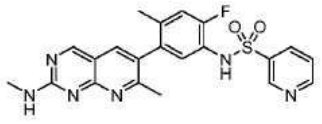


[0625]

[0626] THF (10 mL) 중 메틸 3-(N-(3-브로모-2-플루오로페닐)설파모일)-2,5-디클로로벤조에이트 (H2, 0.85 g, 1.9 mmol)의 용액을 -78℃에서 교반했다. 메틸마그네슘 브로마이드(THF 중 3.2 M, 3.8 mL, 12 mmol)를 -78 ℃에서 적가했다. 반응 혼합물을 천천히 실온으로 밤새 가온하였다. 반응물을 포화 NH4Cl(aq, 20 mL)로 급냉시키고, 용액을 EtOAc(3 x 30 mL)로 추출했다. 합쳐진 유기물을 무수 Na2SO4로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 미정제물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (1% EtOAc/DCM)으로 정제하여 N-(3-브로모-2-플루오로페닐)-2,5-디클로로-3-(2-하이드록시프로판-2-일)벤젠설폰아미드 (0.4 g, 47% 수율)을 수득하였다.

[0627] **일반적인 방법 P: 스즈키 반응**

[0628] 예 1: N-(2-플루오로-4-메틸-5-(7-메틸-2-(메틸아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-6-일)페닐)피리딘-3-설폰아미드

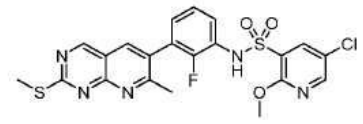


[0629]

[0630] 1,4-디옥산 (2 mL) 및 물(0.5mL) 중 N-(2-플루오로-4-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐)피리딘-3-설폰아미드 (**G1**, 0.20 g, 0.51 mmol), 6-브로모-N,7-디메틸피리도[2,3-d]피리미딘-2-아민 (**B3**, 0.13 g, 0.51 mmol), 및 K_2CO_3 (0.21 g, 1.5 mmol)의 혼합물을 Ar로 10분 동안 퍼징하였다. $Pd(PPh_3)_4$ (0.059 g, 0.05 mmol)를 첨가하고 반응물을 마이크로파 하에 80℃에서 3시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축한 다음, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (0 -10% MeOH/DCM)로 정제하여 N-(2-플루오로-4-메틸-5-(7-메틸-2-(메틸아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-6-일)페닐)피리딘-3-설폰아미드 (0.11 g, 48% 수율)을 오렌지색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 10.4 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.82 (m, 2H), 8.10 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.65 (dd, J = 4.9 and 8.1 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.93 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.99 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 439.2 ($M+H^+$).

[0631] **일반적인 방법 Q: 설폰아미드 커플링**

[0632] 예 2: 5-클로로-N-(2-플루오로-3-(7-메틸-2-(메틸티오)피리도[2,3-d]피리미딘-6-일)페닐)-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드



[0633]

[0634] 피리딘 (2 mL) 중 2-플루오로-3-(7-메틸-2-(메틸티오)피리도[2,3-d]피리미딘-6-일)아닐린 (**D3**, 0.50 g, 1.7 mmol)의 용액에 0 ℃에서 피리딘 (2 mL) 중 5-클로로-2-메톡시피리딘-3-설포닐 클로라이드 (**F1**, 0.44 g, 1.8 mmol)의 용액을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온으로 데우고 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 미정제물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (0 - 100% EtOAc/헥산)으로 정제하여 5-클로로-N-(2-플루오로-3-(7-메틸-2-(메틸티오)피리도[2,3-d]피리미딘-6-일)페닐)-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드 (0.60 g, 71% 수율)를 황색 고체로 수득하였다. MS (ESI) m/z: 506.0 ($M+H^+$).

[0635] **일반적인 방법 R: 산화 및 치환**

[0636] 예 3: 5-클로로-N-(2-플루오로-3-(7-메틸-2-(메틸아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-6-일)페닐)-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드



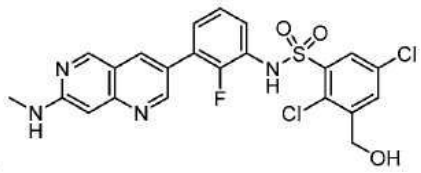
[0637]

[0638] DCM (2 mL) 중 5-클로로-N-(2-플루오로-3-(7-메틸-2-(메틸티오)피리도[2,3-d]피리미딘-6-일)페닐)-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드 (**2**, 0.26 g, 0.52 mmol)의 용액을 0℃에서 mCPBA(0.12g, 0.54mmol)로 처리했다. 반응물을 60분 동안 교반하였다. 고체를 걸러내고 차가운 DCM(25mL)으로 헹구었다. 여액을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 THF(2mL)에 용해시킨 다음 DIEA(0.17mL, 0.97mmol)를 첨가하였다. 메틸 아민 (33% in EtOH, 0.65 mL, 5.2 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 1시간에 걸쳐 천천히 실온으로 데웠다. 반응 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ (aq, 30 mL)로 급냉시킨 다음, 용액을 DCM(2 x 25 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기물을 무수 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축했다. 미정제물을 역상 컬럼크로마토그래피(0 - 100% (0.4% FA)물/CH_3CN)로 정제하여 5-클로로-N-(2-플루오로-3-(7-메틸-2-(메틸아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-6-일)페닐)-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드

(0.13 g, 53% 수율)을 황색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 10.4 (brs, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.00 (m, 3H), 7.72 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.06 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.92 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.27 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 489.0 ($M+H^+$).

[0639] **일반적인 방법 S: $LiAlH_4$에 의한 환원**

[0640] 예 **4**: 2,5-디클로로-N-(2-플루오로-3-(7-(메틸아미노)-1,6-나프티리딘-3-일)페닐)-3-(하이드록시메틸)벤젠설폰아미드

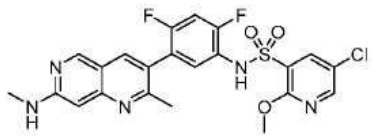
[0641] 

[0642] 메틸 2,5-디클로로-3-(N-(2-플루오로-3-(7-(메틸아미노)-1,6-나프티리딘-3-일)페닐)설파모일)벤조에이트 (0.21 g, 47% 수율)은 3-브로모-N-메틸-1,6-나프티리딘-7-아민 (**B26**, 0.20 g, 0.84 mmol), 및 메틸 2,5-디클로로-3-(N-(2-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐)설파모일)벤조에이트 (**G17**, 0.42 g, 0.84 mmol)로부터 일반적인 방법 Q에 의해 제조되었다. MS (ESI) m/z: 535.0 ($M+H^+$).

[0643] THF (2 mL) 중 메틸 2,5-디클로로-3-(N-(2-플루오로-3-(7-(메틸아미노)-1,6-나프티리딘-3-일)페닐)설파모일)벤조에이트 (0.10 g, 0.19 mmol)의 용액을 Ar 하에서 $LiAlH_4$ (0.021 g, 0.56 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(1mL) 및 MeOH(1mL)로 0℃에서 급냉시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 데우고 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 여액을 감압 하에 농축하였다. 미정제물을 역상 칼럼 크로마토그래피(0 - 100%(0.4% FA)물/CH_3CN)로 정제하여 2,5-디클로로-N-(2-플루오로-3-(7-(메틸아미노)-1,6-나프티리딘-3-일)페닐)-3-(하이드록시메틸)벤젠설폰아미드 (0.02 g, 21% 수율)를 황색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 10.8 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.51 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.28 (m, 2H), 6.99 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.75 (m, 1H), 4.63 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 2.87 (d, J = 4.9 Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 507.0 ($M+H^+$).

[0644] **일반적인 방법 T: TFA에 의한 탈보호**

[0645] 예 **5**: 5-클로로-N-(2,4-디플루오로-5-(2-메틸-7-(메틸아미노)-1,6-나프티리딘-3-일)페닐)-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드

[0646] 

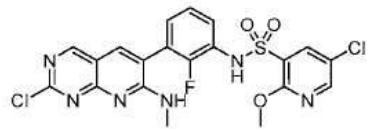
[0647] 5-클로로-N-(2,4-디플루오로-5-(7-((4-메톡시벤질)(메틸)아미노)-2-메틸-1,6-나프티리딘-3-일)페닐)-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드 (0.14 g, 93% 수율)은 3-(5-아미노-2,4-디플루오로페닐)-N-(4-메톡시벤질)-N,2-디메틸-1,6-나프티리딘-7-아민 (**E7**, 0.10 g, 0.24 mmol) 및 5-클로로-2-메톡시피리딘-3-설포닐 클로라이드 (**F1**, 0.07 g, 0.29 mmol)을 방법 Q에 의해 반응시켜서 제조되었다. MS (ESI) m/z: 626.2 ($M+H^+$).

[0648] TFA (1.0 mL) 중 5-클로로-N-(2,4-디플루오로-5-(7-((4-메톡시벤질)(메틸)아미노)-2-메틸-1,6-나프티리딘-3-일)페닐)-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드 (0.10 g, 0.16 mmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고 미정제물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(0 - 100% EtOAc/헥산)로 정제하여 5-클로로-N-(2,4-디플루오로-5-(2-메틸-7-(메틸아미노)-1,6-나프티리딘-3-일)페닐)-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드 (0.070g, 84% 수율)를 황색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 10.5 (s, 1H,), 8.88 (s, 1H), 8.53 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.47 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 6.89

(d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.86 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.32 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 506.0 ($M+H^+$).

[0649] **일반적인 방법 U: SMe에서 Cl로의 변환**

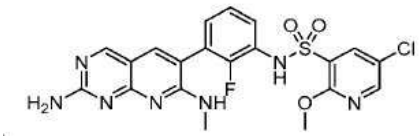
[0650] 예 **109A**: 5-클로로-N-(3-(2-클로로-7-(메틸아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-6-일)-2-플루오로페닐)-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드

[0651] 

[0652] CH_3CN (8.5 mL) 중 5-클로로-N-(2-플루오로-3-(7-(메틸아미노)-2-(메틸티오)피리도[2,3-d]피리미딘-6-일)페닐)-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드 (0.88 g, 1.7 mmol)의 용액을 10분 동안 0℃로 냉각했다. 이어서 DCM(8.5 mL) 중 설퍼릴 클로라이드(1.37 mL, 17 mmol)의 용액을 적가하고 반응물을 1H에 걸쳐 실온으로 데웠다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO3(aq)로 급냉시킨 다음 10% AcOH(aq)(25mL)에 부었다. 용액을 DCM(3x)으로 추출했다. 합한 유기물을 무수 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고 감압 하에 농축하여 5-클로로-N-(3-(2-클로로-7-(메틸아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-6-일)-2-플루오로페닐)-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드 (0.36 g, 41% 수율)를 오렌지색 고체로 수득하였다. MS (ESI) m/z: 509.0 ($M+H^+$).

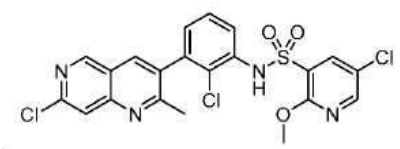
[0653] **일반적인 방법 V: 치환**

[0654] 예 **109**: N-(3-(2-아미노-7-(메틸아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-6-일)-2-플루오로페닐)-5-클로로-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드

[0655] 

[0656] NH_4OH (30%, 1.27 mL, 9.8 mmol) 중 5-클로로-N-(3-(2-클로로-7-(메틸아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-6-일)-2-플루오로페닐)-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드 (**109A**, 0.25 g, 0.49 mmol)의 혼합물을 밀봉하고 밤새 100℃로 가열했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 소량의 DMSO에 용해시키고 역상 컬럼 크로마토그래피(10 - 100%(0.4% FA)물/CH_3CN)로 정제하였다. 잔류물을 포화 $NaHCO_3$ (aq)로 중화하고, 용액을 DCM(3x)으로 추출했다. 합한 유기물을 무수 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고 농축하여 N-(3-(2-아미노-7-(메틸아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-6-일)-2-플루오로페닐)-5-클로로-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드 (0.14 g, 60% 수율)을 담황색 고체로 수득하였다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d^6): d 10.3 (brs, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.42 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.31 (td, J = 1.8 and 7.7 Hz, 1H), 7.16 (t, J =7.7 Hz, 1H), 7.11 (m, 1H), 6.62 (s, 2H), 6.39 (q, J = 4.5 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.71 (d J = 4.5 Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 490.0 ($M+H^+$).

[0657] 예 **121A**의 제조: 5-클로로-N-(2-클로로-3-(7-클로로-2-메틸-1,6-나프티리딘-3-일)페닐)-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드

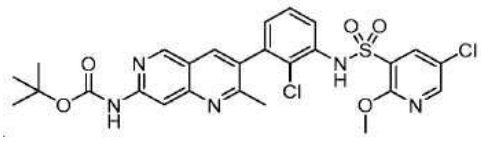
[0658] 

[0659] 일반적인 방법 P를 사용하여, 5-클로로-N-(2-클로로-3-(7-클로로-2-메틸-1,6-나프티리딘-3-일)페닐)-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드 (1.5 g, 96% 수율)은 7-클로로-2-메틸-1,6-나프티리딘-3-일 트리플루오로메탄설포네이트 (**B23**) 및 5-클로로-N-(2-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐)-2-메톡시피리딘-3-설폰

아미드 (**G21**)으로부터 제조되었다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d^6): d 9.24 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.01 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.46 (s, 3H).

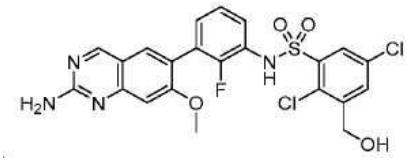
[0660] **일반적인 방법 W: Buchwald 반응**

[0661] 예 **121B**: 삼차-부틸 (3-(2-클로로-3-((5-클로로-2-메톡시피리딘)-3-설폰아미도)페닐)-2-메틸-1,6-나프티리딘-7-일)카바메이트

[0662] 

[0663] 1,4-디옥산 (5mL) 중 -클로로-N-(2-클로로-3-(7-클로로-2-메틸-1,6-나프티리딘-3-일)페닐)-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드 (**121A**, 0.50 g, 0.98 mmol), Cs_2CO_3 (0.96 g, 2.9 mmol) 및 삼차-부틸 카바메이트 (0.17 g, 1.5 mmol)의 혼합물을 Ar로 3분 동안 탈기시켰다. tBuBrettPhos Pd G3(0.042g, 0.05mmol)를 첨가하고 혼합물을 Ar로 다시 2분 동안 탈기시켰다. 반응 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 EtOAc(20mL)로 희석하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 EtOAc(10mL)로 세척하였다. 여액을 감압 하에 농축하고, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (0 - 50% MeOH/DCM)로 정제하여 삼차-부틸 (3-(2-클로로-3-((5-클로로-2-메톡시피리딘)-3-설폰아미도)페닐)-2-메틸-1,6-나프티리딘-7-일)카바메이트 (0.54 g, 93% 수율)를 갈색 고체로 수득하였다. MS (ESI) m/z: 590.2 (M+H$^+$).

[0664] **일반적인 방법 X: K_2CO_3에 의한 탈보호**

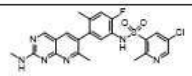
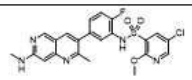
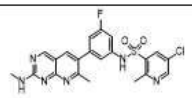
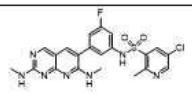
[0665] 

[0666] 3-(N-(3-(2-아미노-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로페닐)설파모일)-2,5-디클로로벤질 아세테이트 (0.16 g, 29% 수율)은 2,5-디클로로-3-(N-(2-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐)설파모일)벤질 아세테이트 (**G24**, 0.65 g, 0.012mmol) 및 6-브로모-7-메톡시퀴나졸린-2-아민 (**B41**, 0.25 g, 0.098 mmol)을 방법 P로 반응시켜 제조하였다 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.68 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.88 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.17-7.28 (m, 3H), 6.86 (s, 1H), 6.80 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.06 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 565.0 (M+H$^+$).

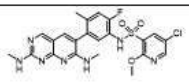
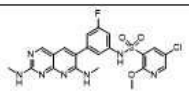
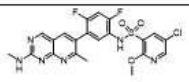
[0667] 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한 후 감압 하에 농축하였다. 미정제물을 시트르산(pH: 4~5)으로 산성화하여 고체 침전물을 얻었다. 고체를 여과시킨 다음 CH_3CN에서 분쇄하여 N-(3-(2-아미노-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로페닐)-2,5-디클로로-3-(하이드록시메틸)벤젠설폰아미드 (0.075g, 57% 수율)을 황백색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.6 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.8 (brs, 1H), 7.80 (d, J =2.4 Hz 1H), 7.78 (brs, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.25-7.23 (m, 1H), 7.18 (brs, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.79 (s, 2H), 5.73 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H); LCMS (ES) *m/z* 523.23 (M+ H$^+$).

[0668] 상기 일반적인 방법 P-X를 사용하여, 하기 표 I의 화합물(예)을 제조하였다.

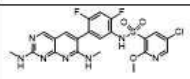
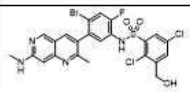
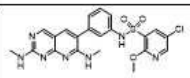
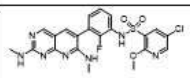
[0669] 표 I.

