



공개특허 10-2020-0041358



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0041358
(43) 공개일자 2020년04월21일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/5377 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *A61P 35/02* (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01) *C07D 403/14* (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/5377 (2013.01)
A61K 39/395 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7007476
- (22) 출원일자(국제) 2018년08월14일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2020년03월13일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2018/046742
- (87) 국제공개번호 WO 2019/036489
국제공개일자 2019년02월21일
- (30) 우선권주장
62/545,427 2017년08월14일 미국(US)

- (71) 출원인
메이 파마, 아이엔씨.
미국 캘리포니아주 92130 샌 디에고 수트 500
밸리 센터 드라이브 3611
- (72) 발명자
골드 다니엘 피.
미국 92130 캘리포니아주 샌디에고 스위트 500
밸리 센터 드라이브 3611
- (74) 대리인
김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 67 항

(54) 발명의 명칭 **병용 요법**

(57) 요 약

본원에는 병용 요법을 사용한 질환, 예컨대 암의 치료 방법이 제공된다. 특정한 실시양태에서, 상기 방법은 포스포이노시티드-3-키나제(PI3K) 억제제의 유효량 및 CD20 억제제의 유효량을 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

(52) CPC특허분류

A61K 39/39558 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

A61P 35/02 (2018.01)

C07D 403/04 (2013.01)

C07D 403/14 (2013.01)

C07K 16/2887 (2013.01)

A61K 2039/505 (2013.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

명세서

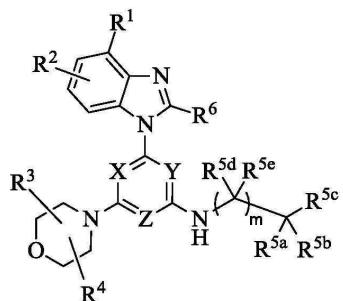
청구범위

청구항 1

(i) 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 겨울상이성질체, 겨울상이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그의 유효량; 및

(ii) CD20 억제제의 유효량

를 투여하는 것을 포함하는, 암의 치료 또는 예방 방법:



화학식 (I)

상기 식에서,

X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 N 또는 CR^X이며, 단, X, Y 및 Z 중 2개 이상은 질소 원자이며; 여기서 R^X는 수소 또는 C₁₋₆ 알킬이며;

R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 (a) 수소, 시아노, 할로 또는 니트로; (b) C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₁₀ 시클로알킬, C₆₋₁₄ 아릴, C₇₋₁₅ 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴; 또는 (c) -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b}R^{1c}, -C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)OR^{1a}, -OC(O)NR^{1b}R^{1c}, -OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)R^{1a}, -OS(O)NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(O)R^{1d}, -NR^{1a}C(O)OR^{1d}, -NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)R^{1d}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1d}, -NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -SR^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)NR^{1b}R^{1c} 또는 -S(O)₂NR^{1b}R^{1c}이며; 여기서 각각의 R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} 및 R^{1d}는 독립적으로 (i) 수소; (ii) C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₁₀ 시클로알킬, C₆₋₁₄ 아릴, C₇₋₁₅ 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이거나; 또는 (iii) R^{1b} 및 R^{1c}는 이들이 연결되어 있는 N 원자와 함께 헤테로시클릴을 형성하며;

R³ 및 R⁴는 각각 독립적으로 수소 또는 C₁₋₆ 알킬이거나; 또는 R³ 및 R⁴는 함께 연결되어 결합, C₁₋₆ 알킬렌, C₁₋₆ 헤테로알킬렌, C₂₋₆ 알케닐렌 또는 C₂₋₆ 헤테로알케닐렌을 형성하며;

R^{5a}는 (a) 수소 또는 할로; (b) C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₁₀ 시클로알킬, C₆₋₁₄ 아릴, C₇₋₁₅ 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴; 또는 (c) -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b}R^{1c}, -C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)OR^{1a}, -OC(O)NR^{1b}R^{1c}, -OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)R^{1a}, -OS(O)NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)₂R^{1a}, -OS(O)NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(O)R^{1d}, -NR^{1a}C(O)OR^{1d}, -NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)R^{1d}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1d}, -NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -SR^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a} 또는 -S(O)₂NR^{1b}R^{1c}이며;

R^{5b} 는 (a) 할로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴; 또는 (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이며;

R^{5c} 는 $-(CR^{5f}R^{5g})_n$ - $(C_{6-14}$ 아릴) 또는 $-(CR^{5f}R^{5g})_n$ -헤테로아릴이며;

R^{5d} 및 R^{5e} 는 각각 독립적으로 (a) 수소 또는 할로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴; 또는 (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이며;

R^{5f} 및 R^{5g} 는 각각 독립적으로 (a) 수소 또는 할로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴; 또는 (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 거나; 또는 (d) R^{5f} 의 1회 발생 및 R^{5g} 의 1회 발생이 동일한 탄소 원자에 연결될 경우, R^{5f} 및 R^{5g} 는 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께 C_{3-10} 시클로알킬 또는 헤테로시클릴을 형성하며;

R^6 은 수소, C_{1-6} 알킬, $-S-C_{1-6}$ 알킬, $-S(O)-C_{1-6}$ 알킬 또는 $-SO_2-C_{1-6}$ 알킬이며;

m 은 0 또는 1이며;

n 은 0, 1, 2, 3 또는 4이며;

여기서 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^X , R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} 및 R^{5g} 에서의 각각의 알킬, 알킬렌, 헤테로알킬렌, 알케닐, 알케닐렌, 헤테로알케닐렌, 알키닐, 시클로알킬, 아릴, 아랄킬, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환되며, 여기서 각각의 치환기 Q는 독립적으로 (a) 옥소, 시아노, 할로 및 니트로; (b) 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 추가로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴; 및 (c) $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(NR^a)NR^bR^c$, $-C(NR^a)NR^bR^c$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)NR^bR^c$, $-OC(=NR^a)NR^bR^c$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-OS(O)NR^bR^c$, $-OS(O)_2NR^bR^c$, $-NR^bR^c$, $-NR^aC(O)R^d$, $-NR^aC(O)OR^d$, $-NR^aC(O)NR^bR^c$, $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)R^d$, $-NR^aS(O)_2R^d$, $-NR^aS(O)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)NR^bR^c$ 및 $-S(O)_2NR^bR^c$ 로부터 선택되며, 여기서 각각의 R^a , R^b , R^c 및 R^d 는 독립적으로 (i) 수소; (ii) 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 추가로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 헤테로

아릴 또는 헤테로시클릴이거나; 또는 (iii) R^b 및 R^c는 이들이 연결되어 있는 N 원자와 함께 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 추가로 임의로 치환된 헤테로시클릴을 형성하며;

여기서 각각의 Q^a는 독립적으로 (a) 옥소, 시아노, 할로 및 니트로; (b) C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₁₀ 시클로알킬, C₆₋₁₄ 아릴, C₇₋₁₅ 아랄킬, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴; 및 (c) -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^fR^g, -C(NR^e)NR^fR^g, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)OR^e, -OC(O)NR^fR^g, -OC(=NR^e)NR^fR^g, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)NR^fR^g, -OS(O)₂NR^fR^g, -NR^fR^g, -NR^eC(O)R^h, -NR^eC(O)OR^h, -NR^eC(O)NR^fR^g, -NR^eC(=NR^h)NR^fR^g, -NR^eS(O)R^h, -NR^eS(O)₂R^h, -NR^eS(O)NR^fR^g, -NR^eS(O)₂NR^fR^g, -SR^e, -S(O)R^e, -S(O)₂R^e, -S(O)NR^fR^g 및 -S(O)₂NR^fR^g로 이루어진 군으로부터 선택되며; 여기서 각각의 R^e, R^f, R^g 및 R^h는 독립적으로 (i) 수소; (ii) C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₁₀ 시클로알킬, C₆₋₁₄ 아릴, C₇₋₁₅ 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이거나; 또는 (iii) R^f 및 R^g는 이들이 연결되어 있는 N 원자와 함께 헤테로시클릴을 형성하며;

여기서 서로 이웃하는 2개의 치환기 Q는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된 C₃₋₁₀ 시클로알케닐, C₆₋₁₄ 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴을 임의로 형성한다.

청구항 2

제1항에 있어서, R^{5b}가 (a) 할로; (b) C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₁₀ 시클로알킬, C₆₋₁₄ 아랄킬 또는 헤테로아릴; 또는 (c) -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b}R^{1c}, -C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)OR^{1a}, -OC(O)NR^{1b}R^{1c}, -OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)R^{1a}, -OS(O)₂R^{1a}, -OS(O)NR^{1b}R^{1c}, -S(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(O)R^{1d}, -NR^{1a}C(O)OR^{1d}, -NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)R^{1d}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1d}, -NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -SR^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)NR^{1b}R^{1c} 또는 -S(O)₂NR^{1b}R^{1c}인 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, R^{5a} 및 R^{5b}가 각각 독립적으로 (a) 할로; (b) C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₁₀ 시클로알킬, C₆₋₁₄ 아릴, C₇₋₁₅ 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴; 또는 (c) -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b}R^{1c}, -C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)OR^{1a}, -OC(O)NR^{1b}R^{1c}, -OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)R^{1a}, -OS(O)₂R^{1a}, -OS(O)NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(O)R^{1d}, -NR^{1a}C(O)OR^{1d}, -NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)R^{1d}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1d}, -NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -SR^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)NR^{1b}R^{1c} 또는 -S(O)₂NR^{1b}R^{1c}인 방법.

청구항 4

제3항에 있어서, R^{5a} 및 R^{5b}가 각각 1, 2 또는 3개의 할로로 임의로 치환된 메틸인 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, n이 1인 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R^{5f} 및 R^{5g}가 각각 수소인 방법.

청구항 7

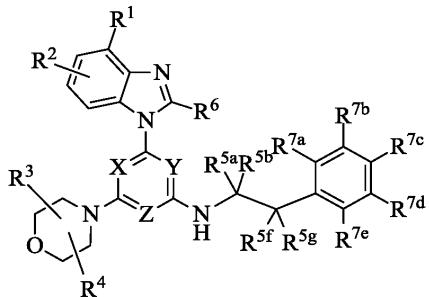
제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, n이 0인 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, m이 0인 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물이 하기 화합물 또는 그의 겨울상이성질체, 겨울상이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그인 방법:



화학식 (XI)

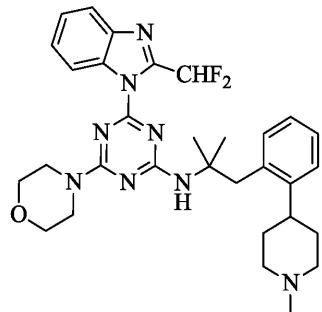
상기 식에서,

R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d} 및 R^{7e}는 각각 독립적으로 (a) 수소, 시아노, 할로 또는 니트로; (b) 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₁₀ 시클로알킬, C₆₋₁₄ 아릴, C₇₋₁₅ 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴; 또는 (c) -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^bR^c, -C(NR^a)NR^bR^c, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)OR^a, -OC(O)NR^bR^c, -OC(=NR^a)NR^bR^c, -OS(O)R^a, -OS(O)R^a, -OS(O)NR^bR^c, -OS(O)₂NR^bR^c, -NR^bR^c, -NR^aC(O)R^d, -NR^aC(O)OR^d, -NR^aC(O)NR^bR^c, -NR^aC(=NR^d)NR^bR^c, -NR^aS(O)R^d, -NR^aS(O)R^d, -NR^aS(O)NR^bR^c, -NR^aS(O)₂NR^bR^c, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R, -S(O)NR^bR^c 또는 -S(O)₂NR^bR^c이거나; 또는

서로 이웃하는 R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d} 및 R^{7e} 중 2개는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된 C₃₋₁₀ 시클로알케닐, C₆₋₁₄ 아릴, 헤�테로아릴 또는 헤�테로시클릴을 형성한다.

청구항 10

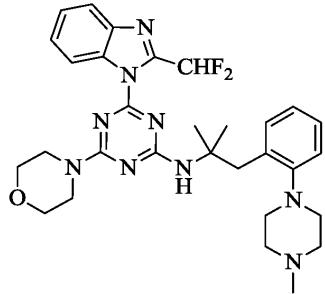
제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물이 하기 화합물 A35, 그의 동위원소 변이체, 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그인 방법:



화합물 A35

청구항 11

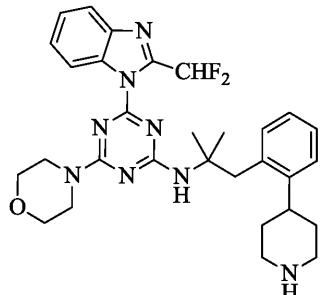
제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물이 하기 화합물 A36, 그의 동위원소 변이체, 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그인 방법:



화합물 A36

청구항 12

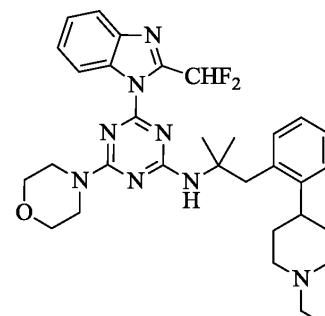
제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물이 하기 화합물 A68, 그의 동위원소 변이체, 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그인 방법:



화합물 A68

청구항 13

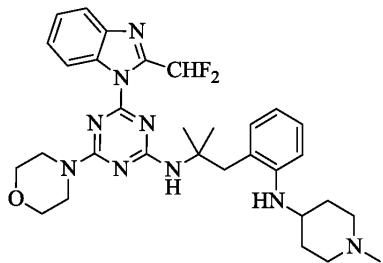
제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물이 하기 화합물 A70, 그의 동위원소 변이체, 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그인 방법:



화합물 A70

청구항 14

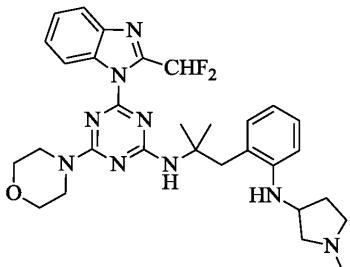
제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물이 하기 화합물 A37, 그의 동위원소 변이체, 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그인 방법:



화합물 A37

청구항 15

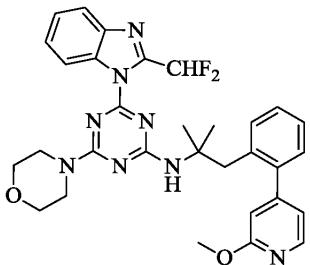
제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물이 하기 화합물 A38, 그의 동위원소 변이체, 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그인 방법:



화합물 A38

청구항 16

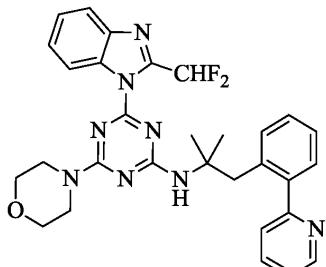
제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물이 하기 화합물 A41, 그의 동위원소 변이체, 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그인 방법:



화합물 A41

청구항 17

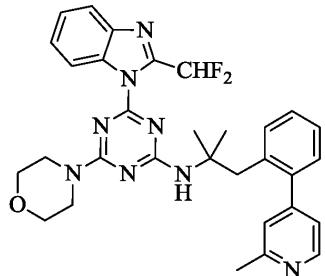
제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물이 하기 화합물 A42, 그의 동위원소 변이체, 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그인 방법:



화합물 A42

청구항 18

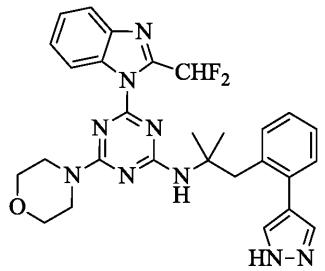
제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물이 하기 화합물 A43, 그의 동위원소 변이체, 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그인 방법:



화합물 A43

청구항 19

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물이 하기 화합물 A44, 그의 동위원소 변이체, 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그인 방법:



화합물 A44

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, CD20 억제제가 오파투무맙, 오비누투주맙, 리툭시맙, 오카라투주맙, 오크렐리주맙, 토시투모맙, 이브리투모맙 티옥세탄, 티소투맙 베도틴, 우블리툭시맙, TRU-015, 벨투주맙, BTCT4465A(RG7828), EDC9, MT-3724 또는 그의 변이체 또는 바이오시밀러 또는 그의 조합인 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, CD20 억제제가 오파투무맙 또는 그의 변이체 또는 바이오시밀러인 방법.

청구항 22

제20항에 있어서, CD20 억제제가 오비누투주맙 또는 그의 변이체 또는 바이오시밀러인 방법.

청구항 23

제20항에 있어서, CD20 억제제가 리툭시맙 또는 그의 변이체 또는 바이오시밀러인 방법.

청구항 24

제20항에 있어서, CD20 억제제가 오카라투주맙 또는 그의 변이체 또는 바이오시밀러인 방법.

청구항 25

제20항에 있어서, CD20 억제제가 오크렐리주맙 또는 그의 변이체 또는 바이오시밀러인 방법.

청구항 26

제20항에 있어서, CD20 억제제가 토시투모맙 또는 그의 변이체 또는 바이오시밀러인 방법.

청구항 27

제20항에 있어서, CD20 억제제가 이브리투모맙 티옥세탄 또는 그의 변이체 또는 바이오시밀러인 방법.

청구항 28

제20항에 있어서, CD20 억제제가 티소투맙 베도틴 또는 그의 변이체 또는 바이오시밀러인 방법.

청구항 29

제20항에 있어서, CD20 억제제가 우블리톡시맙 또는 그의 변이체 또는 바이오시밀러인 방법.

청구항 30

제20항에 있어서, CD20 억제제가 TRU-015 또는 그의 변이체 또는 바이오시밀러인 방법.

청구항 31

제20항에 있어서, CD20 억제제가 벤투주맙 또는 그의 변이체 또는 바이오시밀러인 방법.

청구항 32

제20항에 있어서, CD20 억제제가 BTCT4465A(RG7828) 또는 그의 변이체 또는 바이오시밀러인 방법.

청구항 33

제20항에 있어서, CD20 억제제가 EDC9 또는 그의 변이체 또는 바이오시밀러인 방법.

청구항 34

제20항에 있어서, CD20 억제제가 MT-3724 또는 그의 변이체 또는 바이오시밀러인 방법.

청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 혈액학적 악성종양인 방법.

청구항 36

제35항에 있어서, 혈액학적 악성종양이 B 세포 악성종양인 방법.

청구항 37

제36항에 있어서, B 세포 악성종양이 소포 림프종, 거대 B 세포 림프종 및 만성 림프성 백혈병(CLL)으로부터 선택되는 방법.

청구항 38

제36항에 있어서, B 세포 악성종양이 만성 림프성 백혈병(CLL), 소림프구 림프종(SLL), 소포 림프종(FL), 변연부 B 세포 림프종(MZL), 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL) 및 고 등급 비호지킨 림프종으로부터 선택되는 방법.

청구항 39

제36항에 있어서, B 세포 악성종양이 만성 림프성 백혈병(CLL), 소포 림프종(FL), 변연부 B 세포 림프종(MZL) 또는 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL)으로부터 선택되는 방법.

청구항 40

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 재발된 B 세포 비호지킨 림프종(NHL) 또는 만성 림프성 백혈병(CLL)인 방법.

청구항 41

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물의 투여는 1회 이상의 사이클로 수행하는 방법.

청구항 42

제1항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그, 및 CD20 억제제가 동시에 투여되는 방법.

청구항 43

제1항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그, 및 CD20 억제제가 순차적으로 투여되는 방법.

청구항 44

제1항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그를 경구 투여하며, CD20 억제제를 주사에 의해 투여하는 방법.

청구항 45

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그를 경구 투여하며, CD20 억제제를 정맥내 주입에 의해 투여하는 방법.

청구항 46

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그를 경구 투여하며, CD20 억제제를 피하 주사에 의해 투여하는 방법.

청구항 47

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 약 60 mg, 약 120 mg, 약 150 mg 또는 약 180 mg의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그를 대상체에게 투여하는 방법.

청구항 48

제47항에 있어서, 약 60 mg의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그를 대상체에게 투여하는 방법.

청구항 49

제47항 또는 제48항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그를 대상체에게 매일 투여하는 방법.

청구항 50

제47항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그를 대상체에게 1 일 1회, 1 일 2회 또는 1 일 3회 투여하는 방법.

청구항 51

제47항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그를 대상체에게 1 일 1회 투여하는 방법.

청구항 52

제47항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 약 60 mg/일의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그를 대상체에게 투여하는 방법.

청구항 53

제1항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그를 대상체에게 28 일 사이클로 투여하는 방법.

청구항 54

제1항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그를 대상체에게 1회 이상의 28 일 사이클로 투여하는 방법.

청구항 55

제1항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그를 대상체에게 2회 이상의 28 일 사이클로 투여하는 방법.

청구항 56

제1항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그를 대상체에게 약 7 일 이하의 기간 동안 투여하는 방법.

청구항 57

제56항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그를 투여하는 일수가 간헐적인 방법.

청구항 58

제1항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에게 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그를 28 일 사이클로 연속 약 7 일 동안 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 59

제1항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에게 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그를 28 일 사이클로 1 일 1회 연속 7 일 동안 투여하며, 이어서 무처치 21 일인 것을 포함하는, 간헐적 투여 스케줄(IS)을 포함하는 방법.

청구항 60

제59항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분

입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그를 대상체에게 1회 이상의 28 일 사이클 동안 투여하는 방법.

청구항 61

제1항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에게 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그를 28 일 사이클로 1 일 1회 연속 28 일 동안 투여하는 것을 포함하는, 연속 매일 투여 스케줄(CS)을 포함하는 방법.

청구항 62

제61항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그를 대상체에게 2회 이상의 CS 28 일 사이클 동안 투여하는 방법.

청구항 63

제62항에 있어서, 대상체에게 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그를 2회 이상의 CS 28 일 사이클 후 28 일 사이클로 1 일 1회 연속 7 일 동안 투여하고, 이어서 무처치 21 일인 것을 포함하는, IS를 더 포함하는 방법.

청구항 64

제1항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그를 정제 또는 캡슐로서 제제화하는 방법.

청구항 65

제23항에 있어서, 리툭시맙을 약 375 mg/m²의 투약량으로 투여하는 방법.

청구항 66

제23항 또는 제65항에 있어서, 8회 투약량의 리툭시맙을 대상체에게 약 6 개월의 기간에 걸쳐 투여하는 방법.

청구항 67

제1항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체를 약 6 개월의 기간 동안 치료하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 교차 참조

본원은 2017년 8월 14일자로 출원된 미국 가출원 제62/545,427호를 우선권주장하며, 이 출원은 참조로 그의 전문이 포함된다.

배경 기술

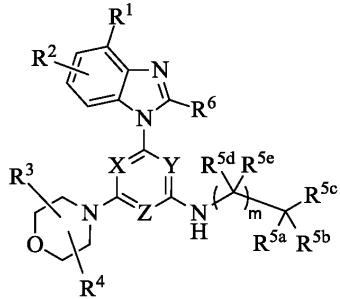
[0003] 포스포이노시티드-3-키나제(PI3K)는 정상 조직 생리학에서 다양한 역할을 하며, p110 α 는 암 성장에서, p110 β 는 인테그린 $\alpha_{II}\beta_3$ 에 의해 매개된 혈전 형성에서 및 p110 γ 는 염증, 류마티스 관절염 및 기타 만성 염증 상태에서 특정한 역할을 갖는다. PI3K의 억제제는 암을 포함한 각종 중식성 질환의 치료에서 치료적 가능성을 갖는다.

발명의 내용

[0004] 본원에는

[0005]

(i) 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 겨울상이성질체, 겨울상이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그의 유효량:



화학식 (I)

[0006]

[상기 식에서,

[0008]

X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 N 또는 CR^X 이며, 단, X, Y 및 Z 중 적어도 2개는 질소 원자이며; 여기서 R^X 는 수소 또는 C_{1-6} 알킬이며;

[0009]

R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 (a) 수소, 시아노, 할로 또는 니트로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴; 또는 (c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{C}(\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OC}(\text{=NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{=NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{SR}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 또는 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 이며; 여기서 각각의 R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} 및 R^{1d} 는 독립적으로 (i) 수소; (ii) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이거나; 또는 (iii) R^{1b} 및 R^{1c} 는 이들이 연결되어 있는 N 원자와 함께 헤테로시클릴을 형성하며;

[0010]

R^3 및 R^4 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이거나; 또는 R^3 및 R^4 는 함께 연결되어 결합, C_{1-6} 알킬렌, C_{1-6} 헤테로알킬렌, C_{2-6} 알케닐렌 또는 C_{2-6} 헤테로알케닐렌을 형성하며;

[0011]

R^{5a} 는 (a) 수소 또는 할로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴; 또는 (c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{C}(\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OC}(\text{=NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$, $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{=NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{SR}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 또는 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 이며;

[0012]

R^{5b} 는 (a) 할로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴; 또는 (c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{C}(\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OC}(\text{=NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$, $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{=NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{SR}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 또는 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 이며;

[0013] R^{5c} 는 $-(CR^{5f}R^{5g})_n$ - $(C_{6-14}$ 아릴) 또는 $-(CR^{5f}R^{5g})_n$ -헤테로아릴이며;

[0014] R^{5d} 및 R^{5e} 는 각각 독립적으로 (a) 수소 또는 할로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알카닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴; 또는 (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ o]며;

[0015] R^{5f} 및 R^{5g} 는 각각 독립적으로 (a) 수소 또는 할로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알카닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 헤�테로아릴 또는 헤�테로시클릴; 또는 (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ o]거나; 또는 (d) R^{5f} 의 1회 발생 및 R^{5g} 의 1회 발생이 동일한 탄소 원자에 연결될 경우, R^{5f} 및 R^{5g} 는 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께 C_{3-10} 시클로알킬 또는 헤�테로시클릴을 형성하며;

[0016] R^6 은 수소, C_{1-6} 알킬, $-S-C_{1-6}$ 알킬, $-S(O)-C_{1-6}$ 알킬 또는 $-SO_2-C_{1-6}$ 알킬이며;

[0017] m 은 0 또는 1이며;

[0018] n 은 0, 1, 2, 3 또는 4이며;

[0019] 여기서 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^X , R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} 및 R^{5g} 에서의 각각의 알킬, 알킬렌, 헤테로알킬렌, 알케닐, 알케닐렌, 헤테로알케닐렌, 알카닐, 시클로알킬, 아릴, 아랄킬, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환되며, 여기서 각각의 치환기 Q는 독립적으로 (a) 옥소, 시아노, 할로 및 니트로; (b) 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 추가로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알카닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴; 및 (c) $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^bR^c$, $-C(NR^a)NR^bR^c$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)NR^bR^c$, $-OC(=NR^a)NR^bR^c$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-OS(O)NR^bR^c$, $-OS(O)_2NR^bR^c$, $-NR^bR^c$, $-NR^aC(O)R^d$, $-NR^aC(O)OR^d$, $-NR^aC(O)NR^bR^c$, $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)R^d$, $-NR^aS(O)_2R^d$, $-NR^aS(O)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)NR^bR^c$ 및 $-S(O)_2NR^bR^c$ 로부터 선택되며, 여기서 각각의 R^a , R^b , R^c 및 R^d 는 독립적으로 (i) 수소; (ii) 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 추가로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알카닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤�테로시클릴이거나; 또는 (iii) R^b 및 R^c 는 이들이 연결되어 있는 N 원자와 함께 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 추가로 임의로 치환된 헤�테로시클릴을 형성하며;

[0020] 여기서 각각의 Q^a는 독립적으로 (a) 옥소, 시아노, 할로 및 니트로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알카닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 헤�테로아릴 및 헤�테로시클릴; 및 (c) $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)NR^fR^g$, $-C(NR^e)NR^fR^g$, $-OR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)OR^e$, $-OC(O)NR^fR^g$, $-OC(=NR^e)NR^fR^g$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)NR^fR^g$,

$-OS(O)_2NR^fR^g$, $-NR^fR^g$, $-NR^eC(O)R^h$, $-NR^eC(O)OR^h$, $-NR^eC(O)NR^fR^g$, $-NR^eC(=NR^h)NR^fR^g$, $-NR^eS(O)R^h$, $-NR^eS(O)_2R^h$, $-NR^eS(O)NR^fR^g$, $-NR^eS(O)_2NR^fR^g$, $-SR^e$, $-S(O)R^e$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)NR^fR^g$ 및 $-S(O)_2NR^fR^g$ 로 이루어진 군으로부터 선택되며; 여기서 각각의 R^e , R^f , R^g 및 R^h 는 독립적으로 (i) 수소; (ii) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이거나; 또는 (iii) R^f 및 R^g 는 이들이 연결되어 있는 N 원자와 함께 헤�테로시클릴을 형성하며;

[0021] 여기서 서로 이웃하는 2개의 치환기 Q는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{3-10} 시클로알케닐, C_{6-14} 아릴, 헤�테로아릴 또는 헤�테로시클릴을 임의로 형성함]; 및

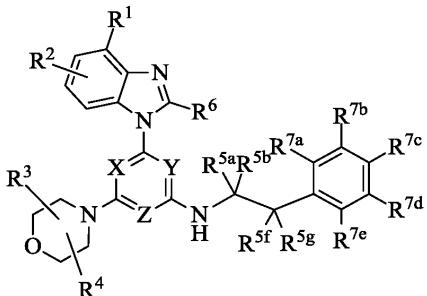
[0022] (ii) CD20 억제제의 유효량을 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 질환의 치료 또는 예방 방법이 개시되어 있다.

[0023] 몇몇 실시양태에서, R^{5b} 는 (a) 할로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬 또는 헤�테로아릴; 또는 (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이다.

[0024] 몇몇 실시양태에서, R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 독립적으로 (a) 할로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 헤�테로아릴 또는 헤�테로시클릴; 또는 (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이다.

[0025] 몇몇 실시양태에서, R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 1, 2 또는 3개의 할로로 임의로 치환된 메틸이다. 몇몇 실시양태에서, n은 1이다. 몇몇 실시양태에서, n은 1이며, R^{5f} 및 R^{5g} 는 각각 수소이다. 몇몇 실시양태에서, n은 0이다. 몇몇 실시양태에서, m은 0이다.

[0026] 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (XI)의 화합물 또는 그의 겨울상이성질체, 겨울상이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드리그이다:



화학식 (XI)

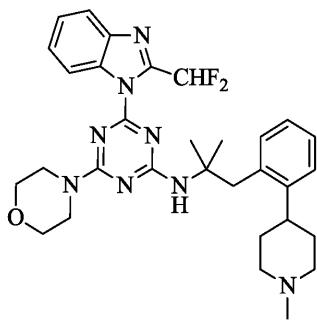
[0027]

상기 식에서,

R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} 및 R^{11} 은 각각 독립적으로 (a) 수소, 시아노, 할로 또는 니트로; (b) 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴; 또는 (c) $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^bR^c$, $-C(NR^a)NR^bR^c$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)NR^bR^c$, $-OC(=NR^a)NR^bR^c$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-OS(O)NR^bR^c$, $-OS(O)_2NR^bR^c$, $-NR^bR^c$, $-NR^aC(O)R^d$, $-NR^aC(O)OR^d$, $-NR^aC(O)NR^bR^c$, $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)R^d$, $-NR^aS(O)_2R^d$, $-NR^aS(O)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)NR^bR^c$ 또는 $-S(O)_2NR^bR^c$ 이나; 또는

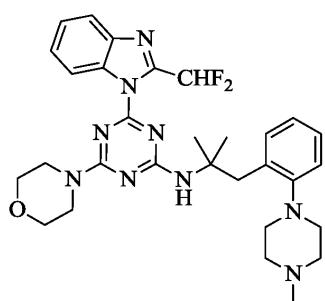
서로 이웃하는 R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 중 2개는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{3-10} 시클로알케닐, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴을 형성한다.

몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화합물 A35, 그의 동위원소 변이체, 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다:



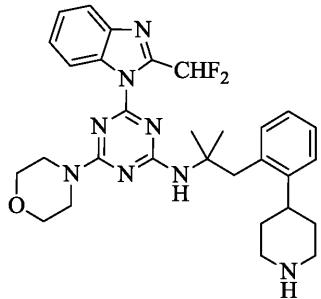
화합물 A35

몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화합물 A36, 그의 동위원소 변이체, 그의 약학적으로 허용되는 염 용매화물 수화물 또는 프로드러그이다:



화합물 A36

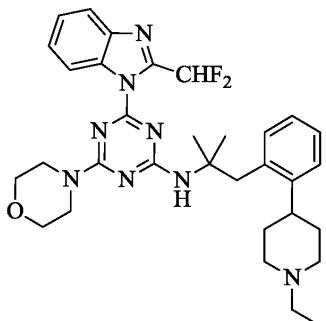
몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화합물 A68, 그의 동위원소 변이체, 그의 약학적으로 허용되는 염 용매화물 수화물 또는 프로드러그이다:



화합물 A68

[0036]

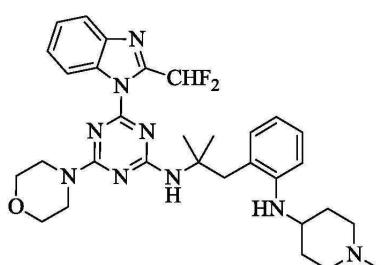
몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화합물 A70, 그의 동위원소 변이체, 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다:



화합물 A70

[0038]

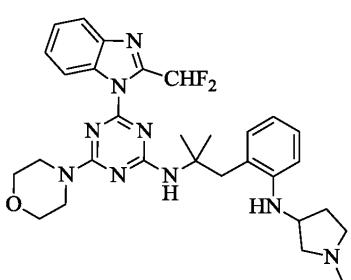
몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화합물 A37, 그의 동위원소 변이체, 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다:



화합물 A37

[0040]

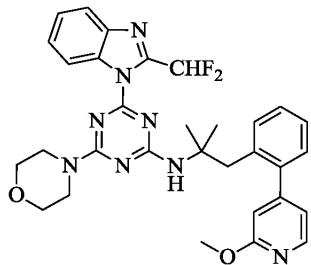
몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화합물 A38, 그의 동위원소 변이체, 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다:



화합물 A38

[0042]

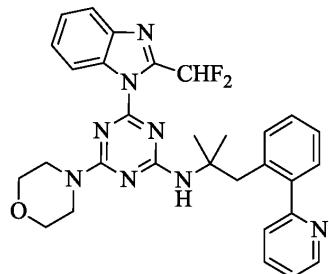
몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화합물 A41, 그의 동위원소 변이체, 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다:



화합물 A41

[0044]

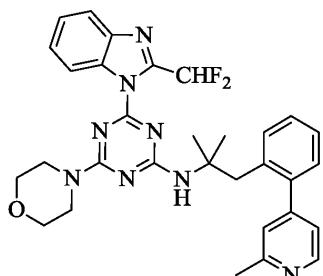
몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화합물 A42, 그의 동위원소 변이체, 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다:



화합물 A42

[0046]

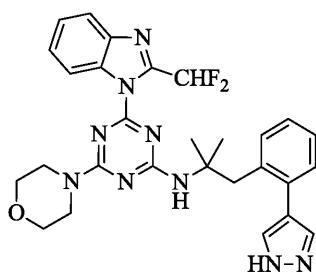
몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화합물 A43, 그의 동위원소 변이체, 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다:



화합물 A43

[0048]

몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화합물 A44, 그의 동위원소 변이체, 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다:



화합물 A44

[0050]

몇몇 실시양태에서, CD20 억제제는 오파투무맙, 오비누투주맙, 리툭시맙, 오카라투주맙, 오크렐리주맙, 토시투모맙, 이브리투모맙 티옥세탄, 티소투맙 베도틴, 우블리툭시맙, TRU-015, 벨투주맙, BTCT4465A(RG7828), EDC9, MT-3724 또는 그의 변이체 또는 바이오시밀러 또는 그의 조합이다.

[0052]

몇몇 실시양태에서, 치료하고자 하는 질환은 암이다.

참조 인용

[0054] 본 명세서에 언급된 모든 공보, 특히 및 특허 출원은 마치 개개의 각각의 공보, 특히 또는 특허 출원이 구체적으로 및 개별적으로 참조로 포함되는 것을 나타내는 것과 동일한 정도로 본원에 참고로 포함된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0055] 본원에는 PI3K 억제제 및 CD20 억제제를 포함하는 약학 조성물이 기재된다. 몇몇 사례에서, 본원에 기재된 약학 조성물은 과도한 세포 증식과 관련된 질환 또는 질병, 예컨대 암의 치료에 사용될 수 있다. 또한, 본원에는 i) PI3K 억제제; 및 ii) CD20 억제제를 사용한 증식성 질환 및 질병의 치료 방법이 기재된다.

정의

[0057] 본원에 명시된 개시내용의 이해를 돋기 위하여, 다수의 용어는 하기에 정의된다.

[0058] 일반적으로, 본원에 사용된 명명법 및 본원에 기재된 유기 화학, 의약 화학 및 약리학에서의 실험 절차는 당업계에서 널리 공지되어 있으며, 통상적으로 사용된다. 달리 정의하지 않는다면, 본원에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 개시내용이 속하는 분야의 통상의 지식을 갖는 자 중 하나가 통상적으로 이해하는 바와 동일한 의미를 갖는다. 용어 "대상체"는 영장류(예, 사람), 소, 돼지, 양, 염소, 말, 개, 고양이, 토끼, 래트 또는 마우스를 포함하나 이에 제한되지 않는 동물을 지칭한다. 용어 "대상체" 및 "환자"는 예를 들면 포유동물 대상체, 예컨대 사람 대상체, 한 실시양태에서, 사람을 지칭하기 위하여 본원에서 번갈아 사용된다.

[0059] 용어 "치료하다", "치료하는" 및 "치료"는 질병, 질환 또는 병태 또는, 질병, 질환 또는 병태와 관련된 증상 중 하나 이상을 경감 또는 폐지하는 것; 또는 질병, 질환 또는 병태 그 자체의 원인(들)을 경감 또는 박멸시키는 것을 포함하는 것을 의미한다.

[0060] 용어 "예방하다", "예방하는" 및 "예방"은 질병, 질환 또는 병태 및/또는 그의 수반되는 증상의 개시를 지연 및/또는 배제시키거나; 대상체가 질병, 질환 또는 병태를 얻는 것을 막거나; 또는 대상체가 질병, 질환 또는 병태를 얻을 위험을 감소시키는 방법을 포함하는 것을 의미한다.

[0061] 용어 "치료적 유효량" 또는 "유효량"은 투여시 치료되는 질병, 질환 또는 병태의 증상 중 하나 이상의 발생을 예방하거나 또는 어느 정도로 경감시키기에 충분한 화합물의 양을 포함하는 것을 의미한다. 용어 "치료적 유효량" 또는 "유효량"은 또한 연구원, 수의학자, 의학 박사 또는 임상의에 의해 추구되는 생물학적 분자(예, 단백질, 효소, RNA 또는 DNA), 세포, 조직, 계, 동물 또는 사람의 생물학적 또는 의약적 반응을 규명하기에 충분한 화합물의 양을 지칭한다.

[0062] 용어 "약학적으로 허용되는 담체", "약학적으로 허용되는 부형제", "생리학상 허용 가능한 담체" 또는 "생리학상 허용 가능한 부형제"는 약학적으로 허용되는 물질, 조성물 또는 비허를, 예컨대 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 용매 또는 캡슐화 물질을 지칭한다. 한 실시양태에서, 각각의 성분은 약학적 제제의 기타 성분과의 적합성 면에서 "약학적 허용 가능하며", 지나친 독성, 자극, 알러지 반응, 면역원성 또는 기타 문제 또는 합병증 없이 사람 및 동물의 조직 또는 기관과 접촉에 사용하기에 적절하며, 타당한 이득/위험비로 적합하다. 문헌 [Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 21st Edition, Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 5th Edition, Rowe et al., Eds., The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2005; and *Handbook of Pharmaceutical Additives*, 3rd Edition, Ash and Ash Eds., Gower Publishing Company: 2007; *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*, 2nd Edition, Gibson Ed., CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2009]을 참조한다.

[0063] 용어 "약" 또는 "대략"은 수치를 측정 또는 결정하는 방법에 부분적으로 의존하여 당업계의 기술자 중 하나에 의해 측정시 특정한 값에 대한 허용 가능한 오차를 의미한다. 특정한 실시양태에서, 용어 "약" 또는 "대략"은 1, 2, 3 또는 4 표준 편차 이내라는 것을 의미한다. 특정한 실시양태에서, 용어 "약" 또는 "대략"은 제시된 값 또는 범위의 50%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5% 또는 0.05% 이내라는 것을 의미한다.

[0064] 용어 "활성 성분" 및 "활성 물질"은 질병, 질환 또는 병태의 하나 이상의 증상의 치료, 예방 또는 향상시키기 위하여 단독으로 또는 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제와 병용하여 대상체에게 투여되는 화합물을 지칭한다. 본원에서 사용된 바와 같이, "활성 성분" 및 "활성 물질"은 본원에 기재된 화합물의 광학 활성질체

가 될 수 있다.

[0065] 용어 "약물", "치료제" 및 "화학치료제"는 질병, 질환 또는 병태의 하나 이상의 증상을 치료, 예방 또는 향상시키기 위하여 대상체에게 투여되는 화합물 또는 그의 약학 조성물을 지칭한다.

[0066] 용어 "자연 발생" 또는 "천연"이 생물학적 물질, 예컨대 핵산 분자, 폴리펩티드, 숙주 세포 등과 관련하여 사용시 자연에서 존재하며, 사람에 의해 조종되지 않는 물질을 지칭한다. 유사하게, "비-자연 발생" 또는 "비-천연"은 자연에서 존재하지 않거나 또는 사람에 의해 구조적으로 변형 또는 합성되어 왔던 물질을 지칭한다.

[0067] 용어 "PI3K"는 PI의 이노시톨 고리를 D-3 위치에서 인산화시킬 수 있는 포스포이노시티드 3-키나제 또는 그의 변이체를 지칭한다. 용어 "PI3K 변이체"는 천연 PI3K의 아미노산 서열에 비하여 천연 PI3K에 대하여 실질적으로 상동성인 단백질, 즉 하나 이상의 천연 또는 비천연 발생 아미노산 결실, 삽입 또는 치환을 갖는 단백질(예, PI3K 유도체, 동족체 및 분절)을 포함시키고자 한다. PI3K 변이체의 아미노산 서열은 천연 PI3K와 적어도 약 80% 동일하며, 적어도 약 90% 동일하거나 또는 적어도 약 95% 동일하다. PI3K의 예는 p110 α , p110 β , p110 δ , p110 γ , PI3K-C2 α , PI3K-C2 β , PI3K-C2 γ , Vps34, mTOR, ATM, ATR 및 DNA-PK를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 문헌[Fry, *Biochem. Biophys. Acta* 1994, 1226, 237-268; Vanhaesebroeck and Waterfield, *Exp. Cell. Res.* 1999, 253, 239-254; 및 Fry, *Breast Cancer Res.* 2001, 3, 304-312]을 참조한다. PI3K는 적어도 4종의 유형으로 분류된다. 유형 I은 p110 α , p110 β , p110 δ 및 p110 γ 를 포함한다. 유형 II는 PI3K-C2 α , PI3K-C2 β 및 PI3K-C2 γ 를 포함한다. 유형 III은 Vps34를 포함한다. 유형 IV는 mTOR, ATM, ATR 및 DNA-PK를 포함한다. 특정한 실시양태에서, PI3K는 유형 I 키나제이다. 특정한 실시양태에서, PI3K는 p110 α , p110 β , p110 δ 또는 p110 γ 이다. 특정한 실시양태에서, PI3K는 유형 I 키나제의 변이체이다. 특정한 실시양태에서, PI3K는 p110 α 돌연변이체이다. p110 α 돌연변이체의 예는 R38H, G106V, K111N, K227E, N345K, C420R, P539R, E542K, E545A, E545G, E545K, Q546K, Q546P, E453Q, H710P, I800L, T1025S, M1043I, M1043V, H1047L, H1047R 및 H1047Y를 포함하나 이에 제한되지 않는다(Ikenoue et al., *Cancer Res.* 2005, 65, 4562-4567; Gymnopoulos et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2007, 104, 5569-5574). 특정한 실시양태에서, PI3K는 유형 II 키나제이다. 특정한 실시양태에서, PI3K는 PI3K-C2 α , PI3K-C2 β 또는 PI3K-C2 γ 이다. 특정한 실시양태에서, PI3K는 유형 III 키나제이다. 특정한 실시양태에서, PI3K는 Vps34이다. 특정한 실시양태에서, PI3K는 유형 IV 키나제이다. 특정한 실시양태에서, PI3K는 mTOR, ATM, ATR 또는 DNA-PK이다.

[0068] 용어 "CD20"은 프로-B 기(CD45R+, CD117+)에서 시작하며, 성숙 때까지 농도가 점진적으로 증가되는 모든 B 세포의 표면 상에서 발현된 활성화된 글리코실화 인단백질을 지칭한다. 사람에서의 CD20은 MS4A1 유전자에 의해 코딩된다. 그러한 유전자는 막 스패닝 4A 유전자 패밀리의 구성원을 코딩한다. 그러한 신생 단백질 패밀리의 구성원은 공통의 구조적 특징 및 유사한 인트론/엑손 스플라이스 경계를 특징으로 하며, 조혈 세포 및 비림프구양조직 중에서 독특한 발현 패턴을 나타낸다. 그러한 유전자는 혈장 세포로의 B 세포의 발생 및 분화에 역할하는 B 림프구 표면 분자를 코딩한다. 그러한 패밀리 구성원은 패밀리 구성원의 클러스터 중에서 11q12에 국소화된다. 그러한 유전자의 대안의 스플라이싱은 동일한 단백질을 코딩하는 2개의 전사 변이체를 초래한다. 상기 단백질은 공지의 천연 리간드를 갖지 않으며, 그의 기능은 구체적으로 T 독립적 항원에 대한 최적의 B 세포 면역 반응을 가능케 하고자 한다. 이는 세포 막에서 칼슘 통로로서 작용하는 것으로 의심된다. CD20은 B 세포의 미세환경 상호작용에 역할하여 몇몇 유형의 암 치료에 사용되는 것으로 밝혀졌다.

[0069] 용어 "항체"는 (a) 면역글로불린 폴리펩티드 및 면역글로불린 폴리펩티드의 면역 활성 부분, 즉 특이성 항원에 특이적으로 결합하는 항원 결합 부위를 함유하는 면역글로불린 패밀리의 폴리펩티드 또는 그의 분절 또는 (b) 항원에 특이적으로 결합하는 상기 면역글로불린 폴리펩티드 또는 분절의 보존적 치환된 유도체를 지칭한다. 항체 분절의 예는 항체 분절로부터 형성된 Fab, Fab', F(ab')2, Fd, Fv, scFv 및 scFv-Fc 분절, 디아바디(diabody), 트리아바디(triabody), 테트라바디(tetraabody), 선형 항체, 단쇄 항체 및 기타 다중특이성 항체를 포함하나 이에 제한되지 않는다(Holliger and Hudson, 2005, *Nat. Biotechnol.* 23: 1126-1136 참조). 면역글로불린 분자는 임의의 유형(예, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA 및 IgY), 면역글로불린 분자의 클래스(예, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2) 또는 서브클래스일 수 있다. 용어 면역글로불린에는 Fey 수용체와 상호작용하는 아미노산 잔기에서 변형(예, 치환, 결실 또는 부가)을 포함한 불변 영역에서의 변형을 갖는 면역글로불린 분자가 포함된다. 항체는 일반적으로 예를 들면 문헌[Harlow & Lane, *Antibodies: A Laboratory Manual* (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1988)]에 기재되어 있다.

[0070] 용어 "모노클로날 항체"(mAb)는 실질적으로 균질한 항체의 모집단으로부터 얻은 항체를 지칭하며; 즉 모집단을 포함하는 개개의 항체는 소량으로 존재할 수 있는 자연 발생 변이를 제외하고 동일하다. 모노클로날 항체는 특

이성이 크며, 또한 에피토프로 지칭되는 단일 항원 결정인자에 대하여 지향된다. 변경인자 "모노클로날"은 동일한 에피토프로 지향되는 항체의 실질적으로 균질한 모집단을 나타내며, 임의의 특정한 방법에 의해 항체의 생성을 요구하는 것으로 고려되지 않아야 한다. 모노클로날 항체는 당업계에 공지된 임의의 기술 또는 방법에 의해 생성될 수 있으며; 예를 들면 문헌[Kohler et al., 1975, *Nature* 256:495]에 최초로 기재된 하이브리도마 방법 또는 당업계(예, 미국 특허 제4,816,567호 참조)에 공지된 재조합 DNA 방법. 또 다른 예에서, 모노클로날 항체는 또한 파지 항체 라이브러리로부터 문헌[Clackson et al., 1991, *Nature* 352: 624-628] 및 [Marks et al., 1991, *J. Mol. Biol.* 222:581-597]에 기재된 기술을 사용하여 단리될 수 있다. 반대로, 폴리클로날 항체의 생성에서의 항체는 통상적으로 면역글로불린 동종형 및/또는 클래스의 불균질 모집단이며, 또한 각종 에피토프 특이성을 나타낸다.

[0071] 용어 "바이오시밀러" 또는 "후속 바이오 약물(follow-on biologic)" 또는 "후속 바이오 의약품(subsequent entry biologic)"은 다양한 회사로부터 제조되는 오리지널 제품(original product)과 거의 동일한 복제물인 생물학적 의약 제품을 지칭한다. 바이오시밀러는 오리지널 "혁신" 제품의 공식적으로 승인된 버전이며, 오리지널 제품의 특허 만료시 제조될 수 있다. 혁신 제품에 대한 참조는 승인의 필수 구성요건이다. 바이오시밀러 생물학적 제품은 임상적으로 불활성 성분에서의 미세한 차이에도 불구하고 기준 제품과 매우 유사하며, 생물학적 제품 및 기준 제품 사이에는 제품의 안전성, 순도 및 효력면에서 임상적으로 의미 있는 차이는 없다.

[0072] 용어 "변이체"는 본원에 개시된 바와 같은 항체로서 언급시 기준 항체의 적어도 몇몇의 활성, 예를 들면 항원 결합 활성을 보유하나, 구조적으로 상이한 임의의 항체를 포함할 수 있다. 변이체는 항체의 분절(예, Fab, Fab' 및 F(ab')2, Fd, Fvs, 단쇄 Fvs(scFv), 단쇄 항체, 디슬피드 연결된 Fvs(sdFv) 분절) 및 또한 예를 들면 아미노산 치환, 결실 또는 삽입으로 인하여 가변 도메인에서 변형된 아미노산 서열을 갖는 항체를 포함한다. 변이체는 자발적으로 발생될 수 있거나 또는 의도적으로 작제될 수 있다. 의도적으로 작제된 변이체는 당업계에 공지된 돌연변이 기술을 사용하여 생성될 수 있다. 변이체 항체는 보존 또는 비보존 아미노산 치환, 결실 또는 부가를 포함할 수 있다. 변형은 항체가 예를 들면 기준 항체와 동일한 에피토프로의 결합 또는 기준 항체를 경쟁적으로 억제하는 기준 항체의 기능을 유지하는 제약에 의해 제한된다.

[0073] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "상승작용", "협동작용" 또는 "상승작용적"은 임의의 2종 이상의 단일 요법의 예상되는 상가적 효과보다 더 효과적인 요법의 병용(예, 화학식(I)의 PI3K 억제제 및 항-CD20 항체의 사용)을 지칭한다. 예를 들면 요법의 병용의 상승작용적 효과는 요법 중 하나 이상의 더 적은 투여량의 사용 및/또는 대상체에게 상기 요법의 덜 갖은 투여를 허용한다. 요법의 더 적은 투여량을 사용하며 및/또는 요법을 덜 갖게 투여하는 능력은 제시된 질환, 예컨대 B 세포 악성종양의 예방, 관리, 치료 또는 향상에서 상기 요법의 효능을 감소시키지 않으면서 대상체에게의 요법의 투여와 관련된 독성을 감소시킨다. 게다가, 상승작용적 효과는 제시된 질환, 예컨대 B 세포 악성종양의 예방, 관리, 치료 또는 향상에서 요법의 개선된 효능을 초래할 수 있다. 마지막으로, 요법의 병용의 상승작용적 효과는 임의의 단일 요법의 사용과 관련된 유해하거나 또는 원치않는 부작용을 배제 또는 감소시킬 수 있다. 병용의 "상승작용", "협동작용" 또는 "상승작용적" 효과는 본원에서 Chou et al. 및/또는 Clarke et al.의 방법에 의해 측정될 수 있다. 문헌[Ting-Chao Chou, Theoretical Basis, Experimental Design, and Computerized Simulation of Synergism and Antagonism in Drug Combination Studies, *Pharmacol Rev* 58:621-681 (2006), and Clarke et al., Issues in experimental design and endpoint analysis in the study of experimental cytotoxic agents in vivo in breast cancer and other models, *Breast Cancer Research and Treatment* 46:255-278 (1997)]을 참조하며, 이들 문헌 둘다는 병용의 "상승작용", 협동작용" 또는 "상승작용적" 효과를 측정하는 방법에 대하여 참조로 포함된다.

[0074] 용어 "동위원소 변이체"는 상기 화합물을 구성하는 원자 중 하나 이상에서 비정상적인 비율의 동위원소를 함유하는 화합물을 지칭한다. 특정한 실시양태에서, 화합물의 "동위원소 변이체"는 수소(¹H), 중수소(²H), 삼중수소(³H), 탄소-11(¹¹C), 탄소-12(¹²C), 탄소-13(¹³C), 탄소-14(¹⁴C), 질소-13(¹³N), 질소-14(¹⁴N), 질소-15(¹⁵N), 산소-14(¹⁴O), 산소-15(¹⁵O), 산소-16(¹⁶O), 산소-17(¹⁷O), 산소-18(¹⁸O), 불소-17(¹⁷F), 불소-18(¹⁸F), 인-31(³¹P), 인-32(³²P), 인-33(³³P), 황-32(³²S), 황-33(³³S), 황-34(³⁴S), 황-35(³⁵S), 황-36(³⁶S), 염소-35(³⁵Cl), 염소-36(³⁶Cl), 염소-37(³⁷Cl), 브롬-79(⁷⁹Br), 브롬-81(⁸¹Br), 요오드-123(¹²³I), 요오드-125(¹²⁵I), 요오드-127(¹²⁷I), 요오드-129(¹²⁹I) 및 요오드-131(¹³¹I)을 포함하나 이에 제한되지 않는 비정상적인 비율의 하나 이상의 동위원소를 함유한다. 특정한 실시양태에서, 화합물의 "동위원소 변이체"는 비방사성인 안정한 형태로 존재한다. 특정한 실시양태에서, 화합물의 "동위원소 변이체"는 수소(¹H), 중수소(²H), 탄소-12(¹²C), 탄소-13(¹³C), 질소-14(¹⁴N),

질소-15(^{15}N), 산소-16(^{16}O), 산소-17(^{17}O), 산소-18(^{18}O), 불소-17(^{17}F), 인-31(^{31}P), 황-32(^{32}S), 황-34(^{34}S), 황-36(^{36}S), 염소-35(^{35}Cl), 염소-37(^{37}Cl), 브롬-79(^{79}Br), 브롬-81(^{81}Br) 및 요오드-127(^{127}I)을 포함하나 이에 제한되지 않는 비정상적인 비율의 하나 이상의 동위원소를 함유한다. 특정한 실시양태에서, 화합물의 "동위원소 변이체"는 방사성인 불안정한 형태로 존재한다. 특정한 실시양태에서, 화합물의 "동위원소 변이체"는 삼중수소(^3H), 탄소-11(^{11}C), 탄소-14(^{14}C), 질소-13(^{13}N), 산소-14(^{14}O), 산소-15(^{15}O), 불소-18(^{18}F), 인-32(^{32}P), 인-33(^{33}P), 황-35(^{35}S), 염소-36(^{36}Cl), 요오드-123(^{123}I), 요오드-125(^{125}I), 요오드-129(^{129}I) 및 요오드-131(^{131}I)을 포함하나 이에 제한되지 않는 비정상적인 비율의 하나 이상의 동위원소를 함유한다. 본원에 제공된 바와 같은 화합물에서, 당업계의 기술자의 판단에 따라 실행 가능한 경우 임의의 수소는 예를 들면 ^2H 일 수 있으며, 임의의 탄소는 예를 들면 ^{13}C 일 수 있으며, 임의의 질소는 예를 들면 ^{15}N 일 수 있거나 또는 임의의 산소는 예를 들면 ^{18}O 일 수 있는 것으로 이해될 것이다. 특정한 실시양태에서, 화합물의 "동위원소 변이체"는 비정상적인 비율의 중수소(D)를 함유한다.

[0075]

용어 "알킬"은 선형 또는 분지형 포화 1가 탄화수소 라디칼을 지칭하며, 여기서 알킬렌은 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 치환기 Q로 임의로 치환될 수 있다. 용어 "알킬"은 또한 달리 명시되지 않는다면 선형 및 분지형 알킬 둘다를 포함한다. 특정한 실시양태에서, 알킬은 1 내지 20개(C_{1-20}), 1 내지 15개(C_{1-15}), 1 내지 10개(C_{1-10}) 또는 1 내지 6개(C_{1-6})의 탄소 원자의 선형 포화 1가 탄화수소 라디칼 또는 3 내지 20개(C_{3-20}), 3 내지 15개(C_{3-15}), 3 내지 10개(C_{3-10}) 또는 3 내지 6개(C_{3-6})의 탄소 원자의 분지형 포화 1가 탄화수소 라디칼이다. 본원에 사용된 바와 같이, 선형 C_{1-6} 및 분지형 C_{3-6} 알킬 기는 또한 "저급 알킬"로서 지칭된다. 알킬 기의 예는 메틸, 에틸, 프로필(모든 이성질체 형태 포함), n-프로필, 이소프로필, 부틸(모든 이성질체 형태 포함), n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, t-부틸, 웬틸(모든 이성질체 형태 포함) 및 헥실(모든 이성질체 형태 포함)을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 예를 들면 C_{1-6} 알킬은 1 내지 6개의 탄소 원자의 선형 포화 1가 탄화수소 라디칼 또는 3 내지 6개의 탄소 원자의 분지형 포화 1가 탄화수소 라디칼을 지칭한다.

[0076]

용어 "알킬렌"은 선형 또는 분지형 포화 2가 탄화수소 라디칼을 지칭하며, 여기서 알킬렌은 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 치환기 Q로 임의로 치환될 수 있다. 용어 "알킬렌"은 달리 명시하지 않는다면 선형 및 분지형 알킬렌 둘다를 포함한다. 특정한 실시양태에서, 알킬렌은 1 내지 20개(C_{1-20}), 1 내지 15개(C_{1-15}), 1 내지 10개(C_{1-10}) 또는 1 내지 6개(C_{1-6})의 탄소 원자를 갖는 선형 포화 2가 탄화수소 라디칼 또는 3 내지 20개(C_{3-20}), 3 내지 15개(C_{3-15}), 3 내지 10개(C_{3-10}) 또는 3 내지 6개(C_{3-6})의 탄소 원자를 갖는 분지형 포화 2가 탄화수소 라디칼이다. 본원에 사용된 바와 같이, 선형 C_{1-6} 및 분지형 C_{3-6} 알킬렌 기는 또한 "저급 알킬렌"으로서 지칭된다. 알킬렌 기의 예는 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌(모든 이성질체 형태 포함), n-프로필렌, 이소프로필렌, 부틸렌(모든 이성질체 형태 포함), n-부틸렌, 이소부틸렌, t-부틸렌, 웬틸렌(모든 이성질체 형태 포함) 및 헥실렌(모든 이성질체 형태 포함)을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 예를 들면 C_{1-6} 알킬렌은 1 내지 6개의 탄소 원자의 선형 포화 2가 탄화수소 라디칼 또는 3 내지 6개의 탄소 원자의 분지형 포화 2가 탄화수소 라디칼을 지칭한다.

[0077]

용어 "헤테로알킬렌"은 각각 독립적으로 탄화수소 쇄에서 O, S 및 N으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 선형 또는 분지형 포화 2가 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 예를 들면 C_{1-6} 헤테로알킬렌은 1 내지 6개의 탄소 원자의 선형 포화 2가 탄화수소 라디칼 또는 3 내지 6개의 탄소 원자의 분지형 포화 2가 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 특정한 실시양태에서, 헤�테로알킬렌은 1 내지 20개(C_{1-20}), 1 내지 15개(C_{1-15}), 1 내지 10개(C_{1-10}) 또는 1 내지 6개(C_{1-6})의 탄소 원자를 갖는 선형 포화 2가 탄화수소 라디칼 또는 3 내지 20개(C_{3-20}), 3 내지 15개(C_{3-15}), 3 내지 10개(C_{3-10}) 또는 3 내지 6개(C_{3-6})의 탄소 원자의 분지형 포화 2가 탄화수소 라디칼이다. 본원에 사용된 바와 같이, 선형 C_{1-6} 및 분지형 C_{3-6} 헤�테로알킬렌 기는 또한 "저급 헤�테로알킬렌"으로서 지칭된다. 헤�테로알킬렌 기의 예는 $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_2-$ 및 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-$ 를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 특정한 실시양태에서, 헤�테로알킬렌은 또한 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 치환기 Q로 임의로 치환될 수 있다.

[0078]

용어 "알케닐"은 1개 이상, 한 실시양태에서 1, 2, 3, 4 또는 5개, 또 다른 실시양태에서 1개의 탄소-탄소 이중

결합(들)을 함유하는 선형 또는 분지형 1가 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 알케닐은 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 치환기 Q로 임의로 치환될 수 있다. 용어 "알케닐"은 또한 당업계의 통상의 기술자가 인지하는 바와 같이 "시스" 및 "트랜스" 형태 또는 대안으로 "Z" 및 "E" 형태를 갖는 라디칼을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "알케닐"은 달리 명시하지 않는다면 선형 및 분지형 알케닐 둘다를 포함한다. 예를 들면 C₂₋₆ 알케닐은 2 내지 6개의 탄소 원자의 선형 불포화 1가 탄화수소 라디칼 또는 3 내지 6개의 탄소 원자의 분지형 불포화 1가 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 특정한 실시양태에서, 알케닐은 2 내지 20개(C₂₋₂₀), 2 내지 15개(C₂₋₁₅), 2 내지 10개(C₂₋₁₀) 또는 2 내지 6개(C₂₋₆)의 탄소 원자의 선형 1가 탄화수소 라디칼 또는 3 내지 20개(C₃₋₂₀), 3 내지 15개(C₃₋₁₅), 3 내지 10개(C₃₋₁₀) 또는 3 내지 6개(C₃₋₆)의 탄소 원자의 분지형 1가 탄화수소 라디칼이다. 알케닐 기의 예는 에테닐, 프로펜-1-일, 프로펜-2-일, 알릴, 부테닐 및 4-메틸부테닐을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0079]

용어 "알케닐렌"은 1개 이상, 한 실시양태에서 1, 2, 3, 4 또는 5개, 또 다른 실시양태에서 1개의 탄소-탄소 이중 결합(들)을 함유하는 선형 또는 분지형 2가 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 알케닐렌은 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 치환기 Q로 임의로 치환될 수 있다. 유사하게는, 용어 "알케닐렌"은 또한 "시스" 및 "트랜스" 형태 또는 대안으로, "E" 및 "Z" 형태를 갖는 라디칼을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "알케닐렌"은 달리 명시하지 않는다면 선형 및 분지형 알케닐렌 둘다를 포함한다. 예를 들면 C₂₋₆ 알케닐렌은 2 내지 6개의 탄소 원자의 선형 불포화 2가 탄화수소 라디칼 또는 3 내지 6개의 탄소 원자의 분지형 불포화 2가 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 특정한 실시양태에서, 알케닐렌은 2 내지 20개(C₂₋₂₀), 2 내지 15개(C₂₋₁₅), 2 내지 10개(C₂₋₁₀) 또는 2 내지 6개(C₂₋₆)의 탄소 원자의 선형 2가 탄화수소 라디칼 또는 3 내지 20개(C₃₋₂₀), 3 내지 15개(C₃₋₁₅), 3 내지 10개(C₃₋₁₀) 또는 3 내지 6개(C₃₋₆)의 탄소 원자의 분지형 2가 탄화수소 라디칼이다. 알케닐렌 기의 예는 에틸렌, 알릴렌, 프로페닐렌, 부테닐렌 및 4-메틸부테닐렌을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0080]

용어 "헤테로알케닐렌"은 1개 이상, 한 실시양태에서 1, 2, 3, 4 또는 5개, 또 다른 실시양태에서 1개의 탄소-탄소 이중 결합(들)을 함유하며, 각각 탄화수소 쇄에서 0, S 및 N으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 선형 또는 분지형 2가 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 헤테로알케닐렌은 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 치환기 Q로 임의로 치환될 수 있다. 용어 "헤테로알케닐렌"은 당업계의 통상의 기술자가 인지하는 바와 같이 "시스" 또는 "트랜스" 형태 또는 그의 혼합 또는 대안으로 "Z" 또는 "E" 형태 또는 그의 혼합을 갖는 라디칼을 포함한다. 예를 들면 C₂₋₆ 헤테로알케닐렌은 2 내지 6개의 탄소 원자의 선형 불포화 2가 탄화수소 라디칼 또는 3 내지 6개의 탄소 원자의 분지형 불포화 2가 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 특정한 실시양태에서, 헤테로알케닐렌은 2 내지 20개(C₂₋₂₀), 2 내지 15개(C₂₋₁₅), 2 내지 10개(C₂₋₁₀) 또는 2 내지 6개(C₂₋₆)의 탄소 원자의 선형 2가 탄화수소 라디칼 또는 3 내지 20개(C₃₋₂₀), 3 내지 15개(C₃₋₁₅), 3 내지 10개(C₃₋₁₀) 또는 3 내지 6개(C₃₋₆)의 탄소 원자의 분지형 2가 탄화수소 라디칼이다. 헤테로알케닐렌 기의 예는 -CH=CHO-, -CH=CHOCH₂-, -CH=CHCH₂O-, -CH=CHS-, -CH=CHSCH₂- 또는 -CH=CHCH₂NH-를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0081]

용어 "알키닐"은 1개 이상, 한 실시양태에서 1, 2, 3, 4 또는 5개, 또 다른 실시양태에서 1개의 탄소-탄소 삼중 결합(들)을 함유하는 선형 또는 분지형 1가 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 알키닐은 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 치환기 Q로 임의로 치환될 수 있다. 용어 "알키닐"은 또한 달리 명시하지 않는다면 선형 및 분지형 알키닐 둘다를 포함한다. 특정한 실시양태에서, 알키닐은 2 내지 20개(C₂₋₂₀), 2 내지 15개(C₂₋₁₅), 2 내지 10개(C₂₋₁₀) 또는 2 내지 6개(C₂₋₆)의 탄소 원자의 선형 1가 탄화수소 라디칼 또는 3 내지 20개(C₃₋₂₀), 3 내지 15개(C₃₋₁₅), 3 내지 10개(C₃₋₁₀) 또는 3 내지 6개(C₃₋₆)의 탄소 원자의 분지형 1가 탄화수소 라디칼이다. 알키닐 기의 예는 에티닐(-C≡CH) 및 프로파르길(-CH₂C≡CH)을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 예를 들면 C₂₋₆ 알키닐은 2 내지 6개의 탄소 원자의 선형 불포화 1가 탄화수소 라디칼 또는 3 내지 6개의 탄소 원자의 분지형 불포화 1가 탄화수소 라디칼을 지칭한다.

[0082]

용어 "시클로알킬"은 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 치환기 Q로 임의로 치환될 수 있는 시클릭 포화 가교된 및/또는 비가교된 1가 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 특정한 실시양태에서, 시클로알킬은 3 내지 20개(C₃₋₂₀), 3 내지 15개(C₃₋₁₅), 3 내지 10개(C₃₋₁₀) 또는 3 내지 7개(C₃₋₇)의 탄소 원자를 갖는다. 시클로알킬 기의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 비시클로[2.1.1]헥실, 비시클로[2.2.1]헵틸,

데칼리닐 및 아다만틸을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0083] 용어 "시클로알케닐"은 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 치환기 Q로 임의로 치환될 수 있는 시클릭 불포화, 비방향족 가교된 및/또는 비가교된 1가 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 특정한 실시양태에서, 시클로알케닐은 3 내지 20개(C₃₋₂₀), 3 내지 15개(C₃₋₁₅), 3 내지 10개(C₃₋₁₀) 또는 3 내지 7개(C₃₋₇)의 탄소 원자를 갖는다. 시클로알킬 기의 예는 시클로부테닐, 시클로펜테닐, 시클로헥세닐 또는 시클로헵테닐을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0084] 용어 "아릴"은 적어도 1개의 방향족 탄화수소 고리를 함유하는 모노시클릭 방향족 기 및/또는 멀티시클릭 1가 방향족 기를 지칭한다. 특정한 실시양태에서, 아릴은 6 내지 20개(C₆₋₂₀), 6 내지 15개(C₆₋₁₅) 또는 6 내지 10개(C₆₋₁₀)의 고리 원자를 갖는다. 아릴 기의 예는 페닐, 나프틸, 플루오레닐, 아줄레닐, 안트릴, 페난트릴, 페레닐, 비페닐 및 테르페닐을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 아릴은 또한 비시클릭 또는 트리시클릭 탄소 고리를 지칭하며, 여기서 고리 중 하나는 방향족이며, 다른 하나는 포화, 부분 불포화 또는 방향족일 수 있으며, 예를 들면 디히드로나프틸, 인데닐, 인다닐 또는 테트라히드로나프틸(테트랄리닐)이다. 특정한 실시양태에서, 아릴은 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 치환기 Q로 임의로 치환될 수 있다.

[0085] 용어 "아랄킬" 또는 "아릴알킬"은 하나 이상의 아릴 기로 치환된 1가 알킬 기를 지칭한다. 특정한 실시양태에서, 아랄킬은 7 내지 30개(C₇₋₃₀), 7 내지 20개(C₇₋₂₀) 또는 7 내지 16개(C₇₋₁₆)의 탄소 원자를 갖는다. 아랄킬 기의 예는 벤질, 2-페닐에틸 및 3-페닐프로필을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 특정한 실시양태에서, 아랄킬은 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 치환기 Q로 임의로 치환된다.

[0086] 용어 "헤테로아릴"은 적어도 1개의 방향족 고리를 함유하며, 적어도 1개의 방향족 고리가 고리에서 O, S, N 및 P로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 1가 모노시클릭 방향족 기 또는 1가 폴리시클릭 방향족 기를 지칭한다. 헤테로아릴 기는 분자의 나머지에 그의 방향족 고리를 통하여 결합된다. 헤테로아릴 기의 각각의 고리는 1 또는 2개의 O 원자, 1 또는 2개의 S 원자, 1 내지 4개의 N 원자 및/또는 1 또는 2개의 P 원자를 함유할 수 있으나, 단, 각각의 고리에서 헤테로원자의 총 개수는 4개 이하이며, 각각의 고리는 적어도 1개의 탄소 원자를 함유한다. 특정한 실시양태에서, 헤테로아릴은 5 내지 20개, 5 내지 15개 또는 5 내지 10개의 고리 원자를 갖는다. 모노시클릭 헤테로아릴 기의 예는 푸라닐, 이미다졸릴, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 옥사디아졸릴, 옥사졸릴, 피라지닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리딜, 피리미디닐, 피롤릴, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 티에닐, 테트라졸릴, 트리아지닐 및 트리아졸릴을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 비시클릭 헤테로아릴 기의 예는 벤조푸라닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조이속사졸릴, 벤조피라닐, 벤조티아디아졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티에닐, 벤조트리아졸릴, 벤족사졸릴, 푸로피리딜, 이미다조피리디닐, 이미다조티아졸릴, 인돌리지닐, 인돌릴, 인다졸릴, 이소벤조푸라닐, 이소벤조티에닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀리닐, 이소티아졸릴, 나프티리디닐, 옥사졸로피리디닐, 프탈라지닐, 프테리디닐, 푸리닐, 피리도피리딜, 피롤로피리딜, 퀴놀리닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 티아디아졸로피리미딜 및 티에노피리딜을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 트리시클릭 헤테로아릴 기의 예는 아크리디닐, 벤즈인돌릴, 카르바졸릴, 디벤조푸라닐, 페리미디닐, 페난트롤리닐, 페난트리디닐, 페나르사지닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 펜옥사지닐 및 크산테닐을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 특정한 실시양태에서, 헤테로아릴은 또한 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 치환기 Q로 임의로 치환될 수 있다.

[0087] 용어 "헤테로시클릴" 또는 "헤테로시클릭"은 적어도 1개의 비방향족 고리를 함유하는 1가 모노시클릭 비방향족 고리계 또는 1가 폴리시클릭 고리계를 지칭하며, 여기서 비방향족 고리 원자 중 하나 이상은 O, S, N 및 P로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자이며; 나머지 고리 원자는 탄소 원자이다. 특정한 실시양태에서, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릭 기는 3 내지 20개, 3 내지 15개, 3 내지 10개, 3 내지 8개, 4 내지 7개 또는 5 내지 6개의 고리 원자를 갖는다. 헤테로시클릴 기는 분자의 나머지에 그의 비방향족 고리를 통하여 결합된다. 특정한 실시양태에서, 헤테로시클릴은 스피로, 융합된 또는 가교될 수 있으며, 질소 또는 황 원자가 임의로 산화될 수 있으며, 질소 원자는 임의로 4차화될 수 있으며, 몇몇 고리는 부분적 또는 완전 포화 또는 방향족일 수 있는 모노시클릭, 비시클릭, 트리시클릭 또는 테트라시클릭 고리계이다. 헤테로시클릴은 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 주요 구조에 연결될 수 있으며, 그리하여 안정한 화합물을 생성한다. 그러한 헤테로시클릭 기의 예는 아제피닐, 벤조디옥사닐, 벤조디옥솔릴, 벤조푸라노닐, 벤조피라노닐, 벤조피라닐, 벤조트ет라히드로푸라닐, 벤조트라히드로로티에닐, 벤조티오피라닐, 벤족사지닐, β-카르볼리닐, 크로마닐, 크로모닐, 신놀리닐, 쿠마리닐, 데카히드로이소퀴놀리닐, 디히드로벤즈이소티아지닐, 디히드로벤즈이속사지닐, 디히드로푸릴, 디히드로이소인돌릴, 디히드로피라닐, 디히드로피라졸릴, 디히드로피라지닐, 디히드로피리디닐, 디히드로피리미디닐, 디히드로피롤릴, 디옥솔라닐, 1,4-디티아닐, 푸라노닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 인돌리닐, 이소벤

조테트라히드로푸라닐, 이소벤조테트라히드로티에닐, 이소크로마닐, 이소쿠마리닐, 이소인돌리닐, 이소티아졸리디닐, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 옥타히드로인돌릴, 옥타히드로이소인돌릴, 옥사졸리디노닐, 옥사졸리디닐, 옥시라닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 4-피페리도닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피롤리디닐, 피롤리닐, 퀴누클리디닐, 테트라히드로푸릴, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 테트라히드로파라닐, 테트라히드로티에닐, 티아모르폴리닐, 티아졸리디닐, 테트라히드로퀴놀리닐 및 1,3,5-트리티아닐을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 특정한 실시양태에서, 헤테로시클릴은 또한 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 치환기 Q로 임의로 치환될 수 있다.

[0088] 용어 "할로겐", "할라이드" 또는 "할로"는 불소, 염소, 브롬 및/또는 요오드를 지칭한다.

[0089] 용어 "임의로 치환된"은 기 또는 치환기, 예컨대 알킬, 알킬렌, 헤테로알킬렌, 알케닐렌, 헤테로알케닐렌, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아릴, 아랄킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬 및 헤테로시클릴 기가 각각 예를 들면 (a) 옥소(=O), 할로, 시아노(-CN) 및 니트로(-NO₂); (b) 각각 1개 이상, 한 실시양태에서 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q^a로 추가로 임의로 치환될 수 있는 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₁₀ 시클로알킬, C₆₋₁₄ 아릴, C₇₋₁₅ 아랄킬, 헤�테로아릴 및 헤�테로시클릴; 및 (c) -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^bR^c, -C(NR^a)NR^bR^c, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)OR^a, -OC(O)NR^bR^c, -OC(=NR^a)NR^bR^c, -OS(O)R^a, -OS(O)OR^a, -OS(O)NR^bR^c, -OS(O)₂NR^bR^c, -NR^bR^c, -NR^aC(O)R^d, -NR^aC(O)OR^d, -NR^aC(=NR^d)NR^bR^c, -NR^aS(O)R^d, -NR^aS(O)OR^d, -NR^aS(O)NR^bR^c, -NR^aS(O)₂NR^bR^c, -P(O)R^aR^d, -P(O)(OR^a)R^d, -P(O)(OR^a)(OR^d), -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)NR^bR^c 및 -S(O)₂NR^bR^c로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기 Q로 치환될 수 있다는 것을 의미하며, 여기서 각각의 R^a, R^b, R^c 및 R^d는 독립적으로 (i) 수소; (ii) 각각 1개 이상, 한 실시양태에서 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₁₀ 시클로알킬, C₆₋₁₄ 아릴, C₇₋₁₅ 아랄킬, 헤�테로아릴 또는 헤�테로시클릴이거나; 또는 (iii) R^b 및 R^c는 이들이 연결되어 있는 N 원자와 함께 1개 이상, 한 실시양태에서 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된 헤�테로아릴 또는 헤�테로시클릴을 형성한다. 본원에 사용된 바와 같이, 치환될 수 있는 모든 기는 달리 명시하지 않는다면 "임의로 치환된다".

[0090] 한 실시양태에서, 각각의 치환기 Q^a는 독립적으로 (a) 옥소, 시아노, 할로 및 니트로; 및 (b) C₁₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₁₀ 시클로알킬, C₆₋₁₄ 아릴, C₇₋₁₅ 아랄킬, 헤�테로아릴 및 헤�테로시클릴; 및 (c) -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^fR^g, -C(NR^e)NR^fR^g, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)OR^e, -OC(O)NR^fR^g, -OC(=NR^e)NR^fR^g, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)NR^fR^g, -OS(O)₂NR^fR^g, -NR^eC(O)R^h, -NR^eC(O)OR^h, -NR^eC(O)NR^fR^g, -NR^eC(=NR^h)NR^fR^g, -NR^eS(O)R^h, -NR^eS(O)₂R^h, -NR^eS(O)NR^fR^g, -NR^eS(O)₂NR^fR^g, -P(O)R^eR^h, -P(O)(OR^e)R^h, -P(O)(OR^e)(OR^h), -SR^e, -S(O)R^e, -S(O)₂R^e, -S(O)NR^fR^g 및 -S(O)₂NR^fR^g로 이루어진 군으로부터 선택되며; 여기서 각각의 R^e, R^f, R^g 및 R^h는 독립적으로 (i) 수소, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₁₀ 시클로알킬, C₆₋₁₄ 아릴, C₇₋₁₅ 아랄킬, 헤�테로아릴 또는 헤�테로시클릴이거나; 또는 (ii) R^f 및 R^g는 이들이 연결되어 있는 N 원자와 함께 헤�테로아릴 또는 헤테로시클릴을 형성한다.

[0091] 특정한 실시양태에서, "광학 활성" 및 "거울상이성질체 활성"은 약 50% 이상, 약 70% 이상, 약 80% 이상, 약 90% 이상, 약 91% 이상, 약 92% 이상, 약 93% 이상, 약 94% 이상, 약 95% 이상, 약 96% 이상, 약 97% 이상, 약 98% 이상, 약 99% 이상, 약 99.5% 이상 또는 약 99.8% 이상의 거울상이성질체 과잉을 갖는 분자의 집합을 지칭한다. 특정한 실시양태에서, 화합물은 문제의 라세메이트의 총 중량을 기준으로 하여 약 95% 이상의 원하는 거울상이성질체 및 약 5% 이하의 덜 바람직한 거울상이성질체를 포함한다.