Ex. No	SM	생성물	방법	수율 (%)	^{1}H NMR (400 or 500 MHz, DMSO-d_6): δ	MS (m/z: M+H$^+$)
6	B3 G8		P	33	9.00 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 2.4 and 8.2 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.89 (s, 3H).	486.2
7	E3 F1		Q & T	72	10.6 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.53 (d, J = 2.6 Hz ,1H), 8.34 (m, 1H), 8.11 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.57 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.44 (s, 3H). NH missing	488.0
8	B3 G7		P	48	9.00 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.83 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.57 (m, J = 2.3 and 8.2 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.82 (m, 2H), 2.85 (t, J = 4.8 Hz, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).	472.0
9	B15 G7		P	51	8.53 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.88 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 2.3 and 8.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.2	487.2

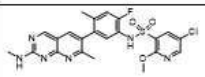
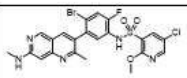
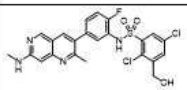
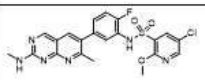
[0670]

					Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.82-6.82 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 2.80 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.77 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.51 (s, 3H).	
10	B15 G4		P	23	10.3 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.19 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 3.97 (m, 3H), 2.88 (m, 4H), 2.84 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.02 (m, 3H).	518.2
11	B15 G9		P	52	10.9 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.53 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.96 (m, 3H), 6.60 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.88 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.84 (d, J = 4.6 Hz, 3H).	504.2
12	B3 G5		P	25	10.5 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.79 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.93 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.34 (s, 3H).	507.0

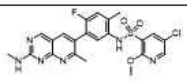
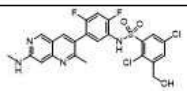
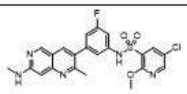
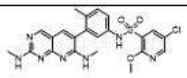
[0671]

13	B15 G5		P	40	8.60 (s, 1H), 8.23 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.02 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 3.80 (m, 3H), 2.88 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.84 (d, J = 4.6 Hz, 3H). NH missing	522.2
14	E8 F12		Q, S & T	90	11.0 (brs, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.90 (m, 3H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.29 (s, 3H). NH and OH missing	601.0
15	B15 G3		P	71	10.6 (brs, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.47 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.33 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.14 (m, 3H), 7.00 (m, 1H), 6.42 (m, 1H), 3.97 (m, 3H), 2.88 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.86 (d, J = 4.6 Hz, 3H).	486.2
16	B15 G13		P	39	10.4 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.47 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.36 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.14-7.24 (m, 3H), 6.44 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.88 (d, J = 4.8 Hz,	504.2

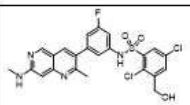
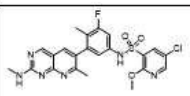
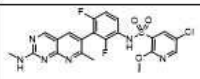
[0672]

					3H), 2.82 (d, J = 4.5 Hz, 3H).	
17	B3 G4		P	87	10.4 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.22 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.96 (m, 3H), 2.92 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.51 (t, J = 2.2 Hz, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.98 (s, 3H).	503.2
18	E8 F1		Q & T	63	10.6 (brs, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.33 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.51 (brs, 1H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.83 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.20 (s, 3H).	568.0
19	E3 F12		Q, S & T	69	10.8 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.75 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.85 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.35 (s, 3H).	521.0
20	D13 F1		Q	22	10.5 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.51 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.71 (s, 1H),	489.3

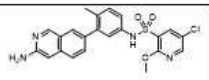
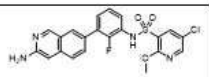
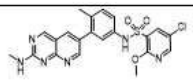
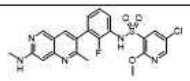
[0673]

					7.32 (m, 3H), 3.93 (s, 3H), 2.92 (d, J = 3.4 Hz, 3H), 2.40 (s, 3H).	
21	D14 F1		Q	20	10.0 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.77 (brs, 1H), 7.24 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.92 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).	503.2
22	E1 F1		Q, S & T	74	10.7 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.81 (t, J = 3.4 Hz, 2H), 7.48 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.76 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.85 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.29 (s, 3H).	539.0
23	E4 F1		Q & T	41	11.0 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.53 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.28 (brs, 1H), 7.05 (m, 3H), 6.56 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.44 (s, 3H). NH missing	488.0
24	B15 G11		P	44	10.5 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.49 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 2.6 Hz, 1H),	500.0

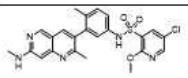
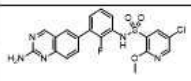
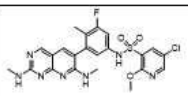
[0674]

					7.30 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.15 (brs, 1H), 7.09 (dd, J = 2.4 and 8.3 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.88 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.83 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 1.96 (s, 3H).	
25	E4 F12		Q, S & T	43	11.3 (s, 1H), 9.00 (m, 1H), 8.32 (m, 1H), 8.06 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.07 (m, 2H), 6.98 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.43 (s, 3H). NH and OH missing	521.0
26	D15 F1		Q	20	9.10 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.7 (brs, 1H), 6.96 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.91 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.10 (s, 3H),1.82 (s, 3H).	503.2
27	C3 H3		P	14	10.4 (brs, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.42 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.95 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.17 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.85 (d,	507.0

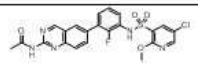
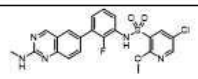
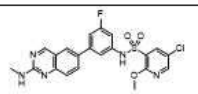
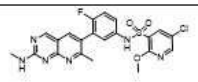
[0675]

					J = 4.7 Hz, 3H), 2.09 (s, 3H).	
28	G11 		P	51	10.4 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.31 (dd, J = 1.8 and 8.6 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.00 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.00 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).	451.0
29	G13 		P	40	10.4 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.26 (m, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.08 (s, 2H), 3.92 (s, 3H).	459.0
30	B13 G11		P	23	10.5 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.06 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.94 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.17 (s, 3H).	471.0
31	E5 F1		Q & T	61	10.5 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2.6 Hz, 1H),	488.0

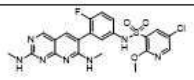
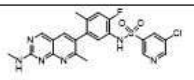
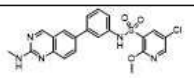
[0676]

					8.30 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.23 (s, 3H). NH missing	
32	E10 F1		Q & T	74	10.6 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.49 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.30 (m, 1H), 8.18 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.09 (m, 1H,), 6.99 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.96 (s, 3H). NH missing	484.0
33	G13 		P	45	10.4 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.70-7.73 (m, 1H), 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.23-7.32 (m, 2H), 7.00 (s, 2H), 3.91 (s, 3H).	460.0
34	B15 G10		P	64	10.7 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.45 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.89 (dd, J = 2.2 and 11.2 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 3.90 (m, 3H), 2.80 (d, J = 4.7 Hz, 3H),	518.2

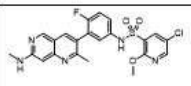
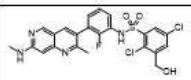
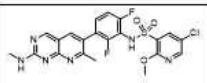
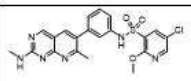
[0677]

					2.75 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 1.78 (s, 3H).	
35	B9 G13		P	24	10.8 (s, 1H), 10.5 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.11 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.27-7.36 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).	502.0
36	B24 G13		P	31	10.4 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 1.9 and 9.0 Hz, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.42 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.23-7.31 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.91 (d, J = 4.7 Hz, 3H).	474.0
37	B24 G9		P	75	10.9 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 2.2 and 8.8 Hz, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 6.90 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.91 (d, J = 4.7 Hz, 3H).	474.0
38	B3 G12		P	44	10.6 (brs, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.49 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.8 Hz,	489.1

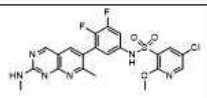
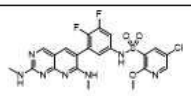
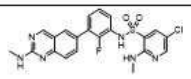
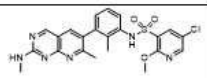
[0678]

					1H), 7.95 (s, 1H), 7.80 (brs, 1H), 7.27 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).	
39	B15 G12		P	44	10.5 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.44 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.09-7.17 (m, 3H), 6.97 (dd, J = 2.6 and 6.4 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.80 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.76 (d, J = 4.5 Hz, 3H).	504.0
42	B3 G2		P	5	10.5 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.86 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.09 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.64 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.92 (s, 3H).	473.0
43	B24 G3		P	45	10.6 (brs, 1H), 9.10 (brs, 1H), 8.47 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 2.0 and 8.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz,	456.2

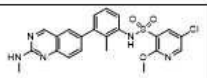
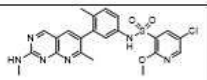
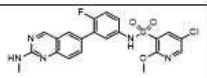
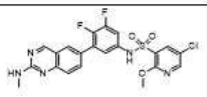
[0679]

					1H), 7.43 (m, 3H), 7.35 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.91 (d, J = 4.4 Hz, 3H).	
44	C2 H4		P & T	37	10.6 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.27 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.84 (m, 3H), 2.24 (s, 3H).	488.0
45	E5 F12		Q, S & T	54 42	10.7 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.12 (brs, 1H), 6.84 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.58 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.84 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.22 (s, 3H). NH and OH missing	521.0
46	D17 F1		Q	6	10.4 (brs, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.80 (brs, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.22 (s, 3H).	507.2
47	D33 F1		Q	8	10.6 (brs, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.23 (s,	471.1

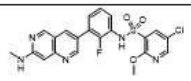
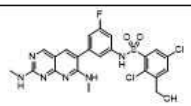
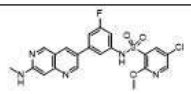
[0680]

					1H), 7.90 (s, 1H), 7.70 (brs, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.13 (m, 3H), 3.97 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).	
48	D34 F1		Q	50	10.9 (brs, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.8 (brs, 1H), 7.19 (m, 1H), 6.91 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.28 (s, 3H).	507.2
49	C5 H5		P	28	10.8 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.46 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.76 (m, 1H), 6.58 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.80 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.75 (d, J = 4.5 Hz, 3H).	522.0
50	B24 G16		P	47	10.5 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.77 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.53 (m, 3H), 7.23-7.35 (m, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.17 (s, 3H).	473.0
51	D18 F1		Q	12	10.0 (brs, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.7 (brs, 1H), 7.23 (t, J = 8.0 Hz,	485.1

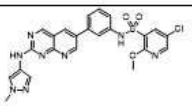
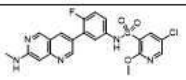
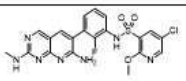
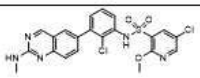
[0681]

					1H), 7.08 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.91 (brs, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.86 (s, 3H).	
52	D16 F1		Q	42	9.90 (brs, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.52 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.40 (brm, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.99 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.08 (s, 3H).	470.1
53	D19 F1		Q	23	10.4 (brs, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.47 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.7 (brs, 1H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.8 (s, 3H), 1.90 (s, 3H).	485.2
54	D20 F1		Q	41	10.6 (brs, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.49 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (brs, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.10 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.91 (s, 3H).	474.2
55	D22 F1		Q	41	10.8 (brs, 1H), 9.2 (brs, 1H), 8.51 (d, J = 2.40 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 2.40 Hz,	492.1

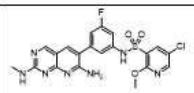
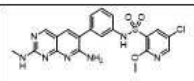
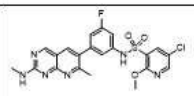
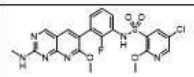
[0682]

					1H), 7.87 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.12 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.90 (s, 3H).	
56	B26 G13		P	58	10.5 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.80 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.10 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.01 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.86 (d, J = 4.9 Hz, 3H).	474.0
57	B15 G19		P & S	4	8.53 (s, 1H), 7.96 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.81 (s, 3H), 6.53 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.66 (m, 1H), 4.52 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.80 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.76 (d, J = 4.5 Hz, 3H). Nh missing	537.2
58	B26 G9		P	19	11.0 (s, 1H), 8.99 (m, 2H), 8.50 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.87 (d, J = 4.9 Hz, 3H). NH missing	474.0

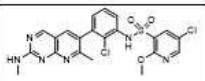
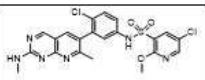
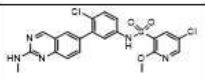
[0683]

59	B21 G3		P	10	10.1 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.37 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 8.19 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.29-7.39 (m, 4H), 7.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.89 (m, 3H), 3.81 (s, 3H).	523.1
60	B26 G12		P	20	10.6 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.81 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.25 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.28-7.36 (m, 2H), 7.14 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.87 (d, J = 4.9 Hz, 3H).	474.0
61	B16 G13		P	24	10.3 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.42 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.13 (m, 3H), 6.41 (brs, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.78 (d, J = 4.7 Hz, 3H).	490.0
62	D23 F1		Q	41	10.3 (brs, 1H), 9.10 (brs, 1H), 8.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 2.0 and 8.8 Hz, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.36 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 2.90 (d, J = 4.4 Hz, 3H).	490.1

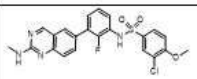
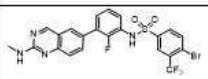
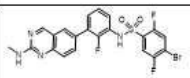
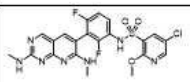
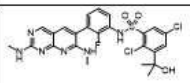
[0684]

63	B16 G9		P	29	10.8 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.43 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.18 (s,1H), 6.93 (s, 1H), 6.86 (m, 2H), 6.53 (brs, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.78 (d, J = 4.7 Hz, 3H).	490.0
64	B16 G3		P	31	10.6 (brs, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.40 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.27 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.11 (m, 2H), 7.05 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 6.41 (brs, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.78 (d, J = 4.7 Hz, 3H).	472.0
65	B3 G9		P	21	10.9 (brs, 1H), 9.10 (m, 1H), 8.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.7 (brs, 1H), 7.02 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.95 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.90 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.35 (s, 3H).	490.0
66	B32 G13		P	46	10.4 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.35 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.24 (m, 2H), 3.91 (s,	505.0

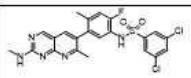
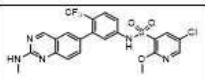
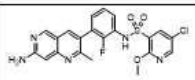
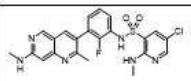
[0685]

					3H), 3.87 (s, 3H), 2.91 (d, J = 4.7 Hz, 3 H).	
67	D26 F1		Q	25	10.4 (brs, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.70 (brs, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.91 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.15 (s, 3H).	505.1
68	D25 F1		Q	5	10.8 (brs, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.6 (brs, 1H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 2.4 and 8.8 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.92 (d, J = 3.6 Hz, 3H), 2.16 (s, 3H).	505.2
69	D27 F1		Q	47	10.8 (brs, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 2.0 and 10.8 Hz, 1H), 7.5 (brs, 1H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 2.8 and 8.8 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.91 (d, J = 4.4 Hz, 3H).	490.1

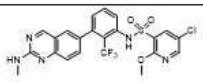
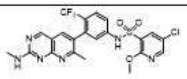
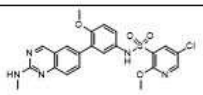
[0686]

70	D28 		Q	45	10.2 (brs, 1H), 9.11 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.75 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.5 (brs, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.25 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.91 (d, J = 4.8 Hz, 3H).	473.1
71	D28 		Q	25	10.6 (brs, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.47 (m, 3H), 7.26 (m, 2H), 2.91 (d, J = 4.4 Hz, 3H).	555.1 557.1
72	D28 		Q	26	10.8 (brs, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.50 (brm, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 2.91 (d, J = 4.4 Hz, 3H).	523.1 525.1
73	C5 H3		P	6	10.3 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.97 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.17 (brs, 1H), 6.99 (brs, 1H), 6.52 (brs, 1H), 3.81 (m, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.75 (s, 3H).	522.2
74	C5 H8		P	17	10.6 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.01 (d, J = 2.7 Hz, 1H),	565.2

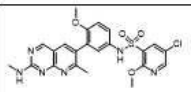
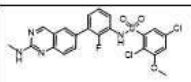
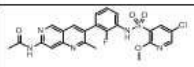
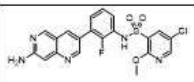
[0687]

					7.81 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (m, 3H), 6.39 (m, 1H), 5.60 (s, 1H), 2.80 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.75 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 1.52 (s, 6H).	
75	B3 G6		P	36	9.00 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.59 (s, 2H), 7.19 (d, J= 11.3 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.92 (s, 3H). NH missing	506.0
76	D24 F1		Q	17	11.2 (brs,1H), 9.11 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.91 (d, J = 4.4 Hz, 3H).	524.2
77	B28 G13		P & T	18	10.4 (brs, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.43 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.19 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 6.27 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.03 (s, 3H).	474.0
78	B29 G16		P	22	10.5 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.33 (d, J = 2.5 Hz, 1H),	487.0

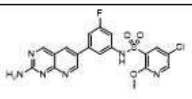
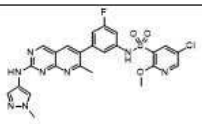
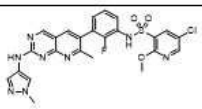
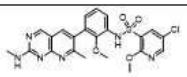
[0688]

					7.96 (s, 1H), 7.68 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.41 (td, J = 2.1 and 7.6 Hz, 1H), 7.28 (m, 2H), 6.87 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.72 (q, J = 4.7 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 2.90 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.85 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.14 (s, 3H).	
79	D21 F1		Q	3	10.3 (brs, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.6 (brs, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.91 (d, J = 4.8 Hz, 3H).	524.2
80	D29 F1		Q	12	11.2 (brs, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.6 (brs, 1H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.92 (d, J = 3.6 Hz, 3H), 2.07 (s, 3H).	539.2
81	D30 F1		Q	24	10.2 (brs, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.48 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 2.0 and 8.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J =	486.2

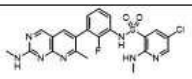
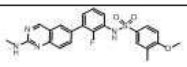
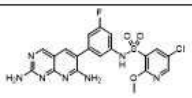
[0689]

					8.8 Hz, 1H), 7.4 (brs, 1H), 7.08 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.03 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.91 (d, J = 4.4 Hz, 3H).	
82	D2 F1		Q	9	10.3 (brs, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.7 (brs, 1H), 7.12 (dd, J = 2.4 and 8.8 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.91 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.17 (s, 3H).	501.2
83	D28 F3		Q	10	11.9 (brs, 1H), 10.67 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.47 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 7.4 (brs, 1H), 7.23 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.90 (d, J = 4.8 Hz, 3H).	507.2
84	E11 F1		Q	92	10.8 (s, 1H), 10.5 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.52 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.04 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.31 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.18 (s, 3H).	516.0
85	B33 G13		P & T	10	10.4 (brs, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.42 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.02 (d, J = 2.6 Hz,	460.0