[0092] 광학 활성 화합물의 기재에서, 접두어 R 및 S는 그의 키랄 중심(들)에 대하여 문자의 절대 형태를 나타내는데 사용된다. (+) 및 (-)는 화합물의 광학 회전, 즉 편광면이 광학 활성 화합물에 의해 회전되는 방향을 나타내는

데 사용된다. (-) 접두어는 화합물이 좌선성, 즉 화합물이 편광면을 좌측으로 또는 시계 반대 방향으로 회전시킨다는 것을 나타낸다. (+) 접두어는 화합물이 우선성, 즉 화합물이 편광판을 우측으로 또는 시계 방향으로 회전시킨다는 것을 나타낸다. 그러나, 광학 회전의 부호인 (+) 및 (-)는 분자의 절대 형태인 R 및 S와 관련되지는 않는다.

[0093] 어구 "그의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그"는 어구 "본원에 언급된 화합물의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 본원에 언급된 화합물의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그; 또는 본원에 언급된 화합물의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변이체의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그"와 동일한 의미를 갖는다.

[0094] 용어 "용매화물"은 용질의 하나 이상의 분자, 예를 들면 본원에 제공된 화합물 및 화학량론적 또는 비화학량론적 양으로 존재하는 용매의 하나 이상의 분자에 의해 형성된 착체 또는 집합체를 지칭한다. 적절한 용매는 물, 메탄올, 에탄올, n-프로판올, 이소프로판올 및 아세트산을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 특정한 실시양태에서, 용매는 약학적 허용 가능하다. 한 실시양태에서, 착체 또는 집합체는 결정성 형태로 존재한다. 또 다른 실시양태에서, 착체 또는 집합체는 비결정성 형태로 존재한다. 용매가 물인 경우, 용매화물은 수화물이다. 수화물의 예는 헤미수화물, 일수화물, 이수화물, 삼수화물, 사수화물 및 오수화물을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0095] 용어 "내성," "재발된" 또는 "불응성"은 처치에 대한 감소된 반응성, 예를 들면 암이 의도된 형태의 처치에 반응하지 않는 시점을 갖는 암을 지칭한다. 암은 처치의 시작에서 내성일 수 있거나 또는 처치 중에 내성이 생길 수 있다. 용어 "불응성"은 처치(예, 화학요법 약물, 생물학적 약제 및/또는 방사선 요법)가 비효과적인 것으로 입증된 암을 지칭한다. 불응성 암 종양은 수축될 수 있지만, 처치가 효과적인 것으로 결정되는 시점까지 수축되지는 않는다. 그러나, 통상적으로 종양은 처치 전과 동일한 크기를 유지하거나(안정한 질환) 또는 성장한다(진행성 질환).

[0096] 처치에 대한 "반응성" 또는 "반응하는" 및 그러한 용어의 기타 형태는 본원에 사용된 바와 같이 치료제, 예를 들면 PI3K 억제제를 단독으로 또는 병용된 처치, 예를 들면 단일요법 또는 병용 요법에 대한 대상체의 반응을 지칭한다. 요법에 대한 반응성, 예를 들면 PI3K 억제제를 단독으로 사용하거나 또는 병용된 처치는 대상체의 반응을 하나 이상의 임상적 기준, 예컨대 문헌[Hallek, M. et al., (2008) *Blood* 111 (12): 5446-5456]에 기재된 IWCLL 2008(CL의 경우); 예를 들면 문헌[Cheson, B.D. et al., *Journal of Clinical Oncology*, 32(27): 3059-3067]에 기재된 루가노(Lugano) 병기분류법 등을 사용한 요법과 비교하여 평가할 수 있다. 반응성에 대한 추가적인 병기분류가 제공된다. 그러한 기준은 암 환자가 처치 중에 호전되거나("반응하는"), 동일하게 유지되며("안정한") 또는 악화("진행")되는 시점을 정의하는 공개된 규칙 세트를 제공한다.

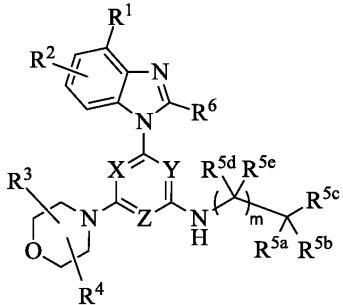
[0097] 예를 들면, CLL을 갖는 대상체는 완전 완화(CR) 또는 부분 완화(PR) 중인 것으로 결정될 수 있다. 예를 들면, IWCLL 2008에 의하면, 대상체는 요법의 완료후 평가시 하기 기준 중 적어도 전부를 충족할 경우 CR 중인 것으로 간주한다: (i) $4 \times 10^9/L$ (4,000 μi) 미만의 말초혈액 림프구(혈액 및 상이한 계수에 의해 평가함); (ii) 신체 검사에 의해 간비대 또는 비장비대 없음; (iii) 전신 증상의 부재; 및 (iv) Hallek, M. et al.의 문헌에 상술된 값보다 큰 혈액 계수(예, 중성구, 혈소판, 혜모글로빈). CLL에 대한 부분 완화(PR)는 IWCLL 2008에 의해 (i) 요법 전의 값으로부터 50% 이상 정도로 혈액 림프구의 개수의 감소; (ii) CT 스캔 또는 촉진에 의해 검출시 림프 절병증의 감소; 또는 (iii) CT 스캔 또는 촉진에 의해 검출시 50% 이상 정도로 비장 또는 간의 처치전 비대에서의 감소; Hallek, M. et al.의 문헌에 상술된 값에 따른 혈액 계수(예, 중성구, 혈소판, 혜모글로빈) 중 하나를 포함하는 것으로 정의된다. 기타 실시양태에서, CLL을 갖는 대상체는 진행성 질환(PD) 또는 안정한 질환(SD)을 갖는 것으로 결정된다. 예를 들면, IWCLL 2008에 의하면, 대상체는 하기 기준 중 적어도 하나가 충족될 경우 요법 도중에 또는 요법 이후에 PD 중인 것으로 간주된다: (i) 림프절병증에 대한 진행; (ii) 50% 이상 정도로 비장 또는 간의 처치전 비대에서의 증가 또는, 간비대 또는 비장비대의 새로운 출현; (iii) 1 마이크로리터당 적어도 5,000개의 B 림프구로 50% 이상 정도로 혈액 림프구의 개수의 증가; (iv) 더욱 공격적인 조직학으로의 전환(예, 리히터 증후군); 또는 (v) CLL로 인한 혈구감소증(중성구감소증, 빈혈 또는 저혈소판증)의 발생. CLL에 대한 안정한 질환(SD)은 IWCLL 2008에 의해 CR 또는 PR을 달성하지 않으며, 진행성 질환을 나타내지 않는 환자로서 정의된다.

[0098] 예를 들면, 몇몇 실시양태에서, CLL을 갖는 대상체는 IWCLL에 의한 질환 진행에 대한 기준 중 적어도 하나가 예를 들면 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 이상 정도로 지연 또는 감소될 경우 PI3K 억제제를

단독으로 또는 병용된 처치에 반응한다. 또 다른 예에서, 대상체가 기대 수명 연장을 경험하는 경우, 예를 들면 처치를 투여하지 않을 경우 예상되는 기대 수명보다 약 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50% 이상 연장된 경우 대상체는 PI3K 억제제를 단독으로 또는 병용된 처치에 반응한다. 또 다른 예에서, 대상체가 예를 들면 Hallek, M. et al.의 문헌에 기재된 바와 같이 증가된 무진행 생존율, 전체 생존율 또는 증가된 진행까지의 시간(TTP) 중 하나 이상을 갖는 경우 PI3K 억제제를 단독으로 또는 병용된 처치에 반응한다.

[0099] 화합물

[0100] 본원에는 하기 화학식 (I)의 PI3K 억제제 또는 그의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그가 개시되어 있다:



화학식 (I)

[0101] 상기 식에서,

[0103] X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 N 또는 CR^X이며, 단, X, Y 및 Z 중 적어도 2개는 질소 원자이며; 여기서 R^X는 수소 또는 C₁₋₆ 알킬이며;

[0104] R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 (a) 수소, 시아노, 할로 또는 니트로; (b) C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₁₀ 시클로알킬, C₆₋₁₄ 아릴, C₇₋₁₅ 아랄킬, 혜테로아릴 또는 혜테로시클릴; 또는 (c) -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b}R^{1c}, -C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)OR^{1a}, -OC(O)NR^{1b}R^{1c}, -OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)R^{1a}, -OS(O)NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)₂R^{1a}, -OS(O)NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(O)R^{1d}, -NR^{1a}C(O)OR^{1d}, -NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)R^{1d}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1d}, -NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -SR^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)NR^{1b}R^{1c} 또는 -S(O)₂NR^{1b}R^{1c}이며; 여기서 각각의 R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} 및 R^{1d}는 독립적으로 (i) 수소; (ii) C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₁₀ 시클로알킬, C₆₋₁₄ 아릴, C₇₋₁₅ 아랄킬, 혜테로아릴 또는 혜테로시클릴이거나; 또는 (iii) R^{1b} 및 R^{1c}는 이들이 연결되어 있는 N 원자와 함께 혜테로시클릴을 형성하며;

[0105] R³ 및 R⁴는 각각 독립적으로 수소 또는 C₁₋₆ 알킬이거나; 또는 R³ 및 R⁴는 함께 연결되어 결합, C₁₋₆ 알킬렌, C₁₋₆ 혜테로알킬렌, C₂₋₆ 알케닐렌 또는 C₂₋₆ 혜테로알케닐렌을 형성하며;

[0106] R^{5a}는 (a) 수소 또는 할로; (b) C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₁₀ 시클로알킬, C₆₋₁₄ 아릴, C₇₋₁₅ 아랄킬, 혜테로아릴 또는 혜테로시클릴; 또는 (c) -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b}R^{1c}, -C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b}R^{1c}, -OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)R^{1a}, -OS(O)NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)₂R^{1a}, -OS(O)NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(O)R^{1d}, -NR^{1a}C(O)OR^{1d}, -NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)R^{1d}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1d}, -NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -SR^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)NR^{1b}R^{1c} 또는 -S(O)₂NR^{1b}R^{1c}이며;

[0107] R^{5b} 는 (a) 할로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴; 또는 (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이며;

[0108] R^{5c} 는 $-(CR^{5f}R^{5g})_n$ - $(C_{6-14}$ 아릴) 또는 $-(CR^{5f}R^{5g})_n$ -헤테로아릴이며;

[0109] R^{5d} 및 R^{5e} 는 각각 독립적으로 (a) 수소 또는 할로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴; 또는 (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이며;

[0110] R^{5f} 및 R^{5g} 는 각각 독립적으로 (a) 수소 또는 할로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴; 또는 (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 거나; 또는 (d) R^{5f} 의 1회 발생 및 R^{5g} 의 1회 발생이 동일한 탄소 원자에 연결될 경우, R^{5f} 및 R^{5g} 는 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께 C_{3-10} 시클로알킬 또는 헤테로시클릴을 형성하며;

[0111] R^6 은 수소, C_{1-6} 알킬, $-S-C_{1-6}$ 알킬, $-S(O)-C_{1-6}$ 알킬 또는 $-SO_2-C_{1-6}$ 알킬이며;

[0112] m 은 0 또는 1이며;

[0113] n 은 0, 1, 2, 3 또는 4이며;

[0114] 여기서 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^X , R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} 및 R^{5g} 에서의 각각의 알킬, 알킬렌, 헤테로알킬렌, 알케닐, 알케닐렌, 헤테로알케닐렌, 알키닐, 시클로알킬, 아릴, 아랄킬, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴은 1개 이상, 한 실시양태에서 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환되며, 여기서 각각의 치환기 Q는 독립적으로 (a) 옥소, 시아노, 할로 및 니트로; (b) 각각 1개 이상, 한 실시양태에서 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 추가로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴; 및 (c) $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^{b,c}$, $-C(NR^a)NR^{b,c}$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)NR^{b,c}$, $-OC(=NR^a)NR^{b,c}$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-OS(O)NR^{b,c}$, $-OS(O)_2NR^{b,c}$, $-NR^{b,c}$, $-NR^aC(O)R^d$, $-NR^aC(O)OR^d$, $-NR^aC(O)NR^{b,c}$, $-NR^aC(=NR^d)NR^{b,c}$, $-NR^aS(O)R^d$, $-NR^aS(O)_2R^d$, $-NR^aS(O)NR^{b,c}$, $-NR^aS(O)_2NR^{b,c}$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)NR^{b,c}$ 및 $-S(O)_2NR^{b,c}$ 로부터 선택되며, 여기서 각각의 R^a , R^b , R^c 및 R^d 는 독립적으로 (i) 수소; (ii) 각각 1개 이상, 한 실시양태에서 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 추가로 임의로 치환된 C_{1-6} 알

킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₁₀ 시클로알킬, C₆₋₁₄ 아릴, C₇₋₁₅ 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이거나; 또는 (iii) R^b 및 R^c는 이들이 연결되어 있는 N 원자와 함께 1개 이상, 한 실시양태에서 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 추가로 임의로 치환된 헤�테로시클릴을 형성하며,

[0115] 여기서 각각의 Q^a는 독립적으로 (a) 옥소, 시아노, 할로 및 니트로; (b) C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₁₀ 시클로알킬, C₆₋₁₄ 아릴, C₇₋₁₅ 아랄킬, 헤�테로아릴 및 헤�테로시클릴; 및 (c) -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^fR^g, -C(NR^e)NR^fR^g, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)OR^e, -OC(O)NR^fR^g, -OC(=NR^e)NR^fR^g, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)NR^fR^g, -OS(O)₂NR^fR^g, -NR^eC(O)R^h, -NR^eC(O)OR^h, -NR^eC(O)NR^fR^g, -NR^eC(=NR^h)NR^fR^g, -NR^eS(O)R^h, -NR^eS(O)₂R^h, -NR^eS(O)NR^fR^g, -NR^eS(O)₂NR^fR^g, -SR^e, -S(O)R^e, -S(O)₂R^e, -S(O)NR^fR^g 및 -S(O)₂NR^fR^g로 이루어진 군으로부터 선택되며; 여기서 각각의 R^e, R^f, R^g 및 R^h는 독립적으로 (i) 수소; (ii) C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₁₀ 시클로알킬, C₆₋₁₄ 아릴, C₇₋₁₅ 아랄킬, 헤�테로아릴 또는 헤�테로시클릴이거나; 또는 (iii) R^f 및 R^g는 이들이 연결되어 있는 N 원자와 함께 헤�테로시클릴을 형성하거나; 또는

[0116] 여기서 서로 이웃하는 2개의 치환기 Q는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된 C₃₋₁₀ 시클로알케닐, C₆₋₁₄ 아릴, 헤�테로아릴 또는 헤�테로시클릴을 임의로 형성한다.

[0117] 화학식 (I)의 화합물의 한 실시양태에서,

[0118] X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 N 또는 CR^X이며, 단, X, Y 및 Z 중 적어도 2개는 질소 원자이며; 여기서 R^X는 수소 또는 C₁₋₆ 알킬이며;

[0119] R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 (a) 수소, 시아노, 할로 또는 니트로; (b) C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₁₀ 시클로알킬, C₆₋₁₄ 아릴, C₇₋₁₅ 아랄킬, 헤�테로아릴 또는 헤�테로시클릴; 또는 (c) -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b}R^{1c}, -C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)OR^{1a}, -OC(O)NR^{1b}R^{1c}, -OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)R^{1a}, -OS(O)₂R^{1a}, -OS(O)NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(O)R^{1d}, -NR^{1a}C(O)OR^{1d}, -NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)R^{1d}, -NR^{1a}S(O)OR^{1d}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1d}, -NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}, -SR^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)NR^{1b}R^{1c} 또는 -S(O)₂NR^{1b}R^{1c}이며; 여기서 각각의 R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} 및 R^{1d}는 독립적으로 (i) 수소; (ii) C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₁₀ 시클로알킬, C₆₋₁₄ 아릴, C₇₋₁₅ 아랄킬, 헤�테로아릴 또는 헤�테로시클릴이거나; 또는 (iii) R^{1b} 및 R^{1c}는 이들이 연결되어 있는 N 원자와 함께 헤�테로시클릴을 형성하며;

[0120] R³ 및 R⁴는 각각 독립적으로 수소 또는 C₁₋₆ 알킬이거나; 또는 R³ 및 R⁴는 함께 연결되어 결합, C₁₋₆ 알킬렌, C₁₋₆ 헤테로알킬렌, C₂₋₆ 알케닐렌 또는 C₂₋₆ 헤테로알케닐렌을 형성하며;

[0121] R^{5a}는 (a) 수소 또는 할로; (b) C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₁₀ 시클로알킬, C₆₋₁₄ 아릴, C₇₋₁₅ 아랄킬, 헤�테로아릴 또는 헤�테로시클릴; 또는 (c) -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b}R^{1c}, -C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)OR^{1a}, -OC(O)NR^{1b}R^{1c}, -OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)R^{1a}, -OS(O)₂R^{1a}, -OS(O)NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(O)R^{1d}, -NR^{1a}C(O)OR^{1d}, -NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)R^{1d}, -NR^{1a}S(O)OR^{1d}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1d}, -NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}, -SR^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)NR^{1b}R^{1c} 또는 -S(O)₂NR^{1b}R^{1c}이며;

[0122] R^{5b}는 (a) 할로; (b) C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₁₀ 시클로알킬, C₆₋₁₄ 아릴, C₇₋₁₅ 아랄킬, 헤�테로아릴

또는 혜테로시클릴; 또는 (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이며;

[0123] R^{5c} 는 $-(CR^{5f}R^{5g})_n$ - $(C_{6-14}\text{ } \diamond)$ 또는 $-(CR^{5f}R^{5g})_n$ -혜테로아릴이며;

[0124] R^{5d} 및 R^{5e} 는 각각 독립적으로 (a) 수소 또는 할로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알카닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 혜테로아릴 또는 혜테로시클릴; 또는 (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이며;

[0125] R^{5f} 및 R^{5g} 는 각각 독립적으로 (a) 수소 또는 할로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알카닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 혜테로아릴 또는 혜테로시클릴; 또는 (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 거나; 또는 (d) R^{5f} 의 1회 발생 및 R^{5g} 의 1회 발생이 동일한 탄소 원자에 연결될 경우, R^{5f} 및 R^{5g} 는 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께 C_{3-10} 시클로알킬 또는 혜테로시클릴을 형성하며;

[0126] R^6 은 수소, C_{1-6} 알킬, $-S-C_{1-6}$ 알킬, $-S(O)-C_{1-6}$ 알킬 또는 $-SO_2-C_{1-6}$ 알킬이며;

[0127] m 은 0 또는 1이며;

[0128] n 은 0, 1, 2, 3 또는 4이며;

[0129] 여기서 각각의 알킬, 알킬렌, 혜테로알킬렌, 알케닐, 알케닐렌, 혜테로알케닐렌, 알카닐, 시클로알킬, 아릴, 아랄킬, 혜테로아릴 및 혜테로시클릴은 본원에서 정의된 바와 같은 1개 이상, 한 실시양태에서 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기 Q로 임의로 치환된다.

[0130] 화학식 (I)의 화합물의 또 다른 실시양태에서,

[0131] X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 N 또는 CR^X 이며, 단, X, Y 및 Z 중 적어도 2개는 질소 원자이며; 여기서 R^X 는 수소 또는 C_{1-6} 알킬이며;

[0132] R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 (a) 수소, 시아노, 할로 또는 니트로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알카닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 혜테로아릴 또는 혜테로시클릴; 또는 (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$,

$-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이며; 여기서 각각의 R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} 및 R^{1d} 는 독립적으로 (i) 수소; (ii) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 혼테로아릴 또는 혼테로시클릴이거나; 또는 (iii) R^{1b} 및 R^{1c} 는 이들이 연결되어 있는 N 원자와 함께 혼테로시클릴을 형성하며;

[0133] R^3 및 R^4 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이거나; 또는 R^3 및 R^4 는 함께 연결되어 결합, C_{1-6} 알킬렌, C_{1-6} 혼테로알킬렌, C_{2-6} 알케닐렌 또는 C_{2-6} 혼테로알케닐렌을 형성하며;

[0134] R^{5a} 는 (a) 수소 또는 할로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 혼테로아릴 또는 혼테로시클릴; 또는 (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이며;

[0135] R^{5b} 는 (a) 할로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 혼테로아릴 또는 혼테로시클릴; 또는 (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이며;

[0136] R^{5c} 는 $-(CR^{5f}R^{5g})_n$ (C_{6-14} 아릴) 또는 $-(CR^{5f}R^{5g})_n$ -혼테로아릴이며;

[0137] R^{5d} 및 R^{5e} 는 각각 독립적으로 (a) 수소 또는 할로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 혼테로아릴 또는 혼테로시클릴; 또는 (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이며;

[0138] R^{5f} 및 R^{5g} 는 각각 독립적으로 (a) 수소 또는 할로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 혼테로아릴 또는 혼테로시클릴; 또는 (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 거나; 또는 (d) R^{5f} 의 1회 발생 및 R^{5g} 의 1회 발생이 동일한 탄소 원자에 연결될 경우, R^{5f} 및 R^{5g} 는 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께 C_{3-10} 시클로알킬 또는 혼테로시클릴을 형성하며;

[0139] R^6 은 수소, C_{1-6} 알킬, $-S-C_{1-6}$ 알킬, $-S(O)-C_{1-6}$ 알킬 또는 $-SO_2-C_{1-6}$ 알킬이며;

[0140] m은 0 또는 1이며;

[0141] n은 0, 1, 2, 3 또는 4이며;

[0142] 여기서 각각의 알킬, 알킬렌, 헤테로알킬렌, 알케닐, 알케닐렌, 헤테로알케닐렌, 알키닐, 시클로알킬, 아릴, 아랄킬, 헤테로아릴 및 헤�테로시클릴은 본원에서 정의된 바와 같은 1개 이상, 한 실시양태에서 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된다.

[0143] 화학식 (I)의 화합물의 또 다른 실시양태에서,

[0144] X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 N 또는 CR^X이며, 단, X, Y 및 Z 중 적어도 2개는 질소 원자이며; 여기서 R^X는 수소 또는 C₁₋₆ 알킬이며;

[0145] R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 (a) 수소, 시아노, 할로 또는 니트로; (b) C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₁₀ 시클로알킬, C₆₋₁₄ 아릴, C₇₋₁₅ 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤�테로시클릴; 또는 (c) -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b}R^{1c}, -C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)OR^{1a}, -OC(O)NR^{1b}R^{1c}, -OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)R^{1a}, -OS(O)NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(O)R^{1d}, -NR^{1a}C(O)OR^{1d}, -NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)R^{1d}, -NR^{1a}S(O)R^{1d}, -NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -SR^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)NR^{1b}R^{1c} 또는 -S(O)₂NR^{1b}R^{1c}이며; 여기서 각각의 R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} 및 R^{1d}는 독립적으로 (i) 수소; (ii) C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₁₀ 시클로알킬, C₆₋₁₄ 아릴, C₇₋₁₅ 아랄킬, 헤�테로아릴 또는 헤테로시클릴이거나; 또는 (iii) R^{1b} 및 R^{1c}는 이들이 연결되어 있는 N 원자와 함께 헤�테로시클릴을 형성하며;

[0146] R³ 및 R⁴는 각각 독립적으로 수소 또는 C₁₋₆ 알킬이거나; 또는 R³ 및 R⁴는 함께 연결되어 결합, C₁₋₆ 알킬렌, C₁₋₆ 헤테로알킬렌, C₂₋₆ 알케닐렌 또는 C₂₋₆ 헤테로알케닐렌을 형성하며;

[0147] R^{5a}는 (a) 할로; (b) C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₁₀ 시클로알킬, C₆₋₁₄ 아릴, C₇₋₁₅ 아랄킬, 헤�테로아릴 또는 헤�테로시클릴; 또는 (c) -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b}R^{1c}, -C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)OR^{1a}, -OC(O)NR^{1b}R^{1c}, -OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)R^{1a}, -OS(O)NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)₂R^{1a}, -OS(O)NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(O)R^{1d}, -NR^{1a}C(O)OR^{1d}, -NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)R^{1d}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1d}, -NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -SR^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)NR^{1b}R^{1c} 또는 -S(O)₂NR^{1b}R^{1c}이며;

[0148] R^{5b}는 (a) 할로; (b) C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₁₀ 시클로알킬, C₆₋₁₄ 아릴, C₇₋₁₅ 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤�테로시클릴; 또는 (c) -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b}R^{1c}, -C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)OR^{1a}, -OC(O)NR^{1b}R^{1c}, -OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)R^{1a}, -OS(O)NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)₂R^{1a}, -OS(O)NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(O)R^{1d}, -NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)R^{1d}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1d}, -NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -SR^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)NR^{1b}R^{1c} 또는 -S(O)₂NR^{1b}R^{1c}이며;

[0149] R^{5c}는 -(CR^{5f}R^{5g})_n-(C₆₋₁₄ 아릴) 또는 -(CR^{5f}R^{5g})_n-헤테로아릴이며;

[0150] R^{5d} 및 R^{5e}는 각각 독립적으로 (a) 수소 또는 할로; (b) C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₁₀ 시클로알킬, C₆₋₁₄ 아릴, C₇₋₁₅ 아랄킬, 헤�테로아릴 또는 헤�테로시클릴; 또는 (c) -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b}R^{1c}, -C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)OR^{1a}, -OC(O)NR^{1b}R^{1c}, -OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)R^{1a}, -OS(O)NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)₂R^{1a}, -OS(O)NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -SR^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)NR^{1b}R^{1c} 또는 -S(O)₂NR^{1b}R^{1c},

$-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$,
 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 또는
 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 며;

[0151] R^{5f} 및 R^{5g} 는 각각 독립적으로 (a) 수소 또는 할로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬,
 C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴; 또는 (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$,
 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$,
 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$,
 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 또는
 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 며거나; 또는 (d) R^{5f} 의 1회 발생 및 R^{5g} 의 1회 발생이 동일한 탄소 원자에 연결될 경우, R^{5f} 및 R^{5g}
는 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께 C_{3-10} 시클로알킬 또는 헤테로시클릴을 형성하며;

[0152] R^6 은 수소, C_{1-6} 알킬, $-S-C_{1-6}$ 알킬, $-S(O)-C_{1-6}$ 알킬 또는 $-SO_2-C_{1-6}$ 알킬이며;

[0153] m 은 0 또는 1이며;

[0154] n 은 0, 1, 2, 3 또는 4이며;

[0155] 여기서 각각의 알킬, 알킬렌, 헤테로알킬렌, 알케닐, 알케닐렌, 헤테로알케닐렌, 알키닐, 시클로알킬, 아릴, 아랄킬, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴은 본원에서 정의된 바와 같은 1개 이상, 한 실시양태에서 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기 Q로 임의로 치환된다.

[0156] 화학식 (I)의 화합물의 또 다른 실시양태에서,

[0157] X, Y 및 Z는 N이며;

[0158] R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 (a) 수소, 시아노, 할로 또는 니트로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴; 또는 (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$,
 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$,
 $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$,
 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$,
 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이며; 여기서 각각의 R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} 및 R^{1d} 는 독립적으로 (i) 수소; (ii) C_{1-6} 알킬,
 C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이거나; 또는
(iii) R^{1b} 및 R^{1c} 는 이들이 연결되어 있는 N 원자와 함께 헤테로시클릴을 형성하며;

[0159] R^3 및 R^4 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이거나; 또는 R^3 및 R^4 는 함께 연결되어 결합, C_{1-6} 알킬렌, C_{1-6} 헤테로알킬렌, C_{2-6} 알케닐렌 또는 C_{2-6} 헤테로알케닐렌을 형성하며;

[0160] R^{5a} 는 (a) 수소 또는 할로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴; 또는 (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$,
 $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$,
 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$,

$-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{SR}^{1a}$, $-\text{S(O)}^{1a}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{1a}$, $-\text{S(O)}\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 또는 $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 이며;

[0161] R^{5b} 는 (a) 할로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬 또는 헤테로아릴; 또는 (c) $-\text{C(O)}\text{R}^{1a}$, $-\text{C(O)}\text{OR}^{1a}$, $-\text{C(O)}\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{C(NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC(O)}\text{R}^{1a}$, $-\text{OC(O)}\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC(O)}\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OC(=NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS(O)}\text{R}^{1a}$, $-\text{OS(O)}_2\text{R}^{1a}$, $-\text{OS(O)}\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)}\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)}\text{OR}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)}\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{SR}^{1a}$, $-\text{S(O)}\text{R}^{1a}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{1a}$, $-\text{S(O)}\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 또는 $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 이며;

[0162] R^{5c} 는 $-(\text{CR}^{5f}\text{R}^{5g})_n$ - $(\text{C}_{6-14}$ 아릴) 또는 $-(\text{CR}^{5f}\text{R}^{5g})_n$ -헤테로아릴이며;

[0163] R^{5d} 및 R^{5e} 는 각각 독립적으로 (a) 수소 또는 할로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴; 또는 (c) $-\text{C(O)}\text{R}^{1a}$, $-\text{C(O)}\text{OR}^{1a}$, $-\text{C(O)}\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{C(NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC(O)}\text{R}^{1a}$, $-\text{OC(O)}\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC(O)}\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OC(=NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS(O)}\text{R}^{1a}$, $-\text{OS(O)}_2\text{R}^{1a}$, $-\text{OS(O)}\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)}\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)}\text{OR}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)}\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(=NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}_2\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{SR}^{1a}$, $-\text{S(O)}\text{R}^{1a}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{1a}$, $-\text{S(O)}\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 또는 $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 이며;

[0164] R^{5f} 및 R^{5g} 는 각각 독립적으로 (a) 수소 또는 할로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴; 또는 (c) $-\text{C(O)}\text{R}^{1a}$, $-\text{C(O)}\text{OR}^{1a}$, $-\text{C(O)}\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{C(NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC(O)}\text{R}^{1a}$, $-\text{OC(O)}\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC(O)}\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OC(=NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS(O)}\text{R}^{1a}$, $-\text{OS(O)}_2\text{R}^{1a}$, $-\text{OS(O)}\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)}\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)}\text{OR}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)}\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(=NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}_2\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{SR}^{1a}$, $-\text{S(O)}\text{R}^{1a}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{1a}$, $-\text{S(O)}\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 또는 $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 거나; 또는 (d) R^{5f} 의 1회 발생 및 R^{5g} 의 1회 발생이 동일한 탄소 원자에 연결될 경우, R^{5f} 및 R^{5g} 는 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께 C_{3-10} 시클로알킬 또는 헤테로시클릴을 형성하며;

[0165] R^6 은 수소, C_{1-6} 알킬, $-\text{S-C}_{1-6}$ 알킬, $-\text{S(O)-C}_{1-6}$ 알킬 또는 $-\text{SO}_2\text{-C}_{1-6}$ 알킬이며;

[0166] m 은 0 또는 1이며;

[0167] n 은 0, 1, 2, 3 또는 4이며;

[0168] 여기서 각각의 알킬, 알킬렌, 헤테로알킬렌, 알케닐, 알케닐렌, 헤테로알케닐렌, 알키닐, 시클로알킬, 아릴, 아랄킬, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴은 본원에서 정의된 바와 같은 1개 이상, 한 실시양태에서 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된다.

[0169] 화학식 (I)의 화합물의 몇몇 실시양태에서,

[0170] X, Y 및 Z는 각각 N이며;

[0171] R^1 및 R^2 는 각각 수소이며;

[0172] R^3 및 R^4 는 각각 수소이며;

[0173] R^{5a} 는 C_{1-6} 알킬이며;

[0174] R^{5b} 는 C_{1-6} 알킬이며;

[0175] R^{5c} 는 $-(CH_2)-$ 페닐이며, 여기서 R^{5c} 는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q로 임의로 치환되며;

[0176] R^{5d} 및 R^{5e} 는 각각 수소이며;

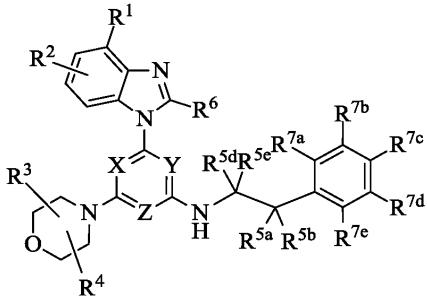
[0177] R^6 은 CHF_2 이며;

[0178] m은 0이며;

[0179] 여기서 각각의 알킬은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q로 임의로 치환되며, 여기서 각각의 치환기 Q는 C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되며, 각각은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 추가로 임의로 치환되며, 여기서 헤�테로아릴은 5 내지 10개의 고리 원자 및 O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 가지며, 헤�테로시클릴은 3 내지 15개의 고리 원자 및 O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 헤�테로원자를 가지며;

[0180] 여기서 각각의 Q^a는 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬술포닐 및 $-OR^e$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 R^e 는 수소 또는 C_{1-6} 알킬이다.

[0181] 또한, 본원에는 하기 화학식 (IX)의 화합물 또는 그의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분입체이성질체의 혼합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그가 제공된다:



[0182] 화학식 (IX)

[0183] 상기 식에서,

[0184] R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 각각 독립적으로 (a) 수소, 시아노, 할로 또는 니트로; (b) 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤�테로시클릴; 또는 (c) $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^bR^c$, $-C(NR^a)NR^bR^c$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)NR^bR^c$, $-OC(=NR^a)NR^bR^c$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)NR^bR^c$, $-OS(O)_2NR^bR^c$, $-NR^bR^c$, $-NR^aC(O)R^d$, $-NR^aC(O)OR^d$, $-NR^aC(O)NR^bR^c$, $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)R^d$, $-NR^aS(O)_2R^d$, $-NR^aS(O)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)NR^bR^c$ 또는 $-S(O)_2NR^bR^c$ 이거나; 또는

[0185] 서로 이웃하는 R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 중 2개는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된 C_{3-10} 시클로알케닐, C_{6-14} 아릴, 헤�테로아릴 또는 헤�테로시클릴을 형성하며;

[0186] R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^{5a} , R^{5b} , R^{5d} , R^{5e} , X, Y 및 Z는 각각 본원에 정의된 바와 같다.

[0187] 화학식 (IX)의 화합물의 특정한 실시양태에서, R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치

환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이며; 특정한 실시양태에서, R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴, 예를 들면 폐닐이며; 특정한 실시양태에서, R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 헤테로아릴, 예를 들면 5원 또는 6원 헤테로아릴이며; 특정한 실시양태에서, R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 헤테로시클릴, 예를 들면 5원 또는 6원 헤테로시클릴이며; 특정한 실시양태에서, R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 폐닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피로리디닐, 피페라지닐이며; 특정한 실시양태에서, R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 폐닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이며; 특정한 실시양태에서, R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 폐닐, 2-플루오로페닐, 2-클로로페닐, 2-브로모페닐, 2-메틸페닐, 2-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-브로모페닐, 4-메톡시페닐, 이미다졸-1-일, 피로졸-4-일, 1-메틸-피로졸-4-일, 2-메틸피로졸-3-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 2-메틸피리딘-4-일, 2-메톡시피리딘-4-일, 1-메틸피리딘-4-일 또는 4-메틸피페라진-1-일이며; 특정한 실시양태에서, R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 폐닐, 2-플루오로페닐, 2-클로로페닐, 2-브로모페닐, 2-(3-디메틸아미노프로필)페닐, 2-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-메틸페닐, 3-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-브로모페닐, 4-메톡시페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2,6-디플루오로페닐, 4-플루오로-3-메톡시페닐, 3-메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 3-모르폴린-4-일메틸페닐, 이미다졸-1-일, 피로졸-4-일, 1-메틸-피로졸-4-일, 2-메틸피로졸-3-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 2-플루오로피리딘-3-일, 2-메틸피리딘-4-일, 2-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-4-일, 2-메톡시피리딘-4-일, 피리미딘-5-일, 피롤리딘-3-일, 1-메틸피롤리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 1-메틸피페리딘-4-일, 1-에틸피페리딘-4-일, 1-이소프로필피페리딘-4-일, 1-아세틸피페리딘-4-일, 1-메틸술포닐피페리딘-4-일 또는 4-메틸피페라진-1-일이다.

[0188] 화학식 (IX)의 화합물의 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이며; 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴, 예를 들면 폐닐이며; 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 헤테로아릴, 예를 들면 5원 또는 6원 헤테로아릴이며; 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 헤테로시클릴, 예를 들면 5원 또는 6원 헤테로시클릴이며; 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 폐닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이며; 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 폐닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이며; 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 폐닐, 2-플루오로페닐, 2-클로로페닐, 2-브로모페닐, 2-메틸페닐, 2-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-메틸페닐, 3-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-브로모페닐, 4-메톡시페닐, 이미다졸-1-일, 피로졸-4-일, 1-메틸-피로졸-4-일, 2-메틸피로졸-3-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 2-메틸피리딘-4-일, 2-메톡시피리딘-4-일, 1-메틸피페리딘-4-일 또는 4-메틸피페라진-1-일이며; 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 폐닐, 2-플루오로페닐, 2-클로로페닐, 2-브로모페닐, 2-(3-디메틸아미노프로필)페닐, 2-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-메틸페닐, 3-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-브로모페닐, 4-메톡시페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2,6-디플루오로페닐, 4-플루오로-3-메톡시페닐, 3-메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 3-모르폴린-4-일메틸페닐, 이미다졸-1-일, 피로졸-4-일, 1-메틸-피로졸-4-일, 2-메틸피로졸-3-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 2-플루오로피리딘-3-일, 2-메틸피리딘-4-일, 2-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-4-일, 2-메톡시피리딘-4-일, 피리미딘-5-일, 피롤리딘-3-일, 1-메틸피롤리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 1-메틸피페리딘-4-일, 1-에틸피페리딘-4-일, 1-이소프로필피페리딘-4-일, 1-아세틸피페리딘-4-일, 1-메틸술포닐피페리딘-4-일 또는 4-메틸피페라진-1-일이다.

[0189] 화학식 (IX)의 화합물의 특정한 실시양태에서,

- [0190] R^1 은 수소 또는 $-OR^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이며;
- [0191] R^2 는 수소이며;
- [0192] R^3 및 R^4 는 수소이며;
- [0193] R^6 은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이며;
- [0194] R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 독립적으로 수소, 할로, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이며;
- [0195] R^{5d} 및 R^{5e} 는 각각 독립적으로 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이며;
- [0196] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이며;
- [0197] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이며;
- [0198] X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 N 또는 CR^X이며, 단, X, Y 및 Z 중 적어도 2개는 N이며; 여기서 R^X는 수소 또는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다.
- [0199] 화학식 (IX)의 화합물의 특정한 실시양태에서,
- [0200] R^1 은 수소 또는 메톡시이며;
- [0201] R^2 는 수소이며;
- [0202] R^3 및 R^4 는 수소이며;
- [0203] R^6 은 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이며;
- [0204] R^{5a} 및 R^{5b} 는 수소이며;
- [0205] R^{5d} 및 R^{5e} 는 각각 독립적으로 C_{1-6} 알킬이며;
- [0206] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴, 헤�테로아릴 또는 헤�테로시클릴이며;
- [0207] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이며;
- [0208] X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 N 또는 CH이다.
- [0209] 화학식 (IX)의 화합물의 특정한 실시양태에서,
- [0210] R^1 은 수소 또는 메톡시이며;
- [0211] R^2 는 수소이며;
- [0212] R^3 및 R^4 는 수소이며;
- [0213] R^6 은 디플루오로메틸이며;
- [0214] R^{5a} 및 R^{5b} 는 수소이며;
- [0215] R^{5d} 및 R^{5e} 는 메틸이며;
- [0216] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴, 모노시클릭 헤�테로아릴 또는 모노시클릭

해테로시클릴이며;

[0217] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이며;

[0218] X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 N 또는 CH이다.