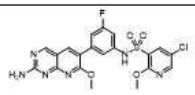
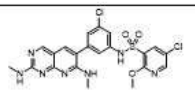
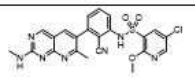
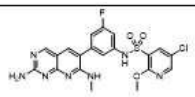
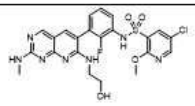
[0690]

					1H), 7.38 (s, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.39 (s, 2H), 3.84 (s, 3H).	
86	B34 G9		P	33	11.0 (brs, 1H), 9.26 (s, 1H), 9.08 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 7.41 (s, 2H), 7.36 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.95 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H).	461.0
87	B6 G9		P	57	10.9 (brs, 1H), 10.0 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.44 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.89-6.97 (m, 3H), 3.89 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)	555.2
88	B6 G13		P	61	10.4 (s, 1H), 10.0 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.44 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.96 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 3.88 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.13 (s, 3H)	555.2
89	B5 G15		P & R	26	9.90 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.98 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.38 (dd, J = 1.7 and 8.0	501.0

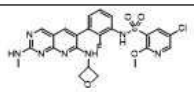
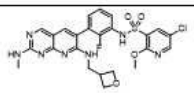
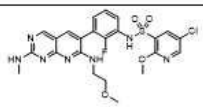
[0691]

					Hz, 1H), 7.20 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.91 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.07 (s, 3H).	
90	B36 G16		P	61	10.5 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.33 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.69 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.30 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 2.92 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.90 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.16 (s, 3H).	488.2
91	D28 		Q	78	10.1 (brs, 1H), 9.11 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 2.4 and 8.4 Hz, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.5 (brs, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.08 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.90 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.15 (s, 3H).	453.1
92	B37 G9		P	7	10.9 (brs, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.46 (brs, 1H), 8.27 (brs, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.94 (brs, 1H), 6.89 (m, 2H), 6.7 (s, 2H), 6.5 (brs, 2H), 3.94 (s, 3H).	476.1

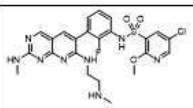
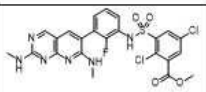
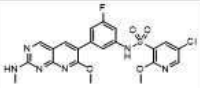
[0692]

93	B39 G9		P	6	10.8 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.15 (m, 3H), 7.08 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.94 (s, 3H).	491.0
94	D31 F1		Q	7	10.9 (brs, 1H), 8.60 (brs, 1H), 8.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.2 (brs, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.05 (m, 2H), 6.57 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.87 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.82 (d, J = 4.8 Hz, 3H)	520.1
95	D9 F1		Q & R	27	9.11 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.05 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.33 (s, 2H), 6.67 (brs, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.93 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.39 (s, 3H).	496.1
96	B38 G9		P	12	10.9 (brs, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.93 (m, 3H), 6.70 (brs, 2H), 6.60 (brs, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.82 (d, J = 4.0 Hz, 3H).	490.0
97	B17 G13		P	46	10.3 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.42 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 2.6 Hz, 1H),	534.2

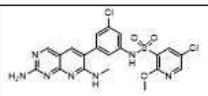
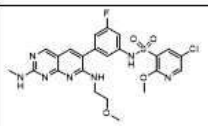
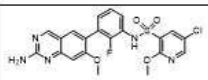
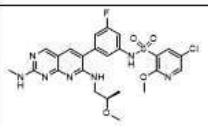
[0693]

					7.44 (s, 1H), 7.30 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.13-7.19 (m, 3H), 6.22 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 3.84-3.84 (m, 3H), 3.37- 3.40 (m, 4H), 2.80 (d, J = 4.7 Hz, 3H).	
98	B18 G13		P	23	10.01 (brs, 1H), 8.49 (brs, 1H), 8.37 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.5 Hz, 1H),7.59 (brs, 1H), 7.26 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.13 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.74 (brm, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.85 (m, 3H), 3.50 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.42 (s, 1H), 2.86 (d, J = 4.8 Hz, 3H)- two NHs missing: high temp NMR (at 70 °C).	546.2
99	B19 G13		P	26	Complicated NMR due to atropisomers	560.2
100	B35 G13		P	27	10.3 (s, 1H), 8.56 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.30 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.12 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 6.21 (brs, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 3.35 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.16 (s,	548.2

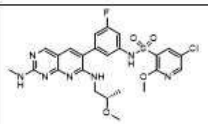
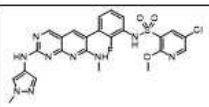
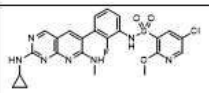
[0694]

					3H), 2.80 (d, J = 4.7 Hz, 3H).	
101	B20 G13		P	36	8.64 (brs, 1H), 8.25 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.27 (brs, 1H), 7.19 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.64 (brm, 1H), 6.59 (brs, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.69 (brm, 2H), 3.06 (brm, 2H), 2.86 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.57 (s, 3H). two NHs missing	547.2
102	D36 F12		Q	18	10.8 (brs, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.03 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.27 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.15 (m, 3H), 6.44 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.80 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.75 (d, J = 4.5 Hz, 3H).	565.0
103	B32 G9		P	20	10.8 (brs, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.7 (brs, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.10 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.92 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.96 (s, 3H) 2.91 (d, J = 4.4 Hz, 3H).	504.9

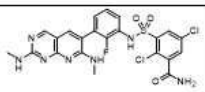
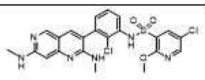
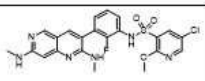
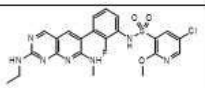
[0695]

104	D37 F1		Q	31	10.9 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.7 (s, 2H), 6.6 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.81 (d, J = 3.6 Hz, 3H).	505.8
105	D38 F1		Q	32	10.9 (brs, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.3 (brs, 1H), 6.95 (m, 3H), 6.5 (brs, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.54 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.85 (brs, 3H).	548.0
106	B41 G13		P	16	10.3 (brs, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.19 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.79 (brs, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.74 (s, 3H).	489.9
107	D39 F1		Q	28	11.0 (brs, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.24 (brs, 1H), 6.94-6.02 (m, 3H), 6.27 (brs, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.55 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.36 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.86 (d, J =	561.9

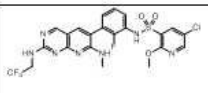
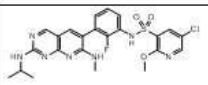
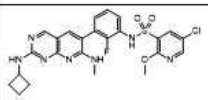
[0696]

					4.0 Hz, 3H), 1.07 (d, J = 6.0 Hz, 3H).	
108	D40 F1		Q	46	11.0 (brs, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.24 (br s, 1H), 6.97 (m, 3H), 6.26 (brs, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.56 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.87 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 1.07 (d, J = 6.0 Hz, 3H).	562.1
110	109A 		V	53	10.3 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.42 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.97 (br s, 1H), 7.49 (brs , 1H), 7.48 (s, 1H), 7.32 (td, J = 1.9 and 7.7 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 714 (m, 1H), 6.51 (brm, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.79 (d, J = 4.5 Hz, 3H)	570.2
111	109A 		V	24	10.4 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.83 (m, 4H), 0.71 (m, 2H), 0.50 (m, 2H).	530.2

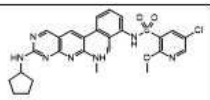
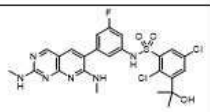
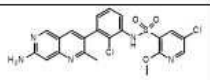
[0697]

112	B15 G20		P & T	36	10.8 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.00 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.85 (brm, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.30 (brm, 1H), 7.21 (brm, 3H), 6.49 (brm, 1H), 2.88 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.85 (d, J = 4.5 Hz, 3H).	550.0
113	B51 G21		P & T	47	10.2 (brs, 1H), 8.49 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.07 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.43 (m, 3H), 7.23 (dd, J = 1.9 and 7.2 Hz, 1H), 6.42 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.98 (brm, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.80 (d, J = 4.7 Hz, 6H).	519.0
114	B51 G13		P & T	60	10.4 (s, 1H), 8.48 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.09 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.36 (dt, J = 1.9 and 7.6 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (m, 1H), 6.42 (m, 1H), 6.20 (s, 1H), 6.12 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.79 (d, J = 4.8 Hz, 6H).	503.2
115	109A EtNH2		V	38	10.3 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.42 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.31 (dt, J = 1.9 and 7.7 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.18 (t, J = 7.9	518.2

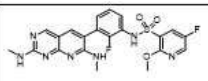
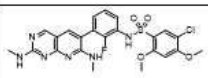
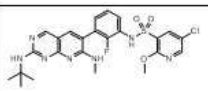
[0698]

					Hz, 1H), 7.12 (m, 1H), 6.46 (brs, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.31 (m, 2H), 2.75 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 1.09 (t, J = 7.1 Hz, 3H).	
116	109A		V	16	10.3 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.42 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.32 (td, J = 1.7 and 7.6 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.13-4.20 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.75 (d, J = 4.5 Hz, 3H).	572.2
117	109A		V	25	10.3 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.42 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.30 (dt, J = 1.8 and 7.6 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.02 (brs, 1H), 6.36 (brs, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.73 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 1.11 (d, J = 6.5 Hz, 6H).	532.2
118	109A		V	23	10.3 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.42 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.48 (brs, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.30 (dt, J = 1.7 and	544.2

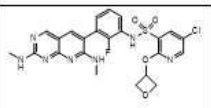
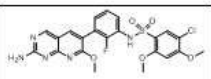
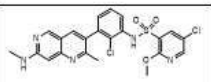
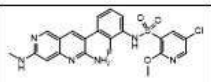
[0699]

					7.6 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.45 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.74 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.20 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.58 (m, 2H).	
119	109A 		V	32	10.3 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.42 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.30 (dt, J = 1.8 and 7.6 Hz, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.11 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.24 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.73 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 1.85 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.41-1.50 (m, 4H)	558.2
120	D41 F14		Q	10	11.14 (brs, 1H), 8.59 (brs, 1H), 8.09 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.22 (brs, 1H), 6.94 (m, 3H), 6.62 (brm, 1H), 5.69 (s, 1H), 2.86 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.83 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 1.58 (s, 6H).	565.1
121	121B		T	20	10.3 (brs, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.30 (t, J = 4.7 Hz,	490.0

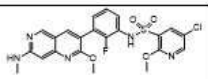
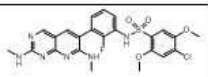
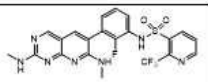
[0700]

					1H), 6.64 (s, 1H), 6.30 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.10 (s, 3H).	
122	D36 F4		Q	57	10.4 (brs, 1H), 8.60 (brs, 1H), 8.45 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 2.8 and 7.2 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.36 (td, J = 1.6 and 7.6 Hz, 1H), 7.16-7.25 (m, 3H), 6.43 (brs, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.87 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.81 (d, J = 4.4 Hz, 3H).	488.2
123	D36 F15		Q	16	9.92 (brs, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.35 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.10 (brm, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.69 (brm, 2H), 6.44 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.80 (d, J = 4.0 Hz, 3H).	519.1
124	109A 		V	28	10.4 (brs, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.39 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.29 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.33 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.74 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 1.37 (s, 9H).	546.2

[0701]

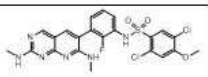
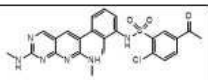
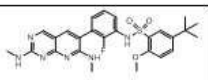
125	D36 F5 		Q & V	6	10.5 (brs, 1H), 8.59 (brs, 1H), 8.42 (brs, 1H), 8.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.44 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.16-7.24 (brm, 3H), 6.47 (brm, 1H), 5.55 (m, 1H), 4.78 (m, 2H), 4.47 (m, 2H), 2.86 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.80 (d, J = 4.0 Hz, 3H).	546.1
126	D42 F15		Q	22	9.89 (br s, 1H), 8.96 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.32 (br m, 1H), 7.16 (m, 3H), 6.90 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.84 (s, 3H). Note: one NH proton was not observed.	519.9
127	121A 		V	28	10.4 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.45-7.46 (m, 2H), 7.32 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.84 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.12 (s, 3H).	504.0
128	B52 G13		P & T	11	10.5 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.10 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.33 (td, J = 2.6 and 7.3 Hz, 1H), 7.22 (m, 2H), 6.51 (q, J = 5.3	489.2

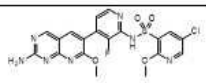
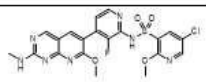
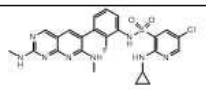
[0702]

					Hz, 1H), 6.21 (brs, 2H), 6.13 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.79 (d, J = 4.8 Hz, 3H).	
129	B54 G13		P	63	10.4 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.53 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.34 (td, J = 1.9 and 7.6 Hz, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.22 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.87 (q, J = 5.3 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.84 (d, J = 4.8 Hz, 3H).	504.0
130	D36 F15		Q	20	9.99 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.32 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.29 (m, 2H) 7.17 (s, 1H), 7.12 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.80 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.75 (d, J = 4.5 Hz, 3H)	533.0
131	D36 		Q	10	10.8 (s, 1H), 8.93 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.44 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.92 (m, 2H), 7.45 (s, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.27-7.17 (m, 4H), 6.47 (s, 1H), 2.86 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.82 (d, J = 4.5 Hz, 3H).	508.2

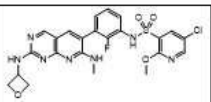
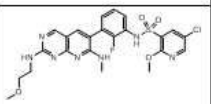
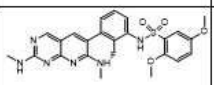
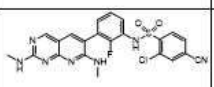
[0703]

[0704]

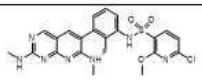
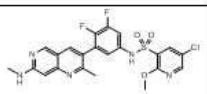
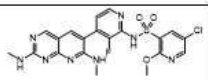
132	D36 		Q	18	10.6 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.29 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.23(m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.86 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.82 (d, J = 4.5 Hz, 3H).	537.2
133	D36 		Q	32	10.7 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.42 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 2.2 and 8.3 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.34 (td, J = 1.8 and 7.7 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.21 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 2.86 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.79 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.60 (s, 3H).	515.2
134	D36 		Q	32	9.92 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.70 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 2.6 and 8.7 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.37 (td, J = 1.7 and 7.8 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.16 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.86 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.83 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 1.22 (s, 9H).	525.2

135	C6 H6		P	11	8.99 (s, 1H), 8.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.97 (brd, J = 4.8 Hz, 1H), 7.14 (brs, 1H), 6.99 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.92 (s, 3H). at high Temp. Note: one NH proton was not observed.	492.0
136	C7 H6		P	5	8.98 (s, 1H), 8.41 (brs, 1H), 8.22 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.94 (brm, 1H), 7.46 (brm, 1H), 7.07 (brs, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 2.97 (d, J = 4.4 Hz, 3H). at high Temp. Note: one NH proton was not observed.	506.0
137	D36 F5 		Q & V	32	10.3 (brs, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.32 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.35 (brt, J = 7.2 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.15 (brt, J = 6.8 Hz, 1H), 6.90 (brm, 1H), 6.68 (brm, 1H), 6.16 (brm, 1H), 2.92 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.89 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.81 (m, 1H), 0.72 (m, 2H), 0.44 (m, 2H). at high Temp.	529.1

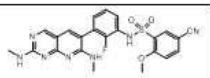
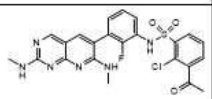
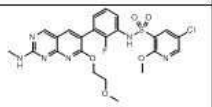
[0705]

138	109A 		V	33	8.58 (s, 1H), 8.27 (brs, 1H), 7.98 (m, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.19 (brs, 1H), 6.97 (brs, 1H), 6.39 (brs, 1H), 5.00 (m, 1H), 4.75 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.48 (m, 2H), 3.78 (m, 4H), 2.76 (d, J = 4.5 Hz, 3H).	546.2
139	109A 		V	73	10.4 (brs, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.41 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.30 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.44 (brm, 4H), 3.21 (m, 3H), 2.73 (d, J = 4.5 Hz, 3H).	548.2
140	D36 		Q	39	9.94 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.34 (td, J = 1.7 and 7.8 Hz, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.21-7.12 (m, 3H), 7.09 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.86 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.82 (d, J = 4.6 Hz, 3H).	499.2
141	D36 		Q	17	10.9 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.33 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 1.6 and 8.3 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H),	498.0

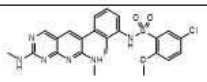
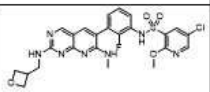
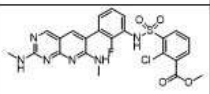
[0706]

					7.34-7.15 (m, 4H), 6.47 (s, 1H), 2.86 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.82 (d, J = 4.5 Hz, 3H).	
142	D36 		Q	29	10.4 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.09 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.35 (td, J = 1.8 and 7.7 Hz, 1H), 7.28-7.20 (m, 3H), 7.16 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.86 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.82 (d, J = 4.5 Hz, 3H).	504.2
143	B23 G22 		P & V	9	10.9 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.53 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.95 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.85 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.26 (s, 3H).	506.2
144	C5 H6		P	9	11.6 (brs, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.40 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.96 (brm, 2H), 6.58 (brm, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.92 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.91 (d, J = 5.6 Hz, 3H). at high Temp.	505.2

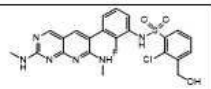
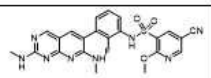
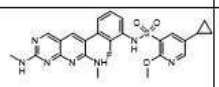
[0707]