[0219] 화학식 (IX)의 화합물의 특정한 실시양태에서,

[0220] R^1 은 수소 또는 메톡시이며;

[0221] R^2 는 수소이며;

[0222] R^3 및 R^4 는 수소이며;

[0223] R^6 은 디플루오로메틸이며;

[0224] R^{5a} 및 R^{5b} 는 수소이며;

[0225] R^{5d} 및 R^{5e} 는 메틸이며;

[0226] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 페닐, 5원 또는 6원 해테로아릴 또는 5원 또는 6원 해테로시클릴이며;

[0227] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이며;

[0228] X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 N 또는 CH이다.

[0229] 화학식 (IX)의 화합물의 특정한 실시양태에서,

[0230] R^1 은 수소 또는 메톡시이며;

[0231] R^2 는 수소이며;

[0232] R^3 및 R^4 는 수소이며;

[0233] R^6 은 디플루오로메틸이며;

[0234] R^{5a} 및 R^{5b} 는 수소이며;

[0235] R^{5d} 및 R^{5e} 는 메틸이며;

[0236] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 페닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이며;

[0237] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이며;

[0238] X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 N 또는 CH이다.

[0239] 화학식 (IX)의 화합물의 특정한 실시양태에서,

[0240] R^1 은 수소 또는 메톡시이며;

[0241] R^2 는 수소이며;

[0242] R^3 및 R^4 는 수소이며;

[0243] R^6 은 디플루오로메틸이며;

[0244] R^{5a} 및 R^{5b} 는 수소이며;

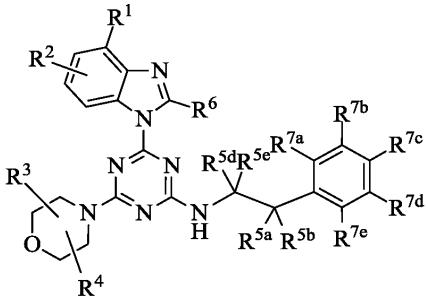
[0245] R^{5d} 및 R^{5e} 는 메틸이며;

[0246] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 페닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이며;

[0247] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이며;

[0248] X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 N 또는 CH이다.

[0249] 또한, 본원에는 하기 화학식 (X)의 화합물 또는 그의 겨울상이성질체, 겨울상이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드리그가 제공된다:



화학식 (X)

[0250] [0251] 상기 식에서, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5d} , R^{5e} , R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다.

[0252] 화학식 (X)의 화합물의 특정한 실시양태에서, R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이며; 특정한 실시양태에서, R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴, 예를 들면 페닐이며; 특정한 실시양태에서, R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 헤�테로아릴, 예를 들면 5원 또는 6원 헤�테로아릴이며; 특정한 실시양태에서, R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 헤�테로시클릴, 예를 들면 5원 또는 6원 헤�테로시클릴이며; 특정한 실시양태에서, R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 페닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐 또는 피페리디닐이며; 특정한 실시양태에서, R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 페닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이며; 특정한 실시양태에서, R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 페닐, 2-플루오로페닐, 2-클로로페닐, 2-브로모페닐, 2-메틸페닐, 3-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-브로모페닐, 4-메톡시페닐, 이미다졸-1-일, 피로졸-4-일, 1-메틸-피로졸-4-일, 2-메틸피로졸-3-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 2-메틸피리딘-4-일, 2-메톡시피리딘-4-일, 1-메틸피리딘-4-일 또는 4-메틸피페라진-1-일이며; 특정한 실시양태에서, R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 페닐, 2-플루오로페닐, 2-클로로페닐, 2-브로모페닐, 2-메틸페닐, 2-(3-디메틸아미노프로필)페닐, 2-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-메틸페닐, 3-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-브로모페닐, 4-메톡시페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2,6-디플루오로페닐, 4-플루오로-3-메톡시페닐, 3-메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 3-모르폴린-4-일메틸페닐, 이미다졸-1-일, 피로졸-4-일, 1-메틸-피로졸-4-일, 2-메틸피로졸-3-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 2-플루오로피리딘-3-일, 2-메틸피리딘-4-일, 2-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-4-일, 2-메톡시피리딘-4-일, 피리미딘-5-일, 피롤리딘-3-일, 1-메틸피롤리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 1-메틸피페리딘-4-일, 1-에틸피페리딘-4-일, 1-이소프로필피페리딘-4-일, 1-아세틸피페리딘-4-일, 1-메틸술포닐피페리딘-4-일 또는 4-메틸피페라진-1-일이다.

[0253] 화학식 (X)의 화합물의 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이며; 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴, 예를 들면 폐닐이며; 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 헤테로아릴, 예를 들면 5원 또는 6원 헤테로아릴이며; 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 헤테로시클릴, 예를 들면 5원 또는 6원 헤테로시클릴이며; 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 폐닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이며; 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 폐닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이며; 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 폐닐, 2-플루오로페닐, 2-클로로페닐, 2-브로모페닐, 2-메틸페닐, 2-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-브로모페닐, 4-메톡시페닐, 이미다졸-1-일, 피로졸-4-일, 1-메틸-피로졸-4-일, 2-메틸피로졸-3-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 2-메틸피리딘-4-일, 2-메톡시피리딘-4-일, 1-메틸피페리딘-4-일 또는 4-메틸피페라진-1-일이며; 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 폐닐, 2-플루오로페닐, 2-클로로페닐, 2-브로모페닐, 2-(3-디메틸아미노프로필)페닐, 2-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-메틸페닐, 3-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-브로모페닐, 4-메톡시페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2,6-디플루오로페닐, 4-플루오로-3-메톡시페닐, 3-메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 3-모르폴린-4-일메틸페닐, 이미다졸-1-일, 피로졸-4-일, 1-메틸-피로졸-4-일, 2-메틸피로졸-3-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 2-플루오로피리딘-3-일, 2-메틸피리딘-4-일, 2-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-4-일, 2-메톡시피리딘-4-일, 피리미딘-5-일, 피롤리딘-3-일, 1-메틸피롤리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 1-메틸피페리딘-4-일, 1-에틸피페리딘-4-일, 1-이소프로필피페리딘-4-일, 1-아세틸피페리딘-4-일, 1-메틸술포닐피페리딘-4-일 또는 4-메틸피페라진-1-일이다.

[0254] 화학식 (X)의 화합물의 특정한 실시양태에서,

[0255] R^1 은 수소 또는 $-OR^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q 로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이며;

[0256] R^2 는 수소이며;

[0257] R^3 및 R^4 는 수소이며;

[0258] R^6 은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q 로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이며;

[0259] R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 독립적으로 수소, 할로, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q 로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이며;

[0260] R^{5d} 및 R^{5e} 는 각각 독립적으로 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q 로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이며;

[0261] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이며;

[0262] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이다.

[0263] 화학식 (X)의 화합물의 특정한 실시양태에서,

[0264] R^1 은 수소 또는 메톡시이며;

[0265] R^2 는 수소이며;

[0266] R^3 및 R^4 는 수소이며;

[0267] R^6 은 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이며;

[0268] R^{5a} 및 R^{5b} 는 수소이며;

[0269] R^{5d} 및 R^{5e} 는 각각 독립적으로 C_{1-6} 알킬이며;

[0270] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이며;

[0271] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이다.

[0272] 화학식 (X)의 화합물의 특정한 실시양태에서,

[0273] R^1 은 수소 또는 메톡시이며;

[0274] R^2 는 수소이며;

[0275] R^3 및 R^4 는 수소이며;

[0276] R^6 은 디플루오로메틸이며;

[0277] R^{5a} 및 R^{5b} 는 수소이며;

[0278] R^{5d} 및 R^{5e} 는 메틸이며;

[0279] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴, 모노시클릭 헤�테로아릴 또는 모노시클릭 헤테로시클릴이며;

[0280] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이다.

[0281] 화학식 (X)의 화합물의 특정한 실시양태에서,

[0282] R^1 은 수소 또는 메톡시이며;

[0283] R^2 는 수소이며;

[0284] R^3 및 R^4 는 수소이며;

[0285] R^6 은 디플루오로메틸이며;

[0286] R^{5a} 및 R^{5b} 는 수소이며;

[0287] R^{5d} 및 R^{5e} 는 메틸이며;

[0288] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 폐닐, 5원 또는 6원 헤테로아릴 또는 5원 또는 6원 헤�테로시클릴이며;

[0289] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이다.

[0290] 화학식 (X)의 화합물의 특정한 실시양태에서,

[0291] R^1 은 수소 또는 메톡시이며;

[0292] R^2 는 수소이며;

[0293] R^3 및 R^4 는 수소이며;

[0294] R^6 은 디플루오로메틸이며;

[0295] R^{5a} 및 R^{5b} 는 수소이며;

[0296] R^{5d} 및 R^{5e} 는 메틸이며;

[0297] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 페닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이며;

[0298] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이다.

[0299] 화학식 (X)의 화합물의 특정한 실시양태에서,

[0300] R^1 은 수소 또는 메톡시이며;

[0301] R^2 는 수소이며;

[0302] R^3 및 R^4 는 수소이며;

[0303] R^6 은 디플루오로메틸이며;

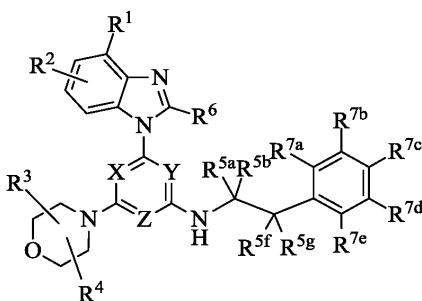
[0304] R^{5a} 및 R^{5b} 는 수소이며;

[0305] R^{5d} 및 R^{5e} 는 메틸이며;

[0306] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 페닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이며;

[0307] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이다.

[0308] 본원에는 하기 화학식 (XI)의 화합물 또는 그의 겨울상이성질체, 겨울상이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분업체이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그가 제공된다:



[0309] 화학식 (XI)

[0310] 상기 식에서,

[0311] R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 각각 독립적으로 (a) 수소, 시아노, 할로 또는 니트로; (b) 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴; 또는 (c) $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^{b,c}$, $-C(NR^a)NR^{b,c}$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)NR^{b,c}$, $-OC(=NR^a)NR^{b,c}$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-OS(O)NR^{b,c}$, $-OS(O)_2NR^{b,c}$, $-NR^{b,c}$, $-NR^aC(O)R^d$, $-NR^aC(O)OR^d$, $-NR^aC(O)NR^{b,c}$, $-NR^aC(=NR^d)NR^{b,c}$, $-NR^aS(O)R^d$, $-NR^aS(O)_2R^d$, $-NR^aS(O)NR^{b,c}$, $-NR^aS(O)_2NR^{b,c}$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)NR^{b,c}$ 또는 $-S(O)_2NR^{b,c}$ 이거나; 또는

[0312] 서로 이웃하는 R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 중 2개는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{3-10} 시클로알케닐, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴을 형성하며;

[0313] R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^{5a} , R^{5b} , R^{5f} , R^{5g} , X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.

[0314] 화학식 (XI)의 화합물의 특정한 실시양태에서, R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 독립적으로 (a) 할로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알카닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 헤�테로아릴 또는 헤�테로시클릴; 또는 (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이며; R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5f} , R^{5g} , R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y, Z, R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} 및 R^{1d} 는 본원의 다른 곳에서 정의되어 있다.

[0315] 화학식 (XI)의 화합물의 특정한 실시양태에서, R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴, 헤�테로아릴 또는 헤�테로시클릴이며; 특정한 실시양태에서, R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴, 예를 들면 폐닐이며; 특정한 실시양태에서, R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 헤�테로아릴, 예를 들면 5원 또는 6원 헤�테로아릴이며; 특정한 실시양태에서, R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 헤�테로시클릴, 예를 들면 5원 또는 6원 헤�테로시클릴이며; 특정한 실시양태에서, R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 폐닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이며; 특정한 실시양태에서, R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 폐닐, 2-플루오로페닐, 2-클로로페닐, 2-브로모페닐, 2-메틸페닐, 2-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-브로모페닐, 4-메톡시페닐, 이미다졸-1-일, 피로졸-4-일, 1-메틸-피로졸-4-일, 2-메틸피로졸-3-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 2-메틸피리딘-4-일, 2-메톡시피리딘-4-일, 1-메틸피리딘-4-일 또는 4-메틸피페라진-1-일이며; 특정한 실시양태에서, R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 폐닐, 2-플루오로페닐, 2-클로로페닐, 2-브로모페닐, 2-메틸페닐, 2-(3-디메틸아미노프로필)페닐, 2-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-메틸페닐, 3-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-브로모페닐, 4-메톡시페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2,6-디플루오로페닐, 4-플루오로-3-메톡시페닐, 3-메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 3-모르폴린-4-일메틸페닐, 이미다졸-1-일, 피로졸-4-일, 1-메틸-피로졸-4-일, 2-메틸피로졸-3-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 2-플루오로피리딘-3-일, 2-메틸피리딘-4-일, 2-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-4-일, 2-메톡시피리딘-4-일, 피리미딘-5-일, 피롤리딘-3-일, 1-메틸피롤리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 1-메틸피페리딘-4-일, 1-에틸피페리딘-4-일, 1-이소프로필피페리딘-4-일, 1-아세틸피페리딘-4-일, 1-메틸술포닐피페리딘-4-일 또는 4-메틸피페라진-1-일이다.

[0316] 화학식 (XI)의 화합물의 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴, 헤�테로아릴 또는 헤�테로시클릴이며; 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴, 예를 들면 폐닐이며; 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 헤�테로아릴, 예를 들면 5원 또는 6원 헤�테로아릴이며; 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 헤�테로시클릴, 예를 들면 5원 또는 6원 헤�테로시클릴이며; 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는

각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된 페닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이며; 특정한 실시양태에서, R^{7a}는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된 페닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이며; 특정한 실시양태에서, R^{7a}는 페닐, 2-플루오로페닐, 2-클로로페닐, 2-브로모페닐, 2-메틸페닐, 2-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-브로모페닐, 4-메톡시페닐, 이미다졸-1-일, 피로졸-4-일, 1-메틸-피로졸-4-일, 2-메틸피로졸-3-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 2-메틸피리딘-4-일, 2-메톡시피리딘-4-일, 1-메틸피리딘-4-일 또는 4-메틸피페라진-1-일이며; 특정한 실시양태에서, R^{7a}는 페닐, 2-플루오로페닐, 2-클로로페닐, 2-브로모페닐, 2-(3-디메틸아미노프로필)페닐, 2-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-메틸페닐, 3-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-브로모페닐, 4-메톡시페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2,6-디플루오로페닐, 4-플루오로-3-메톡시페닐, 3-메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 3-모르폴린-4-일메틸페닐, 이미다졸-1-일, 피로졸-4-일, 1-메틸-피로졸-4-일, 2-메틸피로졸-3-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 2-플루오로피리딘-3-일, 2-메틸피리딘-4-일, 2-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-4-일, 2-메톡시피리딘-4-일, 피리미딘-5-일, 피롤리딘-3-일, 1-메틸파롤리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 1-메틸피리딘-4-일, 1-에틸피페리딘-4-일, 1-이소프로필피페리딘-4-일, 1-아세틸피페리딘-4-일, 1-메틸술포닐피페리딘-4-일 또는 4-메틸피페라진-1-일이다.

[0317] 화학식 (XI)의 화합물의 특정한 실시양태에서,

[0318] R¹은 수소 또는 -OR^{1a}이며, 여기서 R^{1a}는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬이며;

[0319] R²는 수소이며;

[0320] R³ 및 R⁴는 수소이며;

[0321] R⁶은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬이며;

[0322] R^{5a} 및 R^{5b}는 각각 독립적으로 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬이며;

[0323] R^{5f} 및 R^{5g}는 각각 독립적으로 수소, 할로, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬이거나;

또는 R^{5f} 및 R^{5g}는 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께 각각 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C₁₋₁₀ 시클로알킬 또는 해테로시클릴을 형성하며;

[0324] R^{7a}는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된 C₆₋₁₄ 아릴, 해테로아릴 또는 해테로시클릴이며;

[0325] R^{7b}, R^{7c}, R^{7d} 및 R^{7e}는 수소이며;

[0326] X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 N 또는 CR^X이며, 단, X, Y 및 Z 중 적어도 2개는 N이며; 여기서 R^X는 수소 또는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬이다.

[0327] 화학식 (XI)의 화합물의 특정한 실시양태에서,

[0328] R¹은 수소 또는 메톡시이며;

[0329] R²는 수소이며;

[0330] R³ 및 R⁴는 수소이며;

[0331] R⁶은 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬이며;

[0332] R^{5a} 및 R^{5b}는 각각 독립적으로 C₁₋₆ 알킬이며;

- [0333] R^{5f} 및 R^{5g} 는 각각 독립적으로 수소 또는 C₁₋₆ 알킬이거나; 또는 R^{5f} 및 R^{5g} 는 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께 C₁₋₁₀ 시클로알킬을 형성하며;
- [0334] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된 C₆₋₁₄ 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이며;
- [0335] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이며;
- [0336] X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 N 또는 CH이다.
- [0337] 화학식 (XI)의 화합물의 특정한 실시양태에서,
- [0338] R^1 은 수소 또는 메톡시이며;
- [0339] R^2 는 수소이며;
- [0340] R^3 및 R^4 는 수소이며;
- [0341] R^6 은 디플루오로메틸이며;
- [0342] R^{5a} 및 R^{5b} 는 메틸이며;
- [0343] R^{5f} 및 R^{5g} 는 수소이거나; 또는 R^{5f} 및 R^{5g} 는 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실을 형성하며;
- [0344] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된 C₆₋₁₄ 아릴, 모노시클릭 헤�테로아릴 또는 모노시클릭 헤테로시클릴이며;
- [0345] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이며;
- [0346] X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 N 또는 CH이다.
- [0347] 화학식 (XI)의 화합물의 특정한 실시양태에서,
- [0348] R^1 은 수소 또는 메톡시이며;
- [0349] R^2 는 수소이며;
- [0350] R^3 및 R^4 는 수소이며;
- [0351] R^6 은 디플루오로메틸이며;
- [0352] R^{5a} 및 R^{5b} 는 메틸이며;
- [0353] R^{5f} 및 R^{5g} 는 수소이거나; 또는 R^{5f} 및 R^{5g} 는 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실을 형성하며;
- [0354] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된 페닐, 5원 또는 6원 헤테로아릴 또는 5원 또는 6원 헤테로시클릴이며;
- [0355] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이며;
- [0356] X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 N 또는 CH이다.
- [0357] 화학식 (XI)의 화합물의 특정한 실시양태에서,
- [0358] R^1 은 수소 또는 메톡시이며;

[0359] R^2 는 수소이며;

[0360] R^3 및 R^4 는 수소이며;

[0361] R^6 은 디플루오로메틸이며;

[0362] R^{5a} 및 R^{5b} 는 메틸이며;

[0363] R^{5f} 및 R^{5g} 는 수소이거나; 또는 R^{5f} 및 R^{5g} 는 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실을 형성하며;

[0364] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 페닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이며;

[0365] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이며;

[0366] X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 N 또는 CH이다.

[0367] 화학식 (XI)의 화합물의 특정한 실시양태에서,

[0368] R^1 은 수소 또는 메톡시이며;

[0369] R^2 는 수소이며;

[0370] R^3 및 R^4 는 수소이며;

[0371] R^6 은 디플루오로메틸이며;

[0372] R^{5a} 및 R^{5b} 는 메틸이며;

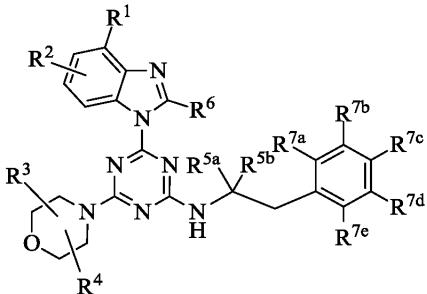
[0373] R^{5f} 및 R^{5g} 는 수소이거나; 또는 R^{5f} 및 R^{5g} 는 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실을 형성하며;

[0374] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 페닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이며;

[0375] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이며;

[0376] X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 N 또는 CH이다.

[0377] 본원에는 하기 화학식 (XVI)의 화합물 또는 그의 겨울상이성질체, 겨울상이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그가 제공된다:



화학식 (XVI)

[0378] 상기 식에서, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다.

- [0380] 화학식 (XVI)의 화합물의 한 실시양태에서, R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이며; R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , 나머지 R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} , X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.
- [0381] 화학식 (XVI)의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴이며; R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , 나머지 R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} , X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.
- [0382] 화학식 (XVI)의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 헤테로아릴이며; R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , 나머지 R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} , X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.
- [0383] 화학식 (XVI)의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 5원 또는 6원 헤테로아릴이며; R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , 나머지 R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} , X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.
- [0384] 화학식 (XVI)의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 헤테로시클릴이며; R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , 나머지 R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} , X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.
- [0385] 화학식 (XVI)의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 5원 또는 6원 헤테로시클릴이며; R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , 나머지 R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} , X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.
- [0386] 화학식 (XVI)의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 폐닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이며; R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , 나머지 R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} , X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.
- [0387] 화학식 (XVI)의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 폐닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이며; R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , 나머지 R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} , X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.
- [0388] 화학식 (XVI)의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 폐닐, 2-플루오로페닐, 2-클로로페닐, 2-브로모페닐, 2-메틸페닐, 2-(3-디메틸아미노프로필)페닐, 2-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-메틸페닐, 3-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-브로모페닐, 4-메톡시페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2,6-디플루오로페닐, 4-플루오로-3-메톡시페닐, 3-메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 3-모르폴린-4-일메틸페닐, 이미다졸-1-일, 피로졸-4-일, 1-메틸-피로졸-4-일, 2-메틸피로졸-3-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 2-플루오로피리딘-3-일, 2-메틸피리딘-4-일, 2-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-4-일, 2-메톡시피리딘-4-일, 피리미딘-5-일, 피롤리딘-3-일, 1-메틸피롤리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 1-메틸피페리딘-4-일, 1-에틸피페리딘-4-일, 1-이소프로필피페리딘-4-일, 1-아세틸피페리딘-4-일, 1-메틸술포닐피페리딘-4-일 또는 4-메틸피페라진-1-일이다.
- [0389] 화학식 (XVI)의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 폐닐, 2-플루오로페닐, 2-클로로페닐, 2-브로모페닐, 2-메틸페닐, 2-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-브로모페닐, 이미다졸-1-일, 피로졸-4-일, 1-메틸-피로졸-4-일, 2-메틸피로졸-3-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 2-메틸피리딘-4-일, 2-메톡시피리딘-4-일, 1-메틸피페리딘-4-일, 1-에틸피페리딘-4-일, 1-이소프로필피페리딘-4-일, 1-아세틸피페리딘-4-일, 1-메틸술포닐피페리딘-4-일 또는 4-메틸피페라진-1-일이다.

딘-4-일 또는 4-메틸피페라진-1-일이며; $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^{5a}, R^{5b}$, 나머지 $R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}$ 및 R^{7e} , X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.

[0390] 화학식 (XVI)의 화합물의 한 실시양태에서, R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이며; $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^{5a}, R^{5b}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^{7e}$, X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.

[0391] 화학식 (XVI)의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R^{7a} 는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴이며; $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^{5a}, R^{5b}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^{7e}$, X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.

[0392] 화학식 (XVI)의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R^{7a} 는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 헤테로아릴이며; $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^{5a}, R^{5b}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^{7e}$, X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.

[0393] 화학식 (XVI)의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R^{7a} 는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 5원 또는 6원 헤테로아릴이며; $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^{5a}, R^{5b}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^{7e}$, X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.

[0394] 화학식 (XVI)의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R^{7a} 는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 헤테로시클릴이며; $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^{5a}, R^{5b}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^{7e}$, X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.

[0395] 화학식 (XVI)의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R^{7a} 는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 5원 또는 6원 헤테로시클릴이며; $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^{5a}, R^{5b}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^{7e}$, X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.

[0396] 화학식 (XVI)의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 폐닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이며; $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^{5a}, R^{5b}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^{7e}$, X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.

[0397] 화학식 (XVI)의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 폐닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이며; $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^{5a}, R^{5b}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^{7e}$, X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.

[0398] 화학식 (XVI)의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R^{7a} 는 폐닐, 2-플루오로페닐, 2-클로로페닐, 2-브로모페닐, 2-메틸페닐, 2-(3-디메틸아미노프로필)페닐, 2-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-메틸페닐, 3-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-브로모페닐, 4-메톡시페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2,6-디플루오로페닐, 4-플루오로-3-메톡시페닐, 3-메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 3-모르폴린-4-일메틸페닐, 이미다졸-1-일, 피로졸-4-일, 1-메틸-피로졸-4-일, 2-메틸피로졸-3-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 2-플루오로피리딘-3-일, 2-메틸피리딘-4-일, 2-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-4-일, 2-메톡시피리딘-4-일, 피리미딘-5-일, 피롤리딘-3-일, 1-메틸피롤리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 1-메틸피페리딘-4-일, 1-에틸피페리딘-4-일, 1-이소프로필피페리딘-4-일, 1-아세틸피페리딘-4-일, 1-메틸술포닐피페리딘-4-일 또는 4-메틸피페라진-1-일이다.

[0399] 화학식 (XVI)의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R^{7a} 는 폐닐, 2-플루오로페닐, 2-클로로페닐, 2-브로모페닐, 2-메톡시페닐, 2-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-브로모페닐, 4-메톡시페닐, 이미다졸-1-일, 피로졸-4-일, 1-메틸-피로졸-4-일, 2-메틸피로졸-3-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 2-메틸피리딘-4-일, 2-메톡시피리딘-4-일, 1-메틸피페리딘-4-일 또는 4-메틸피페라진-1-일이며; $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^{5a}, R^{5b}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^{7e}$, X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.

[0400] 화학식 (XVI)의 화합물의 한 실시양태에서,

- [0401] R^1 은 수소 또는 $-OR^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이며;
- [0402] R^2 는 수소이며;
- [0403] R^3 및 R^4 는 수소이며;
- [0404] R^6 은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이며;
- [0405] R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 독립적으로 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이며;
- [0406] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이며;
- [0407] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이다.
- [0408] 화학식 (XVI)의 화합물의 한 실시양태에서,
- [0409] R^1 은 수소 또는 메톡시이며;
- [0410] R^2 는 수소이며;
- [0411] R^3 및 R^4 는 수소이며;
- [0412] R^6 은 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이며;
- [0413] R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 독립적으로 C_{1-6} 알킬이며;
- [0414] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴, 헤�테로아릴 또는 헤�테로시클릴이며;
- [0415] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이다.
- [0416] 화학식 (XVI)의 화합물의 한 실시양태에서,
- [0417] R^1 은 수소 또는 메톡시이며;
- [0418] R^2 는 수소이며;
- [0419] R^3 및 R^4 는 수소이며;
- [0420] R^6 은 디플루오로메틸이며;
- [0421] R^{5a} 및 R^{5b} 는 메틸이며;
- [0422] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴, 모노시클릭 헤�테로아릴 또는 모노시클릭 헤�테로시클릴이며;
- [0423] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이다.
- [0424] 화학식 (XVI)의 화합물의 한 실시양태에서,
- [0425] R^1 은 수소 또는 메톡시이며;
- [0426] R^2 는 수소이며;
- [0427] R^3 및 R^4 는 수소이며;

- [0428] R^6 은 디플루오로메틸이며;
- [0429] R^{5a} 및 R^{5b} 는 메틸이며;
- [0430] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 페닐, 5원 또는 6원 헤테로아릴 또는 5원 또는 6원 헤테로시클릴이며;
- [0431] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이다.
- [0432] 화학식 (XVI)의 화합물의 한 실시양태에서,
- [0433] R^1 은 수소 또는 메톡시이며;
- [0434] R^2 는 수소이며;
- [0435] R^3 및 R^4 는 수소이며;
- [0436] R^6 은 디플루오로메틸이며;
- [0437] R^{5a} 및 R^{5b} 는 메틸이며;
- [0438] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q 로 임의로 치환된 페닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피리미дин, 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이며;
- [0439] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이다.
- [0440] 화학식 (XVI)의 화합물의 한 실시양태에서,
- [0441] R^1 은 수소 또는 메톡시이며;
- [0442] R^2 는 수소이며;
- [0443] R^3 및 R^4 는 수소이며;
- [0444] R^6 은 디플루오로메틸이며;
- [0445] R^{5a} 및 R^{5b} 는 메틸이며;
- [0446] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 페닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이며;
- [0447] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이다.
- [0448] 화학식 (XVI)의 화합물의 한 실시양태에서, R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 독립적으로 (a) 할로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴; 또는 (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이며; R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} 및 R^{1d} 는 본원의 다른 곳에서 정의되어 있다.
- [0449] 본원에 제공된 임의의 화학식의 한 실시양태에서,

- [0450] R^1 은 수소 또는 $-OR^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이며;
- [0451] R^2 는 수소이며;
- [0452] R^3 및 R^4 는 수소이며;
- [0453] R^6 은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이며;
- [0454] R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 독립적으로 수소 또는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이며;
- [0455] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이며;
- [0456] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이며;
- [0457] X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 N 또는 CR^x이며, 단, X, Y 및 Z 중 적어도 2개는 N이며; 여기서 R^x는 수소 또는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다.
- [0458] 본원에 제공된 임의의 화학식의 한 실시양태에서,
- [0459] R^1 은 수소 또는 메톡시이며;
- [0460] R^2 는 수소이며;
- [0461] R^3 및 R^4 는 수소이며;
- [0462] R^6 은 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이며;
- [0463] R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이며;
- [0464] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴, 헤�테로아릴 또는 헤�테로시클릴이며;
- [0465] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이며;
- [0466] X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 N 또는 CH이다.
- [0467] 본원에 제공된 임의의 화학식의 한 실시양태에서,
- [0468] R^1 은 수소 또는 메톡시이며;
- [0469] R^2 는 수소이며;
- [0470] R^3 및 R^4 는 수소이며;
- [0471] R^6 은 디플루오로메틸이며;
- [0472] R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이며;
- [0473] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴, 모노시클릭 헤�테로아릴 또는 모노시클릭 헤�테로시클릴이며;
- [0474] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이며;
- [0475] X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 N 또는 CH이다.

[0476] 본원에 제공된 임의의 화학식의 한 실시양태에서,

[0477] R¹은 수소 또는 메톡시이며;

[0478] R²는 수소이며;

[0479] R³ 및 R⁴는 수소이며;

[0480] R⁶은 디플루오로메틸이며;

[0481] R^{5a} 및 R^{5b}는 각각 독립적으로 수소 또는 C₁₋₆ 알킬이며;

[0482] R^{7a}는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된 페닐, 5원 또는 6원 헤테로아릴 또는 5원 또는 6원 헤테로시클릴이며;

[0483] R^{7b}, R^{7c}, R^{7d} 및 R^{7e}는 수소이며;

[0484] X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 N 또는 CH이다.

[0485] 본원에 제공된 임의의 화학식의 한 실시양태에서,

[0486] R¹은 수소 또는 메톡시이며;

[0487] R²는 수소이며;

[0488] R³ 및 R⁴는 수소이며;

[0489] R⁶은 디플루오로메틸이며;

[0490] R^{5a} 및 R^{5b}는 각각 독립적으로 수소 또는 C₁₋₆ 알킬이며;

[0491] R^{7a}는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된 페닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이며;

[0492] R^{7b}, R^{7c}, R^{7d} 및 R^{7e}는 수소이며;

[0493] X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 N 또는 CH이다.

[0494] 본원에 제공된 임의의 화학식의 한 실시양태에서,

[0495] R¹은 수소 또는 메톡시이며;

[0496] R²는 수소이며;

[0497] R³ 및 R⁴는 수소이며;

[0498] R⁶은 디플루오로메틸이며;

[0499] R^{5a} 및 R^{5b}는 각각 독립적으로 수소 또는 C₁₋₆ 알킬이며;

[0500] R^{7a}는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된 페닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이며;

[0501] R^{7b}, R^{7c}, R^{7d} 및 R^{7e}는 수소이며;

[0502] X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 N 또는 CH이다.

[0503] 본원에 제공된 화학식, 예를 들면 화학식 (I), (IX), (X), (XI), (XVI)에서의 기 또는 변수 $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f}, R^{5g}, R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^{7e}, m, n, X, Y$ 및 Z 는 본원에 기재된 실시양태에서 추가로 정의된다. 상기 기 및/또는 변수에 대하여 본원에 제공된 실시양태의 모든 조합은 본 개시내용의 범주에 포함된다.

[0504] 특정한 실시양태에서, R^1 은 수소이다. 특정한 실시양태에서, R^1 은 시아노이다. 특정한 실시양태에서, R^1 은 할로이다. 특정한 실시양태에서, R^1 은 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도이다. 특정한 실시양태에서, R^1 은 니트로이다. 특정한 실시양태에서, R^1 은 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^1 은 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{2-6} 알케닐이다. 특정한 실시양태에서, R^1 은 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^1 은 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴이다. 특정한 실시양태에서, R^1 은 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{7-15} 아랄킬이다. 특정한 실시양태에서, R^1 은 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 특정한 실시양태에서, R^1 은 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 헤테로시클릴이다.

[0505] 특정한 실시양태에서, R^1 은 $-C(O)R^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^1 은 $-C(O)OR^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^1 은 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^1 은 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1a}, R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^1 은 $-OR^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^1 은 $-O-C_{1-6}$ 알킬이며, 여기서 알킬은 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된다. 특정한 실시양태에서, R^1 은 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시 또는 3-디메틸아미노프로폭시이다. 특정한 실시양태에서, R^1 은 $-OC(O)R^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^1 은 $-OC(O)OR^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^1 은 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^1 은 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1a}, R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^1 은 $-OS(O)R^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^1 은 $-OS(O)_2R^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^1 은 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^1 은 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^1 은 $-NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^1 은 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 이며, 여기서 R^{1a} 및 R^{1d} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^1 은 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 이며, 여기서 R^{1a} 및 R^{1d} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^1 은 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1a}, R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^1 은 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} 및 R^{1d} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^1 은 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 이며, 여기서 R^{1a} 및 R^{1d} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^1 은 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 이며, 여기서 R^{1a} 및 R^{1d} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^1 은

$-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1a} , R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^1 은 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1a} , R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^1 은 $-SR^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^1 은 $-S(O)R^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^1 은 $-S(O)_2R^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^1 은 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^1 은 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다.

[0506] 특정한 실시양태에서, R^2 는 수소이다. 특정한 실시양태에서, R^2 는 시아노이다. 특정한 실시양태에서, R^2 는 할로이다. 특정한 실시양태에서, R^2 는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도이다. 특정한 실시양태에서, R^2 는 니트로이다. 특정한 실시양태에서, R^2 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^2 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{2-6} 알케닐이다. 특정한 실시양태에서, R^2 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{2-6} 알키닐이다. 특정한 실시양태에서, R^2 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^2 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{3-7} 시클로알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^2 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴이다. 특정한 실시양태에서, R^2 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{7-15} 아랄킬이다. 특정한 실시양태에서, R^2 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 특정한 실시양태에서, R^2 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 헤�테로시클릴이다.

[0507] 특정한 실시양태에서, R^2 는 $-C(O)R^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^2 는 $-C(O)OR^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^2 는 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^2 는 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1a} , R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^2 는 $-OR^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^1 은 $-O-C_{1-6}$ 알킬이며, 여기서 알킬은 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된다. 특정한 실시양태에서, R^1 은 메톡시, 에톡시, 프로포록시, 이소프로록시 또는 3-디메틸아미노프로록시이다. 특정한 실시양태에서, R^2 는 $-OC(O)R^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^2 는 $-OC(O)OR^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^2 는 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^2 는 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1a} , R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^2 는 $-OS(O)R^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^2 는 $-OS(O)_2R^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^2 는 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^2 는 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^2 는 $-NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^2 는 아미노($-NH_2$)이다. 특정한 실시양태에서, R^2 는 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 이며, 여기서 R^{1a} 및 R^{1d} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^2 는 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 이며, 여기서 R^{1a} 및 R^{1d} 는 각각 본원에 정의된 바와

같다. 특정한 실시양태에서, R^2 는 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1a} , R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^2 는 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} 및 R^{1d} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^2 는 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 이며, 여기서 R^{1a} 및 R^{1d} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^2 는 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 이며, 여기서 R^{1a} 및 R^{1d} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^2 는 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1a} , R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^2 는 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1a} , R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^2 는 $-SR^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^2 는 $-S(O)R^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^2 는 $-S(O)_2R^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^2 는 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^2 는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다.

[0508] 특정한 실시양태에서, R^3 은 수소이다. 특정한 실시양태에서, R^3 은 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^3 은 수소, 메틸, 에틸 또는 프로필(예를 들면 n-프로필, 이소프로필 또는 2-이소프로필)이다.

[0509] 특정한 실시양태에서, R^4 는 수소이다. 특정한 실시양태에서, R^4 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^4 는 수소, 메틸, 에틸 또는 프로필(예를 들면 n-프로필, 이소프로필 또는 2-이소프로필)이다.

[0510] 특정한 실시양태에서, R^3 및 R^4 는 함께 연결되어 결합을 형성한다. 특정한 실시양태에서, R^3 및 R^4 는 함께 연결되어 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬렌을 형성한다. 특정한 실시양태에서, R^3 및 R^4 는 함께 연결되어 각각 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 메틸렌, 에틸렌 또는 프로필렌을 형성한다. 특정한 실시양태에서, R^3 및 R^4 는 함께 연결되어 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{1-6} 헤테로알킬렌을 형성한다. 특정한 실시양태에서, R^3 및 R^4 는 함께 연결되어 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{2-6} 알케닐렌을 형성한다. 특정한 실시양태에서, R^3 및 R^4 는 함께 연결되어 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{2-6} 헤테로알케닐렌을 형성한다.

[0511] 특정한 실시양태에서, R^6 은 수소이다. 특정한 실시양태에서, R^6 은 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^6 은 1개 이상, 한 실시양태에서 1, 2 또는 3개의 할로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^6 은 1개 이상, 한 실시양태에서 1, 2 또는 3개의 플루오로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^6 은 메틸, 플루오로메틸, 디플루오로메틸 또는 트리플루오로메틸이다. 특정한 실시양태에서, R^6 은 디플루오로메틸이다. 특정한 실시양태에서, R^6 은 $-S-C_{1-6}$ 알킬이며, 여기서 알킬은 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된다. 특정한 실시양태에서, R^6 은 $-S(O)-C_{1-6}$ 알킬이며, 여기서 알킬은 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된다. 특정한 실시양태에서, R^6 은 $-SO_2-C_{1-6}$ 알킬이며, 여기서 알킬은 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된다.

[0512] 특정한 실시양태에서, R^{5a} 는 수소이다. 특정한 실시양태에서, R^{5a} 는 수소가 아니다. 특정한 실시양태에서, R^{5a} 는

할로이다. 특정한 실시양태에서, R^{5a} 는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도이다. 특정한 실시양태에서, R^{5a} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{5a} 는 각각 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸이다. 특정한 실시양태에서, R^{5a} 는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸 또는 t-부틸이다. 특정한 실시양태에서, R^{5a} 는 메틸이다. 특정한 실시양태에서, R^{5a} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{2-6} 알케닐이다. 특정한 실시양태에서, R^{5a} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{2-6} 알키닐이다. 특정한 실시양태에서, R^{5a} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{5a} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{3-7} 시클로알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{5a} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴이다. 특정한 실시양태에서, R^{5a} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{7-15} 아랄킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{5a} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 특정한 실시양태에서, R^{5a} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 헤테로시클릴이다.