145	D36 		Q	29	10.2 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.04 (dd, J = 2.2 and 8.7 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.32 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.07 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.79 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.73 (d, J = 4.5 Hz, 3H).	494.2
146	D36 		Q	10	10.7 (s, 1H), 8.59 (s, 1H),8.07 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.35-7.20 (m, 2H), 7.17 (m, 1H), 7.11 (brs, 1H), 6.46 (brs, 1H), 2.86 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.82 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.56 (s, 3H).	515.0
147	B56 G13		P	12	10.1 (brs, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.27-7.36 (m, 3H), 7.20 (m, 1H), 4.52 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.60 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.95 (d, J = 4.4 Hz, 3H). at high Temp.	549.2

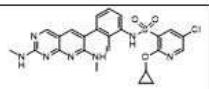
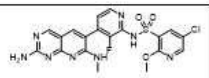
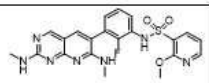
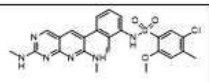
[0708]

148	D36 		Q	10	10.1 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.17-7.28 (m, 3H), 7.14 (brm, 1H), 6.44 (brs, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.86 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.82 (d, J = 4.0 Hz, 3H).	503.2
149	109A 		V	6	8.87 (s, 1H), 8.26 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.04 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.24 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.61 (m, 1H), .79 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.62-3.51 (m, 3H), 3.31 (m, 1H), 2.97 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.32 (s, 1H).	560.2
150	D36 F6		Q	64	10.7 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.13 (dd, J = 1.6 and 8.0 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.32-7.22 (m, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.14 (brs, 1H), 6.46 (brs, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.86 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.82 (d, J = 4.6 Hz, 3H).	531.0

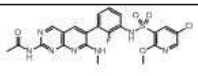
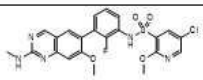
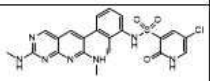
[0709]

151	150		S	7	10.5 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.83 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.25-7.16 (m, 2H), 7.11 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.06 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.54 (m, 1H), 4.54 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.80 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.76 (d, J = 4.5 Hz, 3H).	503.2
152	D36 F8		Q	15	10.4 (s, 1H), 8.91 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.59 (brs, 1H), 8.45 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.38 (brt, J = 7.6 Hz, 1H), 7.19-7.26 (m, 3H), 6.42 (brm, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.86 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.79 (d, J = 4.0 Hz, 3H).	495.3
153	D36 F7		Q	7	10.2 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.35 (brt, J = 7.6 Hz, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.14 (brm, 1H), 6.41 (brm, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.86 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.81 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 1.97 (m, 1H), 0.93 (m, 2H), 0.64 (m, 2H).	510.3

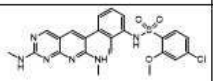
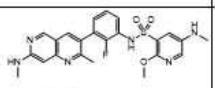
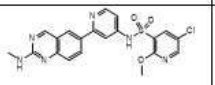
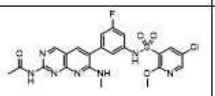
[0710]

154	D36 F5 		Q & V	4	10.3 (s, 1H), 8.61 (brs, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.12 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.38 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.16-7.22 (m, 3H), 6.45 (brm, 1H), 4.33 (m, 1H), 2.86 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.80 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 0.62 (m, 2H), 0.65 (m, 2H).	530.3
155	C8 H6		P	3	8.63 (s, 1H), 8.26 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.62 (br m, 1H), 6.42 (brs, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.90 (d, J = 4.4 Hz, 3H). two NH protons not observed. at high Temp.	491.2
156	D36 F9		Q	10	10.2 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.38 (brd, J = 4.0 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.33 (brt, J = 7.2 Hz, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.11-7.18 (m, 2H), 6.37 (brm, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.81 (d, J = 4.4 Hz, 3H).	470.3
157	D36 		Q	13	10.0 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.34 (br t, J = 7.6 Hz, 1H),	517.2

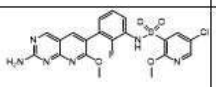
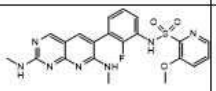
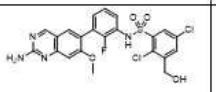
[0711]

					7.25 (s, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.12 (m, 1H), 6.43 (brm, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.86 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.81 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.36 (s, 3H).	
158	B40 G13		P	39	10.5 (s, 1H), 10.4 (brs, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.41 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.26 (m, 2H), 6.89 (br m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.83 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.25 (s, 3H).	532.3
159	B58 G13		P	57	10.32 (s, 1H), 8.91 (br s, 1H), 8.50 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.19 (br m, 2H), 6.94 (br s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.88 (d, J = 4.8 Hz, 3H).	504.3
160	16		De-Me with BBr_3	36	12.80 (br s, 1H), 9.92 (br s, 1H), 8.60 (br s, 1H), 8.02 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.37 (td, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.15-7.24 (m, 3H), 6.41 (br m, 1H), 2.86 (d, J = 4.8 Hz,	490.2

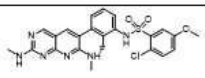
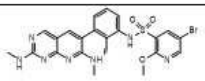
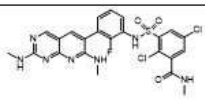
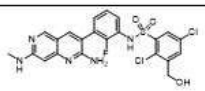
[0712]

					3H), 2.84 (d, J = 4.4 Hz, 3H).	
161	D36 		Q	8	10.01 (s, 1H), 8.60 (br s, 1H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 7.11 (m, 2H), 6.38 (br m, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.86 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.82 (d, J = 4.4 Hz, 3H).	503.2
162	B23 G13 NH_2 부 생성물		P & V	12	9.96 (brs, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.57 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.24-7.30 (m, 2H), 7.12-7.17 (m, 2H), 6.77 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.66 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.77 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 2.56 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.07 (s, 3H).	483.2
163	C4 H7		P	20	9.20 (s, 1H), 8.45 (brs, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.03-8.23 (m, 2H), 7.37-7.73 (m, 4H), 7.07 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.91 (d, J = 4.7 Hz, 3H). 설폰아미드 NH not observed.	457.0
164	B40 G9		P	4	11.0 (brs, 1H), 10.5 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.90-7.00 (m, 4H),	532.3

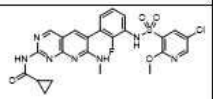
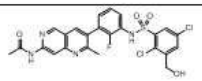
[0713]

					3.96 (s, 3H), 2.86 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.24 (s, 3H).	
165	B39 G13		P	10	10.4 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.34 (td, J = 2.0 and 8.0 Hz, 1H), 7.19-7.25 (m, 2H), 7.15 (brs, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.83 (s, 3H).	491.2
166	B15 G23		P	34	10.3 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.18 (dd, J = 1.2 and 4.6 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 4.5 and 8.5 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.33 (td, J = 1.8 and 7.8 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.14 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.87 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.84 (d, J = 4.6 Hz, 3H).	470.2
167	B41 G24		P & X	30	10.3 (brs, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.84 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.23-7.28 (m, 1H), 7.10-7.21 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.50 (brs, 2H), 5.49 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H). at high Temp.	523.2

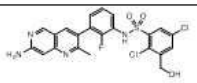
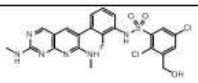
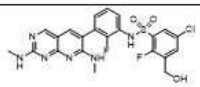
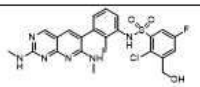
[0714]

168	D36 F11		Q	9	10.6 (brs, 1H), 8.60 (brs, 1H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.45 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.31 (brt, J = 6.8 Hz, 1H), 7.10-7.28 (m, 4H), 6.45 (brm, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.87 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.82 (d, J = 4.4 Hz, 3H).	503.3
169	D36 F10		Q	22	10.4 (s, 1H), 8.60 (brs, 1H), 8.55 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.37 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.18-7.25 (m, 3H), 6.45 (brs, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.86 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.80 (d, J = 4.4 Hz, 3H).	548.3 550.3
170	D36 F16		Q	2	8.62 (s, 1H), 8.32 (br m, 1H), 8.01 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.68 (brs, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.31 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (brm, 1H), 6.86 (brm, 1H), 6.14 (brm, 1H), 2.92 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.90 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.78 (d, J = 4.4 Hz, 3H). NH proton was not observed. at high Temp.	564.3
171	B31 G17		P, T & S	15	10.8 (s, 1H), 8.45 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.85 (d, J =	523.0

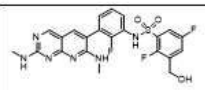
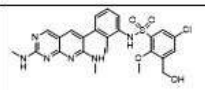
[0715]

					2.7 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.20 (m, 2H), 6.53 (q, J = 4.9 Hz, 1H), 6.27 (s, 2H), 6.14 (s, 1H), 5.74 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 2.79 (d, J = 4.9 Hz, 3H).	
172	B59 G13		P	1	10.8 (s, 1H), 10.4 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.48 (m, J = 2.3 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.41 (td, J = 1.9 and 7.7 Hz, 1H), 7.19-7.30 (m, 2H), 6.90 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.84 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.18-2.27 (m, 1H), 0.79-0.87 (m, 4H).	558.0
173	E11 F17		Q & X	60	10.5 (s, 1H), 10.4 (brs, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.81 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.29 (m, 2H), 5.50 (br t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.18 (s, 3H). at high Temp.	549.3

[0716]

174	173		X (at 60 °C)	82	10.4 (brs, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.82 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (brm, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.04 (brs, 2H), 5.46 (brt, J = 4.4 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H). at high Temp.	505.1
175	B15 G24		P & X	31	10.7 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.87 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.32 (td, J = 1.8 and 7.7 Hz, 1H), 7.10-7.27 (m, 3H), 6.49 (s, 1H), 5.74 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.88 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.83 (d, J = 4.6 Hz, 3H).	537.0
176	B15 G25		P & X	19	10.8 (brs, 1H), 8.59 (brs, 1H), 7.74 (brm, 1H), 7.65 (brm, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.22 (brm, 3H), 6.49 (brs, 1H), 5.60 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.86 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.82 (d, J = 4.4 Hz, 3H).	521.4
177	B15 G26		P & X	60	10.7 (brs, 1H), 8.60 (brs, 1H), 7.68 (dd, J = 3.2 and	521.4

[0717]

					8.0 Hz, 1H), 7.58 (brd, J = 9.6 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.29 (brt, J = 7.6 Hz, 1H), 7.18 (brm, 3H), 6.44 (brs, 1H), 5.72 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.86 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.83 (d, J = 4.4 Hz, 3H).	
178	B15 G27		P & X	78	10.7 (brs, 1H), 8.60 (brs, 1H), 7.56 (brm, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.34 (brt, J = 6.0 Hz, 1H), 7.24 (m, 3H), 6.46 (brs, 1H), 5.59 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.87 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.82 (d, J = 4.0 Hz, 3H).	505.4
179	B15 G28		P & X	22	10.3 (s, 1H), 8.59 (brs, 1H), 7.72 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.31 (td, J = 1.6 and 8.0 Hz, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.14 (brt, J = 6.4 Hz, 1H), 6.46 (brm, 1H), 5.52 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.86 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.84 (d, J = 4.4 Hz, 3H).	533.1

[0718]

[0719] **예 180. GCN2에 대한 생화학적 분석**

[0720] GCN2 키나아제의 활성은 TR-FRET 키나아제 활성 검정(예를 들어, Riddle 등 Analytical Biochemistry (2006) 356(1) 108-116)을 사용하여 측정하였다. 분석은 키나아제 완충액(Invitrogen) 중의 2 nM GCN2 (Carna Biosciences), 130 nM GFP-EIf2α (Invitrogen), 0.2 mg/mL *E. coli* tRNA (sigma) 및 1 mM ATP를 사용하여 384-웰 플레이트(13μL 분석 부피)에서 수행하였다. GCN2의 억제는 일련의 희석된 시험 화합물(0.5% DMSO의 최종 분석 농도)을 첨가한 후 3시간 배양하여 측정되었다. ETDA(20mM의 최종 분석 농도)를 함유하는 키나아제 완충액 중의 Tb-peIF2a(pSer52) 항체(Invitrogen)(2nM 최종 분석 농도)를 첨가하였다. 실온에서 60분 배양 후, 340nm의 여기 파장과 490nm 및 520nm의 방출 파장을 사용하여 TR-FRET를 모니터링하였다. 각 화합물 농도에서의 방출 비율(520/490)은 대조군(즉, 시험 화합물이 없는 반응 및 공지된 억제제와의 반응)을 사용하여 억제율로 변환되었고, Prism(GraphPad 소프트웨어)을 사용하여 데이터에 4-변수 S자형 곡선을 피팅하여 IC_{50} 값을 계산했다.

[0721] 서열번호 1 - GCN2 단백질 서열 (잔기 1-1649; N-terminal GST tag 포함 G556E)

[0722] MAPILGYWKIKGLVQPTRLLLEYLEEKYEEHLYERDEGDKWRNKKFELGLEFPNLPYYIDGDVKLTQSMAIIRYIADKHNMLGGCPKERAEISMLEGAVLDI
RYGVSRIAYSKDFETLKVDFLSKLPEMLKMFEDRLCHKTYLNGDHVTHPDFMLYDALDVVLYMDPMCLDAFPKLVCFKKRIEAIPQIDKYLKSSKYIAWPLQ
GWQATFGGGDHPPKSDLEVLFQGPLGAMGSGIQRPTSTSSLVMAGGRGAPGRGRDEPPESYPQRQDHELQALEAIYGADFQDLRPDACGPVKEPPEINLVLY

PQGLTGEEVYVKVDLRVKCPPTYPDVVPEIELKNAKGLSNESVNLLKSRLEELAKKHCGEVMIFELAYHVQSFLSEHNKPPPKSFHEEMLERRAQEEQQRLL
EAKRKEEQEQREILHEIQRRKEEIKEEKKRKEMAKQERLEIASLSNQDHTSKKDPGGHRTAAILHGGSPDFVGNGKHRANSSGRSRRERQYSVCNSEDSPGS
CEILYFNMGSPDQLMVHKGKCIGDEQLGKLVYNALETATGGFVLLYEWVLQWQKKMGPFLTSQEKEKIDKCKKQIQGTETEFNSLVKLSHPNVVRYLAMNLK
EQDDSIVVDILVEHISGVSLAAHLSHSGPIPVHQLRRYTAQLLSGLDYLHSNSVVHKVLSASNVLVDAEGTVKITDYSISKRLADICKEDVFEQTRVRFSDN
ALPYKTGKKGDVWRLGLLLLSLSQGQECGEYPVTIPSDLPADFQDFLKKCVCLDDKERWSPQQLLKHSFINPQPKMPLVEQSPEDSGGQDYVETVIPSNRLP
SAAFFSETQRQFSRYFIEFEELQLLGKGAFGAVIKVQNKLDGCCYAVKRIPINPASRQFRRIKGEVTLLSRLHHENIVRYYNAWIERHERPAGPGTPPPDSG
PLAKDDRAARGQPASDTDGLDSVEAAAPPPILSSSVEWSTSGERSASARFPATGPGSSDDEDDDEDEHGGVFSQSFLPASDSESDIIFDNEDENSKSQNQDE
DCNEKNGCHESEPSVTTEAVHYLYIQMEYCEKSTLRDTIDQGLYRDTVRLWRLFREILDGLAYIHEKGMIHRDLKPVNIFLDSDDHVKIGDFGLATDHLAFS
ADSKQDDQTGDLIKSDPSGHLTGMVGTALYVSPEVQGSTKSAYNQKVDLFSLGIIFFEMSYHPMVTASERIFVLNQLRDPTSPKFPEDFDDGEHAKQKSVIS
WLLNHDPAKRPTATELLKSELLPPPQMEESELHEVLHHTLTNVDGKAYRTMMAQIFSQRISPAIDYTYDSDILKGNFSIRTAKMQQHVCETIIRIFKRHGAV
QLCTPLLLPRNRQIYEHNEAALFMDHSGMLVMLPFDLRIPFARYVARNNILNLKRYCIERVFRPRKLDRFHPKELLECAFDIVTSTTNSFLPTAEIIYTIYE
IIQEFPALQERNYSIYLNHTMLLKAILLHCGIPEDKLSQVYIILYDAVTEKLTRREVEAKFCNLSLSSNSLCRLYKFIEQKGDLQDLMPTINSLIKQKTGIA
QLVKYGLKDLEEVVGLLKKLGIKLQVLINLGLVYKVQQHNGIIFQFVAFIKRRQRAVPEILAAGGRYDLLIPQFRGPQALGPVPTAIGVSIAIDKISAAVLN
MEESVTISSCDLLVVSVGQMSMSRAINLTQKLWTAGITAEIMYDWSQSQEELQEYCRHHEITYVALVSDKEGSHVKVKSFEKERQTEKRVLETELVDHVLQK
LRTKVTDERNGREASDNLAVQNLKGSFSNASGLFEIHGATVVPIVSVLAPEKLSASTRRRYETQVQTRLQTSLANLHQKSSEIEILAVDLPKETILQFLSLE
WDADEQAFNTTVKQLLSRLPKQRYLKLVCDEIYNIKVEKKVSVLFLYSYRDDYYRILF

[0723] **예 181. PERK에 대한 생화학적 분석**

[0724] PERK 키나아제의 활성은 NADH의 ATP 가수분해-의존 산화를 지속적으로 모니터링하는 커플링된 피루베이트 키나아제/락테이트 탈수소효소 분석을 사용하여 분광학적으로 결정하였다 (예를 들어, Schindler 등 Science (2000) 289: 1938-1942). 분석은 키나아제 완충액(100 mM 트리스, pH 7.5, 15 mM $MgCl_2$, 0.5 mM DTT, 0.004% (w/v) BSA, 및 0.004% Triton X-100) 중의 10nM PERK(Beryllium 사), 0.25mg/mL 미엘린 염기성 단백질 기질, 1.5유닛 피루베이트 키나아제, 2.1유닛 락테이트 탈수소효소, 1mM 포스포에놀 피루베이트, 0.28mM NADH 및 1mM ATP를 사용하여384-웰 플레이트(100 µL 최종 부피)에서 수행하였다. PERK의 억제는 일련의 희석된 시험 화합물(1% DMSO의 최종 분석 농도)을 첨가하여 측정되었다. 다중 모드 마이크로플레이트 판독기(BioTek)에서 30℃에서 6시간 동안 연속적으로 340 nm에서의 흡광도 감소를 모니터링하였다. 반응 속도는 2-3시간 프레임을 사용하여 계산되었다. 각 화합물 농도에서의 반응 속도는 대조군(즉, 시험 화합물이 없는 반응 및 공지된 억제제와의 반응)을 사용하여 억제율로 변환되었고, Prism(GraphPad 소프트웨어)의 소프트웨어 루틴을 사용하여 IC_{50} 값을 계산했다.