[0513]

특정한 실시양태에서, R^{5a} 는 $-C(O)R^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5a} 는 $-C(O)OR^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5a} 는 $-C(O)OR^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{5a} 는 $-C(O)OCH_3$ 이다. 특정한 실시양태에서, R^{5a} 는 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5a} 는 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1a} , R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5a} 는 $-OR^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5a} 는 $-OC(O)OR^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5a} 는 $-OC(O)R^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5a} 는 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5a} 는 $-OC(O)NR^{1a}R^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1a} , R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5a} 는 $-OS(O)R^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5a} 는 $-OS(O)R^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5a} 는 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5a} 는 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5a} 는 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5a} 는 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5a} 는 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 이며, 여기서 R^{1a} 및 R^{1d} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5a} 는 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 이며, 여기서 R^{1a} 및 R^{1d} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5a} 는 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1a} , R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5a} 는 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} 및 R^{1d} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5a} 는 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 이며, 여기서 R^{1a} 및 R^{1d} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5a} 는 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 이며, 여기서 R^{1a} 및 R^{1d} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5a} 는 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 이며, 여기서 R^{1a} 및 R^{1d} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5a} 는 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1a} , R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5a} 는

$-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1a} , R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5a} 는 $-\text{SR}^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5a} 는 $-\text{S(O)R}^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5a} 는 $-\text{S(O)}_2\text{R}^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5a} 는 $-\text{S(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5a} 는 $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다.

[0514] 특정한 실시양태에서, R^{5a} 는 (a) 수소 또는 할로; (b) 각각 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬 또는 헤테로아릴; 또는 (c) $-\text{C(O)R}^{1a}$, $-\text{C(O)OR}^{1a}$, $-\text{C(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{C(NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC(O)R}^{1a}$, $-\text{OC(O)OR}^{1a}$, $-\text{OC(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OC(=NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS(O)R}^{1a}$, $-\text{OS(O)}_2\text{R}^{1a}$, $-\text{OS(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)OR}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(=NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}_2\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{SR}^{1a}$, $-\text{S(O)R}^{1a}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{1a}$, $-\text{S(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 또는 $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 이다. 특정한 실시양태에서, R^{5a} 는 (a) 수소 또는 할로; 또는 (b) 각각 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬 또는 헤�테로아릴이다.

[0515] 특정한 실시양태에서, R^{5b} 는 할로이다. 특정한 실시양태에서, R^{5b} 는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도이다. 특정한 실시양태에서, R^{5b} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{5b} 는 각각 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸이다. 특정한 실시양태에서, R^{5b} 는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸 또는 t-부틸이다. 특정한 실시양태에서, R^{5b} 는 메틸이다. 특정한 실시양태에서, R^{5b} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{2-6} 알케닐이다. 특정한 실시양태에서, R^{5b} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{5b} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{3-7} 시클로알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{5b} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴이다. 특정한 실시양태에서, R^{5b} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{7-15} 아랄킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{5b} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 특정한 실시양태에서, R^{5b} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 헤테로시클릴이다. 특정한 실시양태에서, R^{5b} 는 헤테로시클릴이 아니다.

[0516] 특정한 실시양태에서, R^{5b} 는 $-\text{C(O)R}^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5b} 는 $-\text{C(O)OR}^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5b} 는 $-\text{C(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5b} 는 $-\text{C(NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1a} , R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5b} 는 $-\text{OR}^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5b} 는 $-\text{OC(O)R}^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5b} 는 $-\text{OC(O)OR}^{1a}$

이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5b} 는 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5b} 는 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1a} , R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5b} 는 $-OS(O)R^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5b} 는 $-OS(O)R^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5b} 는 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5b} 는 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5b} 는 $-NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5b} 는 아미노($-NH_2$)이다.

특정한 실시양태에서, R^{5b} 는 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 이며, 여기서 R^{1a} 및 R^{1d} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5b} 는 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 이며, 여기서 R^{1a} 및 R^{1d} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5b} 는 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^a , R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5b} 는 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^a , R^{1b} , R^{1c} 및 R^{1d} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5b} 는 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 이며, 여기서 R^a 및 R^{1d} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5b} 는 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 이며, 여기서 R^a 및 R^{1d} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5b} 는 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^a , R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5b} 는 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^a , R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5b} 는 $-SR^{1a}$ 이며, 여기서 R^a 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5b} 는 $-S(O)R^{1a}$ 이며, 여기서 R^a 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5b} 는 $-S(O)_2R^{1a}$ 이며, 여기서 R^a 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5b} 는 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^a 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5b} 는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^a 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다.

[0517]

특정한 실시양태에서, R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 독립적으로, 각각 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸 또는 t-부틸이다. 특정한 실시양태에서, R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 독립적으로, 각각 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸 또는 t-부틸이다. 특정한 실시양태에서, R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 독립적으로 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸 또는 t-부틸이다. 특정한 실시양태에서, R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 메틸이다.

[0518]

특정한 실시양태에서, R^{5c} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴이다. 특정한 실시양태에서, R^{5b} 는 본원에 기재된 바와 같은 1개의 치환기 Q로 2-위치에서 치환된 C_{6-14} 아릴이다. 특정한 실시양태에서, R^{5c} 는 각각 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 페닐 또는 나프탈이다. 특정한 실시양태에서, R^{5c} 는 각각 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 페닐, 나프타-1-일 또는 나프타-2-일이다. 특정한 실시양태에서, R^{5c} 는 페닐, 4-클로로페닐, 4-메톡시페닐 또는 나프타-2-일이다. 특정한 실시양태에서, R^{5c} 는 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 특정한 실시양태에서, R^{5c} 는 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 모노시클릭 헤테로아릴이다. 특정한 실시양태에서, R^{5c} 는 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 5원 또는 6원 헤테로아릴이다. 특정한 실시양태에서, R^{5c} 는 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 비시클릭 헤�테로아릴이다.

[0519]

특정한 실시양태에서, R^{5c} 는 $-(CR^{5f}R^{5g})_n-(C_{6-14}$ 아릴 $)$ 이며, 여기서 C_{6-14} 아릴은 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3,

4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된다. 특정한 실시양태에서, R^{5c} 는 벤질, 2-펜에틸, 3-페닐프로필 또는 4-페닐부틸이며, 여기서 각각의 페닐 모이어티는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된다. 특정한 실시양태에서, R^{5c} 는 벤질, 2-펜에틸, 3-페닐프로필 또는 4-페닐부틸이다. 특정한 실시양태에서, R^{5c} 는 벤질, 플루오로벤질, 클로로벤질, 브로모벤질, 시아노벤질, 메틸벤질 또는 메톡시벤질이다. 특정한 실시양태에서, R^{5c} 는 (나프탈렌-1-일)메틸, (나프탈렌-2-일)메틸, 2-(나프탈렌-1-일)에틸, 2-(나프탈렌-2-일)에틸, 3-(나프탈렌-1-일)프로필, 3-(나프탈렌-2-일)프로필, 4-(나프탈렌-1-일)부틸 또는 4-(나프탈렌-2-일)부틸이며, 여기서 각각의 나프틸 모이어티는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된다. 특정한 실시양태에서, n은 0 또는 1이다. 한 실시양태에서, n은 1이다. 한 실시양태에서, n은 1, 2, 3 또는 4이다. 특정한 실시양태에서, R^{5c} 는 $-CH_2-(C_{6-14} \text{ 아릴})$ 이며, 여기서 C_{6-14} 아릴은 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된다. 특정한 실시양태에서, R^{5c} 는 $-C(CH_3)_2-$ (C_{6-14} 아릴)이며, 여기서 C_{6-14} 아릴은 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된다. 특정한 실시양태에서, R^{5c} 는 $-CH_2\text{-페닐}$ 또는 $-CH_2\text{-나프틸}$ 이며, 여기서 페닐 또는 나프틸은 각각 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환되며, 예를 들면 하나 이상의 F, Cl, Br, I, -CN, -CH₃, -CF₃, -OCH₃ 또는 -OCF₃으로 임의로 치환된다. 특정한 실시양태에서, R^{5c} 는 $-CH_2\text{-페닐}$, $-CH_2\text{-나프타-1-일}$ 또는 $-CH_2\text{-나프타-2-일}$ 이며, 여기서 페닐 또는 나프틸은 각각 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환되며, 예를 들면 하나 이상의 F, Cl, Br, I, -CN, -CH₃, -CF₃, -OCH₃ 또는 -OCF₃으로 임의로 치환된다. 특정한 실시양태에서, R^{5c} 는 $-CH_2\text{-페닐}$, $-CH_2\text{-나프타-1-일}$ 또는 $-CH_2\text{-나프타-2-일}$ 이며, 여기서 페닐 또는 나프틸은 각각 하나 이상의 F, Cl, Br, I, -CN, -CH₃, -CF₃, -OCH₃, -OCF₃으로 임의로 치환된다. 기타 실시양태에서, R^{5c} 는 $-CH_2\text{-페닐}$, $-CH_2\text{-나프타-1-일}$ 또는 $-CH_2\text{-나프타-2-일}$ 이며, 여기서 페닐 또는 나프틸은 각각 하나 이상의 F, Cl, Br, I, -CN, -CH₃, -CF₃, -OCH₃, -OCF₃, $-O-(C_{1-4} \text{ 알킬})-N-(C_{1-4} \text{ 알킬})_2$ (예를 들면 $-O-CH_2CH_2-N(CH_3)_2$), $-O\text{-헤테로시클릴}$ (예를 들면 $-O-(N\text{-메틸피페리디닐})$ 또는 $-O\text{-피페리디닐}$), $-O\text{-헤테로아릴}$ (예를 들면 $-O\text{-피리딜}$), $-NH\text{-헤테로시클릴}$ (예를 들면 $-NH-(N\text{-메틸피페리디닐})$, $-NH-(N\text{-메틸피롤리디닐})$, $-NH\text{-피페리디닐}$ 또는 $-NH\text{-피롤리디닐}$), $-NH\text{-헤테로아릴}$ (예를 들면 $-NH\text{-피리딜}$), $-NCH_3\text{-헤테로시클릴}$ (예를 들면 $-NCH_3-(N\text{-메틸피페리디닐})$, $-NCH_3-(N\text{-메틸피롤리디닐})$, $-NCH_3\text{-피페리디닐}$ 또는 $-NCH_3\text{-피롤리디닐}$), $-NCH_3\text{-헤테로아릴}$ (예를 들면 $-NCH_3\text{-피리딜}$), 헤테로시클릴 (예를 들면 피페리디닐 , 피페라지닐 , $N\text{-메틸피페리디닐}$ 또는 $N\text{-메틸피페라지닐}$) 또는 헤테로아릴 (예를 들면 피리딜 또는 이미다졸릴)로 임의로 치환된다. 특정한 실시양태에서, R^{5c} 는 $-CH_2\text{-페닐}$, $-C(CH_3)_2\text{-페닐}$, $-CH_2\text{-}(2\text{-메틸페닐)}$, $-CH_2\text{-}(2\text{-플루오로페닐)}$, $-CH_2\text{-}(2\text{-클로로페닐)}$, $-CH_2\text{-}(2\text{-브로모페닐)}$, $-CH_2\text{-}(3\text{-메틸페닐)}$, $-CH_2\text{-}(3\text{-메톡실페닐)}$, $-CH_2\text{-}(3\text{-플루오로페닐)}$, $-CH_2\text{-}(3\text{-클로로페닐)}$, $-CH_2\text{-}(3\text{-브로모페닐)}$, $-CH_2\text{-}(4\text{-메틸페닐)}$, $-CH_2\text{-}(4\text{-메톡실페닐)}$, $-CH_2\text{-}(4\text{-플루오로페닐)}$, $-CH_2\text{-}(4\text{-클로로페닐)}$, $-CH_2\text{-}(4\text{-브로모페닐})$, $-CH_2\text{-나프타-1-일}$ 또는 $-CH_2\text{-나프타-2-일}$ 이다.

[0520] 특정한 실시양태에서, R^{5c} 는 $-(CR^{5f}R^{5g})-(C_{6-14} \text{ 아릴})$ 이며, 여기서 C_{6-14} 아릴은 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환되며, 여기서 R^{5f} 및 R^{5g} 는 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께 3 내지 6원 시클로알킬 또는 헤테로시클릴을 형성한다. 한 실시양태에서, R^{5c} 는 $-시클로프로필\text{-페닐}$ 이다. 한 실시양태에서, R^{5c} 는 $-시클로부틸\text{-페닐}$ 이다. 한 실시양태에서, R^{5c} 는 $-시클로펜틸\text{-페닐}$ 이다. 한 실시양태에서, R^{5c} 는 $-시클로헥실\text{-페닐}$ 이다.

[0521] 특정한 실시양태에서, R^{5c} 는 $-(CR^{5f}R^{5g})_n\text{-헤테로아릴}$ 이며, 여기서 헤테로아릴은 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환되며, 여기서 n은 본원의 다른 곳에서 정의되어 있다. 특정한 실시양태에서, R^{5c} 는 $-CH_2\text{-}(모노시클릭 헤테로아릴)$ 이며, 여기서 헤테로아릴은 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 치

환기로 임의로 치환된다. 특정한 실시양태에서, R^{5c} 는 $-CH_2-$ (5원 또는 6원 헤테로아릴)이며, 여기서 헤�테로아릴은 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다. 특정한 실시양태에서, R^{5c} 는 $-CH_2-$ (비시클릭 헤�테로아릴)이며, 여기서 헤�테로아릴은 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다.

[0522] 특정한 실시양태에서, R^{5d} 는 수소이다. 특정한 실시양태에서, R^{5d} 는 할로이다. 특정한 실시양태에서, R^{5d} 는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도이다. 특정한 실시양태에서, R^{5d} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{5d} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 메틸이다. 특정한 실시양태에서, R^{5d} 는 메틸이다. 특정한 실시양태에서, R^{5d} 는 각각 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸이다. 특정한 실시양태에서, R^{5d} 는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸 또는 t-부틸이다. 특정한 실시양태에서, R^{5d} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{2-6} 알케닐이다. 특정한 실시양태에서, R^{5d} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{2-6} 알키닐이다. 특정한 실시양태에서, R^{5d} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{5d} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴이다. 특정한 실시양태에서, R^{5d} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{7-15} 아랄킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{5d} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 특정한 실시양태에서, R^{5d} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 헤테로시클릴이다.

[0523] 특정한 실시양태에서, R^{5d} 는 $-C(O)R^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5d} 는 $-C(O)OR^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5d} 는 $-C(O)OR^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{5d} 는 $-C(O)OCH_3$ 이다. 특정한 실시양태에서, R^{5d} 는 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5d} 는 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1a} , R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5d} 는 $-OR^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5d} 는 $-OC(O)R^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5d} 는 $-OC(O)OR^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5d} 는 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5d} 는 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1a} , R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5d} 는 $-OS(O)R^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5d} 는 $-OS(O)_2R^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5d} 는 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5d} 는 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5d} 는 $-NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5d} 는 아미노($-NH_2$)이다. 특정한 실시양태에서, R^{5d} 는 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 이며, 여기서 R^{1a} 및 R^{1d} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5d} 는 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 이며, 여기서 R^{1a} 및 R^{1d} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5d} 는 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1a} , R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5d} 는 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} 및 R^{1d} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5d}

는 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 이며, 여기서 R^{1a} 및 R^{1d} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5d} 는 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 이며, 여기서 R^{1a} 및 R^{1d} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5d} 는 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1a} , R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5d} 는 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1a} , R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5d} 는 $-SR^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5d} 는 $-S(O)R^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5d} 는 $-S(O)_2R^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5d} 는 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5d} 는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다.

[0524] 특정한 실시양태에서, R^{5e} 는 수소이다. 특정한 실시양태에서, R^{5e} 는 할로이다. 특정한 실시양태에서, R^{5e} 는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도이다. 특정한 실시양태에서, R^{5e} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{5e} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 메틸이다. 특정한 실시양태에서, R^{5e} 는 메틸이다. 특정한 실시양태에서, R^{5e} 는 각각 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸이다. 특정한 실시양태에서, R^{5e} 는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸 또는 t-부틸이다. 특정한 실시양태에서, R^{5e} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{2-6} 알케닐이다. 특정한 실시양태에서, R^{5e} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{2-6} 알키닐이다. 특정한 실시양태에서, R^{5e} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{5e} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴이다. 특정한 실시양태에서, R^{5e} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{7-15} 아랄킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{5e} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 특정한 실시양태에서, R^{5e} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 헤테로시클릴이다.

[0525] 특정한 실시양태에서, R^{5e} 는 $-C(O)R^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5e} 는 $-C(O)OR^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5e} 는 $-C(O)OR^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{5e} 는 $-C(O)OCH_3$ 이다. 특정한 실시양태에서, R^{5e} 는 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5e} 는 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1a} , R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5e} 는 $-OR^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5e} 는 $-OC(O)R^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5e} 는 $-OC(O)OR^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5e} 는 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5e} 는 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1a} , R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5e} 는 $-OS(O)R^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5e} 는 $-OS(O)_2R^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5e} 는 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5e} 는 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다.

$-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5e} 는 $-NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5e} 는 아미노($-NH_2$)이다.

특정한 실시양태에서, R^{5e} 는 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 이며, 여기서 R^{1a} 및 R^{1d} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5e} 는 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 이며, 여기서 R^{1a} 및 R^{1d} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5e} 는 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1a} , R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5e} 는 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} 및 R^{1d} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5e} 는 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 이며, 여기서 R^{1a} 및 R^{1d} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5e} 는 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 이며, 여기서 R^{1a} 및 R^{1d} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5e} 는 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1a} , R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5e} 는 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1a} , R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5e} 는 $-SR^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5e} 는 $-S(O)R^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5e} 는 $-S(O)_2R^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5e} 는 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5e} 는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다.

[0526] 특정한 실시양태에서, R^{5f} 는 수소이다. 특정한 실시양태에서, R^{5f} 는 할로이다. 특정한 실시양태에서, R^{5f} 는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도이다. 특정한 실시양태에서, R^{5f} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{5f} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 메틸이다. 특정한 실시양태에서, R^{5f} 는 메틸이다. 특정한 실시양태에서, R^{5f} 는 각각 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸이다. 특정한 실시양태에서, R^{5f} 는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸 또는 t-부틸이다. 특정한 실시양태에서, R^{5f} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{2-6} 알케닐이다. 특정한 실시양태에서, R^{5f} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{2-6} 알키닐이다. 특정한 실시양태에서, R^{5f} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{5f} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴이다. 특정한 실시양태에서, R^{5f} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{7-15} 아랄킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{5f} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 특정한 실시양태에서, R^{5f} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 헤테로시클릴이다.

[0527] 특정한 실시양태에서, R^{5f} 는 $-C(O)R^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5f} 는 $-C(O)OR^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5f} 는 $-C(O)OR^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{5f} 는 $-C(O)OCH_3$ 이다. 특정한 실시양태에서, R^{5f} 는 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5f} 는 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1a} , R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5f} 는 $-OR^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5f} 는 $-OR^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다.

양태에서, R^{5f} 는 $-OC(O)R^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5f} 는 $-OC(O)OR^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5f} 는 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5f} 는 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1a} , R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5f} 는 $-OS(O)R^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5f} 는 $-OS(O)_2R^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5f} 는 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5f} 는 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5f} 는 $-NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5f} 는 아미노($-NH_2$)이다.

특정한 실시양태에서, R^{5f} 는 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 이며, 여기서 R^{1a} 및 R^{1d} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5f} 는 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 이며, 여기서 R^{1a} 및 R^{1d} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5f} 는 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1a} , R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5f} 는 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} 및 R^{1d} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5f} 는 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 이며, 여기서 R^{1a} 및 R^{1d} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5f} 는 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 이며, 여기서 R^{1a} 및 R^{1d} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5f} 는 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1a} , R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5f} 는 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1a} , R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5f} 는 $-SR^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5f} 는 $-S(O)R^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5f} 는 $-S(O)_2R^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5f} 는 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5f} 는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다.

[0528] 특정한 실시양태에서, R^{5g} 는 수소이다. 특정한 실시양태에서, R^{5g} 는 할로이다. 특정한 실시양태에서, R^{5g} 는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도이다. 특정한 실시양태에서, R^{5g} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{5g} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{5g} 는 메틸이다. 특정한 실시양태에서, R^{5g} 는 각각 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸이다. 특정한 실시양태에서, R^{5g} 는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸 또는 t-부틸이다. 특정한 실시양태에서, R^{5g} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{2-6} 알케닐이다. 특정한 실시양태에서, R^{5g} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{2-6} 알키닐이다. 특정한 실시양태에서, R^{5g} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{5g} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴이다. 특정한 실시양태에서, R^{5g} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{7-15} 아랄킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{5g} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 특정한 실시양태에서, R^{5g} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 헤테로시클릴이다.

[0529] 특정한 실시양태에서, R^{5g} 는 $-C(O)R^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5g} 는 $-C(O)OR^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5g} 는 $-C(O)OR^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{5g} 는 $-C(O)OCH_3$ 이다. 특정한 실시양태에서, R^{5g} 는 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5g} 는 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1a} , R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5g} 는 $-OR^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5g} 는 $-OC(O)R^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5g} 는 $-OC(O)OR^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5g} 는 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5g} 는 $-OC(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1a} , R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5g} 는 $-OS(O)R^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5g} 는 $-OS(O)_2R^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5g} 는 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5g} 는 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5g} 는 $-NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5g} 는 아미노($-NH_2$)이다.

특정한 실시양태에서, R^{5g} 는 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 이며, 여기서 R^{1a} 및 R^{1d} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5g} 는 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 이며, 여기서 R^{1a} 및 R^{1d} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5g} 는 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1a} , R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5g} 는 $-NR^{1a}C(NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} 및 R^{1d} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5g} 는 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 이며, 여기서 R^{1a} 및 R^{1d} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5g} 는 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 이며, 여기서 R^{1a} 및 R^{1d} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5g} 는 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1a} , R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5g} 는 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1a} , R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5g} 는 $-SR^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5g} 는 $-S(O)R^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5g} 는 $-S(O)_2R^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5g} 는 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5g} 는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다.

[0530] 특정한 실시양태에서, R^{5f} 의 1회 발생 및 R^{5g} 의 1회 발생이 동일한 탄소 원자에 연결될 경우, R^{5f} 및 R^{5g} 는 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬을 형성한다. 특정한 실시양태에서, R^{5f} 의 1회 발생 및 R^{5g} 의 1회 발생이 동일한 탄소 원자에 연결될 경우, R^{5f} 및 R^{5g} 는 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{3-7} 시클로알킬을 형성한다. 특정한 실시양태에서, R^{5f} 의 1회 발생 및 R^{5g} 의 1회 발생이 동일한 탄소 원자에 연결될 경우, R^{5f} 및 R^{5g} 는 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 시클로프로필을 형성한다. 특정한 실시양태에서, R^{5f} 의 1회 발생 및 R^{5g} 의 1회 발생이 동일한 탄소 원자에 연결될 경우, R^{5f} 및 R^{5g} 는 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 시클로부틸을 형성한다. 특정

한 실시양태에서, R^{5f} 의 1회 발생 및 R^{5g} 의 1회 발생이 동일한 탄소 원자에 연결될 경우, R^{5f} 및 R^{5g} 는 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 시클로펜틸을 형성한다. 특정한 실시양태에서, R^{5f} 의 1회 발생 및 R^{5g} 의 1회 발생이 동일한 탄소 원자에 연결될 경우, R^{5f} 및 R^{5g} 는 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 시클로헥실을 형성한다. 특정한 실시양태에서, R^{5f} 의 1회 발생 및 R^{5g} 의 1회 발생이 동일한 탄소 원자에 연결될 경우, R^{5f} 및 R^{5g} 는 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 시클로헵틸을 형성한다. 특정한 실시양태에서, R^{5f} 의 1회 발생 및 R^{5g} 의 1회 발생이 동일한 탄소 원자에 연결될 경우, R^{5f} 및 R^{5g} 는 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 시클로필을 형성한다.

[0531] 특정한 실시양태에서, R^{5f} 의 1회 발생 및 R^{5g} 의 1회 발생이 동일한 탄소 원자에 연결될 경우, R^{5f} 및 R^{5g} 는 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 헤테로시클릴을 형성한다. 특정한 실시양태에서, R^{5f} 의 1회 발생 및 R^{5g} 의 1회 발생이 동일한 탄소 원자에 연결될 경우, R^{5f} 및 R^{5g} 는 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 3원 헤테로시클릴을 형성한다. 특정한 실시양태에서, R^{5f} 의 1회 발생 및 R^{5g} 의 1회 발생이 동일한 탄소 원자에 연결될 경우, R^{5f} 및 R^{5g} 는 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 4원 헤�테로시클릴을 형성한다. 특정한 실시양태에서, R^{5f} 의 1회 발생 및 R^{5g} 의 1회 발생이 동일한 탄소 원자에 연결될 경우, R^{5f} 및 R^{5g} 는 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 5원 헤�테로시클릴을 형성한다. 특정한 실시양태에서, R^{5f} 의 1회 발생 및 R^{5g} 의 1회 발생이 동일한 탄소 원자에 연결될 경우, R^{5f} 및 R^{5g} 는 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 6원 헤�테로시클릴을 형성한다.

[0532] 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 수소이다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 시아노이다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 할로이다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도이다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 니트로이다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된 C₂₋₆ 알케닐이다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된 C₂₋₆ 알키닐이다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된 C₃₋₇ 시클로알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된 C₃₋₁₀ 시클로알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된 C₆₋₁₄ 아릴이다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된 폐닐이다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 각각 플루오로, 클로로, 브로모, 메틸 및 메톡시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 폐닐이다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 폐닐, 2-플루오로페닐, 2-클로로페닐, 2-브로모페닐, 2-메틸페닐, 2-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-브로모페닐, 4-메톡시페닐이다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된 C₇₋₁₅ 아랄킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로

임의로 치환된 모노시클릭 헤테로아릴이다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 5원 헤�테로아릴이다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 이미다졸릴 또는 피로졸릴이다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 이미다졸-1-일, 피로졸-4-일, 1-메틸-피로졸-4-일 또는 2-메틸피로졸-3-일이다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 6원 헤�테로아릴이다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 피리디닐이다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 2-메틸피리딘-4-일 또는 2-메톡시피리딘-4-일이다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 헤테로시클릴이다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 5원 헤�테로시클릴이다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 6원 헤�테로시클릴이다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 피페리디닐 또는 피페라지닐이다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 1-메틸피페리딘-4-일 또는 4-메틸피페라진-1-일이다.

[0533] 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 $-C(O)R^a$ 이며, 여기서 R^a 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 $-C(O)OR^a$ 이며, 여기서 R^a 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 $-C(O)NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 $-C(NR^a)NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^a , R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 $-OR^a$ 이며, 여기서 R^a 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 $-O-C_{1-6}$ 알킬이며, 여기서 알킬은 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된다. 특정한 실시양태에서, R^a 는 메톡시, 에톡시, 프로포시, 이소프로포시 또는 3-디메틸아미노프로포시이다. 특정한 실시양태에서, R^a 는 $-OC(O)R^a$ 이며, 여기서 R^a 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 $-OC(O)OR^a$ 이며, 여기서 R^a 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 $-OC(O)NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^a , R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 $-OS(O)R^a$ 이며, 여기서 R^a 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 $-OS(O)R^a$ 이며, 여기서 R^a 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 $-OS(O)NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 $-OS(O)_2NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 $-NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 아미노($-NH_2$)이다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 $-NR^aC(O)R^d$ 이며, 여기서 R^a 및 R^d 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 $-NR^aC(O)OR^d$ 이며, 여기서 R^a 및 R^d 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 $-NR^aC(O)NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^a , R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^a , R^b , R^c 및 R^d 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 $-NR^aS(O)R^d$ 이며, 여기서 R^a 및 R^d 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 $-NR^aS(O)R^d$ 이며, 여기서 R^a 및 R^d 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 $-NR^aS(O)NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^a , R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^a , R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 $-SR^a$ 이며, 여기서 R^a 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 R^a 이다.

$-S(O)R^a$ 이며, 여기서 R^a 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 $-S(O)_2R^a$ 이며, 여기서 R^a 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 $-S(O)NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 $-S(O)_2NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다.

[0534] 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 페닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 페닐, 2-플루오로페닐, 2-클로로페닐, 2-브로모페닐, 2-메틸페닐, 2-(3-디메틸아미노프로필)페닐, 2-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-메틸페닐, 3-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-브로모페닐, 4-메톡시페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2,6-디플루오로페닐, 4-플루오로-3-메톡시페닐, 3-메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 3-모르폴린-4-일메틸페닐, 이미다졸-1-일, 피로졸-4-일, 1-메틸-피로졸-4-일, 2-메틸피로졸-3-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 2-플루오로피리딘-3-일, 2-메틸피리딘-4-일, 2-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-4-일, 2-메톡시피리딘-4-일, 피리미딘-5-일, 피롤리딘-3-일, 1-메틸피롤리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 1-메틸피페리딘-4-일, 1-에틸피페리딘-4-일, 1-이소프로필피페리딘-4-일, 1-아세틸피페리딘-4-일, 1-메틸술포닐피페리딘-4-일 또는 4-메틸피페라진-1-일이다.

[0535] 특정한 실시양태에서, R^{7b} 는 수소이다. 특정한 실시양태에서, R^{7b} 는 시아노이다. 특정한 실시양태에서, R^{7b} 는 할로이다. 특정한 실시양태에서, R^{7b} 는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도이다. 특정한 실시양태에서, R^{7b} 는 니트로이다. 특정한 실시양태에서, R^{7b} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{7b} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{2-6} 알케닐이다. 특정한 실시양태에서, R^{7b} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{2-6} 알키닐이다. 특정한 실시양태에서, R^{7b} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{7b} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{3-7} 시클로알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{7b} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴이다. 특정한 실시양태에서, R^{7b} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{7-15} 아랄킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{7b} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 특정한 실시양태에서, R^{7b} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 헤테로시클릴이다.

[0536] 특정한 실시양태에서, R^{7b} 는 $-C(O)R^a$ 이며, 여기서 R^a 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7b} 는 $-C(O)OR^a$ 이며, 여기서 R^a 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7b} 는 $-C(O)NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7b} 는 $-C(NR^a)NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^a , R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7b} 는 $-OR^a$ 이며, 여기서 R^a 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^a 는 $-O-C_{1-6}$ 알킬이며, 여기서 알킬은 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된다. 특정한 실시양태에서, R^a 는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시 또는 3-디메틸아미노프로폭시이다. 특정한 실시양태에서, R^{7b} 는 $-OC(O)R^a$ 이며, 여기서 R^a 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7b} 는 $-OC(O)OR^a$ 이며, 여기서 R^a 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7b} 는 $-OC(O)NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7b} 는 $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^a , R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7b} 는 $-OS(O)R^a$ 이며, 여기서 R^a 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7b} 는 $-OS(O)_2R^a$ 이며, 여기서 R^a 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양

태에서, R^{7b} 는 $-OS(O)NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7b} 는 $-OS(O)_2NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7b} 는 $-NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7b} 는 아미노($-NH_2$)이다. 특정한 실시양태에서, R^{7b} 는 $-NR^aC(O)R^d$ 이며, 여기서 R^a 및 R^d 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7b} 는 $-NR^aC(O)OR^d$ 이며, 여기서 R^a 및 R^d 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7b} 는 $-NR^aC(O)NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^a , R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7b} 는 $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^a , R^b , R^c 및 R^d 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7b} 는 $-NR^aS(O)R^d$ 이며, 여기서 R^a 및 R^d 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7b} 는 $-NR^aS(O)_2R^d$ 이며, 여기서 R^a 및 R^d 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7b} 는 $-NR^aS(O)NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^a , R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7b} 는 $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^a , R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7b} 는 $-SR^a$ 이며, 여기서 R^a 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7b} 는 $-S(O)R^a$ 이며, 여기서 R^a 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7b} 는 $-S(O)NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7b} 는 $-S(O)_2NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다.

[0537] 특정한 실시양태에서, R^{7b} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 페닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이다. 특정한 실시양태에서, R^{7b} 는 페닐, 2-플루오로페닐, 2-클로로페닐, 2-브로모페닐, 2-메틸페닐, 2-(3-디메틸아미노프로필)페닐, 2-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-메틸페닐, 3-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-브로모페닐, 4-메톡시페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2,6-디플루오로페닐, 4-플루오로-3-메톡시페닐, 3-메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 3-모르폴린-4-일메틸페닐, 이미다졸-1-일, 피로졸-4-일, 1-메틸-피로졸-4-일, 2-메틸피로졸-3-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 2-플루오로피리딘-3-일, 2-메틸피리딘-4-일, 2-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-4-일, 2-메톡시피리딘-4-일, 피리미딘-5-일, 피롤리딘-3-일, 1-메틸피롤리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 1-메틸피페리딘-4-일, 1-에틸피페리딘-4-일, 1-이소프로필피페리딘-4-일, 1-아세틸피페리딘-4-일, 1-메틸술포닐피페리딘-4-일 또는 4-메틸피페라진-1-일이다.

[0538] 특정한 실시양태에서, R^{7c} 는 수소이다. 특정한 실시양태에서, R^{7c} 는 시아노이다. 특정한 실시양태에서, R^{7c} 는 할로이다. 특정한 실시양태에서, R^{7c} 는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도이다. 특정한 실시양태에서, R^{7c} 는 니트로이다. 특정한 실시양태에서, R^{7c} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{7c} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{2-6} 알케닐이다. 특정한 실시양태에서, R^{7c} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{2-6} 알키닐이다. 특정한 실시양태에서, R^{7c} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{7c} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{3-7} 시클로알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{7c} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴이다. 특정한 실시양태에서, R^{7c} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{7-15} 아랄킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{7c} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 특정한 실시양태에서, R^{7c} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 헤테로시클릴이다.

[0539] 특정한 실시양태에서, R^{7c} 는 $-C(O)R^a$ 이며, 여기서 R^a 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7c} 는 $-C(O)OR^a$ 이며, 여기서 R^a 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7c} 는 $-C(O)NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7c} 는 $-C(NR^a)NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^a , R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7c} 는 $-OR^a$ 이며, 여기서 R^a 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^a 는 $-O-C_{1-6}$ 알킬이며, 여기서 알킬은 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된다. 특정한 실시양태에서, R^a 는 메톡시, 에톡시, 프로포록시, 이소프로록시 또는 3-디메틸아미노프로록시이다. 특정한 실시양태에서, R^{7c} 는 $-OC(O)R^a$ 이며, 여기서 R^a 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7c} 는 $-OC(O)OR^a$ 이며, 여기서 R^a 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7c} 는 $-OC(O)NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7c} 는 $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^a , R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7c} 는 $-OS(O)R^a$ 이며, 여기서 R^a 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7c} 는 $-OS(O)NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7c} 는 $-NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7c} 는 아미노($-NH_2$)이다. 특정한 실시양태에서, R^{7c} 는 $-NR^aC(O)R^d$ 이며, 여기서 R^a 및 R^d 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7c} 는 $-NR^aC(O)OR^d$ 이며, 여기서 R^a 및 R^d 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7c} 는 $-NR^aC(O)NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^a , R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7c} 는 $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^a , R^b , R^c 및 R^d 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7c} 는 $-NR^aS(O)R^d$ 이며, 여기서 R^a 및 R^d 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7c} 는 $-NR^aS(O)R^d$ 이며, 여기서 R^a 및 R^d 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7c} 는 $-NR^aS(O)NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^a , R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7c} 는 $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^a , R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7c} 는 $-SR^a$ 이며, 여기서 R^a 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7c} 는 $-S(O)R^a$ 이며, 여기서 R^a 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7c} 는 $-S(O)NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7c} 는 $-S(O)_2NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다.

[0540] 특정한 실시양태에서, R^{7c} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 페닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이다. 특정한 실시양태에서, R^{7c} 는 페닐, 2-플루오로페닐, 2-클로로페닐, 2-브로모페닐, 2-메틸페닐, 2-(3-디메틸아미노프로필)페닐, 2-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-메틸페닐, 3-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-브로모페닐, 4-메톡시페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2,6-디플루오로페닐, 4-플루오로-3-메톡시페닐, 3-메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 3-모르폴린-4-일메틸페닐, 이미다졸-1-일, 피로졸-4-일, 1-메틸-피로졸-4-일, 2-메틸피로졸-3-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 2-플루오로피리딘-3-일, 2-메틸피리딘-4-일, 2-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-4-일, 2-메톡시피리딘-4-일, 피리미딘-5-일, 피롤리딘-3-일, 1-메틸피롤리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 1-메틸피페리딘-4-일, 1-에틸피페리딘-4-일, 1-이소프로필피페리딘-4-일, 1-아세틸피페리딘-4-일, 1-메틸술포닐피페리딘-4-일 또는 4-메틸피페라진-1-일이다.

[0541] 특정한 실시양태에서, R^{7d} 는 수소이다. 특정한 실시양태에서, R^{7d} 는 시아노이다. 특정한 실시양태에서, R^{7d} 는 할로이다. 특정한 실시양태에서, R^{7d} 는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도이다. 특정한 실시양태에서, R^{7d} 는 니

트로이다. 특정한 실시양태에서, R^{7d} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{7d} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{2-6} 알케닐이다. 특정한 실시양태에서, R^{7d} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{2-6} 알키닐이다. 특정한 실시양태에서, R^{7d} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{7d} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{3-7} 시클로알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{7d} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴이다. 특정한 실시양태에서, R^{7d} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{7-15} 아랄킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{7d} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 특정한 실시양태에서, R^{7d} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 헤테로시클릴이다.

[0542]

특정한 실시양태에서, R^{7d} 는 $-C(O)R^a$ 이며, 여기서 R^a 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7d} 는 $-C(O)OR^a$ 이며, 여기서 R^a 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7d} 는 $-C(O)NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7d} 는 $-C(NR^a)NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^a , R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7d} 는 $-OR^a$ 이며, 여기서 R^a 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7d} 는 $-O-C_{1-6}$ 알킬이며, 여기서 알킬은 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된다. 특정한 실시양태에서, R^a 는 메톡시, 에톡시, 프로포록시, 이소프로포록시 또는 3-디메틸아미노프로포록시이다. 특정한 실시양태에서, R^{7d} 는 $-OC(O)R^a$ 이며, 여기서 R^a 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7d} 는 $-OC(O)OR^a$ 이며, 여기서 R^a 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7d} 는 $-OC(O)NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7d} 는 $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^a , R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7d} 는 $-OS(O)R^a$ 이며, 여기서 R^a 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7d} 는 $-OS(O)_2R^a$ 이며, 여기서 R^a 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7d} 는 $-OS(O)NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7d} 는 아미노($-NH_2$)이다. 특정한 실시양태에서, R^{7d} 는 $-NR^aC(O)R^d$ 이며, 여기서 R^a 및 R^d 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7d} 는 $-NR^aC(O)OR^d$ 이며, 여기서 R^a 및 R^d 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7d} 는 $-NR^aC(O)NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^a , R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7d} 는 $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^a , R^b , R^c 및 R^d 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7d} 는 $-NR^aS(O)R^d$ 이며, 여기서 R^a 및 R^d 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7d} 는 $-NR^aS(O)_2R^d$ 이며, 여기서 R^a 및 R^d 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7d} 는 $-NR^aS(O)NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^a , R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7d} 는 $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^a , R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7d} 는 $-SR^a$ 이며, 여기서 R^a 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7d} 는 $-S(O)R^a$ 이며, 여기서 R^a 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7d} 는 $-S(O)R^aR^b$ 이며, 여기서 R^a 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7d} 는 $-S(O)NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바

와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7d} 는 $-S(O)_2NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다.

[0543] 특정한 실시양태에서, R^{7d} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 페닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이다. 특정한 실시양태에서, R^{7d} 는 페닐, 2-플루오로페닐, 2-클로로페닐, 2-브로모페닐, 2-메틸페닐, 2-(3-디메틸아미노프로필)페닐, 2-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-메틸페닐, 3-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-브로모페닐, 4-메톡시페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2,6-디플루오로페닐, 4-플루오로-3-메톡시페닐, 3-메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 3-모르폴린-4-일메틸페닐, 이미다졸-1-일, 피로졸-4-일, 1-메틸-피로졸-4-일, 2-메틸피로졸-3-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 2-플루오로피리딘-3-일, 2-메틸피리딘-4-일, 2-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-4-일, 2-메톡시피리딘-4-일, 피리미딘-5-일, 피롤리딘-3-일, 1-메틸피롤리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 1-메틸피페리딘-4-일, 1-에틸피페리딘-4-일, 1-이소프로필피페리딘-4-일, 1-아세틸피페리딘-4-일, 1-메틸술포닐피페리딘-4-일 또는 4-메틸피페라진-1-일이다.