[0725] 서열번호 2 - PERK 단백질 서열 (잔기 563-1115; 서열 ID: NM 004836)

[0726] MSPILGYWKIKGLVQPTRLLLEYLEEKYEEHLYERDEGDKWRNKKFELGLEFPNLPYYIDGDVKLTQSMAIIRYIADKHNMLGGCPKERAEISMLEGAVLDI
RYGVSRIAYSKDFETLKVDFLSKLPEMLKMFEDRLCHKTYLNGDHVTHPDFMLYDALDVVLYMDPMCLDAFPKLVCFKKRIEAIPQIDKYLKSSKYIAWPLQ
GWQATFGGGDHPPKSDLVPRGSKYDSVSGEANDSSWNDIKNSGYISRYLTDFEPIQCLGRGGFGVVFEAKNKVDDCNYAIKRIRLPNRELAREKVMREVKAL
AKLEHPGIVRYFNAWLEAPPEKWQEKMDEIWLKDESTDWPLSSPSPMDAPSVKIRRMDPFSTKEHIEIIAPSPQRSRSFSVGISCDQTSSSESQFSPLEFSG
MDHEDISESVDAAYNLQDSCLTDCDVEDGTMDGNDEGHSFELCPSEASPYVRSRERTSSSIVFEDSGCDNASSKEEPKTNRLHIGNHCANKLTAFKPTSSKS
SSEATLSISPPRPTTLSLDLTKNTTEKLQPSSPKVYLYIQMQLCRKENLKDWMNGRCTIEERERSVCLHIFLQIAEAVEFLHSKGLMHRDLKPSNIFFTMDD
VVKVGDFGLVTAMDQDEEEQTVLTPMPAYARHTGQVGTKLYMSPEQIHGNSYSHKVDIFSLGLILFELLYPFSTQMERVRTLTDVRNLKFPPLFTQKYPCEY
VMVQDMLSPSPMERPEAINIIENAVFEDLDFPGKTVLRQRSRSLSSSGTKHSRQSNNSHSPLPSN

[0727] 표 1. 예시적인 화합물에 의한 GCN2 및 PERK 키나아제의 생화학적 활성의 억제.

예 No	GCN2 IC_{50} (nM)	PERK IC_{50} (nM)
1	++++	++++
3	+	+
4	+	+
5	++	+++
6	++	++
7	+++	++
8	+	+
9	+	+
10	+++	++++
11	+	++
12	+++	++++
13	+++	++++
14	+	++
15	+	++
16	+	++
17	+++	++
18	+++	++++
19	+	+
20	++++	++++
21	++++	++++
22	+	+
23	+	+
24	++	++
25	+	+
26	+	+
27	+	+
28	++++	++
29	++	+
30	+	++
31	+	+

[0728]

32	+	+
33	+	+
34	+	++
35	+	++
36	+	+
37	++++	
38	+	++
39	+	++
42	++++	++++
43	++++	++++
44	+	+
45	+	+
46	++	++++
47	+	++
48	+	++
49	+	++
50	+	+
51	+	++
52	++	++
53	+	++
54	+++	++
55	+++	++
56	++	+
57	+	+
58	++++	++++
59	+	++
60	++	+++
61	+	+
62	+	+
63	+	+
64	+	++
65	+	++

[0729]

66	+	+
67	+	+
68	+	+
69	++	+
70	++++	++
71	++++	++++
72	++	++
73	++	++
74	++	++
75	+++	++
76	++++	++++
77	+	+
78	+	+
79	++	++
80	+++	++++
81	++++	++++
82	++++	++++
83	++	+
84	+	+
85	+	+
86	++++	++++
87	+	+
88	+	+
89	++	+
90	+	+
91	++++	++
92	+	+
93	+	++
94	+++	++++
95	+	++
96	+	++
97	+	++

[0730]

98	++	+++
99	++	++
100	+	++
101	++	++++
102	+	++
103	++	++
104	++++	++++
105	++	++++
106	+	+
107	+++	++++
108	+++	++++
109	+	++
110	+	+
111	+	++
112	++++	++++
113	++	++
114	+	+
115	+	+
116	+	++
117	+	++
118	+	++
119	+	++
120	++++	
121	+	+
122	+	++
123	++++	++++
124	++	
125	++	+++
126	++++	+++
127	+	+
128	+	+
129	+	+

[0731]

130	+++	
131	++	
132	+	+
133	++	++
134	++++	
135	+	++
136	+	++
137	+	++
138	++	
139	++	
140	++	
141	++++	
142	++	++
143	+	+
144	++	++
145	++	+++
146	++	
147	+	++
148	+	+
149	+++	
150	+++	
151	+	++
152	++	
153	+	++
154	++	++
155	++	++
156	++	+++
157	+	
158	+	++
159	+	+
160	+++	++++
161	++	++

[0732]

162	+	++
163	++++	++++
164	+	++
165	+	+
166	++++	++++
167	+	+
168	+	+
169	+	++
170	++++	++++
171	+	+
172	++	
173	+	+
174	+	+
175	+	+
176	+	+
177	+	++
178	+	++
179	+	+

[0733]

[0734] 표 1에서, "+"는 100nM 이하의 IC_{50}을 의미하고; "++"는 100nM 초과 500nM 이하의 IC_{50}을 의미하고; "+++"는 500nM 초과 1000nM 이하의 IC_{50}을 의미하고; "++++"는 1000nM 초과 10000nM 이하의 IC_{50}을 의미한다.

[0735] **예 182. CCRF-CEM ASNase 세포 증식 분석, GCN2의 세포 억제를 위한 표현형 분석.**

[0736] CCRF-CEM 백혈병 세포(카탈로그 #CCL-116)를 미국 유전자은행(American Type Culture Collection, ATCC, Manassas, VA)에서 구입했다. 세포들을 10% 열 불활성화 우태 혈청(Invitrogen, Carlsbad, CA) 및 1% 페니실린/스트렙토마이신/L-글루타민이 보충된 RPMI-1640 배지에서 37℃, 5% CO_2 및 95% 습도에서 성장시켰다. 세포들을 mL당 100만 세포에 도달할 때까지 확장시켰으며, 이때 분석 사용을 위해 계대배양하거나 수확하였다. 10% 열 불활성화 우태 혈청 및 1% 페니실린/스트렙토마이신이 보충된 200 μL RPMI-1640에서 웰당 10,000개 세포를 96-웰 검은색 투명 바닥 플레이트에 분주했다. 시험 화합물과 1mU/mL ASNase의 연속 희석액을 3회 첨가하고 플레이트를 37℃, 5% CO_2 및 95% 습도에서 72시간 동안 배양했다. 배양이 끝나는 시점에, PBS에 있는 40μL의 레자주린 440mM 용액(Sigma, St. Louis, MO)을 플레이트의 각 웰에 첨가하고 플레이트를 37℃, 5% CO_2 및 95% 습도에서 6시간 더 배양하였다. 540 nm의 여기 및 600 nm의 방출을 사용하여 Synergy2 또는 동등한 판독기(Biotek, Winooski VT)에서 플레이트를 판독했다. GraphPad Prism 소프트웨어(GraphPad, San Diego, CA)를 사용하여 데이터를 분석하여 IC50 값을 계산하였다.

[0737] **예 183. HCT116 아미노산 결핍(-AA) 포스포-GCN2 및 ATF4 분석**

[0738] HCT116 대장암 세포(카탈로그 #CCL-247)를 미국 유전자은행(American Type Culture Collection, ATCC, Manassas, VA)에서 구입했다. 요약하면, 세포들을 10% 열 불활성화 우태 혈청(Invitrogen, Carlsbad, CA) 및 1% 페니실린/스트렙토마이신/L-글루타민이 보충된 RPMI-1640 배지에서 37℃, 5% CO_2 및 95% 습도에서 성장시켰다. 세포들을 70-95% 컨플루언시(confluency)에 도달할 때까지 확장시켰고, 이때 분석 사용을 위해 계대배양하거나 수확하였다. 세포들을 1mL 완전 성장 배지에서 웰당 50만 세포로 12웰 배양 플레이트에 시딩하고 37℃, 5% CO_2 및 95% 습도에서 밤새 배양했다. 다음날 각각의 웰을 10% 투석된 우태 혈청, 5.5mM 포도당, 1% 페니실린/스트렙토마이신 및 1% 비타민 용액(thermo #11120052)으로 보충된 1mL 얼스액(Earle's Balanced Salt, EBSS, Invitrogen, Carlsbad, CA)로 교체하였다. 시험 화합물의 연속 희석액을 웰에 분주했다. 플레이트를 37℃, 5% CO_2 및 95% 습도에서 4시간 동안 배양했다. 배양이 끝나는 시점에, 세포들을 1X Halt 프로테아제 억제제, 1X Halt 포스파타아제 억제제, 1X Sigma 포스파타아제 억제제 칵테일 2 및 1X EDTA가 보충된 PBS로 세척한 다음 위에서 설명한3X 억제제 믹스로 보충된 M-PER 포유류 단백질 추출 시약(Mammalian Protein Extraction Reagent)

으로 용해시켰다. 세포 용해물을 수조 초음파기(Qsonica, Newtown, CT)로 초음파 처리하고 상청액을 SDS 완충액 및 환원제로 끓였다. 각 용해물에 대해 웨스턴 블롯을 수행하여 포스포-GCN2(Thr899), 총 GCN2, ATF4 및 베타-액틴을 정량화했다. 멤브레인을 LI-COR Odyssey CLx 이미징 시스템(LI-COR, Lincoln, NE)으로 이미지 처리했다. GraphPad Prism 소프트웨어(GraphPad, San Diego, CA)를 사용하여 데이터를 분석하여 IC_{50} 값을 계산하였다.

[0739] **예 184. CCRF-CEM TG ATF4 ELISA, 탑시가르긴(TG)에 의해 사전 활성화된 PERK의 세포 억제에 대한 표현형 분석**

[0740] CCRF-CEM 백혈병 세포(카탈로그 #CCL-116)를 미국 유전자은행(American Type Culture Collection, ATCC, Manassas, VA)에서 구입했다. 요약하면, 세포들을 10% 열 불활성화 우태 혈청(Invitrogen, Carlsbad, CA) 및 1% 페니실린/스트렙토마이신/L-글루타민이 보충된 RPMI-1640 배지에서 37℃, 5% CO_2 95% 습도에서 성장시켰다. 세포들을 mL당 100만 세포에 도달할 때까지 확장시켰으며, 이때 분석 사용을 위해 계대배양하거나 수확하였다. 1mL 완전 성장 배지에서 웰당 백만 오십만 개의 세포를 12-웰 플레이트에 분주하고 밤새 배양했다. 시험 화합물의 연속 희석액을 첨가하고 세포를 37℃, 5% CO_2 및 95%에서 3시간 동안 배양한 다음, 1μM 탑시가르긴을 첨가하고 세포를 37℃, 5% CO_2 및 95%에서 추가로 1시간 동안 배양하였다. 세포를 용해시킨 후 ATF4 수준을 ELISA 검정(Proteintech, Rosemont, IL)을 사용하여 측정하였다. 흡광도는 Synergy2 또는 동등한 판독기(Biotek, Winooski VT)를 사용하여 450 nM 및 544 nM에서 측정하였다. PRISM 소프트웨어(Graphpad, San Diego, CA)를 사용하여 데이터를 분석하여 IC_{50} 값을 계산하였다.

[0741] **표 2. 예시적인 화합물에 의한 ASNase 처리된 CCRF-CEM 세포, 아미노산 결핍 HCT116에서 포스포-GCN2 및 ATF4, 및 Thapsigargin 자극 CCRF-CEM 세포에서 ATF4의 증식 억제.**

예 No	CCRF-CEM ASNase 세포 증식	HCT116 -AA pGCN2 웨스턴 블롯	HCT116 -AA ATF4 웨스턴 블롯	CCRF-CEM 탑시가르긴 ATF4 ELISA
3	+	+	+	
4	++++			+
8	++	+	++	++++
9	+++	+	++	++++
11	++	+	+	++++
14	++++	++	+++	++++
15	++	+	++	
16	+	+	+	++++
17	++++	++	++++	++++
19	++	+	+	++++
22	+	+	+	++++
23	++	+	+	++++
25	+	+	+	++++
26	+	+	+	++++
27	+	+	+	++++
30	+	+	+	++++
31	+	+	+	++++
33	++	+	+	++++
35	+	+	+	++++
36	+	+	+	++++

[0742]

38	++	+	++	++++
39	++	+	++	++++
44	+	+	+	++++
45	+	+	+	++
48	++	+	+	++++
49	+	+	++	++++
50	+	+	+	++++
51	+	+	+	++++
53	+	+	+	++++
56	+	+	+	+++
57	+	+	+	++++
59	+	+	+	++++
61	+	+	+	++
62	+	+	++	++++
63	+	+	+	++++
64	+	+	+	++++
65	++	+	++	++++
66	+	+	+	++++
67	+	+	+	++++
68	+	+	+	++++
74	+	+	+	++++
77	+	+	+	++
78	+	+	+	+++
84	+	+	+	++
85	+	+	+	++++
87	+	+	+	++++
88	+	+	+	++
89	++	+	++	++++
90	+	+	+	++++
92	+	+	+	++++
93	++	+	++	++++

[0743]

[0744]

95	++	+	++	++++
96	++	+	++	++++
97	+	+	++	++++
100	+	+	+	++++
102	+	+	+	++++
106	+	+	+	++
109	+	+	+	+++
110	+	+	+	++
111	++	++	+	++++
113	+	+	++	+++
114	+	+	++	++++
115	+	+	+	++++
117	++	++	++	++++
121	+	+	+	++
127	+	+	+	+++
128	+	+	+	+
129	+	+	+	++++
132	+	+	+	+++
135	+++	++	++++	++++
136	++	+	++	++++
137	+	+	+	++++
143	+	+	+	++++
148	+	+	+	++++
151	+	+	+	++
158	+	+	+	++++
159	+			+++
162	+			
164	++			++++
165	+			++++
167	+			+
168	++			++++
171	+			+

[0745]

173	+			++
174	+			+
175	+			++
176	+			++++
177	+			++
178	+			++++
179	+			++

[0746] 표 2에서, "+"는 100nM 이하의 IC_{50}을 의미하고; "++"는 100nM 초과 500nM 이하의 IC_{50}을 의미하고; "+++"는 500nM 초과 1000nM 이하의 IC_{50}을 의미하고; "++++"는 1000nM 초과 10000nM 이하의 IC_{50}을 의미한다.

[0747] **예 185. H929 ATF4 ELISA 분석**

[0748] H929 다발성 골수종 세포(카탈로그 번호 CRL-9068)를 미국 유전자은행(American Type Culture Collection, ATCC, Manassas, VA)에서 구입했다. 요약하면, 세포들을 20% 열 불활성화 우태 혈청(카탈로그 #A3840002, ThermoFisher Scientific, Waltham, MA) 및 1% 페니실린/스트렙토마이신/L-글루타민(카탈로그 #10378016, ThermoFisher Scientific) 및 0.05mM 2-머캅토에탄올(카탈로그 #21985-023, ThermoFisher Scientific, Waltham, MA)이 보충된 RPMI-1640 배지에서 37℃, 5% CO_2 및 95% 습도에서 성장시켰다. 세포들을 mL당 1,500,000개의 세포에 도달할 때까지 확장시켰으며, 이때 분석 사용을 위해 계대배양하거나 수확하였다. 1mL 완

전 성장 배지에서 웰당 백만 오십만 개의 세포를 12-웰 플레이트에 분주하고 밤새 배양했다. 시험 화합물의 연속 희석액을 첨가하고 세포를 37℃, 5% CO_2 및 95%에서 4시간 동안 배양하였다. 세포를 용해시킨 후 ATF4 수준을 ELISA 검정(Proteintech, Rosemont, IL)을 사용하여 측정하였다. 흡광도는 Synergy2 또는 동등한 판독기(Biotek, Winooski VT)를 사용하여 450 nM 및 544 nM에서 측정하였다. PRISM 소프트웨어(Graphpad, San Diego, CA)를 사용하여 데이터를 비히클 처리된 대조군 대비 세포 ATF4의 배수 자극을 계산하였다.

[0749] **표 3. 예시 화합물에 의한 H929 다발성 골수종 세포에서의 ATF4의 자극.**

[0750]

예 No	H929 NS ATF4 ELISA
16	+++
25	++
31	++
49	+
79	+++
86	+++
109	+++
110	++
128	+++
151	++
174	+++
175	+++
179	+++

[0751] 표 3에서, "+"는 5배 이하의 ATF4자극을 의미하고; "++"는 5배 초과 10배 이하의 ATF4자극을 의미하고; "+++"는 10배 초과 20배 이하의 ATF4자극을 의미한다.

[0752] 화합물 16은 예기치 않게 123nM 내지 10mM의 농도 범위에 걸쳐 H929 다발성 골수종 세포(탑시가르긴 부재)에서 ATF4의 자극을 나타냈다. 화합물 16에 의해 유도된 H929 다발성 골수종 세포에서의 세포 ATF4의 자극에 대한 그래프를 도 1에 나타내었다.

[0753] **예 186. NanoBRET를 사용한 PERK 올리고머화 검출**

[0754] BRET용 작제물을 NanoBRET™ Flexi® PPI 스타터 시스템(Promega, Madison, WI)을 사용하여 구성했다. 전장 PERK ORF는 Genscript(Piscataway, NJ)에서 입수했다. HEK-293 세포(catalog # CRL-1573)를 미국 유전자은행(American Type Culture Collection, ATCC, Manassas, VA)에서 구입했다. 세포들을 10% 열 불활성화 우태 혈청(Invitrogen, Carlsbad, CA) 및 1% 페니실린/스트렙토마이신/L-글루타민이 보충된 MEM 배지에서 37℃, 5% CO_2 및 95% 습도에서 성장시켰다. BRET 분석을 위해 세포들을 6-웰 플레이트의 배양 배지에 40,000개 세포/mL의 밀도로 시딩하고 부착 및 회복되도록 했다. 세포들을 리포펙타민 LTX(Thermo, Waltham, MA)를 사용하여 C-말단 태그 PERK-NLuc 및 C-말단 태그 PERK-Halo로 형질감염시키고 37℃, 5% CO_2 및 95% 습도에서 밤새 단백질을 발현하도록 했다. 이어서, 세포들을 0.05% 트립신-EDTA를 사용하여 배양 접시로부터 분리하고, 수집하고, 4% FBS(Thermo)가 보충된 Opti-MEM® I 감소 혈청 배지로 구성된 검정 배지에서 22,000개 세포/mL로 희석하였다. 세포들을 96-웰 세포 배양 플레이트에 분주하고 HaloTag® NanoBRET™ 618 리간드(Promega)를 최종 농도 100nM으로 첨가했다. 화합물 또는 DMSO를 세포에 첨가하고 플레이트를 37℃, 5% CO_2 및 95% 습도에서 4~24시간 동안 배양하였다. NanoBRET™ Nano-Glo® 기질을 세포에 첨가하고 세포를 30초 동안 진탕시켰다. 기질 추가 10분 이내에 Synergy Neo2 다중 모드 판독기(BioTek, Winooski, VT)에서 공여자(460nM) 및 수용자(618) 방출을 측정했다. 데이터를 BRET 비율(수용자/공여자)로 보고하였다.

[0755] 화합물 16은 예기치 않게 270 nM의 EC_{50}로, PERK 올리고머 형성의 자극을 나타냈다. 화합물 16에 의해 유도된 PERK 올리고머 자극에 대한 그래프를 도 2에 나타내었다.

[0756] **예 187. 다발성 골수종 UPR/ISR 신호전달 경로 단백질 ATF4 및 CHOP의 자극**

[0757] H929 다발성 골수종 세포(카탈로그 번호 CRL-9068)를 미국 유전자은행(American Type Culture Collection, ATCC, Manassas, VA)에서 구하고, 20% 열 불활성화 우태 혈청(Invitrogen, Carlsbad, CA) 및 1% 페니실린/스트렙토마이신/L-글루타민 및 0.05mM 2-메르캅토에탄올이 보충된 RPMI 1640 배지에서 37℃, 5% CO_2 및 95% 습도에서 성장시키고 mL당 1-2백만개의 세포로 유지시켰다. 세포들을 2mL 완전 성장 배지에서 웰당 4백만개의 세포로 6 웰 플레이트에 시딩하고 37℃, 5% CO_2 및 95% 습도에서 시험 화합물의 연속 희석액으로 처리하였다. 배양이 끝나는 시점에, 세포들을 1X Halt 프로테아제 억제제, 1X Halt 포스파타아제 억제제, 1X Sigma 포스파타아제 억제제 칵테일 2 및 1X EDTA가 보충된 PBS로 세척한 다음 위에서 설명한3X 억제제 믹스로 보충된 M-PER 포유류 단백질 추출 시약(Mammalian Protein Extraction Reagent)으로 용해시켰다. 세포 용해물을 수조 초음파기(Qsonica, Newtown, CT)로 초음파 처리하고 상청액을 SDS 완충액 및 환원제로 끓였다. 웨스턴 블롯을 수행하여 ATF4, CHOP 및 베타-액틴(Cell Signaling Technology, Danvers, MA)을 정량화했다. 멤브레인을 LI-COR Odyssey CLx 이미징 시스템(LI-COR, Lincoln, NE)으로 이미지 처리했다.

[0758] 화합물 16은 예기치 않게 H929 다발성 골수종 세포에서 PERK 경로의 자극을 나타냈다. 자극 PERK 다운스트림 신호전달 단백질 ATF4 및 CHOP(로딩 대조군으로서 액틴)의 그림이 도 3에 나와 있다. ATF4는 123nM 내지 10mM의 농도 범위에 걸쳐 자극된다. CHOP는 1.1 내지 10mM의 농도 범위에 걸쳐 자극된다.

[0759] **예 188. 정량적 RT-PCR을 이용한 다발성 골수종 UPR/ISR 표적 유전자의 자극**

[0760] H929 다발성 골수종 세포(카탈로그 번호 CRL-9068)를 미국 유전자은행(American Type Culture Collection, ATCC, Manassas, VA)에서 구입했다. 세포들을 20% 열 불활성화 우태 혈청(catalog #A3840002, ThermoFisher Scientific, Waltham, MA) 및 1% 페니실린/스트렙토마이신/L-글루타민(catalog #10378016, ThermoFisher Scientific, Waltham, MA) 및 0.05mM 2-메르캅토에탄올(카탈로그 #21985-023, ThermoFisher Scientific, Waltham, MA)이 보충된 RPMI-1640 배지에서 37℃, 5% CO_2 및 95% 습도에서 성장시켰다. 세포들을 70-95% 컨플루언시(confluency)에 도달할 때까지 확장시켰고, 이 시점에 분석 사용을 위해 계대배양하거나 수확하였다. 세포들을 2mL 완전 성장 배지에서 웰당 $3.0x10^6$ 세포로 6웰 배양 플레이트에 시딩하고 37℃, 5% CO_2 및 95% 습도에서 4시간 또는 24시간 동안 화합물 16의 표시된 농도로 배양했다. 배양이 끝나는 시점에, 세포들을 PBS (Sigma)로 세척하고 RNeasy® Plus Kits(Qiagen, Germantown, MD)를 사용하여 RNA를 추출했다. 고용량 cDNA 역전사 키트(Applied Biosciences, Beverly Hills, CA)를 사용하여 cDNA를 합성하고 제조업체의 사양에 따라서 QuantStudio 3(Applied Biosciences)에서 TaqMan 분석(표 A, Thermo) 및 TaqMan Fast Advanced Master Mix(Thermo)를 사용하여 정량적 PCR을 수행했다.

[0761]

표 A: TaqMan 프로브

관심 유전자	분석 ID
ATF4	Hs00909569_g1
DDIT3 (CHOP)	Hs00358796_g1
GPT2	Hs00370287_m1
GUSB (내인성 대조군)	Hs00939627_m1
PPP1R15A (GADD34)	Hs00169585_m1
VEGFA	Hs00900055_m1

[0762] 화합물 16은 예기치 않게 H929 다발성 골수종 세포에서 PERK UPR/ISR 표적 유전자의 발현을 나타냈다. ATF4, CHOP, GADD34, GPT2, 및 VEGFA의 배수 증가 (DMSO 대조군 대비)의 그림이 도 4에 나와 있다. 표적 유전자들은 100nM 내지 10mM의 농도 범위에 걸쳐 증가되었다.

[0763] **예 189. 다발성 골수종 세포사멸 신호전달 경로의 자극**

[0764] H929 다발성 골수종 세포(카탈로그 번호 CRL-9068)를 미국 유전자은행(American Type Culture Collection, ATCC, Manassas, VA)에서 구입하고, 20% 열 불활성화 우태 혈청(Invitrogen, Carlsbad, CA), 1% 페니실린/스트

렙토마이신/L-글루타민 및 0.05mM 2-메르캅토에탄올이 보충된 RPMI 1640 배지에서 37℃, 5% CO_2 및 95% 습도에서 성장시키고 mL당 1-2백만개의 세포로 유지시켰다. RPMI8226 (catalog # CCL-155)를 미국 유전자은행(American Type Culture Collection, ATCC, Manassas, VA)에서 구입하고, 10% 열 불활성화 우태 혈청(Invitrogen, Carlsbad, CA), 1% 페니실린/스트렙토마이신/L-글루타민이 보충된 RPMI 1640 배지에서 37℃, 5% CO_2 및 95% 습도에서 성장시키고 mL당 0.1-1 백만개의 세포로 유지시켰다. 세포들을 2mL 완전 성장 배지에서 웰당 4백만개의 세포로 6 웰 플레이트에 시딩하고 37℃, 5% CO_2 및 95% 습도에서 24시간 동안 100 nM 덱사메타손(Selleckchem, Houston, TX) 또는 동량의 DMSO으로 조합된 시험 화합물의 연속 희석액으로 처리하였다. 배양이 끝나는 시점에, 세포들을 1X Halt 프로테아제 억제제, 1X Halt 포스파타아제 억제제, 1X Sigma 포스파타아제 억제제 칵테일 2 및 1X EDTA가 보충된 PBS로 세척한 다음 위에서 설명한3X 억제제 믹스로 보충된 M-PER 포유류 단백질 추출 시약(Mammalian Protein Extraction Reagent)으로 용해시켰다. 세포 용해물을 수조 초음파기(Qsonica, Newtown, CT)로 초음파 처리하고 상청액을 SDS 완충액 및 환원제로 끓였다. 웨스턴 블롯을 수행하여 절단-카스파제 3, 절단-카스파제 7, PARP, 및 베타-액틴(Cell Signaling Technology, Danvers, MA)을 정량화했다. 멤브레인을 LI-COR Odyssey CLx 이미징 시스템(LI-COR, Lincoln, NE)으로 이미지 처리했다.

[0765] 화합물 16은 예기치 않게 H929 다발성 골수종 세포에서 전세포사멸 단백질의 발현을 나타냈다. 절단된 PARP, 절단된 카스파제 7, 및 절단된 카스파제 3을 보여주는 그림이 도 5에 나와 있다. 세포사멸 단백질들은 123nM 내지 10mM의 농도 범위에 걸쳐 증가되었다.

[0766] **예 190. 다발성 골수종 및 B세포 림프종 세포 증식 억제**

[0767] H929, RPMI8226, GA-10 및 DoHH-2 세포(카탈로그 #CRL-9068)를 미국 유전자은행(American Type Culture Collection, ATCC, Manassas, VA)에서 구입하였다. H929 세포는 20% 열 불활성화 우태 혈청(카탈로그 #A3840002, ThermoFisher Scientific, Waltham, MA), 1% 페니실린/스트렙토마이신/L-글루타민(카탈로그 #10378016, ThermoFisher Scientific, Waltham, MA), 및 0.05mM 2-메르캅토에탄올(catalog #21985-023, ThermoFisher Scientific, Waltham, MA)에서 유지하였다. RPMI8226, GA-10, DoHH-2는 10% 열 불활성화 우태 혈청(catalog #A3840002, ThermoFisher Scientific, Waltham, MA) 및 1% 페니실린/스트렙토마이신/L-글루타민(catalog #10378016, ThermoFisher Scientific, Waltham, MA)이 보충된 RPMI-1640 배지에서 유지시켰다. 모든 세포를 37℃, 5% CO_2 및 95% 습도에서 성장시켰다. 세포들을 mL당 1,50만개의 세포에 도달할 때까지 확장시켰으며, 이때 분석 사용을 위해 계대배양하거나 수확하였다.

[0768] 세포 증식 분석을 위해 적정 수의 세포(H929의 경우 4만 세포; RPMI8226 및 GA-10의 경우 2만 세포; DoHH-2의 경우 8천 세포)를 각 배지에 200 μL로 각 웰에 시딩하고 96웰 검은색 투명 바닥 플레이트로 분주했다. 시험 화합물의 일련의 희석물을 3중으로 첨가하고 플레이트를 37℃, 5% CO_2 및 95% 습도에서 72시간 또는 120시간 동안 배양하였다. 다발성 골수종을 치료하기 위해 임상적으로 사용되는 여러 표준 관리 제제를 병용 연구에 사용했다(레날리도마이드(카탈로그 #S1029, Selleckchem, 휴스턴, 텍사스), 보르테조밉(카탈로그 #S1013, Selleckchem, 휴스턴, 텍사스), 덱사메타손(카탈로그 #S1322, Selleckchem, Houston, TX), 이브루티닙(Pharmacyclics, Sunnyvale, CA)). H929, RPMI8226, GA-10에 대한 배양이 끝나는 시점에, PBS에 있는 40μL의 레자주린440mM 용액(Sigma, St. Louis, MO)을 플레이트의 각 웰에 첨가하고 플레이트를 37℃, 5% CO_2 및 95% 습도에서 7시간 더 배양하였다. 540 nm의 여기 및 600 nm의 방출을 사용하여 Synergy2 또는 동등한 판독기(Biotek, Winooski VT)에서 플레이트를 판독했다. DoHH-2 배양 종료 시, CellTiter-Glo® 분석(Promega, Madison, WI)을 사용하여 세포 생존력을 결정했다. EnVision MultiLabel Reader(PerkinElmer, Waltham, MA)를 사용하여 발광성을 측정했다. GraphPad Prism 소프트웨어(GraphPad, San Diego, CA)를 사용하여 데이터를 분석하여 IC50 값을 계산하였다.

[0769] 다발성 골수종 또는 B 세포 림프종을 치료하는 치료 표준(SOC) 제제와 조합된 화합물 16은 세포 증식 억제에 대해 상가성 또는 상승작용을 나타낸다. 대표 그래프가 도 6에 나와 있다.

[0770] **예 191. CCRF-CEM 이종이식 약동학/약력학(PK/PD) 모델**

[0771] CCRF-CEM 이종이식편 모델은 국립보건원(NIH)의 모든 법률, 규정 및 지침을 준수하고 Labcorp의 동물 관리 및 사용 위원회(Ann Arbor, MI)의 승인을 받아 AAALAC 인증 시설에서 수행되었다. 음식과 물은 임의로 제공되었다. 모든 마우스는 적어도 하루에 한 번 임상 징후에 대해 관찰되었다. 암컷 Envigo C.B-17 SCID(생후 6-7주)에는 27게이지 바늘과 주사기를 사용하여, Dulbecco의 인산염 완충 식염수에 천만 개의 세포를 우측 높은 겨드랑이

바로 아래에 피하로 접종했다. 22일째에 종양 부하가 평균 200 mm3에 도달했을 때, 모든 그룹에 대한 평균 종양 부하가 연구 집단에 대한 전체 평균 종양 부하의 10% 이내가 되도록 마우스를 그룹으로 무작위로 할당했다. 그룹을 23-24일에 다음과 같이 처리하였다: 23일차에 비히클 대조군(조합 그룹을 모방하기 위해 경구 투여 및 IP 투여)(n=9); ASNase(Abcam, Cambridge, UK) 1000U/kg/일(n=9)로 IP 투여. 24일차에 비히클 대조군을 경구 투여함(조합 그룹을 모방하기 위해 경구 투여 및 IP 투여)(n=9); 화합물 16 50 mg/kg(n=10)로 경구 투여 및 시료 채취 2시간 전에 ASNase(Abcam, Cambridge, UK) 1000 U/kg(n=9)으로 IP 투여; 화합물 16 25 mg/kg(n=10)으로 경구 투여 및 화합물 16 투여 후 2, 6 및 10시간에 시료 채취 2시간 전 ASNase(Abcam, Cambridge, UK) 1000 U/kg(n=9)으로 IP 투여. 혈액 시료를 K2EDTA 튜브에 수집하고 혈장으로 처리하고, 액체 질소에서 급속 냉동한 다음 -80℃에서 보관했다. 혈장 시료는 탠덤 질량 분광법 분석(Cayman Chemical, Ann Arbor, MI)과 결합된 액체 크로마토그래피를 사용하여 약동학 분석을 실시했다. 종양 및 췌장 조직을 채취하고 코바리스 백에서 액체 질소로 분말화하고 -80℃에서 보관했다. 조직 시료 처리를 위해 약 30mg의 종양 또는 췌장 조직을 얼음 위에서 3X Halt 프로테아제 억제제, 3X Halt 포스파타아제 억제제, 3X Sigma 포스파타아제 억제제 칵테일 2 및 3X EDTA가 보충된 mPER 용해 완충액(Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA)에서 용해시킨 다음 Bead Ruptor 96(Omni, Kennesaw, GA)을 사용하여 균질화했다. 그런 다음 샘플을 4℃에서 10분 동안 21,000g에서 원심분리했다. 투명해진 용해물을 얼음으로 식힌 원추형 바닥 96-웰 플레이트로 옮기고, 밀봉한 다음 -80℃에서 보관했다. 다음날, 샘플을 얼음 위에서 해동한 다음 4℃에서 10분 동안 3739g에서 원심분리했다. 투명해진 용해물을 얼음으로 식힌 둥근 바닥 96-웰 플레이트로 옮겼다. BCA 단백질 분석 키트(Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA)를 사용하여 단백질 농도를 결정했다. 용해물을 4X SDS 샘플 완충액과 환원제에서 끓이기 전에 10μg/μl로 정규화했다. SDS-PAGE를 사용하여 시료를 분해한 다음 웨스턴 블롯을 사용하여 분석하여 포스포-GCN2(Thr899)(Abcam, Cambridge, UK), 총 GCN2, ATF4 및 베타-액틴(Cell Signaling Technology, Danvers, MA)을 정량화했다. 멤브레인을 LI-COR Odyssey CLx 이미징 시스템(LI-COR, Lincoln, NE)으로 이미지 처리했다. GraphPad Prism 소프트웨어(GraphPad, San Diego, CA)를 사용하여 데이터를 분석하여 % 억제를 계산하였다.

[0772] ASNase와 조합된 화합물 16은 CCRF-CEM 백혈병 이종이식편 모델에서 GCN2-매개 ATF4 수준을 억제한다. 도 7에 나타낸 바와 같이, 화합물 16은 50 mg/kg 경구 투여 시 비히클 대조군에 비해 ATF4 수준을 81 내지 98% 억제하고, 25 mg/kg 경구 투여 시 비히클 대조군에 비해 ATF4 수준을 69 내지 92% 억제하였다. 화합물 16의 상응하는 혈장 수준을 투여 후 2, 6 및 10시간의 PD 시점에서 측정하였다.