[0544] 특정한 실시양태에서, R^{7e} 는 수소이다. 특정한 실시양태에서, R^{7e} 는 시아노이다. 특정한 실시양태에서, R^{7e} 는 할로이다. 특정한 실시양태에서, R^{7e} 는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도이다. 특정한 실시양태에서, R^{7e} 는 니트로이다. 특정한 실시양태에서, R^{7e} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{7e} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{2-6} 알케닐이다. 특정한 실시양태에서, R^{7e} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{2-6} 알키닐이다. 특정한 실시양태에서, R^{7e} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{7e} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{3-7} 시클로알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{7e} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴이다. 특정한 실시양태에서, R^{7e} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{7-15} 아랄킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{7e} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{7-15} 아랄키닐이다. 특정한 실시양태에서, R^{7e} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 특정한 실시양태에서, R^{7e} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 헤�테로시클릴이다.

[0545] 특정한 실시양태에서, R^{7e} 는 $-C(O)R^a$ 이며, 여기서 R^a 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7e} 는 $-C(O)OR^a$ 이며, 여기서 R^a 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7e} 는 $-C(O)NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7e} 는 $-C(NR^a)NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^a , R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7e} 는 $-OR^a$ 이며, 여기서 R^a 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^a 는 $-O-C_{1-6}$ 알킬이며, 여기서 알킬은 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된다. 특정한 실시양태에서, R^a 는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시 또는 3-디메틸아미노프로폭시이다. 특정한 실시양태에서, R^{7e} 는 $-OC(O)R^a$ 이며, 여기서 R^a 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7e} 는 $-OC(O)OR^a$ 이며, 여기서 R^a 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7e} 는 $-OC(O)NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7e} 는 $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^a , R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7e} 는 $-OS(O)R^a$ 이며, 여기서 R^a 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7e} 는 $-OS(O)NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7e} 는 $-OS(O)_2R^a$ 이며, 여기서 R^a 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7e} 는 $-OS(O)_2NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7e} 는 $-NR^bR^c$ 이며, 여

기서 R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7e} 는 아미노($-NH_2$)이다. 특정한 실시양태에서, R^{7e} 는 $-NR^aC(O)R^d$ 이며, 여기서 R^a 및 R^d 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7e} 는 $-NR^aC(O)OR^d$ 이며, 여기서 R^a 및 R^d 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7e} 는 $-NR^aC(O)NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^a , R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7e} 는 $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^a , R^b , R^c 및 R^d 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7e} 는 $-NR^aS(O)R^d$ 이며, 여기서 R^a 및 R^d 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7e} 는 $-NR^aS(O)_2R^d$ 이며, 여기서 R^a 및 R^d 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7e} 는 $-NR^aS(O)NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^a , R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7e} 는 $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^a , R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7e} 는 $-SR^a$ 이며, 여기서 R^a 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7e} 는 $-S(O)R^a$ 이며, 여기서 R^a 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7e} 는 $-S(O)NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7e} 는 $-S(O)_2NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다.

[0546] 특정한 실시양태에서, R^{7e} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 페닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이다. 특정한 실시양태에서, R^{7e} 는 페닐, 2-플루오로페닐, 2-클로로페닐, 2-브로모페닐, 2-메틸페닐, 2-(3-디메틸아미노프로필)페닐, 2-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-메틸페닐, 3-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-브로모페닐, 4-메톡시페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2,6-디플루오로페닐, 4-플루오로-3-메톡시페닐, 3-메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 3-모르폴린-4-일메틸페닐, 이미다졸-1-일, 피로졸-4-일, 1-메틸-피로졸-4-일, 2-메틸피로졸-3-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 2-플루오로피리딘-3-일, 2-메틸피리딘-4-일, 2-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-4-일, 2-메톡시피리딘-4-일, 피리미딘-5-일, 피롤리딘-3-일, 1-메틸피롤리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 1-메틸피페리딘-4-일, 1-에틸피페리딘-4-일, 1-이소프로필피페리딘-4-일, 1-아세틸피페리딘-4-일, 1-메틸술포닐피페리딘-4-일 또는 4-메틸피페라진-1-일이다.

[0547] 특정한 실시양태에서, R^{7a} 및 R^{7b} 는 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{3-10} 시클로알케닐, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴을 형성한다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 및 R^{7b} 는 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{3-10} 시클로알케닐을 형성한다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 및 R^{7b} 는 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 시클로헥세닐을 형성한다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 및 R^{7b} 는 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴을 형성한다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 및 R^{7b} 는 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 페닐을 형성한다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 및 R^{7b} 는 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 헤테로아릴을 형성한다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 및 R^{7b} 는 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 모노시클릭 헤테로아릴을 형성한다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 및 R^{7b} 는 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 5원 또는 6원 헤�테로아릴을 형성한다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 및 R^{7b} 는 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 비시클릭 헤�테로아릴을 형성한다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 및 R^{7b} 는 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 헤테로시클릴을 형성한다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 및 R^{7b} 는 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 헤테로시클릴을 형성한다.

정한 실시양태에서, R^{7c} 및 R^{7d} 는 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 헤테로시클릴을 형성한다. 특정한 실시양태에서, R^{7c} 및 R^{7d} 는 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 모노시클릭 헤테로시클릴을 형성한다. 특정한 실시양태에서, R^{7c} 및 R^{7d} 는 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 5원 또는 6원 헤테로시클릴을 형성한다. 특정한 실시양태에서, R^{7c} 및 R^{7d} 는 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 비시클릭 헤테로시클릴을 형성한다.

[0550] 특정한 실시양태에서, R^{7d} 및 R^{7e} 는 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{3-10} 시클로알케닐, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴을 형성한다. 특정한 실시양태에서, R^{7d} 및 R^{7e} 는 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{3-10} 시클로알케닐을 형성한다. 특정한 실시양태에서, R^{7d} 및 R^{7e} 는 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께 함께 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 시클로헥세닐을 형성한다. 특정한 실시양태에서, R^{7d} 및 R^{7e} 는 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴을 형성한다. 특정한 실시양태에서, R^{7d} 및 R^{7e} 는 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 페닐을 형성한다. 특정한 실시양태에서, R^{7d} 및 R^{7e} 는 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 헤테로아릴을 형성한다. 특정한 실시양태에서, R^{7d} 및 R^{7e} 는 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 모노시클릭 헤테로아릴을 형성한다. 특정한 실시양태에서, R^{7d} 및 R^{7e} 는 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 5원 또는 6원 헤테로아릴을 형성한다. 특정한 실시양태에서, R^{7d} 및 R^{7e} 는 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 비시클릭 헤테로아릴을 형성한다. 특정한 실시양태에서, R^{7d} 및 R^{7e} 는 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 헤테로시클릴을 형성한다. 특정한 실시양태에서, R^{7d} 및 R^{7e} 는 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 모노시클릭 헤테로시클릴을 형성한다. 특정한 실시양태에서, R^{7d} 및 R^{7e} 는 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 5원 또는 6원 헤테로시클릴을 형성한다. 특정한 실시양태에서, R^{7d} 및 R^{7e} 는 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 비시클릭 헤테로시클릴을 형성한다.

[0551] 특정한 실시양태에서, m 은 0이다. 특정한 실시양태에서, m 은 1이다.

[0552] 특정한 실시양태에서, n 은 0이다. 특정한 실시양태에서, n 은 1이다. 특정한 실시양태에서, n 은 2이다. 특정한 실시양태에서, n 은 3이다. 특정한 실시양태에서, n 은 4이다. 특정한 실시양태에서, n 은 0, 1 또는 2이다. 특정한 실시양태에서, n 은 0, 1, 2 또는 3이다. 특정한 실시양태에서, n 은 1, 2 또는 3이다. 특정한 실시양태에서, n 은 1 또는 2이다.

[0553] 특정한 실시양태에서, m 은 0이며, n 은 0, 1, 2 또는 3이다. 특정한 실시양태에서, m 은 0이며, n 은 0, 1 또는 2이다. 특정한 실시양태에서, m 은 0이며, n 은 0 또는 1이다. 특정한 실시양태에서, m 은 0이며, n 은 0이다. 특정한 실시양태에서, m 은 0이며, n 은 1이다. 특정한 실시양태에서, m 은 1이며, n 은 0, 1, 2 또는 3이다. 특정한 실시양태에서, m 은 1이며, n 은 0, 1 또는 2이다. 특정한 실시양태에서, m 은 1이며, n 은 0 또는 1이다. 특정한 실시양태에서, m 은 1이며, n 은 0이다. 특정한 실시양태에서, m 은 1이며, n 은 1이다.

[0554] 특정한 실시양태에서, m 은 0이며, n 은 1이며, R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 메틸이다.

[0555] 특정한 실시양태에서, X는 N이다. 특정한 실시양태에서, X는 CR^x이며, 여기서 R^x는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, X는 CH이다.

[0556] 특정한 실시양태에서, Y는 N이다. 특정한 실시양태에서, Y는 CR^x이며, 여기서 R^x는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, Y는 CH이다.

[0557] 특정한 실시양태에서, Z는 N이다. 특정한 실시양태에서, Z는 CR^x이며, 여기서 R^x는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, Z는 CH이다.

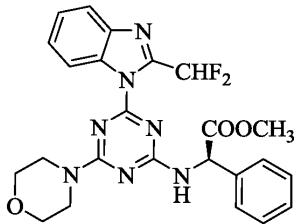
[0558] 특정한 실시양태에서, X, Y 및 Z는 N이다. 특정한 실시양태에서, X 및 Y는 N이며, Z는 CH이다. 특정한 실시양태에서, X 및 Z는 N이며, Y는 CH이다. 특정한 실시양태에서, Y 및 Z는 N이며, X는 CH이다.

[0559] 특정한 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 4-(2-(디플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)-6-모르폴리노-N-(2-페닐-2-(파롤리딘-1-일)에틸)-1,3,5-트리아진-2-아민이 아니다. 특정한 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 6-(2-(디플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)-N-(1-(4-((R)-3-(메톡시메틸)모르폴리노)페닐)에틸)-2-모르폴리노파리미딘-4-아민이 아니다.

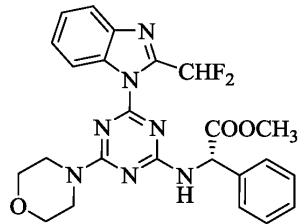
[0560] 특정한 실시양태에서, X, Y 및 Z는 N이며, R^{5a}는 수소인 경우, R^{5b}는 헤테로시클릴이 아니다. 특정한 실시양태에서, X, Y 및 Z는 N이며, R^{5a}는 수소인 경우, R^{5b}는 5원 헤테로시클릴이 아니다. 특정한 실시양태에서, X, Y 및 Z는 N이며, R^{5a}는 수소인 경우, R^{5b}는 파롤리디닐이 아니다. 특정한 실시양태에서, X, Y 및 Z는 N이며, R^{5a}는 수소인 경우, R^{5b}는 파롤리딘-1-일이 아니다.

[0561] 특정한 실시양태에서, X 및 Z는 N이며, Y는 CH이며, R^{5a}는 수소인 경우, R^{5b}는 모르폴리노-치환된 페닐이다. 특정한 실시양태에서, X 및 Z는 N이며, Y는 CH이며, R^{5a}는 수소인 경우, R^{5b}는 4-((R)-3-(메톡시메틸)모르폴리노)페닐이 아니다.

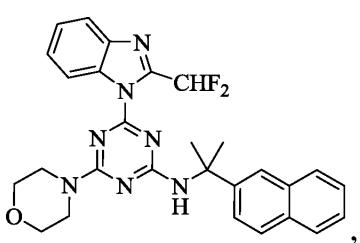
[0562] 한 실시양태에서, 본원에는 하기로부터 선택된 화합물이 제공된다:



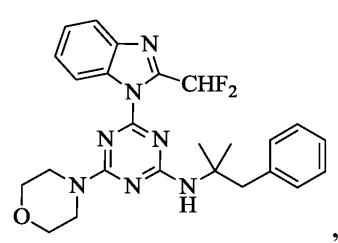
A11



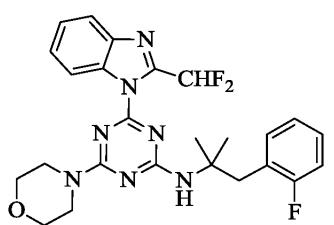
A12



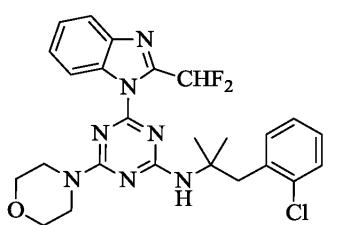
A13



A14



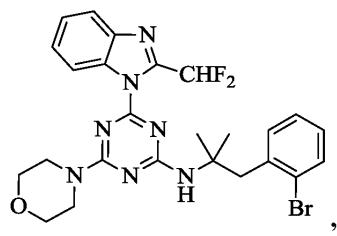
A15



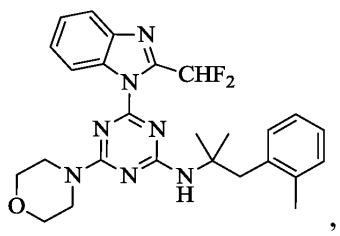
A16

[0564]

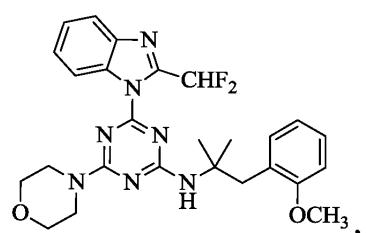
[0565]



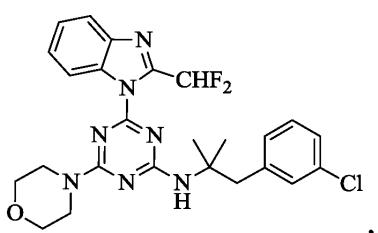
A17



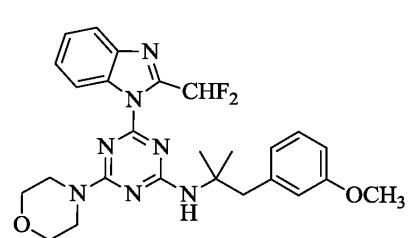
A18



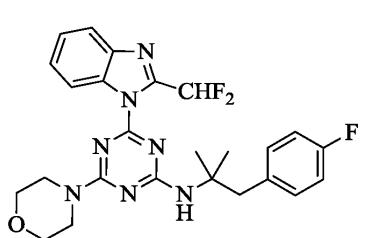
A19



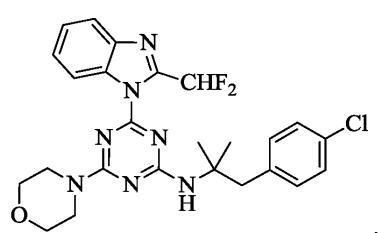
A20



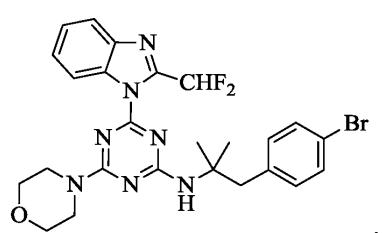
A21



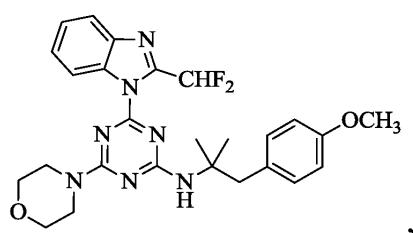
A22



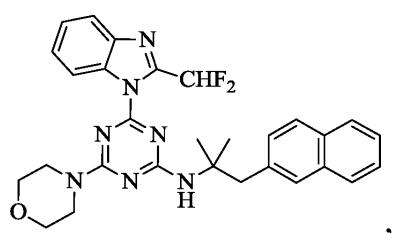
A23



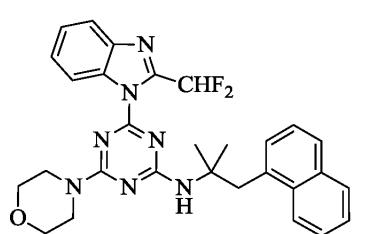
A24



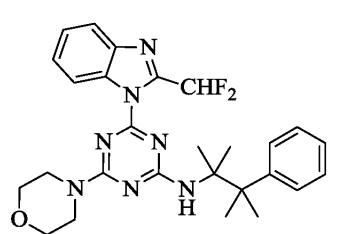
A25



A26



A27



A28

[0566]

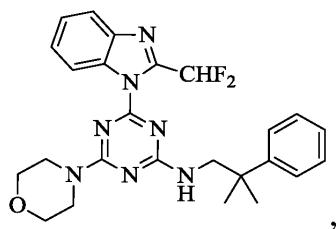
[0567]

[0568]

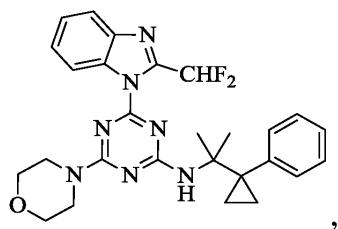
[0569]

[0570]

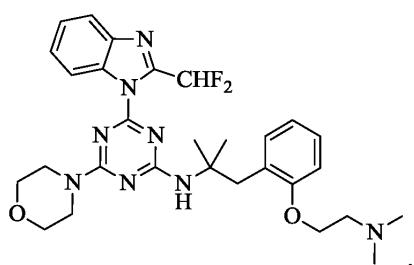
[0571]



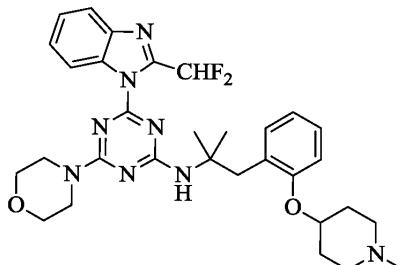
A29



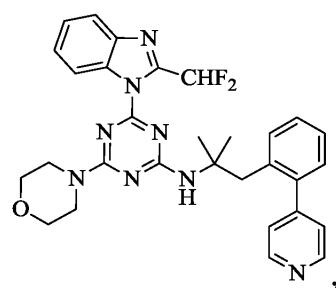
A30



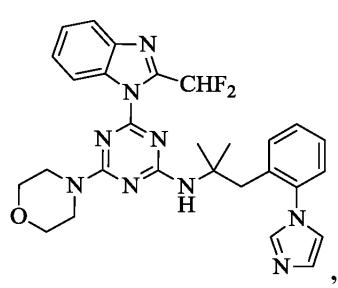
A31



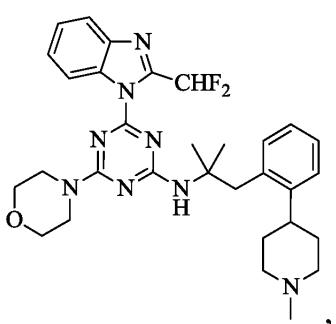
A32



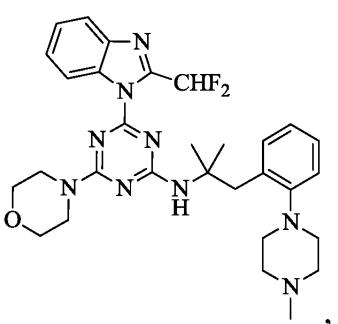
A33



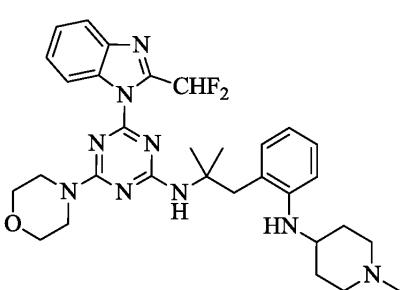
A34



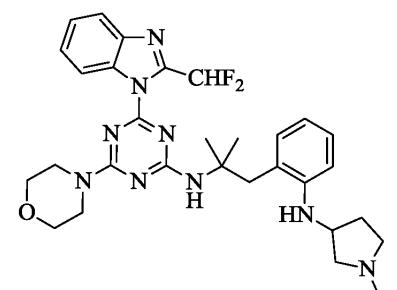
A35



A36



A37



A38

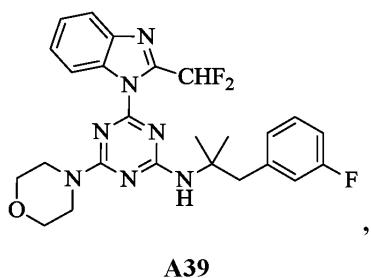
[0572]

[0573]

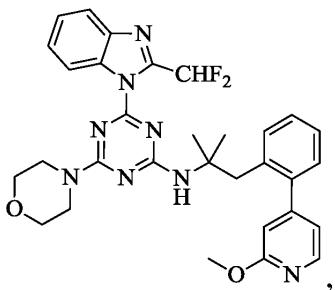
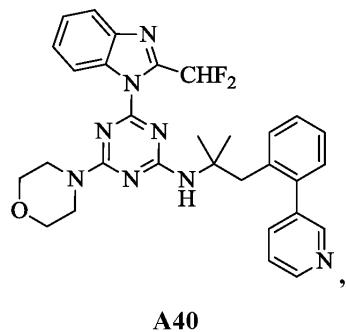
[0574]

[0575]

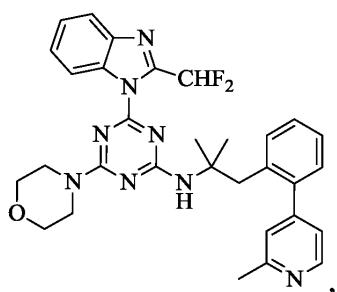
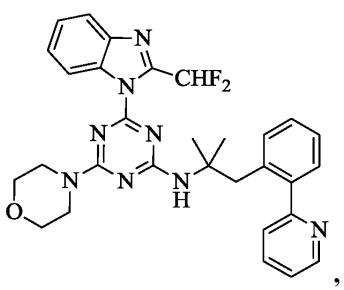
[0576]



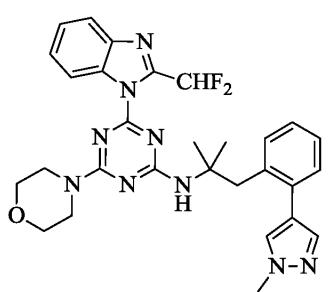
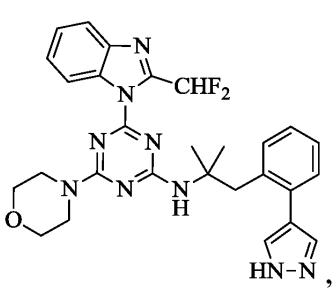
[0577]



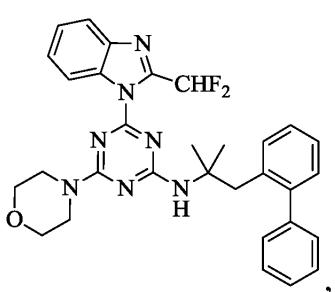
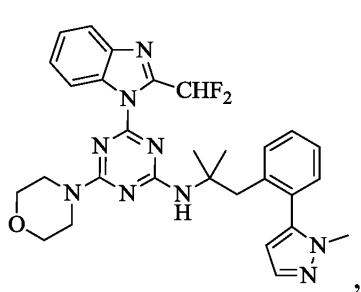
[0578]



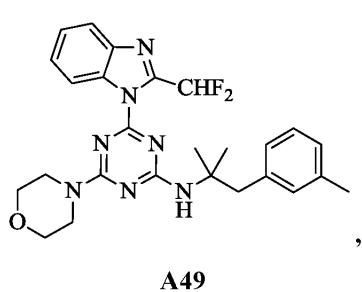
[0579]

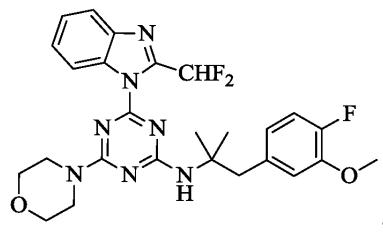


[0580]

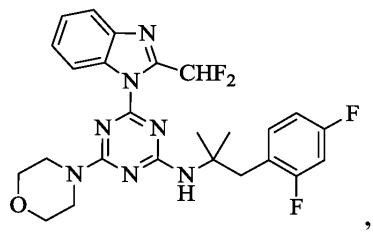


[0581]

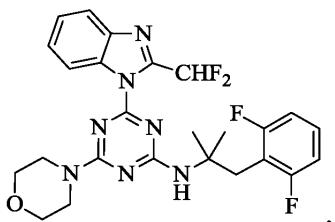




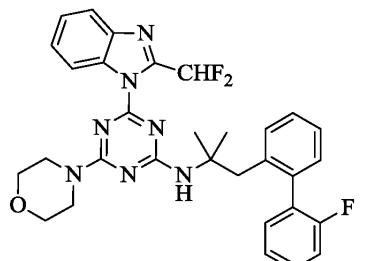
A50



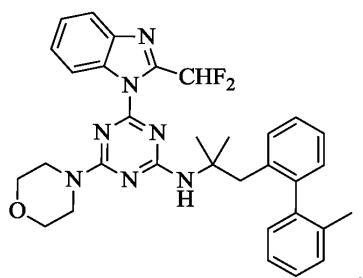
A51



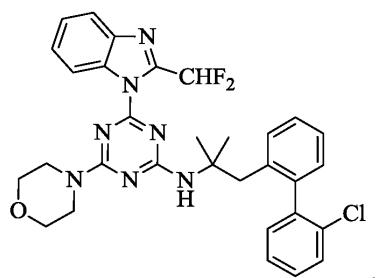
A52



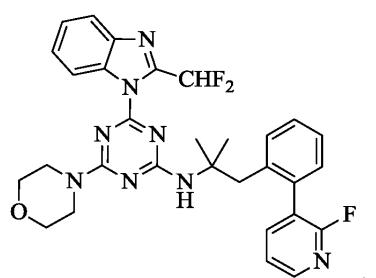
A59



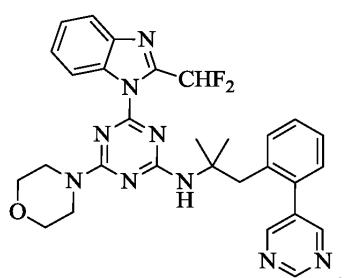
A60



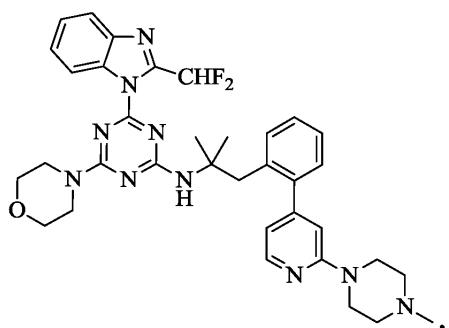
A61



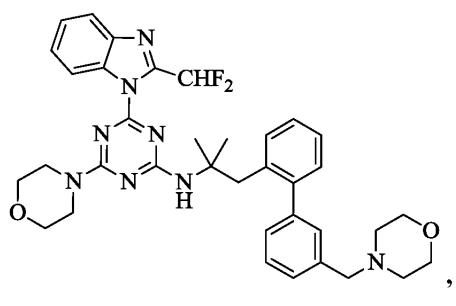
A62



A63



A64



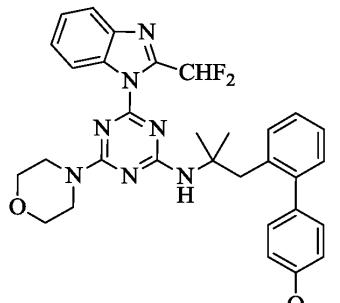
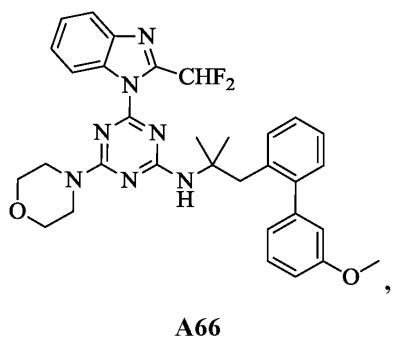
A65

[0582]

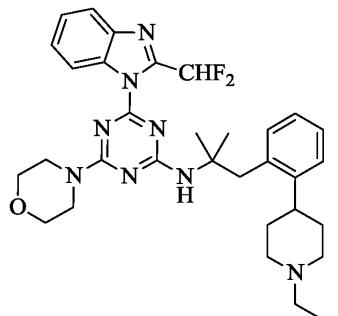
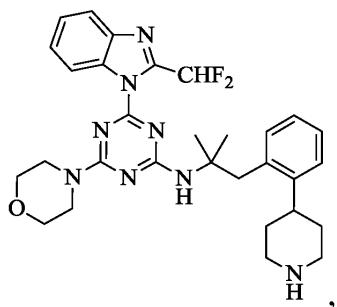
[0583]

[0584]

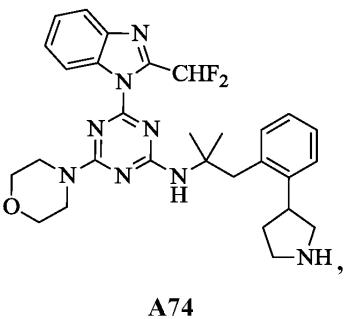
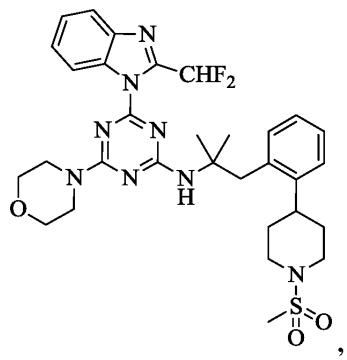
[0585]



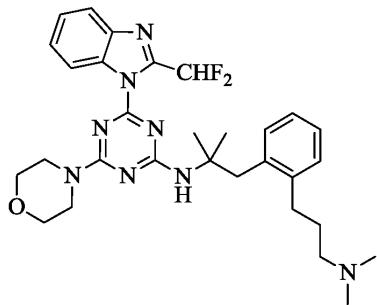
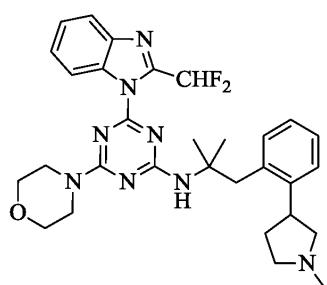
[0587]



[0588]



[0589]



[0590]

[0591] 한 실시양태에서, PI3K 억제제는 화합물 A35, 그의 동위원소 변이체, 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 한 실시양태에서, PI3K 억제제는 화합물 A36, 그의 동위원소 변이체, 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 한 실시양태에서, PI3K 억제제는 화합물 A68, 그의 동위원소 변이체, 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 한 실시양태에서, PI3K 억제제는 화합물 A70, 그의 동위원소 변이체, 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 한 실시양태에서, PI3K 억제제는 화합물 A37, 그의 동위원소 변이체, 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프

로드리그이다. 한 실시양태에서, PI3K 억제제는 화합물 A38, 그의 동위원소 변이체, 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 한 실시양태에서, PI3K 억제제는 화합물 A41, 그의 동위원소 변이체, 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 한 실시양태에서, PI3K 억제제는 화합물 A42, 그의 동위원소 변이체, 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 한 실시양태에서, PI3K 억제제는 화합물 A43, 그의 동위원소 변이체, 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 한 실시양태에서, PI3K 억제제는 화합물 A44, 그의 동위원소 변이체, 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 한 실시양태에서, PI3K 억제제는 화합물 A62, 그의 동위원소 변이체, 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 한 실시양태에서, PI3K 억제제는 화합물 A63, 그의 동위원소 변이체, 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 한 실시양태에서, PI3K 억제제는 화합물 A64, 그의 동위원소 변이체, 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 한 실시양태에서, PI3K 억제제는 화합물 A65, 그의 동위원소 변이체, 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 한 실시양태에서, PI3K 억제제는 화합물 A66, 그의 동위원소 변이체, 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 한 실시양태에서, PI3K 억제제는 화합물 A67, 그의 동위원소 변이체, 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다.

[0592] 본원에 제공된 임의의 화학식, 예를 들면 화학식 (I), (IX), (X), (XI) 및/또는 (XVI)의 화합물의 합성은 미국 특허 제9,056,852 B2호에 기재되어 있으며, 이는 본 개시내용에 대한 참조로 포함된다.

CD20 억제제

[0594] 본원에는 CD20 억제제와 병용된 PI3K 억제제가 기재되어 있다.

[0595] B 림프구는 체액 면역의 기원이며, 혈액학적 악성종양의 실질적인 부분을 나타내며, 자가면역에 기여한다. 그 결과, B 세포에 의해 발현된 세포 표면 분자 및 그의 악성 대응부는 면역요법에 대한 중요한 표적이다. MS4A 유전자 패밀리의 B 세포 특이성 구성원인 CD20은 미성숙 및 성숙 B 세포 및 그의 악성 대응부의 표면 상에서 발현된다.

[0596] 마우스 세포주 및 조직에서 CD20 전사물의 제한된 분석은 마우스 CD20이 또한 B 세포 특이성이라는 것을 시사한다. 사람 및 마우스 CD20 cDNA 둘다는 막을 4회 통과하기에 충분한 길이의 소수성 영역을 갖는 막 매립된 단백질을 코딩한다. 마우스 및 사람 CD20은 아미노산 서열, 특히 경막 및 장쇄 아미노- 및 카르복실-말단 세포질 도메인에서 잘 보존된다(73%). 세포질 도메인은 인산화에 대한 복수의 공통 서열을 가지며, 세린 및 트레오닌이 풍부하다. 사람 CD20은 글리코실화되지 않지만, 3개의 이소형(33-, 35- 및 37,000 Mr)은 상이한 세린 및 트레오닌 찬기 상의 단일의 단백질의 분별 인산화로부터 발생한다.

[0597] CD20은 사람 B 세포 활성화, 증식 및 Ca^{2+} 수송의 조절에서 역할을 한다. CD20의 항체 라이게이션은 항상된 CD20 인산화, c-myc 및 B-myb 종양유전자 발현의 유도, 세포 단백질의 유도된 세린/트레오닌 및 티로신 인산화, 증가된 CD18, CD58 및 MHC 유형 II 분자 발현 및, B 세포 유착을 유도하는 단백질 티로신 키나제 활성화를 초래하는 경막 신호를 생성할 수 있다. CD20 라이게이션은 경막 Ca^{2+} 수송을 촉진하지만, 일반적으로 상당한 가교 후를 제외하고 증가된 세포내 칼슘($[\text{Ca}^{2+}]_i$)₃ 수준을 초래하지는 않는다. CD20에 결합하는 항체는 미토겐 자극 후 세포 주기의 G1 기로부터 S/G2+M 상으로의 B 세포 진행을 억제하며, 미토겐 유도된 B 세포 분화 및 항체 분비를 억제한다. 상당한 CD20 가교는 또한 아폽토시스에 영향을 줄 수 있다. 그러한 상이한 관찰은 CD20이 세포 주기 진행 중에 활성화되는 막 수송체 또는 Ca^{2+} 이온 채널을 형성하는 올리고머 착체의 성분이라는 발견에 의해 부분적으로 설명될 수 있다. 그럼에도 불구하고, CD20 결핍(CD20-/-) 마우스의 주에서 B 세포 생성 및 기능은 정상인 것으로 보고된다.

[0598] 대부분의 사람 B 세포 계통 악성종양은 CD20을 발현시킨다. CD20에 대하여 지향된 키메라 또는 방사성표지된 모노클로날 항체 기반 요법은 B 세포 악성종양, 예컨대 비호지킨 림프종에 사용되어 왔다.

[0599] 임의의 적절한 CD20 억제제는 본원에 기재된 PI3K 억제제와 병용되어 사용될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, CD20 억제제는 CD20의 길항제이다. 몇몇 실시양태에서, CD20 억제제는 항체, 그의 변이체 또는 바이오시밀러이다. 몇몇 실시양태에서, CD20 억제제는 모노클로날 항체이다.

[0600] 본원에 제공된 몇몇 실시양태는 CD20 억제제와 병용된 본원에 기재된 PI3K 억제제를 포함하는 약학 조성물 또는 약학 조성물의 사용 방법을 기재한다. 본원에 제공된 약학 조성물 및 방법에 사용하기 위한 CD20 억제제는 오파

투무맙, 오비누투주맙, 리툭시맙, 오카라투주맙, 오크렐리주맙, 토시투모맙, 이브리투모맙 티옥세탄, 티소투맙 베도틴, 우블리툭시맙, TRU-015, 벨투주맙, BTCT4465A(RG7828), EDC9, MT-3724, BLX-301, 1 F5, ATCC 기탁 HB-96450, BM-ca, C2H7, PRO131921, BVX-20, MEDI-522 또는 그의 변이체 또는 바이오시밀러 또는 그의 조합을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 몇몇 실시양태에서, 본원에 제공된 약학 조성물 및 방법에 사용하기 위한 CD20 억제제는 오파투무맙, 오비누투주맙, 리툭시맙, 오카라투주맙, 오크렐리주맙, 토시투모맙, 이브리투모맙 티옥세탄, 티소투맙 베도틴, 우블리툭시맙, TRU-015, 벨투주맙, BTCT4465A(RG7828), EDC9, MT-3724 또는 그의 변이체 또는 바이오시밀러 또는 그의 조합이다. 몇몇 실시양태에서, 본원에 제공된 약학 조성물 및 방법에 사용하기 위한 CD20 억제제는 오파투무맙, 오비누투주맙, 리툭시맙, 오카라투주맙, 오크렐리주맙, 토시투모맙, 이브리투모맙 티옥세탄, 티소투맙 베도틴, 우블리툭시맙, 벨투주맙 또는 그의 변이체 또는 바이오시밀러 또는 그의 조합이다. 몇몇 실시양태에서, 본원에 제공된 약학 조성물 및 방법에 사용하기 위한 CD20 억제제는 오비누투주맙 또는 리툭시맙 또는 그의 변이체 또는 바이오시밀러 또는 그의 조합이다.

[0601] 몇몇 실시양태에서, CD20 억제제는 오파투무맙, 오파투무맙 변이체 또는 오파투무맙 바이오시밀러이다. 몇몇 실시양태에서, CD20 억제제는 오비누투주맙, 오비누투주맙 변이체 또는 오비누투주맙 바이오시밀러이다. 몇몇 실시양태에서, CD20 억제제는 리툭시맙, 리툭시맙 변이체 또는 리툭시맙 바이오시밀러이다. 몇몇 실시양태에서, 리툭시맙 바이오시밀러는 CT-P10, 레디툭스(Reditux)®, ABP 798, 아셀비아(AcellBia), BI 695500, 마발(Maball), JHL1101, 노벡스(Novex), 마비온(Mabion)CD20, PF-05280586, 키쿠주밤(Kikuzubam), SAIT101, GP 2013, HLX01, CMAB304, BT-D004, AP-052 또는 TL-011이다. 몇몇 실시양태에서, CD20 억제제는 오카라투주맙, 오카라투주맙 변이체 또는 오카라투주맙 바이오시밀러이다. 몇몇 실시양태에서, CD20 억제제는 오크렐리주맙, 오크렐리주맙 변이체 또는 오크렐리주맙 바이오시밀러이다. 몇몇 실시양태에서, CD20 억제제는 토시투모맙, 토시투모맙 변이체 또는 토시투모맙 바이오시밀러이다. 몇몇 실시양태에서, CD20 억제제는 이브리투모맙 티옥세탄, 이브리투모맙 티옥세탄 변이체 또는 이브리투모맙 티옥세탄 바이오시밀러이다. 몇몇 실시양태에서, CD20 억제제는 티소투맙 베도틴, 티소투맙 베도틴 변이체 또는 티소투맙 베도틴 바이오시밀러이다. 몇몇 실시양태에서, CD20 억제제는 우블리툭시맙, 우블리툭시맙 변이체 또는 우블리툭시맙 바이오시밀러이다. 몇몇 실시양태에서, CD20 억제제는 TRU-015, TRU-015 변이체 또는 TRU-015 바이오시밀러이다. 몇몇 실시양태에서, CD20 억제제는 벨투주맙, 벨투주맙 변이체 또는 벨투주맙 바이오시밀러이다. 몇몇 실시양태에서, CD20 억제제는 BTCT4465A(RG7828), BTCT4465A(RG7828) 변이체 또는 BTCT4465A(RG7828) 바이오시밀러이다. 몇몇 실시양태에서, CD20 억제제는 EDC9, EDC9 변이체 또는 EDC9 바이오시밀러이다. 몇몇 실시양태에서, CD20 억제제는 MT-3724, MT-3724 변이체 또는 MT-3724 바이오시밀러이다.

사용 방법

[0603] 이델랄리십(Idelalisib)은 리툭시맙과 병용된, 재발된 만성 림프성 백혈병(CLL)에 대하여 연구된 PI3K 억제제이다. 그러나, 이델랄리십 및 CD20 억제제(예, 리툭시맙 또는 오파투무맙)의 병용은, 병용의 유용성을 제한하는 감염 및/또는 심각한 부작용으로 인한 사망 위험의 놀라운 증가를 입증하였다. 관찰된 바람직하지 않은 효과는 감염, 중성구감소증, 설사/결장염, 증가된 간 트랜스아미나제(정상의 상한의 >5x인 알라닌 아미노트랜스퍼라제/아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제), 폐렴, 발진, 간 손상, 신장 손상, 발열, 증가된 트리글리세리드 또는 그의 조합을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 감소된 부작용을 갖는 PI3K 억제제 및 CD20 억제제의 병용은 본원에 기재된 암(예, CLL)을 효과적으로 치료하는 것을 필요로 한다.

[0604] 본원에 제공된 몇몇 실시양태는 CD20 억제제와 병용된 PI3K 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 증식성 질환 또는 질병의 치료 또는 예방 방법을 기재한다. 몇몇 실시양태에서 본원에는 CD20 억제제와 병용된 PI3K 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 증식성 질환 또는 질병의 재발의 예방 방법을 제공한다. 몇몇 실시양태에서, 본원에는 CD20 억제제와 병용된 PI3K 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 부분 암 완화를 달성 및 유지하는 방법이 제공된다. 몇몇 실시양태에서, 본원에는 CD20 억제제와 병용된 PI3K 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 완전 암 완화를 달성 및 유지하는 방법이 제공된다. 몇몇 실시양태에서, 본원에 기재된 PI3K 억제제(예, 화학식 (I)의 화합물) 및 CD20 억제제의 병용 요법은 상승작용적 효과를 제공한다. 몇몇 실시양태에서, 본원에 기재된 PI3K 억제제(예, 화학식 (I)의 화합물) 및 CD20 억제제의 병용 요법은 상승작용적 항종양 또는 항암 활성을 제공한다. 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 병용 요법은 PI3K 억제제 및/또는 CD20 억제제의 더 낮은 투약량의 사용을 허용한다. 몇몇 실시양태에서, 본원에 기재된 병용 요법은 대상체에게 PI3K 억제제 및/또는 CD20 억제제의 덜 잦은 투여를 허용한다. 몇몇 실시양태에서, 본원에 기재된 병용 요법은 암, 예컨대 B 세포 악성종양의 예방, 관리, 치료 또는 개선에서 효능을 감소시키지 않으면서 대상체에게 PI3K 억제제 및/또는 CD20 억제제의 투여와 관련된 독성을 감소시킨다. 몇몇 실시양태에서, 본원에 기재된 병용 요법으로 관찰된 상승작용적 효과는 암, 예컨

대 B 세포 악성종양의 예방, 관리, 치료 또는 개선에서 요법의 개선된 효능을 생성한다.

[0605]

몇몇 실시양태에서, 본원에 기재된 병용 요법은 PI3K 억제제 및/또는 CD20 억제제의 사용과 관련된 해로운 또는 원치않는 부작용을 회피 또는 감소시킨다. 몇몇 실시양태에서, 본원에 기재된 병용 요법은 감염으로 인한 사망의 위험을 회피, 감소 또는 최소화한다. 몇몇 실시양태에서, 본원에 기재된 병용 요법은 병용 요법을 받는 환자에서 감염, 중성구감소증, 설사/결장염, 증가된 간 트랜스아미나제 (정상의 상한의 >5x인 알라닌 아미노트랜스페라제/아스파르테이트 아미노트랜스페라제), 폐렴, 발진, 간 손상, 신장 손상, 발열 또는 증가된 트리글리세리드 또는 그의 조합을 회피, 감소 또는 최소화한다. 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 병용 요법은 PI3K 억제제 및/또는 CD20 억제제의 사용과 관련된 감염의 발병률을 회피, 감소 또는 최소화한다. 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 병용 요법은 중성구감소증의 발병률을 회피, 감소 또는 최소화한다. 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 병용 요법은 설사/결장염의 발병률을 회피, 감소 또는 최소화한다. 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 병용 요법은 증가된 간 트랜스아미나제의 발병률을 회피, 감소 또는 최소화한다. 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 병용 요법은 간 손상 또는 신장 손상의 발병률을 회피, 감소 또는 최소화한다. 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 병용 요법은 발열의 발병률을 회피, 감소 또는 최소화한다. 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 병용 요법은 증가된 트리글리세리드의 발병률을 회피, 감소 또는 최소화한다. 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 병용 요법은 소장결장염(설사로서 나타남), 피부 독성, 간 독성(트랜스아미나제의 증가로서 나타남), 폐 독성(비감염성 폐렴으로서 나타남), 감염 또는 그의 조합을 회피, 감소 또는 최소화한다.

[0606]

몇몇 실시양태에서, 본원에 기재된 병용 요법은 방사선 테스트 및/또는 신체 검사로부터 종양 평가에 의해 측정 시 높은 객관적 반응률(ORR)을 제공한다. 몇몇 실시양태에서, 본원에 기재된 병용 요법은 대상체 또는 환자에서 지속 반응률(DR) 및/또는 증가된 지속 반응률(DRR; 12 개월 이내의 처치료 시작하여 ≥6 개월 지속하는 연속 반응[완전 또는 부분 객관적 반응])을 제공한다. 몇몇 실시양태에서, 본원에 기재된 병용 요법은 완전 완화를 제공한다. 몇몇 실시양태에서, 본원에 기재된 병용 요법은 화학식 (I)의 화합물 및/또는 CD20 억제제의 단일요법의 처치료 비하여 더 우수한 반응을 제공한다. 몇몇 실시양태에서, 본원에 기재된 병용 요법은 12 개월 이내의 처치료 시작하여 ≥6 개월 지속하는 완전 완화를 제공한다. 몇몇 실시양태에서, 본원에 기재된 병용 요법은 12 개월 이내의 처치료 시작하여 ≥6 개월 지속하는 완전 반응(CR) 및/또는 질환 증거 없음(NED)을 제공한다.

[0607]

특정한 실시양태에서, 본원에는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그의 유효량 및 CD20 억제제의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 질환의 치료 또는 예방 방법이 제공된다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 A35 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 A36 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 A68 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 A70 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 A37 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 A38 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 A41 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 A42 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 A43 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 A44 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 A62 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 A63 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 A64 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 A65 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 A66 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 A67 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적으로 허용되는 염, 용매화물,

- [0613] 몇몇 실시양태에서, 증식성 질환은 암이다. 특정한 실시양태에서, 증식성 질환은 혈액학적 악성종양이다.
- [0614] 특정한 실시양태에서, 본원에 제공된 방법으로 치료 가능한 암은 (1) 급성 백혈병, 급성 림프성 백혈병, 급성 골수구성 백혈병, 예컨대 골수모구, 전골수구성, 골수단핵구, 단핵구, 적백혈병 백혈병 및 골수형성이상 증후군 또는 그의 증상(예컨대 빈혈, 저혈소판증, 호중성백혈구감소증, 이혈구감소증 또는 범혈구감소증), 불응성 빈혈(RA), 환형 철적모구 RA(RARS), 과다 모세포 RA(RAEB), 전환중인 RAEB(RAEB-T), 전백혈병 및 만성 골수단핵구 백혈병(CMML)을 포함하나 이에 제한되지 않는 백혈병, (2) 만성 골수구성 (과립) 백혈병, 만성 림프성 백혈병 및 텔모양 세포 백혈병을 포함하나 이에 제한되지 않는 만성 백혈병; (3) 진성 적혈구증가; (4) 호지킨병 및 비호지킨병을 포함하나 이에 제한되지 않는 림프종; (5) 무증상 다발성 골수종, 비분비성 골수종, 골경화 골수종, 형질 세포 백혈병, 고립성 형질세포종 및 골수외 형질세포종을 포함하나 이에 제한되지 않는 다발성 골수종; (6) 발텐스트롬 마크로글로불린혈증; (7) 미결정 유의성 단일클론 감마병증; (8) 양성 단세포군 감마글로불린병증; (9) 중쇄 질환; (10) 골 육종, 뼈육종, 연골육종, 유잉 육종, 악성 거대 세포 종양, 골의 섬유육종, 척삭종, 골막 육종, 연조직 육종, 혈관육종(혈관육종), 섬유육종, 카포시 육종, 평활근육종, 지방육종, 림프관 육종, 전이성 암, 신경집종, 횡문근육종 및 윤활막 육종을 포함하나 이에 제한되지 않는 골 및 결합 조직 육종; (11) 신경아교종, 별아교세포, 뇌간 교종, 뇌실막세포종, 회소돌기아교세포종, 비아교세포 종양, 청신 경초종, 두개인두종, 수모세포종, 수막종, 송과체종, 송과체모세포종 및 원발성 뇌 림프종을 포함하나 이에 제한되지 않는 뇌종양; (12) 선암종, 소엽성(소세포) 암종, 판내 암종, 수질 유방암, 점액성 유방암, 관상형 유방암, 유두상 유방암, 원발암, 파제트병 및 염증성 유방암을 포함하나 이에 제한되지 않는 유방암; (13) 크롬친화세포종 및 부신피질 암종을 포함하나 이에 제한되지 않는 부신암; (14) 유두상 또는 소포 갑상선암, 수질 갑상선암 및 역형성 갑상선암을 포함하나 이에 제한되지 않는 갑상선암; (15) 인슐린종, 가스트린종, 글루카곤종, 비포마, 소마토스타틴 분비 종양 및 카르시노이드 또는 도세포 종양을 포함하나 이에 제한되지 않는 췌장암; (16) 쿠싱 병, 프로락틴 분비 종양, 말단거대증 및 요붕증을 포함하나 이에 제한되지 않는 뇌하수체암; (17) 안구 흑색종, 예컨대 홍채 흑색종, 맥락막 흑색종 및 섬모체 흑색종 및 망막모세포종을 포함하나 이에 제한되지 않는 안구암; (18) 편평 세포 암종, 선암종 및 흑색종을 포함하나 이에 제한되지 않는 질암; (19) 편평 세포 암종, 흑색종, 선암종, 기저 세포 암종, 육종 및 파제트병을 포함하나 이에 제한되지 않는 외음부암; (20) 편평 세포 암종 및 선암종을 포함하나 이에 제한되지 않는 자궁경부암; (21) 자궁내막 암종 및 자궁 육종을 포함하나 이에 제한되지 않는 자궁암; (22) 난소 상피 암종, 경계성 종양, 생식 세포 종양 및 기질 종양을 포함하나 이에 제한되지 않는 난소암; (23) 편평세포암, 선암종, 선낭 암종, 점액표피양 암종, 선 편평상피 암종, 육종, 흑색종, 형질세포종, 사마귀모양 암종 및 귀리 세포(소세포) 암종을 포함하나 이에 제한되지 않는 식도암; (24) 선암종, 균상(폴립양), 궤양성, 표재 확산, 확산 팽창성, 악성 림프종, 지방육종, 섬유육종 및 암육종을 포함하나 이에 제한되지 않는 위암; (25) 결장암; (26) 직장암; (27) 간세포 암종 및 간모세포종을 포함하나 이에 제한되지 않는 간암; (28) 선암종을 포함하나 이에 제한되지 않는 담낭암; (29) 유두상, 결절 및 확산을 포함하나 이에 제한되지 않는 담관암종; (30) 비소세포 폐암, 편평 세포 암종(표피유사낭 암종), 선암종, 대세포 암종 및 소세포 폐암을 포함하나 이에 제한되지 않는 폐암; (31) 배세포 종양, 고환종, 역형성, 고전(전형적), 정도세포, 비정상 피종, 배 암종, 기형종 암종 및 융모막암종(난황낭 종양)을 포함하나 이에 제한되지 않는 고환암; (32) 선암종, 평활근육종 및 횡문근육종을 포함하나 이에 제한되지 않는 전립선암; (33) 음경암; (34) 편평 세포 암종을 포함하나 이에 제한되지 않는 구강암; (35) 기저암; (36) 선암종, 점액표피 암종 및 선양낭성 암종을 포함하나 이에 제한되지 않는 타액선암; (37) 편평 세포암 및 사마귀모양을 포함하나 이에 제한되지 않는 인두암; (38) 기저 세포 암종, 편평 세포 암종 및 흑색종, 표재 확산 흑색종, 결절 흑색종, 흑색점 악성 흑색종 및 말단 흑색종을 포함하나 이에 제한되지 않는 피부암; (39) 신장 세포암, 선암종, 콩팥세포암종, 섬유육종 및 이행 세포 암종(신우 및/또는 요관)을 포함하나 이에 제한되지 않는 신장암; (40) 월름즈 종양; (41) 이행 세포 암종, 편평 세포암, 선암종 및 암육종을 포함하나 이에 제한되지 않는 방광암; (42) 생식기암, 예컨대 자궁경부암, 자궁 암, 난소암 또는 고환암; (43) 식도암; (44) 후두암; (45) 두경부암(예컨대 입, 코, 목, 후두, 부비동 또는 타 액선 암); 및 점액육종, 골 육종, 내피육종, 림프관-내피육종, 중피종, 윤활막종, 혈관모세포종, 상피 암종, 낭 선종, 기관지원 암종, 한선 암종, 피지선 암종, 유두상 암종 및 유두상 선암종을 포함하나 이에 제한되지 않는 기타 암을 포함하나 이에 제한되지 않는다(문헌[Fishman et al., 1985, Medicine, 2d Ed., J.B. Lippincott Co., Philadelphia and Murphy et al., 1997, Informed Decisions: The Complete Book of Cancer Diagnosis, Treatment, and Recovery, Viking Penguin, Penguin Books U.S.A., Inc., United States of America] 참조). 몇몇 실시양태에서, 암은 비소세포 폐암, 흑색종, 신장 세포암, 두경부암, 결장암 또는 중피종이다. 몇몇 실시 양태에서, 암은 비소세포 폐암이다. 몇몇 실시양태에서, 암은 흑색종이다.
- [0615] 특정한 실시양태에서, 본원에는 환자에서 화학식(I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으

로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그의 유효량 및 CD20 억제제의 유효량의 병용을 사용한 혈액학적 악성종양의 치료 방법을 제공한다. 특정한 실시양태에서, 혈액학적 악성종양은 백혈병, 림프종, 골수종, 비호지킨 림프종, 호지킨 림프종, T 세포 악성종양 또는 B 세포 악성종양이다. 몇몇 실시양태에서, 혈액학적 악성종양은 호지킨 림프종이다.

[0616] 특정한 실시양태에서, 혈액학적 악성종양은 T-세포 악성종양이다. 특정한 실시양태에서, T-세포 악성종양은 달리 명시되지 않은 말초 T-세포 림프종(PTCL-NOS), 역형성 대세포 림프종, 혈관면역모구 림프종, 피부 T-세포 림프종, 성인 T-세포 백혈병/림프종(ATLL), 모세포 NK-세포 림프종, 장병증형 T-세포 림프종, 간비장 감마-델타 T-세포 림프종, 림프모구 림프종, 코 NK/T-세포 림프종 또는 치료 관련 T-세포 림프종을 포함한다.

[0617] 특정한 실시양태에서, 혈액학적 악성종양은 B 세포 악성종양이다. 몇몇 실시양태에서, 본원에 기재된 PI3K 억제제 및 CD20 억제제의 상승작용적 병용은 B 세포 악성종양의 치료에 사용된다. 특정한 실시양태에서, B 세포 악성종양은 급성 림프모구 백혈병(ALL), 급성 골수형성 백혈병(AML), 만성 골수형성 백혈병(CML), 급성 단핵구 백혈병(AMoL), 만성 림프성 백혈병(CL), 고 위험 만성 림프성 백혈병(CL), 소림프구 림프종(SLL), 고 위험 소림프구 림프종(SLL), 소포 림프종(FL), 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL), 외투 세포 림프종(MCL), 발렌스트롬 마크로글로불린혈증, 다발성 골수종, 림프절이외 변연부 B 세포 림프종, 결절성 변연부 B 세포림프종, 베킷 림프종, 비-베킷 고 등급 B 세포림프종, 원발성 종격 B 세포 림프종(PMBL), 면역모세포 대세포 림프종, 전구 B-림프모구 림프종, B 세포 전립프구성 백혈병, 림프형질세포성 림프종, 비장 변연부 림프종, 형질 세포 골수종, 형질세포종, 종격(흉선) 거대 B 세포 림프종, 혈관내 거대 B 세포 림프종, 원발성 삼출 림프종 또는 림프종모양육아종증을 포함한다. 특정한 실시양태에서, B 세포 악성종양은 비호지킨 림프종, 베킷 림프종, 소 림프구성 림프종, 일차성 삼출 림프종, 미만성 거대 B 세포 림프종, 비장 변연부 림프종, MALT(점막 연관성 림프 조직) 림프종, 모발 세포 백혈병, 만성 림프성 백혈병, B 세포 전립프구성 백혈병, B 세포 림프종(예, 호지킨병의 다양한 형태, B 세포 비호지킨 림프종(NHL), 백혈병(예, 급성 림프모구 백혈병(ALL), 만성 림프성 백혈병(CL; 또한 B 세포 만성 림프성 백혈병 BCLL로 지칭됨), 모발 세포 백혈병 및 만성 골수구성 백혈병) 및 골수종(예, 다발성 골수종)으로부터 선택된다. 특정한 실시양태에서, B 세포 악성종양은 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL)이다. 특정한 실시양태에서, 혈액학적 악성종양은 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL)이다. 특정한 실시양태에서, DLBCL은 활성화 B 세포 DLBCL(ABC-DLBCL), 배 중심 B 세포 유사 DLBCL(GBC-DLBCL), 이중유전자이상 DLBCL(DH-DLBCL) 또는 삼중유전자이상 DLBCL(TH-DLBCL)이다. 몇몇 실시양태에서, 혈액학적 악성종양은 B 세포 비호지킨 림프종(NHL)이다. 몇몇 실시양태에서, 혈액학적 악성종양은 B 세포 무통성 비호지킨 림프종(NHL)이다. 특정한 실시양태에서, B 세포 악성종양은 만성 림프성 백혈병(CL), 소림프구 림프종(SLL), 소포 림프종(FL), 변연부 B 세포 림프종(MZL), 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL) 및 고 등급 비호지킨 림프종으로부터 선택된다. 특정한 실시양태에서, B 세포 악성종양은 만성 림프성 백혈병(CL), 소포 림프종(FL), 변연부 B 세포 림프종(MZL) 또는 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL)으로부터 선택된다.

[0618] 특정한 실시양태에서, 혈액학적 악성종양은 재발성 또는 불응성 혈액학적 악성종양이다. 특정한 실시양태에서, 재발성 또는 불응성 혈액학적 악성종양은 재발성 또는 불응성 T-세포 악성종양이다. 특정한 실시양태에서, 재발성 또는 불응성 혈액학적 악성종양은 재발성 또는 불응성 B 세포 악성종양이다. 몇몇 실시양태에서, 암은 재발된 B 세포 비호지킨 림프종(NHL) 또는 만성 림프성 백혈병(CL)이다. 몇몇 실시양태에서, 혈액학적 악성종양은 재발된 B 세포 비호지킨 림프종(NHL) 또는 만성 림프성 백혈병(CL)이다.

투약량 및 투여 섭생

[0620] 치료하고자 하는 질병, 질환 또는 병태 및 대상체의 병태에 의존하여, 본원에 제공된 화합물 또는 약학 조성물은 투여의 경구, 비경구(예를 들면 근육내, 복강내, 정맥내, ICV, 수조내 주사 또는 주입, 피하 주사 또는 이식), 흡입, 코, 질, 직장, 설하 또는 국소(예를 들면 경피 또는 국소) 경로에 의해 투여될 수 있으며, 단독으로 또는 함께 본원의 다른 곳에 기재된 바와 같은 투여의 각각의 경로에 적절한 약학적으로 허용되는 부형제, 담체, 아주번트 및 비히클과 함께 적절한 투여 단위로 제제화될 수 있다.

[0621] 특정한 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그, 및 CD20 억제제를 환자에게 동시에 또는 동일하거나 또는 상이한 투여 경로에 의해 동시에 또는 순차적으로 투여하는 것을 포함한다.

[0622] 특정한 활성제에 사용되는 투여의 특정한 경로의 적합성을 활성제 그 자체(예, 혈류에 투입되기 이전에 분해되지 않고 경구 투여될 수 있는지의 여부) 및 치료되는 질환에 의존할 것이다.

- [0623] 특정한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이며, CD20 억제제는 동시에, 본질적으로 동시에 또는 순차적으로 투여된다. 투여가 순차적으로 실시될 경우, CD20 억제제는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그의 투여 이전에 또는 이후에 투여될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, CD20 억제제는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그의 투여 이전에 투여된다. 몇몇 실시양태에서, CD20 억제제는 화학식 (I)의 화합물, 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그의 투여와 동시에 투여된다. 몇몇 실시양태에서, CD20 억제제는 화학식 (I)의 화합물, 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그의 투여 이후에 투여된다.
- [0624] 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이며, CD20 억제제는 동일한 비히클에 의해 투여될 필요는 없다. 몇몇 실시양태에서, CD20 억제제 및 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 상이한 비히클 중에서 투여된다. CD20 억제제는 1회 이상 투여될 수 있으며, 병용의 각각의 성분의 투여 횟수는 동일하거나 또는 상이할 수 있다. 게다가, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이며, CD20 억제제는 동일한 부위에 투여될 필요는 없다.
- [0625] 몇몇 사례에서, 본원에 기재된 방법은 CD20 억제제와 병용된 PI3K 억제제를 치료를 필요로 하는 대상체 또는 환자에게 각각의 사이클 사이에 휴지기가 있는 규칙적인 스케줄로 반복되는 복수회 사이클로 투여하는 것을 더 포함한다. 예를 들면, 몇몇 사례에서, 치료는 1 주 동안 제공된 후 3 주의 휴지기가 1회의 치료 사이클이 된다.
- [0626] 몇몇 사례에서, 사이클은 CD20 억제제의 투여와 동시에 PI3K 억제제의 투여를 포함한다. 몇몇 사례에서, PI3K 억제제 및 CD20 억제제를 약 1 일, 약 2 일, 약 3 일, 약 4 일, 약 5 일, 약 6 일, 약 7 일, 약 8 일, 약 9 일, 약 10 일, 약 11 일, 약 12 일, 약 13 일, 약 14 일, 약 15 일, 약 16 일, 약 17 일, 약 18 일, 약 19 일, 약 20 일, 약 21 일, 약 22 일, 약 23 일, 약 24 일, 약 25 일, 약 26 일, 약 27 일 또는 약 28 일 동안 투여한다.
- [0627] 몇몇 사례에서, 사이클은 PI3K 억제제의 1차 투여에 이어서 CD20 억제제의 2차 투여를 포함한다. 몇몇 사례에서, PI3K 억제제를 약 1 일, 약 2 일, 약 3 일, 약 4 일, 약 5 일, 약 6 일, 약 7 일, 약 8 일, 약 9 일, 약 10 일, 약 11 일, 약 12 일, 약 13 일 또는 약 14 일 동안 투여한 후 CD20 억제제를 약 1 일, 약 2 일, 약 3 일, 약 4 일, 약 5 일, 약 6 일, 약 7 일, 약 8 일, 약 9 일, 약 10 일, 약 11 일, 약 12 일, 약 13 일 또는 약 14 일 동안 투여한다.
- [0628] 몇몇 사례에서, 사이클은 PI3K 억제제를 1차 투여한 후, CD20 억제제의 동시 투여를 포함한다. 몇몇 사례에서, PI3K 억제제를 약 1 일, 약 2 일, 약 3 일, 약 4 일, 약 5 일, 약 6 일, 약 7 일, 약 8 일, 약 9 일, 약 10 일, 약 11 일, 약 12 일, 약 13 일 또는 약 14 일 동안 1차 투여한 후, CD20 억제제를 약 1 일, 약 2 일, 약 3 일, 약 4 일, 약 5 일, 약 6 일, 약 7 일, 약 8 일, 약 9 일, 약 10 일, 약 11 일, 약 12 일, 약 13 일 또는 약 14 일 동안 동시 투여하는 것을 포함한다. 몇몇 사례에서, PI3K 억제제를 약 1 일, 약 2 일, 약 3 일, 약 4 일, 약 5 일, 약 6 일 또는 약 7 일 동안 1차 투여한 후 CD20 억제제를 약 1 일, 약 2 일, 약 3 일, 약 4 일, 약 5 일, 약 6 일, 약 7 일, 약 8 일, 약 9 일, 약 10 일, 약 11 일, 약 12 일, 약 13 일 또는 약 14 일 동안 동시 투여된다. 몇몇 사례에서, PI3K 억제제를 약 7 일 동안 1차 투여한 후 CD20 억제제를 약 1 일, 약 2 일, 약 3 일, 약 4 일, 약 5 일, 약 6 일, 약 7 일, 약 8 일, 약 9 일, 약 10 일, 약 11 일, 약 12 일, 약 13 일 또는 약 14 일 동안 동시 투여한다. 몇몇 사례에서, PI3K 억제제를 약 7 일 동안 1차 투여한 후, CD20 억제제를 약 10 일, 약 11 일, 약 12 일, 약 13 일 또는 약 14 일 동안 동시 투여한다.
- [0629] 몇몇 사례에서, 사이클은 PI3K 억제제만을 투여하는 것을 포함한다. 몇몇 사례에서, PI3K 억제제를 약 1 일, 약 2 일, 약 3 일, 약 4 일, 약 5 일, 약 6 일, 약 7 일, 약 8 일, 약 9 일, 약 10 일, 약 11 일, 약 12 일, 약 13 일, 약 14 일, 약 15 일, 약 16 일, 약 17 일, 약 18 일, 약 19 일, 약 20 일, 약 21 일, 약 22 일, 약 23 일, 약 24 일, 약 25 일, 약 26 일, 약 27 일 또는 약 28 일 동안 투여한다.
- [0630] 몇몇 사례에서, 사이클은 CD20 억제제만을 투여하는 것을 포함한다. 몇몇 사례에서, CD20 억제제를 약 1 일, 약 2 일, 약 3 일, 약 4 일, 약 5 일, 약 6 일, 약 7 일, 약 8 일, 약 9 일, 약 10 일, 약 11 일, 약 12 일, 약 13 일, 약 14 일, 약 15 일, 약 16 일, 약 17 일, 약 18 일, 약 19 일, 약 20 일, 약 21 일, 약 22 일, 약 23

일, 약 24 일, 약 25 일, 약 26 일, 약 27 일 또는 약 28 일 동안 투여한다.

[0631] 몇몇 사례에서, 복수회 사이클 화학요법의 방법은 약 60 일 또는 약 3 개월 이내에 제2의 사이클의 투여를 포함한다. 몇몇 사례에서, 복수회 사이클 화학요법의 방법은 50 일 이내에 제2의 사이클의 투여를 포함한다. 또 다른 사례에서, 제2의 사이클은 45, 40, 35, 30, 25, 21, 20, 15, 14, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1 일(들)의 제1의 사이클 이내에 투여된다. 몇몇 실시양태에서, 임의의 추가적인 사이클의 투여는 이전의 사이클의 50 일 이내에 이루어진다. 몇몇 실시양태에서, 임의의 추가적인 사이클의 투여는 이전 사이클의 10 일 이내이다. 몇몇 실시양태에서, 임의의 추가적인 사이클의 투여는 이전 사이클의 9 일 이내이다. 몇몇 실시양태에서, 임의의 추가적인 사이클의 투여는 이전 사이클의 8 일 이내이다. 몇몇 실시양태에서, 임의의 추가적인 사이클의 투여는 이전 사이클의 7 일 이내이다. 몇몇 실시양태에서, 임의의 추가적인 사이클의 투여는 이전 사이클의 6 일 이내이다. 몇몇 실시양태에서, 임의의 추가적인 사이클의 투여는 이전 사이클의 5 일 이내이다. 몇몇 실시양태에서, 임의의 추가적인 사이클의 투여는 이전 사이클의 4 일 이내이다. 몇몇 실시양태에서, 임의의 추가적인 사이클의 투여는 이전 사이클의 3 일 이내이다. 몇몇 실시양태에서, 임의의 추가적인 사이클의 투여는 이전 사이클의 2 일 이내이다. 몇몇 실시양태에서, 임의의 추가적인 사이클의 투여는 이전 사이클의 1 일 이내이다. 또 다른 실시양태에서, 추가적인 사이클은 이전 사이클의 45, 40, 35, 30, 25, 21, 20, 15, 14, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1 일 이내에 투여된다.

[0632] 치료 사이클의 길이는 제시되는 치료에 의존한다. 몇몇 실시양태에서, 치료 사이클의 길이는 2 내지 6 주 범위내이다. 몇몇 실시양태에서, 치료 사이클의 길이는 4 내지 6 주 범위내이다. 몇몇 실시양태에서, 치료 사이클의 길이는 28 일이다. 몇몇 실시양태에서, 치료 사이클의 길이는 56 일이다. 몇몇 실시양태에서, 치료 사이클은 1, 2, 3 또는 4 주 동안 지속된다. 몇몇 실시양태에서, 치료 사이클은 4 주 동안 지속된다. 각각의 사이클 내에서 예정된 치료 투여의 횟수는 또한 제시되는 약물에 의존하여 변경된다.

[0633] 특정한 사례에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그를 대상체에게 28 일 사이클로 투여한다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 대상체에게 1회 이상의 28 일 사이클 동안 투여된다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 대상체에게 적어도 2회의 28 일 사이클로 투여된다.

[0634] 특정한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 대상체에게 약 7 일 이하의 기간 동안 투여된다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그가 투여되는 일수는 간헐적이다. 몇몇 실시양태에서, 대상체에게 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그를 연속 약 7 일 동안 28 일 사이클로 투여된다.

[0635] 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 대상체에게 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그를 28 일 사이클로 연속 7 일 동안 1 일 1회 투여하고, 이어서 21 일 동안 무처치인 것을 포함하는, 간헐적 투여 스케줄(IS)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 대상체에게 1회 이상의 28 일 사이클 동안 투여된다. 몇몇 실시양태에서, IS는 PI3K 억제제의 사용과 관련된 유해하거나 또는 원치않는 부작용, 예컨대 소장결장염(설사로서 나타남), 피부 독성, 간 독성(트랜스아미나제의 증가로서 나타남), 폐 독성(비감염성 폐렴으로서 나타남) 및 감염을 회피 또는 감소시킨다. 몇몇 실시양태에서, IS는 소장결장염, 빨진, 트랜سام니티스(transaminitis) 또는 그의 조합을 회피 또는 감소시킨다.

[0636] 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 대상체에게 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그를 28 일 사이클로 1 일 1회 연속 28 일 동안 투여하는 것을 포함하는, 연속 매일 투여 스케줄(CS)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 거울상이성질체, 거울상이

성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그를 대상체에게 적어도 2회의 CS 28 일 사이를 동안 투여한다. 특정한 사례에서, 상기 방법은 대상체에게 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분입체이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그를 적어도 2회의 CS 28 일 사이를 후 28 일 사이클로 연속 7 일 동안 1 일 1회 투여하고, 이어서 21 일 동안 무처치인 것을 포함하는, 적어도 2회의 CS 28 일 사이를 동안의 연속 매일 투여 스케줄(CS)에 이어서 간헐적 투여 스케줄(IS)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 투여 스케줄은 PI3K 억제제의 사용과 관련된 유해하거나 또는 원치 않는 부작용, 예컨대 소장결장염(설사로서 나타남), 피부 독성, 간 독성(트랜스아미나제의 증가로서 나타남), 폐 독성(비감염성 폐렴으로서 나타남) 및 감염을 회피 또는 감소시킨다. 몇몇 실시양태에서, 투여 스케줄은 소장결장염, 발진, 트랜사미니티스 또는 그의 조합을 회피 또는 감소시킨다.

[0637] 몇몇 사례에서, 복수의 화합물의 투여 방법은 화합물을 서로 48 시간 이내에 투여하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 투여는 24 시간, 12 시간, 6 시간, 3 시간, 1 시간 또는 15 분 이내에 실시된다. 몇몇 사례에서, 화합물은 동시에 투여된다. 동시 투여의 일례는 제2의 화합물의 경구 투여 이전에, 이후에 또는 도중에 즉시 1 종의 화합물의 주사이며, 즉시는 약 5 분 미만의 시간을 지칭한다.

[0638] 몇몇 사례에서, 복수의 화합물의 투여 방법은 순차적인 순서로 실시되며, 여기서 PI3K 억제제는 CD20 억제제 이전에 투여된다. 또 다른 사례에서, CD20 억제제는 PI3K 억제제 이전에 투여된다.

[0639] 몇몇 사례에서, PI3K 억제제의 투여 방법은 경구이며, CD20 억제제의 투여 방법은 주사에 의한 것이다. 몇몇 사례에서, PI3K 억제제의 투여 방법은 흡입에 의한 것이며, CD20 억제제의 투여 방법은 주사에 의한 것이다. 몇몇 사례에서, PI3K 억제제의 투여 방법은 주사에 의한 것이며, CD20 억제제의 투여 방법은 주사에 의한 것이다.

[0640] 특정한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이며, CD20 억제제는 환자에게 주기적으로 투여된다. 하기 논의되는 바와 같이, 순환 요법은 활성제 또는 활성제의 병용을 일정 시간 기간 동안 투여한 후, 일정 시간 기간 동안 휴지하고, 상기 순차 투여를 반복하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 순환 요법은 요법 중 하나 이상에 대한 내성의 발생을 감소시키며, 요법 중 하나의 부작용을 회피 또는 감소시키며 및/또는 치료의 효능을 개선시킨다.

[0641] 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 매일, 격일, 격일로 주 3회, 2 주마다, 3 주마다, 4 주마다, 5 주마다, 3 일마다, 4 일마다, 5 일마다, 6 일마다, 매주, 격주, 주 3회, 주 4회, 주 5회, 주 6회, 1개월당 1회, 1개월당 2회, 1개월당 3회, 2 개월당 1회, 3 개월당 1회, 4 개월당 1회, 5 개월당 1회 또는 6 개월당 1회 투여된다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 매일 투여된다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 약 28 일 이하의 기간 동안 매일 투여된다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 약 7 일 이하의 기간 동안 매일 투여된다.

[0642] 몇몇 실시양태에서, CD20 억제제는 매일, 격일, 격일로 주 3회, 3 일마다, 4 일마다, 5 일마다, 매주, 2 주마다, 3 주마다, 4 주마다, 5 주마다, 격주, 주 3회, 주 4회, 주 5회, 주 6회, 1개월당 1회, 1개월당 2회, 1개월당 3회, 2 개월당 1회, 3 개월당 1회, 4 개월당 1회, 5 개월당 1회 또는 6 개월당 1회 투여된다. 몇몇 실시양태에서, CD20 억제제는 6 개월 이내에 8 회 투여된다.

[0643] 몇몇 사례에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 CD20 억제제는 임의로 연속적으로 제시되며; 대안으로, 투여되는 약물의 투여는 일시적으로 감소되거나 또는 일정한 길이의 시간 동안 일시적으로 중지된다(즉, "휴약기"). 몇몇 실시양태에서, 휴약기의 길이는 단지 예로서 2 일, 3 일, 4 일, 5 일, 6 일, 7 일, 8 일, 9 일, 10 일, 12 일, 14 일, 15 일, 20 일, 21 일, 28 일, 35 일, 50 일, 70 일, 100 일, 120 일, 150 일, 180 일, 200 일, 250 일, 280 일, 300 일, 320 일, 350 일 또는 365 일을 포함하는 2 일 및 1 년 사이에서 변경된다. 휴약기 동안 투여량 감소는 단지 예로서 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 100%를 포함한 10%-100%를 포함한다.

[0644] 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 질병, 질환 또는 병태의 하나 이상의 증상의 치료, 예방 또는 향상에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그의 적절한 투약량 수준은 일반적으로 1회 또는 복수회 투여로 투여될 수 있는 약 1 내지 1,000 mg, 약 1 내지 약 500 mg, 약 5 내지 약 500 mg, 약 5 내지 약 200 mg, 약 5 내지 약 250 mg 또는 약 10 내지 약 150 mg 범위내이다. 특정한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 약 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55,

60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 450 또는 500 mg의 양으로 투여된다. 특정한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 약 60 mg, 약 120 mg, 약 150 mg 또는 약 180 mg의 양으로 투여된다. 특정한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 약 60 mg의 양으로 투여된다. 특정한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 약 1, 약 5, 약 10, 약 15, 약 20, 약 25, 약 30, 약 35, 약 40, 약 45, 약 50, 약 55, 약 60, 약 65, 약 70, 약 75, 약 80, 약 85, 약 90, 약 95, 약 100, 약 105, 약 110, 약 115, 약 120, 약 125, 약 130, 약 135, 약 140, 약 145, 약 150, 약 155, 약 160, 약 165, 약 170, 약 175, 약 180, 약 185, 약 190, 약 195, 약 200, 약 225, 약 250, 약 275, 약 300, 약 325, 약 350, 약 375, 약 400, 약 450 또는 약 500 mg/일의 양으로 투여된다. 특정한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 약 45 mg/일의 양으로 투여된다. 특정한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 약 90 mg/일의 양으로 투여된다. 특정한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 약 120 mg/일의 양으로 투여된다. 특정한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 약 150 mg/일의 양으로 투여된다. 특정한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 약 180 mg/일의 양으로 투여된다.

[0645]

경구 투여의 경우, 본원에 제공된 약학 조성물은 치료되는 환자에게의 투여량의 대증적 조절을 위하여 1.0 내지 약 1,000 mg의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그, 한 실시양태에서, 약 1, 약 5, 약 10, 약 15, 약 20, 약 25, 약 50, 약 75, 약 100, 약 150, 약 200, 약 250, 약 300, 약 400, 약 500, 약 600, 약 750, 약 800, 약 900 및 약 1,000 mg의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그를 함유하는 정제의 형태로 제제화될 수 있다.

[0646]

몇몇 실시양태에서, 본원에 제공된 약학 조성물은 약 45 mg의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그를 함유하는 정제의 형태로 제제화될 수 있다. 약학 조성물은 1 일당 1회, 2회, 3회 및 4회를 포함한 1 일당 1 내지 4 회의 섭생으로 투여될 수 있다. 특정한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 치료를 필요로 하는 환자에게 1 일 약 45 mg의 양으로 28 일 또는 56 일 동안 투여된다. 특정한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 치료를 필요로 하는 환자에게 1 일 약 45 mg의 양으로 28 일 동안 투여된다. 기타 구체적인 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 치료를 필요로 하는 환자에게 1 일 약 45 mg의 양으로 56 일 동안 투여된다.