[0773] **예 192. MV-4-11 이종이식 효능 모델**

[0774] MV-4-11 급성 골수성 백혈병 이종이식편 모델은 국립 보건원(NIH)의 모든 법률, 규정 및 지침을 준수하고 Crown Bioscience의 동물 관리 및 사용 위원회(중국 타이창)의 승인을 받아 AAALAC 인증 시설에서 수행되었다. 음식과 물은 임의로 제공되었다. 모든 마우스는 적어도 하루에 한 번 임상 징후에 대해 관찰되었다. 암컷 NOD/SCID(생후 6-9주; Vital River Laboratories Research Models and Services(중국 북경))는 Dulbecco의 Phosphate Buffered Saline:Matrigel(1:1)에서 27 게이지 바늘과 주사기를 사용하여, 500만 개의 세포로 우측 앞 옆구리 부위를 피하로 접종했다. 7일째에 종양 부하가 평균 150 mm3에 도달했을 때, 모든 그룹에 대한 평균 종양 부하가 연구 집단에 대한 전체 평균 종양 부하의 10% 이내가 되도록 마우스를 그룹으로 무작위로 할당했다. 그룹을 7-21일에 다음과 같이 처리하였다: 비히클 대조군(조합 그룹을 모방하기 위해 경구 투여 및 IP 투여(n=10); 화합물 16 25mg/kg/일로 경구 투여(n=10); 류나제(Kyowa Kirin, 일본) 1000 U/kg/일로 IP 투여(n=10), Leunase(Kyowa Kirin, 일본) 1000 U/kg/일로 IP 투여(n=10) 및 화합물 16은 25 mg/kg/일로 경구 투여 (n=10). 종양 부피와 체중을 주당 3회 측정했다. 종양 부담(mg)은 다음 식에 의해 캘리퍼 측정에서 추정했다: 종양 부담(mg=mm3) = (길이 x 너비2)/2.

[0775] 화합물 16은 ASNase와 조합하여 경구 투여 시 MV-4-11 종양 성장을 억제한다. 도 8에 도시된 바와 같이, 화합물 16은 1000U/kg으로 투여된 류나제와 조합하여 14일 동안 25mg/kg/일로 투여되었을 때 종양 퇴행을 유도하였다.

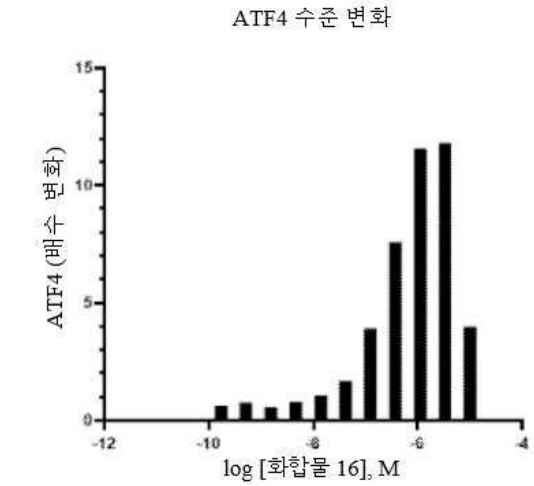
[0776] **균등물**

[0777] 특정 실시예가 논의되었지만, 상기 명세서는 예시적이며 제한적이지 않다. 본 명세서를 검토하면 실시예의 많은 변형이 당해 분야의 숙련자에게 명백해질 것이다. 개시된 것의 전체 범위는 균등물의 전체 범위와 함께, 청구범위를 참조하고, 그러한 변형과 함께, 본 명세서를 참조하여 결정되어야 한다.

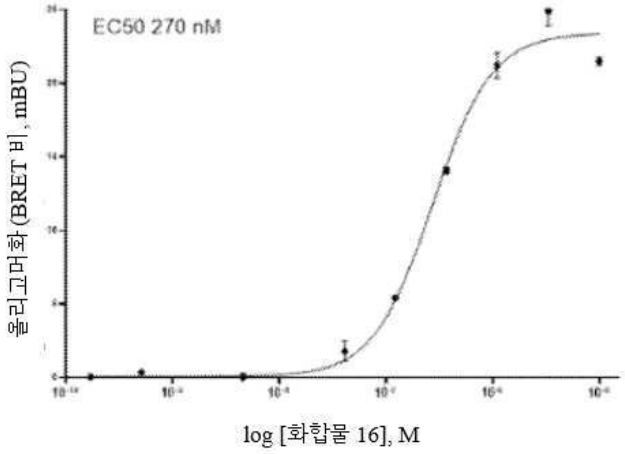
[0778] 달리 표시하지 않는 한, 본 명세서 및 청구범위에 사용된 성분, 반응 조건 등의 양을 나타내는 모든 숫자는 모든 경우에 용어 "약"으로 수식되는 것으로 이해되어야 한다. 따라서, 달리 표시하지 않는 한, 본 명세서 및 첨부된 청구범위에 기재된 수치 매개변수는 얻고자 하는 원하는 특성에 따라 달라질 수 있는 근사치이다.

도면

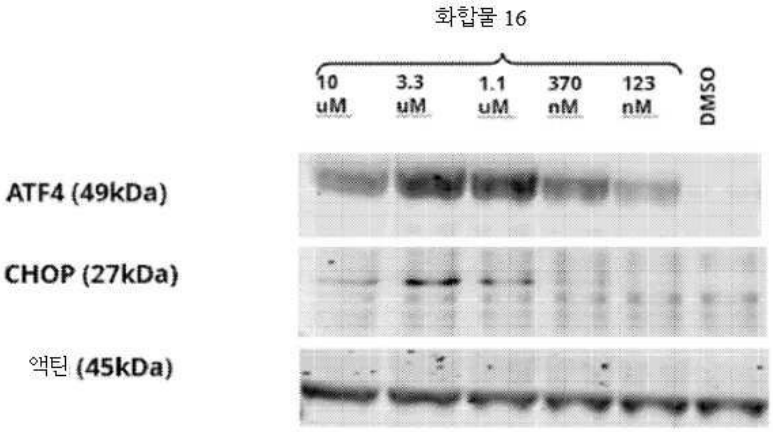
도면1


ATF4 수준 변화
ATF4 (배수 변화)
15
10
5
0
-12
-10
-8
-6
-4
log [화합물 16], M

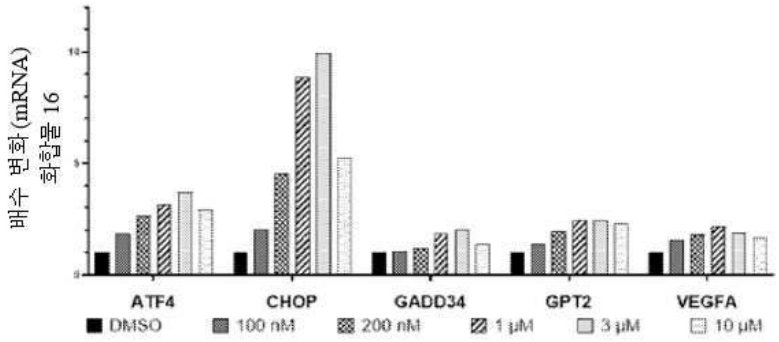
도면2


EC50 270 nM
올리고머화 (BRET 비, mBU)
log [화합물 16], M

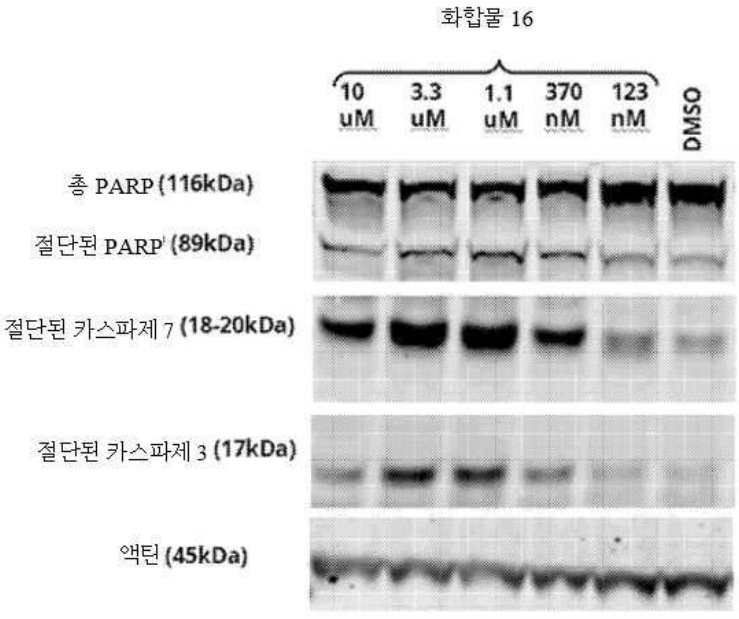
도면3


화합물 16
10 uM
3.3 uM
1.1 uM
370 nM
123 nM
DMSO
ATF4 (49kDa)
CHOP (27kDa)
액틴 (45kDa)

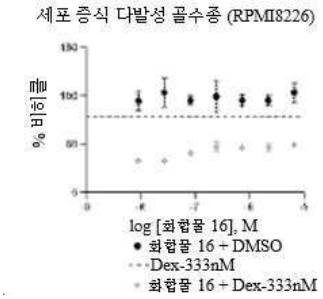
도면4


배수 변화 (mRNA)
화합물 16
ATF4
CHOP
GADD34
GPT2
VEGFA
DMSO
100 nM
200 nM
1 μM
3 μM
10 μM

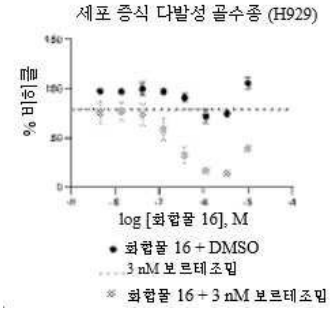
도면5


화합물 16
10 uM
3.3 uM
1.1 uM
370 nM
123 nM
DMSO
총 PARP (116kDa)
절단된 PARP (89kDa)
절단된 카스파제 7 (18-20kDa)
절단된 카스파제 3 (17kDa)
액틴 (45kDa)

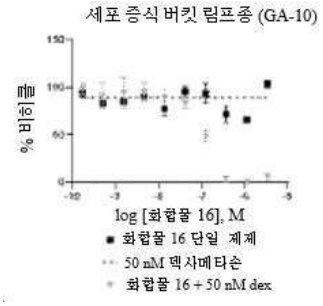
도면6a



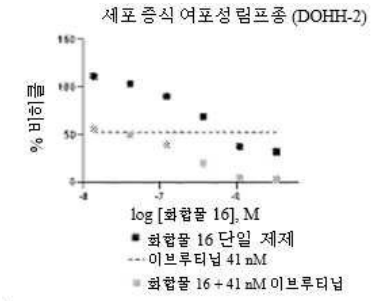
도면6b



도면6c

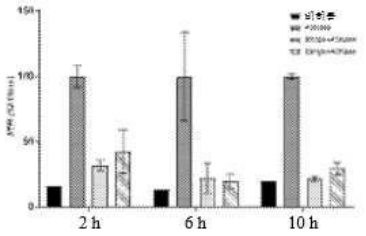


도면6d



도면7a

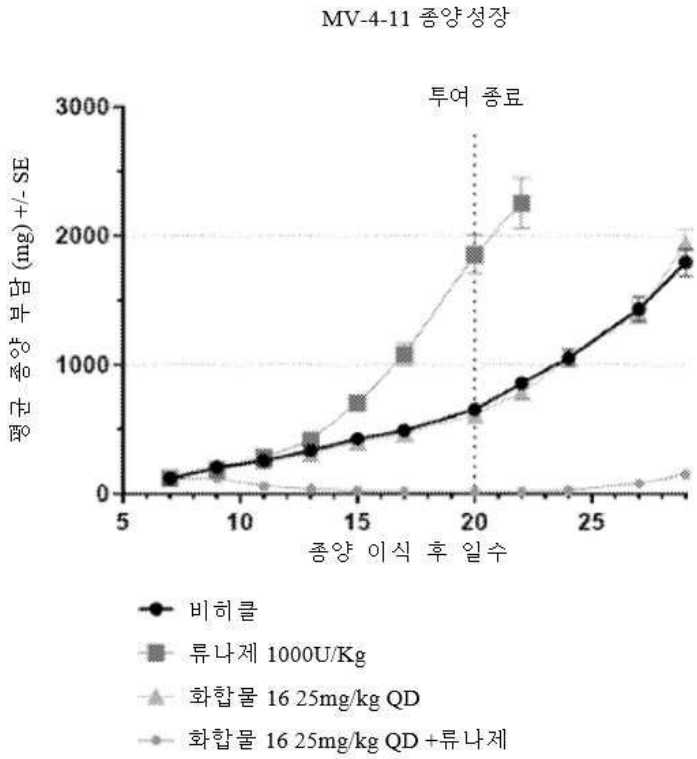
화합물 16 은 *생체 내*에서 (PK/PD 모델) ATF4 를 차단함



도면7b

투여량 (mg/kg)	시점 (h)	화합물 16 혈장 수준 (ng/ml)	ATF4 억제 %
50	2	170573	81
50	6	158460	90
50	10	148626	98
25	2	138922	69
25	6	130077	92
25	10	90146	88

도면8



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> DECIPHERA PHARMACEUTICALS, LLC

<120> GCN2 AND PERK KINASE INHIBITORS AND METHODS OF USE THEREOF

<130> DCP-098WO

<140><141><150> 63/185,846

<151> 2021-05-07

<150> 63/115,496

<151> 2020-11-18

<160> 2

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 1894

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 1

Met Ala Pro Ile Leu Gly Tyr Trp Lys Ile Lys Gly Leu Val Gln Pro

1 5 10 15

Thr Arg Leu Leu Leu Glu Tyr Leu Glu Glu Lys Tyr Glu Glu His Leu

20 25 30

Tyr Glu Arg Asp Glu Gly Asp Lys Trp Arg Asn Lys Lys Phe Glu Leu

35 40 45

Gly Leu Glu Phe Pro Asn Leu Pro Tyr Tyr Ile Asp Gly Asp Val Lys

50 55 60

Leu Thr Gln Ser Met Ala Ile Ile Arg Tyr Ile Ala Asp Lys His Asn

65 70 75 80

Met Leu Gly Gly Cys Pro Lys Glu Arg Ala Glu Ile Ser Met Leu Glu

85 90 95

Gly Ala Val Leu Asp Ile Arg Tyr Gly Val Ser Arg Ile Ala Tyr Ser

100 105 110

Lys Asp Phe Glu Thr Leu Lys Val Asp Phe Leu Ser Lys Leu Pro Glu

115 120 125

Met Leu Lys Met Phe Glu Asp Arg Leu Cys His Lys Thr Tyr Leu Asn

130 135 140

Gly Asp His Val Thr His Pro Asp Phe Met Leu Tyr Asp Ala Leu Asp

145 150 155 160

Val Val Leu Tyr Met Asp Pro Met Cys Leu Asp Ala Phe Pro Lys Leu

165 170 175

Val Cys Phe Lys Lys Arg Ile Glu Ala Ile Pro Gln Ile Asp Lys Tyr

180 185 190

Leu Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ala Trp Pro Leu Gln Gly Trp Gln Ala

195 200 205

Thr Phe Gly Gly Gly Asp His Pro Pro Lys Ser Asp Leu Glu Val Leu

210 215 220

Phe Gln Gly Pro Leu Gly Ala Met Gly Ser Gly Ile Gln Arg Pro Thr

225 230 235 240

Ser Thr Ser Ser Leu Val Met Ala Gly Gly Arg Gly Ala Pro Gly Arg

245 250 255

Gly Arg Asp Glu Pro Pro Glu Ser Tyr Pro Gln Arg Gln Asp His Glu

260 265 270

Leu Gln Ala Leu Glu Ala Ile Tyr Gly Ala Asp Phe Gln Asp Leu Arg

275 280 285

Pro Asp Ala Cys Gly Pro Val Lys Glu Pro Pro Glu Ile Asn Leu Val

290 295 300

Leu Tyr Pro Gln Gly Leu Thr Gly Glu Glu Val Tyr Val Lys Val Asp

305 310 315 320

Leu Arg Val Lys Cys Pro Pro Thr Tyr Pro Asp Val Val Pro Glu Ile

325 330 335

Glu Leu Lys Asn Ala Lys Gly Leu Ser Asn Glu Ser Val Asn Leu Leu

340 345 350

Lys Ser Arg Leu Glu Glu Leu Ala Lys Lys His Cys Gly Glu Val Met

355 360 365

Ile Phe Glu Leu Ala Tyr His Val Gln Ser Phe Leu Ser Glu His Asn

370 375 380

Lys Pro Pro Pro Lys Ser Phe His Glu Glu Met Leu Glu Arg Arg Ala

385 390 395 400

Gln Glu Glu Gln Gln Arg Leu Leu Glu Ala Lys Arg Lys Glu Glu Gln

405 410 415

Glu Gln Arg Glu Ile Leu His Glu Ile Gln Arg Arg Lys Glu Glu Ile

420 425 430

Lys Glu Glu Lys Lys Arg Lys Glu Met Ala Lys Gln Glu Arg Leu Glu

435 440 445

Ile Ala Ser Leu Ser Asn Gln Asp His Thr Ser Lys Lys Asp Pro Gly

450 455 460

Gly His Arg Thr Ala Ala Ile Leu His Gly Gly Ser Pro Asp Phe Val

465 470 475 480

Gly Asn Gly Lys His Arg Ala Asn Ser Ser Gly Arg Ser Arg Arg Glu

485 490 495

Arg Gln Tyr Ser Val Cys Asn Ser Glu Asp Ser Pro Gly Ser Cys Glu

500 505 510

Ile Leu Tyr Phe Asn Met Gly Ser Pro Asp Gln Leu Met Val His Lys

515 520 525

Gly Lys Cys Ile Gly Asp Glu Gln Leu Gly Lys Leu Val Tyr Asn Ala

530 535 540

Leu Glu Thr Ala Thr Gly Gly Phe Val Leu Leu Tyr Glu Trp Val Leu

545 550 555 560

Gln Trp Gln Lys Lys Met Gly Pro Phe Leu Thr Ser Gln Glu Lys Glu

565 570 575

Lys Ile Asp Lys Cys Lys Lys Gln Ile Gln Gly Thr Glu Thr Glu Phe

580 585 590

Asn Ser Leu Val Lys Leu Ser His Pro Asn Val Val Arg Tyr Leu Ala

595 600 605

Met Asn Leu Lys Glu Gln Asp Asp Ser Ile Val Val Asp Ile Leu Val

610 615 620

Glu His Ile Ser Gly Val Ser Leu Ala Ala His Leu Ser His Ser Gly
625 630 635 640
Pro Ile Pro Val His Gln Leu Arg Arg Tyr Thr Ala Gln Leu Leu Ser

645 650 655
Gly Leu Asp Tyr Leu His Ser Asn Ser Val Val His Lys Val Leu Ser
660 665 670
Ala Ser Asn Val Leu Val Asp Ala Glu Gly Thr Val Lys Ile Thr Asp
675 680 685
Tyr Ser Ile Ser Lys Arg Leu Ala Asp Ile Cys Lys Glu Asp Val Phe
690 695 700
Glu Gln Thr Arg Val Arg Phe Ser Asp Asn Ala Leu Pro Tyr Lys Thr

705 710 715 720
Gly Lys Lys Gly Asp Val Trp Arg Leu Gly Leu Leu Leu Leu Ser Leu
725 730 735
Ser Gln Gly Gln Glu Cys Gly Glu Tyr Pro Val Thr Ile Pro Ser Asp
740 745 750
Leu Pro Ala Asp Phe Gln Asp Phe Leu Lys Lys Cys Val Cys Leu Asp
755 760 765
Asp Lys Glu Arg Trp Ser Pro Gln Gln Leu Leu Lys His Ser Phe Ile

770 775 780
Asn Pro Gln Pro Lys Met Pro Leu Val Glu Gln Ser Pro Glu Asp Ser
785 790 795 800
Gly Gly Gln Asp Tyr Val Glu Thr Val Ile Pro Ser Asn Arg Leu Pro
805 810 815
Ser Ala Ala Phe Phe Ser Glu Thr Gln Arg Gln Phe Ser Arg Tyr Phe
820 825 830
Ile Glu Phe Glu Glu Leu Gln Leu Leu Gly Lys Gly Ala Phe Gly Ala

835 840 845
Val Ile Lys Val Gln Asn Lys Leu Asp Gly Cys Cys Tyr Ala Val Lys
850 855 860
Arg Ile Pro Ile Asn Pro Ala Ser Arg Gln Phe Arg Arg Ile Lys Gly

865 870 875 880

Glu Val Thr Leu Leu Ser Arg Leu His His Glu Asn Ile Val Arg Tyr

885 890 895

Tyr Asn Ala Trp Ile Glu Arg His Glu Arg Pro Ala Gly Pro Gly Thr

900 905 910

Pro Pro Pro Asp Ser Gly Pro Leu Ala Lys Asp Asp Arg Ala Ala Arg

915 920 925

Gly Gln Pro Ala Ser Asp Thr Asp Gly Leu Asp Ser Val Glu Ala Ala

930 935 940

Ala Pro Pro Pro Ile Leu Ser Ser Ser Val Glu Trp Ser Thr Ser Gly

945 950 955 960

Glu Arg Ser Ala Ser Ala Arg Phe Pro Ala Thr Gly Pro Gly Ser Ser

965 970 975

Asp Asp Glu Asp Asp Asp Glu Asp Glu His Gly Gly Val Phe Ser Gln

980 985 990

Ser Phe Leu Pro Ala Ser Asp Ser Glu Ser Asp Ile Ile Phe Asp Asn

995 1000 1005

Glu Asp Glu Asn Ser Lys Ser Gln Asn Gln Asp Glu Asp Cys Asn

1010 1015 1020

Glu Lys Asn Gly Cys His Glu Ser Glu Pro Ser Val Thr Thr Glu

1025 1030 1035

Ala Val His Tyr Leu Tyr Ile Gln Met Glu Tyr Cys Glu Lys Ser

1040 1045 1050

Thr Leu Arg Asp Thr Ile Asp Gln Gly Leu Tyr Arg Asp Thr Val

1055 1060 1065

Arg Leu Trp Arg Leu Phe Arg Glu Ile Leu Asp Gly Leu Ala Tyr

1070 1075 1080

Ile His Glu Lys Gly Met Ile His Arg Asp Leu Lys Pro Val Asn

1085 1090 1095

Ile Phe Leu Asp Ser Asp Asp His Val Lys Ile Gly Asp Phe Gly

1100 1105 1110

Leu Ala Thr Asp His Leu Ala Phe Ser Ala Asp Ser Lys Gln Asp

1115 1120 1125

Asp Gln Thr Gly Asp Leu Ile Lys Ser Asp Pro Ser Gly His Leu

1130 1135 1140

Thr Gly Met Val Gly Thr Ala Leu Tyr Val Ser Pro Glu Val Gln

1145 1150 1155

Gly Ser Thr Lys Ser Ala Tyr Asn Gln Lys Val Asp Leu Phe Ser

1160 1165 1170

Leu Gly Ile Ile Phe Phe Glu Met Ser Tyr His Pro Met Val Thr

1175 1180 1185

Ala Ser Glu Arg Ile Phe Val Leu Asn Gln Leu Arg Asp Pro Thr

1190 1195 1200

Ser Pro Lys Phe Pro Glu Asp Phe Asp Asp Gly Glu His Ala Lys

1205 1210 1215

Gln Lys Ser Val Ile Ser Trp Leu Leu Asn His Asp Pro Ala Lys

1220 1225 1230

Arg Pro Thr Ala Thr Glu Leu Leu Lys Ser Glu Leu Leu Pro Pro

1235 1240 1245

Pro Gln Met Glu Glu Ser Glu Leu His Glu Val Leu His His Thr

1250 1255 1260

Leu Thr Asn Val Asp Gly Lys Ala Tyr Arg Thr Met Met Ala Gln

1265 1270 1275

Ile Phe Ser Gln Arg Ile Ser Pro Ala Ile Asp Tyr Thr Tyr Asp

1280 1285 1290

Ser Asp Ile Leu Lys Gly Asn Phe Ser Ile Arg Thr Ala Lys Met

1295 1300 1305

Gln Gln His Val Cys Glu Thr Ile Ile Arg Ile Phe Lys Arg His

1310 1315 1320

Gly Ala Val Gln Leu Cys Thr Pro Leu Leu Leu Pro Arg Asn Arg

1325 1330 1335

Gln Ile Tyr Glu His Asn Glu Ala Ala Leu Phe Met Asp His Ser

1340 1345 1350

Gly Met Leu Val Met Leu Pro Phe Asp Leu Arg Ile Pro Phe Ala

1355 1360 1365

Arg Tyr Val Ala Arg Asn Asn Ile Leu Asn Leu Lys Arg Tyr Cys

1370 1375 1380

Ile Glu Arg Val Phe Arg Pro Arg Lys Leu Asp Arg Phe His Pro

1385 1390 1395

Lys Glu Leu Leu Glu Cys Ala Phe Asp Ile Val Thr Ser Thr Thr

1400 1405 1410

Asn Ser Phe Leu Pro Thr Ala Glu Ile Ile Tyr Thr Ile Tyr Glu

1415 1420 1425

Ile Ile Gln Glu Phe Pro Ala Leu Gln Glu Arg Asn Tyr Ser Ile

1430 1435 1440

Tyr Leu Asn His Thr Met Leu Leu Lys Ala Ile Leu Leu His Cys

1445 1450 1455

Gly Ile Pro Glu Asp Lys Leu Ser Gln Val Tyr Ile Ile Leu Tyr

1460 1465 1470

Asp Ala Val Thr Glu Lys Leu Thr Arg Arg Glu Val Glu Ala Lys

1475 1480 1485

Phe Cys Asn Leu Ser Leu Ser Ser Asn Ser Leu Cys Arg Leu Tyr

1490 1495 1500

Lys Phe Ile Glu Gln Lys Gly Asp Leu Gln Asp Leu Met Pro Thr

1505 1510 1515

Ile Asn Ser Leu Ile Lys Gln Lys Thr Gly Ile Ala Gln Leu Val

1520 1525 1530

Lys Tyr Gly Leu Lys Asp Leu Glu Glu Val Val Gly Leu Leu Lys

1535 1540 1545

Lys Leu Gly Ile Lys Leu Gln Val Leu Ile Asn Leu Gly Leu Val

1550 1555 1560

Tyr Lys Val Gln Gln His Asn Gly Ile Ile Phe Gln Phe Val Ala

1565 1570 1575

Phe Ile Lys Arg Arg Gln Arg Ala Val Pro Glu Ile Leu Ala Ala

1580 1585 1590

Gly Gly Arg Tyr Asp Leu Leu Ile Pro Gln Phe Arg Gly Pro Gln

1595 1600 1605

Ala Leu Gly Pro Val Pro Thr Ala Ile Gly Val Ser Ile Ala Ile

1610 1615 1620

Asp Lys Ile Ser Ala Ala Val Leu Asn Met Glu Glu Ser Val Thr

1625 1630 1635

Ile Ser Ser Cys Asp Leu Leu Val Val Ser Val Gly Gln Met Ser

1640 1645 1650

Met Ser Arg Ala Ile Asn Leu Thr Gln Lys Leu Trp Thr Ala Gly

1655 1660 1665

Ile Thr Ala Glu Ile Met Tyr Asp Trp Ser Gln Ser Gln Glu Glu

1670 1675 1680

Leu Gln Glu Tyr Cys Arg His His Glu Ile Thr Tyr Val Ala Leu

1685 1690 1695

Val Ser Asp Lys Glu Gly Ser His Val Lys Val Lys Ser Phe Glu

1700 1705 1710

Lys Glu Arg Gln Thr Glu Lys Arg Val Leu Glu Thr Glu Leu Val

1715 1720 1725

Asp His Val Leu Gln Lys Leu Arg Thr Lys Val Thr Asp Glu Arg

1730 1735 1740

Asn Gly Arg Glu Ala Ser Asp Asn Leu Ala Val Gln Asn Leu Lys

1745 1750 1755

Gly Ser Phe Ser Asn Ala Ser Gly Leu Phe Glu Ile His Gly Ala

1760 1765 1770

Thr Val Val Pro Ile Val Ser Val Leu Ala Pro Glu Lys Leu Ser

1775 1780 1785

Ala Ser Thr Arg Arg Arg Tyr Glu Thr Gln Val Gln Thr Arg Leu

1790 1795 1800

Gln Thr Ser Leu Ala Asn Leu His Gln Lys Ser Ser Glu Ile Glu

1805 1810 1815

Ile Leu Ala Val Asp Leu Pro Lys Glu Thr Ile Leu Gln Phe Leu

1820 1825 1830

Ser Leu Glu Trp Asp Ala Asp Glu Gln Ala Phe Asn Thr Thr Val

1835 1840 1845

Lys Gln Leu Leu Ser Arg Leu Pro Lys Gln Arg Tyr Leu Lys Leu

1850 1855 1860

Val Cys Asp Glu Ile Tyr Asn Ile Lys Val Glu Lys Lys Val Ser

1865 1870 1875

Val Leu Phe Leu Tyr Ser Tyr Arg Asp Asp Tyr Tyr Arg Ile Leu

1880 1885 1890

Phe

<210> 2

<211> 779

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Met Ser Pro Ile Leu Gly Tyr Trp Lys Ile Lys Gly Leu Val Gln Pro

1 5 10 15

Thr Arg Leu Leu Leu Glu Tyr Leu Glu Glu Lys Tyr Glu Glu His Leu

20 25 30

Tyr Glu Arg Asp Glu Gly Asp Lys Trp Arg Asn Lys Lys Phe Glu Leu

35 40 45

Gly Leu Glu Phe Pro Asn Leu Pro Tyr Tyr Ile Asp Gly Asp Val Lys

50 55 60

Leu Thr Gln Ser Met Ala Ile Ile Arg Tyr Ile Ala Asp Lys His Asn

65 70 75 80

Met Leu Gly Gly Cys Pro Lys Glu Arg Ala Glu Ile Ser Met Leu Glu

85 90 95

Gly Ala Val Leu Asp Ile Arg Tyr Gly Val Ser Arg Ile Ala Tyr Ser

100 105 110

Lys Asp Phe Glu Thr Leu Lys Val Asp Phe Leu Ser Lys Leu Pro Glu
115 120 125
Met Leu Lys Met Phe Glu Asp Arg Leu Cys His Lys Thr Tyr Leu Asn
130 135 140
Gly Asp His Val Thr His Pro Asp Phe Met Leu Tyr Asp Ala Leu Asp
145 150 155 160

Val Val Leu Tyr Met Asp Pro Met Cys Leu Asp Ala Phe Pro Lys Leu
165 170 175
Val Cys Phe Lys Lys Arg Ile Glu Ala Ile Pro Gln Ile Asp Lys Tyr
180 185 190
Leu Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ala Trp Pro Leu Gln Gly Trp Gln Ala
195 200 205
Thr Phe Gly Gly Gly Asp His Pro Pro Lys Ser Asp Leu Val Pro Arg
210 215 220

Gly Ser Lys Tyr Asp Ser Val Ser Gly Glu Ala Asn Asp Ser Ser Trp
225 230 235 240
Asn Asp Ile Lys Asn Ser Gly Tyr Ile Ser Arg Tyr Leu Thr Asp Phe
245 250 255
Glu Pro Ile Gln Cys Leu Gly Arg Gly Gly Phe Gly Val Val Phe Glu
260 265 270
Ala Lys Asn Lys Val Asp Asp Cys Asn Tyr Ala Ile Lys Arg Ile Arg
275 280 285

Leu Pro Asn Arg Glu Leu Ala Arg Glu Lys Val Met Arg Glu Val Lys
290 295 300
Ala Leu Ala Lys Leu Glu His Pro Gly Ile Val Arg Tyr Phe Asn Ala
305 310 315 320
Trp Leu Glu Ala Pro Pro Glu Lys Trp Gln Glu Lys Met Asp Glu Ile
325 330 335
Trp Leu Lys Asp Glu Ser Thr Asp Trp Pro Leu Ser Ser Pro Ser Pro
340 345 350

Met Asp Ala Pro Ser Val Lys Ile Arg Arg Met Asp Pro Phe Ser Thr

355 360 365

Lys Glu His Ile Glu Ile Ile Ala Pro Ser Pro Gln Arg Ser Arg Ser

370 375 380

Phe Ser Val Gly Ile Ser Cys Asp Gln Thr Ser Ser Ser Glu Ser Gln

385 390 395 400

Phe Ser Pro Leu Glu Phe Ser Gly Met Asp His Glu Asp Ile Ser Glu

405 410 415

Ser Val Asp Ala Ala Tyr Asn Leu Gln Asp Ser Cys Leu Thr Asp Cys

420 425 430

Asp Val Glu Asp Gly Thr Met Asp Gly Asn Asp Glu Gly His Ser Phe

435 440 445

Glu Leu Cys Pro Ser Glu Ala Ser Pro Tyr Val Arg Ser Arg Glu Arg

450 455 460

Thr Ser Ser Ser Ile Val Phe Glu Asp Ser Gly Cys Asp Asn Ala Ser

465 470 475 480

Ser Lys Glu Glu Pro Lys Thr Asn Arg Leu His Ile Gly Asn His Cys

485 490 495

Ala Asn Lys Leu Thr Ala Phe Lys Pro Thr Ser Ser Lys Ser Ser Ser

500 505 510

Glu Ala Thr Leu Ser Ile Ser Pro Pro Arg Pro Thr Thr Leu Ser Leu

515 520 525

Asp Leu Thr Lys Asn Thr Thr Glu Lys Leu Gln Pro Ser Ser Pro Lys

530 535 540

Val Tyr Leu Tyr Ile Gln Met Gln Leu Cys Arg Lys Glu Asn Leu Lys

545 550 555 560

Asp Trp Met Asn Gly Arg Cys Thr Ile Glu Glu Arg Glu Arg Ser Val

565 570 575

Cys Leu His Ile Phe Leu Gln Ile Ala Glu Ala Val Glu Phe Leu His

580 585 590

Ser Lys Gly Leu Met His Arg Asp Leu Lys Pro Ser Asn Ile Phe Phe

595 600 605

Thr Met Asp Asp Val Val Lys Val Gly Asp Phe Gly Leu Val Thr Ala
610 615 620
Met Asp Gln Asp Glu Glu Glu Gln Thr Val Leu Thr Pro Met Pro Ala
625 630 635 640
Tyr Ala Arg His Thr Gly Gln Val Gly Thr Lys Leu Tyr Met Ser Pro
645 650 655
Glu Gln Ile His Gly Asn Ser Tyr Ser His Lys Val Asp Ile Phe Ser
660 665 670

Leu Gly Leu Ile Leu Phe Glu Leu Leu Tyr Pro Phe Ser Thr Gln Met
675 680 685
Glu Arg Val Arg Thr Leu Thr Asp Val Arg Asn Leu Lys Phe Pro Pro
690 695 700
Leu Phe Thr Gln Lys Tyr Pro Cys Glu Tyr Val Met Val Gln Asp Met
705 710 715 720
Leu Ser Pro Ser Pro Met Glu Arg Pro Glu Ala Ile Asn Ile Ile Glu
725 730 735

Asn Ala Val Phe Glu Asp Leu Asp Phe Pro Gly Lys Thr Val Leu Arg
740 745 750
Gln Arg Ser Arg Ser Leu Ser Ser Ser Gly Thr Lys His Ser Arg Gln
755 760 765
Ser Asn Asn Ser His Ser Pro Leu Pro Ser Asn
770 775