[0647]

몇몇 실시양태에서, 본원에 제공된 약학 조성물은 약 60 mg의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그를 함유하는 정제의 형태로 제제화될 수 있다. 약학 조성물은 1 일당 1회, 2회, 3회 및 4회를 포함한 1 일당 1 내지 4회의 섭생으로 투여될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 치료를 필요로 하는 환자에게 1 일 약 60 mg의 양으로 28 일 또는 56 일 동안 투여된다. 특정한 구체적인 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 치료를 필요로 하는 환자에게 1 일 약 60 mg의 양으로 28 일 동안 투여된다. 기타 구체적인 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 치료를 필요로 하는 환자에게 1 일 약 60 mg의 양으로 56 일 동안 투여된다.

[0648]

몇몇 실시양태에서, 본원에 제공된 약학 조성물은 약 90 mg의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그를 함유하는 정제의 형태로 제제화될 수

있다. 약학 조성물은 1 일당 1회, 2회, 3회 및 4회를 포함한 1 일당 1 내지 4회의 섭생으로 투여될 수 있다. 특정한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 치료를 필요로 하는 환자에게 1 일 약 90 mg의 양으로 28 일 또는 56 일 동안 투여한다. 특정한 구체적인 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 치료를 필요로 하는 환자에게 1 일당 90 mg의 양으로 28 일 동안 투여한다. 기타 구체적인 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 치료를 필요로 하는 환자에게 1 일 약 90 mg의 양으로 56 일 동안 투여한다.

[0649] 몇몇 실시양태에서, 본원에 제공된 약학 조성물은 약 120 mg의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그를 함유하는 정제의 형태로 제제화될 수 있다. 약학 조성물은 1 일당 1회, 2회, 3회 및 4회를 포함한 1 일당 1 내지 4 회의 섭생으로 투여될 수 있다. 특정한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 치료를 필요로 하는 환자에게 1 일 약 120 mg의 양으로 28 일 또는 56 일 동안 투여된다. 특정한 구체적인 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 치료를 필요로 하는 환자에게 1 일 약 120 mg의 양으로 28 일 동안 투여된다. 기타 구체적인 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 치료를 필요로 하는 환자에게 1 일 약 120 mg의 양으로 56 일 동안 투여된다.

[0650] 몇몇 실시양태에서, 본원에 제공된 약학 조성물은 약 150 mg의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그를 함유하는 정제의 형태로 제제화될 수 있다. 약학 조성물은 1 일당 1회, 2회, 3회 및 4회를 포함한 1 일당 1 내지 4 회의 섭생으로 투여될 수 있다. 특정한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 치료를 필요로 하는 환자에게 1 일 약 150 mg의 양으로 28 일 또는 56 일 동안 투여된다. 특정한 구체적인 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 치료를 필요로 하는 환자에게 1 일 약 150 mg의 양으로 28 일 동안 투여된다. 기타 구체적인 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 치료를 필요로 하는 환자에게 1 일 약 150 mg의 양으로 56 일 동안 투여된다.

[0651] 몇몇 실시양태에서, 본원에 제공된 약학 조성물은 약 180 mg의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그를 함유하는 정제의 형태로 제제화될 수 있다. 약학 조성물은 1 일당 1회, 2회, 3회 및 4회를 포함한 1 일당 1 내지 4 회의 섭생으로 투여될 수 있다. 특정한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 치료를 필요로 하는 환자에게 1 일 약 180 mg의 양으로 28 일 또는 56 일 동안 투여된다. 특정한 구체적인 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 치료를 필요로 하는 환자에게 1 일 약 180 mg의 양으로 28 일 동안 투여된다. 기타 구체적인 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 치료를 필요로 하는 환자에게 1 일 약 180 mg의 양으로 56 일 동안 투여된다.

[0652] 특정한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그와 병용하여 사용되는 CD20 억제제는 리툭시맙이다. 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 리툭시맙을 정맥내 주입으로서 28 일 사이클로 투여하는 것을 더 포함한다. 특정한 실시양태에서, 리툭시맙은 정맥내 주입으로서 복수회 28 일 사이클을 동안 투여된다. 특정한 실시양태에서, 리툭시맙은 정맥내 주입으로서 1차 사이클에서 $375 \text{ mg}/\text{m}^2$ 및 2-6차 사이클에서 $500 \text{ mg}/\text{m}^2$ 의 투약량으로 투여된다. 특정한 실시양태에서, 리툭시맙은 정맥내 주입으로서 사이클당 $375 \text{ mg}/\text{m}^2$ 의 투약량으로 투여된다. 특정한 실시양태에서, 리툭시맙은 정맥내 주입으로서 6 개월 이내에 총 8회 투약 동안 $375 \text{ mg}/\text{m}^2$ 의 투약량으로 투여된다.

[0653] 특정한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그와 병용하여 사용되는 CD20 억제제는 오파투무맙이다. 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 오파투무맙을 정맥내 주입으로서 매주 투여하는 것을 더 포함한다. 특정한 실시양태에서, 오파투무맙은 정맥내 주입으로서 복수회 사이클을 동안 투여된다. 특정한 실시양태에서, 오파투무맙은 정맥내 주입으로서

서 300 mg 초기 투약량의 투여에 이어서 1 주 후 7회 투약에 대하여 2,000 mg에 이어서 4 주 후 4 회 투약에 대하여 4 주마다 2,000 mg의 투약량으로 투여된다.

[0654] 특정한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그와 병용하여 사용된 CD20 억제제는 오비누투주맙이다. 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 오비누투주맙을 정맥내 주입으로서 28 일 사이클로 투여하는 것을 더 포함한다. 특정한 실시양태에서, 오비누투주맙은 정맥내 주입으로서 복수회 사이클 동안 28 일 사이클로 투여된다. 특정한 실시양태에서, 오비누투주맙은 정맥내 주입으로서 사이클 1의 1 일차에 100 mg 및 2 일차에 900 mg, 사이클 1의 8일차 및 15일차에 1,000 mg 및 사이클 2-6의 1 일차에 1,000 mg의 투약량으로 투여된다. 특정한 실시양태에서, 오비누투주맙은 정맥내 주입으로서 사이클 1의 1 일차, 8일차 및 15일차에 1,000 mg 및 사이클 2-6의 1 일차에 1,000 mg에 이어서 2 년 동안 2 개월마다의 투약량으로 투여된다.

[0655] 특정한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그와 병용하여 사용되는 CD20 억제제는 오카라투주맙이다. 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 오카라투주맙을 피하 주사로서 매주 투여하는 것을 더 포함한다. 특정한 실시양태에서, 오카라투주맙은 피하 주사로서 복수회 사이클 동안 투여된다. 특정한 실시양태에서, 오카라투주맙은 1 주당 약 20 mg 내지 약 100 mg의 투약량으로 투여된다. 특정한 실시양태에서, 오카라투주맙은 1 주당 약 40 mg의 투약량으로 투여된다. 특정한 실시양태에서, 오카라투주맙은 1 주당 약 80 mg의 투약량으로 투여된다.

[0656] 특정한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그와 병용하여 사용되는 CD20 억제제는 오크렐리주맙이다. 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 오크렐리주맙을 정맥내 주입으로서 24 주 사이클로 투여하는 것을 더 포함한다. 특정한 실시양태에서, 오크렐리주맙은 정맥내 주입으로서 복수회 사이클 동안 투여된다. 특정한 실시양태에서, 오크렐리주맙은 정맥내 주입으로서 600 mg의 투약량으로 1차 투약에 대하여 1 일차 및 15일차에 300 mg 주입 및 24 주마다 차후의 모든 주입에 대하여 600 mg의 단일 주입으로 투여된다.

[0657] 특정한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그와 병용하여 사용되는 CD20 억제제는 우블리툭시맙이다. 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 우블리툭시맙을 정맥내 주입으로서 복수의 사이클로 투여하는 것을 더 포함한다. 특정한 실시양태에서, 우블리툭시맙은 정맥내 주입으로서 복수회 사이클 동안 투여된다. 특정한 실시양태에서, 우블리툭시맙은 정맥내 주입으로서 모든 사이클의 1 일차, 8일차 및 15일차에 투여된다.

[0658] 특정한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그와 병용하여 투여되는 CD20 억제제는 BTCT4465A이다. 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 BTCT4465A를 정맥내 주입으로서 21 일 사이클로 투여하는 것을 더 포함한다. 특정한 실시양태에서, BTCT4465A는 정맥내 주입으로서 복수회 사이클 동안 투여된다. 특정한 실시양태에서, BTCT4465A는 정맥내 주입으로서 각각의 21 일 사이클의 1 일차에 투여된다. 특정한 실시양태에서, BTCT4465A는 정맥내 주입으로서 사이클 1의 1 일차, 8일차 및 15일차 및 그 후 각각 21 일 사이클의 1 일차에 투여된다.

[0659] 특정한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그와 병용하여 사용되는 CD20 억제제는 벨투주맙이다. 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 벨투주맙을 정맥내 주입 또는 피하 주사로서 주당 사이클로 투여하는 것을 더 포함한다. 특정한 실시양태에서, 벨투주맙은 정맥내 주입 또는 피하 주사로서 복수회의 주당 사이클 동안 투여된다. 특정한 실시양태에서, 벨투주맙은 정맥내 주입 또는 피하 주사로서 80 mg/m²의 투약량으로 주당 1회로 4 주 동안 투여된다. 특정한 실시양태에서, 벨투주맙은 정맥내 주입 또는 피하 주사로서 120 mg/m²의 투약량으로 주당 1회로 4 주 동안 투여된다. 특정한 실시양태에서, 벨투주맙은 정맥내 주입 또는 피하 주사로서 200 mg/m²의 투약량으로 주당 1회로 4 주 동안 투여된다. 특정한 실시양태에서, 벨투주맙은 정맥내 주입 또는 피하 주사로서 375 mg/m²의 투약량으로 주당 1회로 4 주 동안 투여된다.

[0660] 특정한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그와 병용하여 사용되는 CD20 억제제는 TRU-015이다. 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 TRU-015를 정맥내 주입으로서 주당 사이클로 투여하는 것을 더 포함한다. 특정한 실시양태에서, TRU-015는 정맥내 주입으로서 복수회의 주당 사이클 동안 투여된다. 특정한 실시양태에서, TRU-015는 주당 약 100 mg 내지 약 1,200 mg의 투약량으로 투여된다. 특정한 실시양태에서, TRU-015는 주당 약 400 mg의 투약량으로 투여된다. 특정한 실시양태에서, TRU-015는 주당 약 700 mg의 투약량으로 투여된다. 특정한 실시양태에서,

TRU-015는 주당 약 1,000 mg의 투약량으로 투여된다.

[0661] 특정한 실시양태에서, CD20 억제제는 1 일 1회, 1 일 2회 또는 1 일 3회 투여된다. 특정한 실시양태에서, CD20 억제제는 1 일 1회 투여된다. 특정한 실시양태에서, CD20 억제제는 1 일 1회, 1 일 2회 또는 1 일 3회 투여된다. 특정한 실시양태에서, CD20 억제제는 1 일 1회 투여된다. 특정한 실시양태에서, CD20 억제제는 (예, 단일 투여 형태로) 1 일 1회 동시투여된다.

[0662] 특정한 실시양태에서, CD20 억제제는 매주 투여된다. 특정한 실시양태에서, CD20 억제제는 2 주당, 3 주당, 4 주당 또는 5 주당 1회 투여된다. 특정한 실시양태에서, CD20 억제제는 4 주당 1회 투여된다. 특정한 실시양태에서, CD20 억제제는 21 일 사이클로 투여된다. 특정한 실시양태에서, CD20 억제제는 28 일 사이클로 투여된다. 특정한 실시양태에서, CD20 억제제는 정맥내 투여된다. 특정한 실시양태에서, CD20 억제제는 정맥내 주입으로서 투여된다. 특정한 실시양태에서, CD20 억제제는 피하 투여된다.

[0663] 그러나, 임의의 특정한 환자에 대한 구체적인 투약량 수준 및 빈도는 변경될 수 있으며, 사용된 특정한 화합물의 활성, 그러한 화합물의 작용의 대사 안정성 및 길이, 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별, 식이, 투여 방식 및 시간, 배설률, 약물 조합, 특정한 병태의 경중도 및 요법을 받는 숙주를 포함한 다수의 요인에 의존할 것이다.

추가의 병용 요법

[0665] 특정한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그, 및 CD20 억제제를 포함한 병용 요법의 방법은 또한 중식성 질병, 질환 또는 병태의 하나 이상의 증상의 치료, 예방 또는 향상에서 유용한 제3의 약제 또는 요법과 병용되거나 또는 병용 사용될 수 있다.

[0666] 요법의 적절한 제3의 약제는 (1) 알파-아드레날린제; (2) 항부정맥제; (3) 항죽상경화제, 예컨대 ACAT 억제제; (4) 항생제, 예컨대 안트라사이클린, 블레오마이신, 미토마이신, 닉티노마이신 및 플리카마이신; (5) 항암제 및 세포독성제, 예를 들면 알킬화제, 예컨대 질소 머스타드, 알킬 술포네이트, 니트로소우레아, 에틸렌이민 및 트리아젠; (6) 항응고제, 예컨대 아세노쿠마롤, 아르가트로반, 비발리루딘, 레피루딘, 폰다파리눅스, 혜파린, 페닌디온, 와르파린 및 시멜라가트란, (7) 항당뇨제, 예컨대 비구아니드(예를 들면 메트포르민), 글루코시다제 억제제(예를 들면 아카르보스), 인슐린, 메글리티니드(예를 들면 래파글리니드), 술포닐우레아(예를 들면 글리메피리드, 글리부리드 및 글리피지드), 티오졸리딘디온(예를 들면 트로글리타존, 로시글리타존 및 피오글리타존) 및 PPAR-감마 모니스트; (8) 항진균제, 예컨대 아모를핀, 암포테리신 B, 아니둘라푼긴, 비포나졸, 부테나핀, 부토코나졸, 카스포푼긴, 시클로피록스, 클로트리마졸, 에코나졸, 펜티코나졸, 필리핀, 플루코나졸, 이소코나졸, 이트라코나졸, 케토코나졸, 미카푼긴, 미코나졸, 나프티핀, 나타마이신, 니스타틴, 옥시코나졸, 라부코나졸, 포사코나졸, 리모시딘, 세르타코나졸, 술코나졸, 테르비나핀, 테르코나졸, 티오코나졸 및 보리코나졸; (9) 항염증제, 예를 들면 비스테로이드성 항염증제, 예컨대 아세클로페낙, 아세메타신, 아목시프린, 아스피린, 아자프로파존, 베노릴레이트, 브롬페낙, 카르프로펜, 셀레콕시브, 콜린 마그네슘 살리실레이트, 디클로페낙, 디플루니살, 에토돌락, 에토리콕시브, 파이슬라민, 펜부펜, 페노프로펜, 플루르비프로펜, 이부프로펜, 인도메타신, 케토프로펜, 케토롤락, 로르녹시캄, 록소프로펜, 루미라콕시브, 메클라페남산, 메페남산, 멜록시캄, 메타미졸, 메틸 살리실레이트, 마그네슘 살리실레이트, 나부메톤, 나프록센, 니메술리드 옥시펜부타존, 파레콕시브, 페닐부타존, 피록시캄, 살리실 살리실레이트, 술린닥, 술핀피라존, 수프로펜, 테녹시캄, 티아프로펜산 및 톨메틴; (10) 항대사물질, 예컨대 폴레이트 길항제, 푸린 유사체 및 피리미딘 유사체; (11) 항혈소판제, 예컨대 GPIIb/IIIa 차단제(예를 들면 압시시맙, 엡티피바티드 및 티로피반), P2Y(AC) 길항제(예를 들면 클로피도그렐, 티클로피딘 및 CS-747), 실로스타졸, 디피리다몰 및 아스피린; (12) 항증식제, 예컨대 메토트렉세이트, FK506(타크롤리무스) 및 미코페놀레이트 모페릴; (13) 항-TNF 항체 또는 가용성 TNF 수용체, 예컨대 에타네르셉트, 라파마이신 및 레플루니미드; (14) aP2 억제제; (15) 베타-아드레날린제, 예컨대 카르베디롤 및 메토프롤롤; (16) 담즙산격리제, 예컨대 케스트란; (17) 칼슘 채널 차단제, 예컨대 암로디핀 베실레이트; (18) 화학치료제; (19) 시클로옥시게나제-2(COX-2) 억제제, 예컨대 셀레콕시브 및 로페콕시브; (20) 시클로스포린; (21) 세포독성 약물, 예컨대 아자티오프린 및 시클로포스파미드; (22) 이뇨제, 예컨대 클로로티아지드, 히드로클로로티아지드, 플루메티아지드, 히드로플루메티아지드, 벤드로플루메티아지드, 메틸클로로로티아지드, 트리클로로메티아지드, 폴리티아지드, 벤조티아지드, 에타크린산, 티크리나펜, 클로르탈리돈, 푸로세니드, 무졸리민, 부메타니드, 트리암테렌, 아밀로리드 및 스피로놀락톤; (23) 엔도텔린 전환 효소(ECE) 억제제, 예컨대 포스포라미돈; (24) 효소, 예컨대 L-아스파라기나제; (25) 인자 VIIa 억제제 및 인자 Xa 억제제; (26) 파메실-단백질 트랜스퍼라제 억제제; (27) 피브레이트; (28) 성장 인자 억제제, 예컨대 PDGF 활성의 조정제; (29) 성장 호르몬 분비촉진제; (30) HMG CoA 리

덕타제 억제제, 예컨대 프라바스타틴, 로바스타틴, 아토르바스타틴, 심바스타틴, NK-104(a.k.a. 이타바스타틴, 니스바스타틴 또는 니스바스타틴) 및 ZD-4522(또한 로수바스타틴, 아타바스타틴 또는 비사스타틴으로 공지됨); 중성 엔도펩티다제(NEP) 억제제; (31) 호르몬제, 예컨대 글루코코르티코이드(예를 들면 코르티손), 에스트로겐/항에스트로겐, 안드로겐/항안드로겐, 프로게스틴 및 성선자극 호르몬 방출 호르몬 길항제 및 옥트레오티드 아세테이트; (32) 면역억제제; (33) 미네랄코티코이드 수용체 길항제, 예컨대 스피로놀락톤 및 에플레레논; (34) 미세관 분해제, 예컨대 엑테이나시딘; (35) 미세관 안정화제, 예컨대 꽉시탁셀, 도세탁셀 및 에포티론 A-F; (36) MTP 억제제; (37) 니아신; (38) 포스포디에스테라제 억제제, 예컨대 PDE III 억제제(예를 들면 실로스타졸) 및 PDE V 억제제(예를 들면 실헤나필, 타다라필 및 바르데나필); (39) 식물 유래 생성물, 예컨대 빈카 알칼로이드, 에피포도필로톡신 및 탁산; (40) 혈소판 활성 인자(PAF) 길항제; (41) 백금 배위 치료제, 예컨대 시스플라틴, 사트라플라틴 및 카르보플라틴; (42) 칼륨 채널 개방제; (43) 프레닐-단백질 트랜스퍼라제 억제제; (44) 단백질 티로신 키나제 억제제; (45) 레닌 억제제; (46) 스쿠알렌 신타제 억제제; (47) 스테로이드, 예컨대 알도스테론, 벡클로메타손, 베타메타손, 데옥시크로티코스테론 아세테이트, 플루드로코르티손, 히드로코르티손(코르티솔), 프레드니솔론, 프레드니손, 메틸프레드니솔론, 덱사메타손 및 트리암시놀론; (48) TNF-알파 억제제, 예컨대 테니답; (49) 트롬빈 억제제, 예컨대 히루딘; (50) 혈전용해제, 예컨대 아니스트레플라제, 레테플라제, 테넥테플라제, 조직 플라스미노겐 활성화제(tPA), 재조합 tPA, 스트렙토키나제, 우로키나제, 프로우로키나제 및 아노솔화 플라스미노겐 스트렙토키나제 활성화제(APSAC); (51) 트롬복산 수용체 길항제, 예컨대 이페트로반; (52) 토포이소머라제 억제제; (53) 바소펩티다제 억제제(이중 NEP-ACE 억제제), 예컨대 오마파트릴랏 및 게모파트릴랏 및 (54) 기타 제제, 예컨대 히드록시우레아, 프로카르바진, 미토탄, 헥사메틸멜라민 및 금 화합물을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0667]

특정한 실시양태에서, 본원에 제공된 방법과 병용하여 사용될 수 있는 제3의 요법은 수술, 엔도크린 요법, 생물학적 반응 조정제(예를 들면 인터페론, 인터류킨 및 종양 괴사 인자(TNF)), 온열요법 및 한랭요법 및 임의의 부작용을 약화시키기 위한 제제(예를 들면 항구토제)를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0668]

특정한 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물과 병용하여 사용될 수 있는 제3의 치료제는 알킬화 약물(메클로레타민, 클로람부실, 시클로포스파미드, 멜팔란 및 이포스파미드), 항대사물질(시타라빈(또한 시토신 아라비노시드 또는 Ara-C로서 공지됨) 및 메토트렉세이트), 푸린 길항제 및 피리미딘 길항제(6-미캅토푸린, 5-플루오로우라실, 시타르빈 및 쟈시타빈), 방추사독(빈블라스틴, 빙크리스틴 및 비노렐빈), 포도필로톡신(에토포시드, 이리노테칸 및 토포테칸), 항생제(다우노루비신, 독소루비신, 블레오마이신 및 미토마이신), 니트로소우레아(카르무스틴 및 로무스틴), 효소(아스파라기나제) 및 호르몬(타목시펜, 류프롤리드, 플루타미드 및 메게스트롤), 이마티닙, 아드리아마이신, 덱사메타손 및 시클로포스파미드를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0669]

또 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그, 및 CD20 억제제의 투여와 함께 알킬화제(예를 들면 시스플라틴, 카르보플라틴); 항대사물질(예를 들면 메토트렉세이트 및 5-FU); 항종양성 항생제(예를 들면 아드리아마이신 및 블레오마이신); 항종양성 식물성 알칼로이드(예를 들면 탁솔 및 에토포시드); 항종양성 호르몬(예를 들면 덱사메타손 및 타목시펜); 항종양성 면역학제(예를 들면 인터페론 α , β 및 γ); 방사선 요법; 및 수술로부터 선택된 하나 이상의 화학치료제 및/또는 요법의 투여를 포함한다. 특정한 실시양태에서, 하나 이상의 화학치료제 및/또는 요법은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그, 및 CD20 억제제의 투여 이전에, 도중에 또는 이후에 대상체에게 투여된다.

[0670]

상기 기타 제제 또는 약물은 경로에 의해 및 이에 대하여 통상적으로 사용되는 양으로 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그, 및 CD20 억제제와 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 화학식 (I)의 화합물 및 CD20 억제제가 하나 이상의 기타 약물과 동시에 사용될 경우, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그, 및 CD20 억제제 이외에 상기 기타 약물을 함유하는 약학 조성물을 사용할 수 있으나, 반드시 그러한 것은 아니다. 따라서, 본원에 제공된 약학 조성물은 화학식 (I)의 화합물 이외에 하나 이상의 기타 활성 성분 또는 치료제를 함유하는 것을 포함한다.

[0671]

약학 조성물 및 투여 경로

[0672]

본원에는 화학식 (I)의 화합물, CD20 억제제 및 약학적으로 허용되는 부형제, 아주번트, 담체, 완충제 또는 안정화제를 포함하는 약학 조성물이 제공된다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 및 CD20 억제제는 동일한

약학 조성물 중에 존재한다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 및 CD20 억제제는 상이한 약학 조성물 중에 존재한다.

[0673] 한 실시양태에서, 약학 조성물은 본원에 제공된 화합물 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제 또는 담체를 포함하는 경구 투여용 투여 형태로 제공된다. 경구 투여용으로 제제화된 본원에 제공된 약학 조성물은 정제, 캡슐, 분말 또는 액체 형태로 존재할 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 정제는 고체 담체 또는 아주번트를 포함한다. 액체 약학 조성물은 일반적으로 액체 담체, 예컨대 물, 바셀린, 동물성 또는 식물성 오일, 미네랄 오일 또는 합성 오일을 포함한다. 생리 식염수, 텍스트로스 또는 기타 당류 용액 또는 글리콜, 예컨대 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜을 포함할 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 캡슐은 고체 담체, 예컨대 젤라틴을 포함한다.

[0674] 또 다른 실시양태에서, 약학 조성물은 본원에 제공된 화합물 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제 또는 담체를 포함하는 비경구 투여용 투여 형태로 제공된다. 약학 조성물을 정맥내, 피부 또는 피하 주사용으로 제제화될 수 있을 경우, 활성 성분은 무발열원이며, 적절한 pH, 등장성 및 안정성을 갖는 비경구 허용 가능한 수용액의 형태로 존재할 것이다. 당업계의 관련 지식을 가진 자는 예를 들면 등장성 비히클, 예컨대 염화나트륨 주사액, 링거 주사액 또는 락테이트 첨가된 링거 주사액을 사용하는 적절한 용액을 생성할 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 방부제, 안정화제, 완충제, 항산화제 및/또는 기타 첨가제는 필요시 포함된다.

[0675] 또 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제 또는 담체를 포함하는 약학 조성물은 국소 투여용 투여 형태로 제공된다.

[0676] 약학 조성물은 또한 지연, 확대, 연장, 지속, 박동, 제어, 가속, 급속, 표적 및 프로그래밍된 방출을 포함한 조정된 방출 투여 형태 및 위 정체 투여 형태로서 제제화될 수 있다. 그러한 투여 형태는 관련 분야의 기술자에게 공지된 통상의 방법 및 기술에 따라 생성될 수 있다(문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra; Modified-Release Drug Delivery Technology, 2nd Edition, Rathbone et al., Eds., Marcel Dekker, Inc.: New York, NY, 2008]을 참조한다).

[0677] 본원에 제공된 약학 조성물은 단위 투여 형태 또는 복수 투여 형태로 제공될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이 단위 투여 형태는 사람 및 동물 대상체에게 투여에 적절하며, 당업계에 공지된 바와 같이 개별적으로 포장된 물리적으로 별개의 단위를 지칭한다. 각각의 단위 투여는 요구되는 약학적 담체 또는 부형제와 관련된 원하는 치료적 효과를 생성하기에 충분한 사전결정된 양의 활성 성분(들)을 함유한다. 단위 투여 형태의 예는 앰풀, 주사기 및 개별 포장된 정제 및 캡슐을 포함한다. 단위 투여 형태는 분수로 나누어 또는 그의 배수로 투여될 수 있다. 복수 투여 형태는 격리된 단위 투여 형태로 투여하기 위하여 단일 용기 내에 포장된 복수의 동일한 단위 투여 형태이다. 복수의 투여 형태의 예는 바이알, 정제 또는 캡슐의 병 또는 파인트 또는 갤런의 병을 포함한다.

[0678] 본원에 제공된 약학 조성물은 시간 간격으로 1회 또는 복수회 투여될 수 있다. 정확한 투약량 및 치료 기간은 치료하고자 하는 환자의 연령, 체중 및 병태에 따라 변경될 수 있으며, 공지된 테스트 프로토콜을 사용하거나 또는 생체내 또는 시험관내 테스트로부터의 외삽 또는 진단 데이터에 의해 실험으로 결정될 수 있는 것으로 이해한다. 추가로, 임의의 특정한 개체의 경우, 특정한 투약 섭생은 개체 요구 및 제제의 투여를 투여하거나 또는 감독하는 자의 전문적 판단에 따라 소정 시간에 걸쳐 조절되어야 하는 것으로 이해한다.

[0679] 특정한 실시양태에서, 본원에 제공된 약학 조성물은 본원에서 정의된 바와 같은 하나 이상의 화학치료제를 추가로 포함한다.

A. 경구 투여

[0680] 경구 투여를 위한 본원에 제공된 약학 조성물은 경구 투여용 고체, 반고체 또는 액체 투여 형태로 제공될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 경구 투여는 또한 협측, 설측, 설하 투여를 포함한다. 적절한 경구 투여 형태는 정제, 신속용용제, 츄어블 정제, 캡슐, 환제, 스트립, 트로키, 로젠지, 향정, 카세제, 펠릿, 약물첨가된 츄잉껌, 벌크 분말, 발포성 또는 비발포성 분말 또는 과립, 구강 미스트, 액제, 애멀젼, 혼탁액, 웨이퍼, 스프링클, 엘릭시르 및 시럽을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 활성 성분(들) 이외에, 약학 조성물은 결합제, 충전제, 희석제, 불해제, 습윤화제, 윤활제, 활택제, 착색제, 이염 억제제, 감미제, 풍미제, 유화제, 혼탁제 및 분산제, 방부제, 용매, 비수성 액체, 유기 산 및 이산화탄소 공급원을 포함하나 이에 제한되지 않는 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 함유할 수 있다.

[0682] 결합제 또는 과립화제는 정제가 압착후 무상해 상태로 남아있는 것을 보장하기 위하여 정제에 응집성을 부여한다. 적절한 결합제 또는 과립화제는 전분, 예컨대 옥수수 전분, 감자 전분 및 예비젤라틴화된 전분(예를 들면

스타치(STARCH) 1500); 젤라틴; 당, 예컨대 수크로스, 글루코스, 텍스트로스, 당밀 및 락토스; 천연 및 합성 껌, 예컨대 아카시아, 알긴산, 알기네이트, 아일랜드 이끼 추출물, 판워 껌, 가티 껌, 이사브롤 겉껍질의 점액질, 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈(PVP), 비검, 낙엽송 아라보갈락탄(larch anarabogalactan), 분말 트라가칸트 및 구아 껌; 셀룰로스, 예컨대 에틸 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 카르복시메틸 셀룰로스 칼슘, 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 히드록시에틸셀룰로스(HEC), 히드록시프로필셀룰로스(HPC), 히드록시프로필 메틸 셀룰로스(HPMC); 미정질 셀룰로스, 예컨대 아비셀(AVICEL)-PH-101, 아비셀-PH-103, 아비셀 RC-581, 아비셀-PH-105(에프엠씨 코포레이션(FMC Corp.)), 미국 펜실베이니아주 마커스 후크 소재); 및 그의 혼합물을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 적절한 충전제는 탈크, 탄산칼슘, 미정질 셀룰로스, 분말 셀룰로스, 텍스트레이트, 카올린, 만니톨, 규산, 소르비톨, 전분, 예비젤라틴화된 전분 및 그의 혼합물을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 본원에 제공된 약학 조성물 중의 결합제 또는 충전제의 양은 제제의 유형에 따라 변경되며, 당업계의 기술자가 쉽게 인식할 수 있다. 결합제 또는 충전제는 본원에 제공된 약학 조성물 중에서 약 50 내지 약 99 중량%로 존재할 수 있다.

[0683] 적절한 희석제는 인신이칼슘, 황산칼슘, 락토스, 소르비톨, 수크로스, 이노시톨, 셀룰로스, 카올린, 만니톨, 염화나트륨, 건조 전분 및 분말 당을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 특정한 희석제, 예컨대 만니톨, 락토스, 소르비톨, 수크로스 및 이노시톨이 충분량으로 존재할 경우 입에서 씹어서 붕해를 허용하는 몇몇 압축 정제에 성질을 부여할 수 있다. 그러한 압축 정제는 츄어블 정제로서 사용될 수 있다. 본원에 제공된 약학 조성물 중의 희석제의 양은 제제의 유형에 의존하여 변경되며, 당업계의 통상의 기술자가 쉽게 인식할 수 있다.

[0684] 적절한 붕해제는 한천; 벤토나이트; 셀룰로스, 예컨대 메틸셀룰로스 및 카르복시메틸셀룰로스; 목제품; 천연 스폰지; 양이온 교환 수지; 알긴산; 껌, 예컨대 구아 껌 및 비검 HV; 시트러스 펄프; 가교 셀룰로스, 예컨대 크로스카르멜로스; 가교 중합체, 예컨대 크로스포비돈; 가교 전분; 탄산칼슘; 미정질 셀룰로스, 예컨대 소듐 전분 글리콜레이트; 폴라크릴린 포타슘; 전분, 예컨대 옥수수 전분, 감자 전분, 타피오카 전분 및 예비젤라틴화 전분; 점토; 알긴; 및 그의 혼합물을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 본원에 제공된 약학 조성물 중의 붕해제의 양은 제제의 유형에 따라 변경되며, 당업계의 기술자가 쉽게 인식할 수 있다. 본원에 제공된 약학 조성물 중의 붕해제의 양은 제제의 유형에 따라 변경되며, 당업계의 통상의 기술자가 쉽게 인식할 수 있다. 본원에 제공된 약학 조성물은 약 0.5 내지 약 15% 또는 약 1 내지 약 5 중량%의 붕해제를 함유할 수 있다.

[0685] 적절한 유행제는 스테아르산칼슘; 스테아르산마그네슘; 미네랄 오일; 라이트 미네랄 오일; 글리세린; 소르비톨; 만니톨; 글리콜, 예컨대 글리세롤 베헤네이트 및 폴리에틸렌 글리콜(PEG); 스테아르산; 소듐 라우릴 솔레이트; 탈크; 땅콩유, 면실유, 해바라기유, 참기름, 올리브 오일, 옥수수 오일 및 대두유를 포함한 수소화 식물성 오일; 스테아르산아연; 에틸 올레이아이트; 에틸 라우레이트; 한천; 전분; 석송속; 실리카 또는 실리카겔, 예컨대 에어로실(AEROSIL)® 200(더블유.알. 그레이스 컴파니(W.R. Grace Co.), 미국 매릴랜드주 볼티모어 소재) 및 캡-오-실(CAB-O-SIL)®(캐봇 컴파니(Cabot Co.), 미국 매사추세츠주 보스톤 소재); 및 그의 혼합물을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 본원에 제공된 약학 조성물은 약 0.1 내지 약 5 중량%의 유행제를 함유할 수 있다.

[0686] 적절한 활택제는 콜로이드성 이산화규소, 캡-오-실® 캐봇 컴파니, 미국 매사추세츠주 보스톤 소재) 및 무석면 탈크를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 적절한 착색제는 알루미나 수화물 상에 혼탁된 임의의 승인, 인증된 수용성 FD&C 염료 및 수불용성 FD&C 염료 및 레이크 안료 및 그의 혼합물을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 레이크 안료는 중금속의 가수 산화물에 수용성 염료의 흡착에 의한 조합으로 염료의 불용성 형태를 생성한다. 적절한 풍미제는 식물, 예컨대 과일로부터 추출된 천연 향료 및, 페퍼민트와 같은 상쾌한 미각 감각을 생성하는 화합물과 메틸 살리실레이트의 합성 블렌드를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 적절한 감미제는 수크로스, 락토스, 만니톨, 시럽, 글리세린 및 인공 감미료, 예컨대 사카린 및 아스파탐을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 적절한 유화제는 젤라틴, 아카시아, 트라가칸트, 벤토나이트 및 계면활성제, 예컨대 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레아이트(트윈(TWEEN)® 20), 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레아이트 80(트윈® 80) 및 트리에탄올아민 올레아이트를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 적절한 혼탁제 및 분산제는 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 펙틴, 트라가칸트, 비검, 아카시아, 소듐 카르보메틸셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스 및 폴리비닐피롤리돈을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 적절한 방부제는 글리세린, 메틸 및 프로필파라벤, 벤조산, 벤조산나트륨 및 알콜을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 적절한 습윤화제는 프로필렌 글리콜 모노스테아레이트, 소르비탄 모노올레아이트, 디에틸렌 글리콜 모노라우레이트 및 폴리옥시에틸렌 라우릴 에테르를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 적절한 용매는 글리세린, 소르비톨, 에틸 알콜 및 시럽을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 예열전 중에 사용되는 적절한 비수성 액체는 미네랄 오일 및 면실유를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 적절한 유기 산은 시트르산 및 타르타르산을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 이산화탄소의

적절한 공급원은 중탄산나트륨 및 탄산나트륨을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0687] 다수의 담체 및 부형제는 동일한 제제 내에서 조차 여러 기능을 수행할 수 있는 것으로 이해하여야 한다.

[0688] 경구 투여용 본원에 제공된 약학 조성물은 압축 정제, 습제 정제, 츄어블 로젠지, 급속 용해 정제, 복수의 압축 정제 또는 장용피 정제, 당의정 또는 필름 코팅 정제로서 제공될 수 있다. 장용피 정제는 위산의 작용에는 견디지만, 장에서 용해 또는 봉해되어 위의 산성 환경으로부터 활성 성분을 보호하는 물질로 코팅된 압축 정제이다. 장용피는 지방산, 지방, 페닐 살리실레이트, 왁스, 셀락, 암모니아화 셀락 및 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 당의정은 불쾌한 맛 또는 냄새를 덮고, 정제를 산화로부터 보호하는데 이로 올 수 있는 당 코팅에 의해 둘러싸인 압축 정제이다. 필름 코팅된 정제는 수용성 물질의 박층 또는 필름으로 덮힌 압축 정제이다. 필름 코팅은 히드록시에틸셀룰로스, 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜 4000 및 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 필름 코팅은 당 코팅과 동일한 일반적인 특징을 부여한다. 복수의 압축 정제는 적층 정제 및 압착 코팅된 또는 건조 코팅된 정제를 포함한 1회 초과의 압축 사이클에 의해 생성된 압축 정제이다.

[0689] 정제 투여 형태는 분말, 결정성 또는 과립성 형태로 활성 성분으로부터 단독으로 또는 결합제, 봉해제, 제어 방출 중합체, 윤활제, 희석제 및/또는 착색제를 포함한 본원에 기재된 하나 이상의 담체 또는 부형제와 병용하여 생성될 수 있다. 풍미 및 감미제는 츄어블 정제 및 로젠지의 형성에 특히 유용하다.

[0690] 경구 투여용 본원에 제공된 약학 조성물은 젤라틴, 메틸셀룰로스, 전분 또는 알긴산칼슘으로부터 생성될 수 있는 연질 또는 경질 캡슐로서 제공될 수 있다. 경질 젤라틴 캡슐은 또한 건조 충전된 캡슐(DFC)로 공지되어 있으며, 이는 하나의 구획이 다른 구획의 위로 끌어져서 활성 성분을 완전하게 둘러싸는 2개의 구획으로 이루어진다. 연질 탄성 캡슐(SEC)은 글리세린, 소르비톨 또는 유사 폴리올의 첨가에 의해 가소화되는 연질 구형 외피, 예컨대 젤라틴 외피이다. 연질 젤라틴 외피는 미생물의 성장을 방해하는 방부제를 함유할 수 있다. 적절한 방부제는 메틸- 및 프로필-파라벤 및 소르브산을 포함한 본원에 기재된 것이다. 본원에 제공된 액체, 반고체 및 고체 투여 형태는 캡슐 내에 캡슐화될 수 있다. 적절한 액체 및 반고체 투여 형태는 프로필렌 카르보네이트, 식물성 오일 또는 트리글리세리드 중의 용액 또는 혼탁액을 포함한다. 상기 용액을 함유하는 캡슐은 미국 특허 번호 4,328,245; 4,409,239; 및 4,410,545에 기재된 바와 같이 생성될 수 있다. 캡슐은 또한 활성 성분의 용해를 변경 또는 지속시키기 위하여 당업계의 기술자에 의해 공지된 바와 같이 코팅될 수 있다.

[0691] 경구 투여용 본원에 제공된 약학 조성물은 에멀젼, 용액, 혼탁액, 엘릭시르 및 시럽을 포함한 액체 및 반고체 투여 형태로 제공될 수 있다. 에멀젼은 하나의 액체가 또 다른 액체 전체에 소구체의 형태로 분산되어 수중유 또는 유중수가 될 수 있는 2상계이다. 에멀젼은 약학적으로 허용되는 비수성 액체 또는 용매, 유화제 및 방부제를 포함할 수 있다. 혼탁액은 약학적으로 허용되는 혼탁제 및 방부제를 포함할 수 있다. 수성 알콜성 용액은 약학적으로 허용되는 아세틸, 예컨대 저급 알킬 알데히드의 디(저급 알킬) 아세탈, 예를 들면 아세트알데히드 디에틸 아세탈; 및 하나 이상의 히드록실 기를 갖는 수흔화성 용매, 예컨대 프로필렌 글리콜 및 에탄올을 포함할 수 있다. 엘릭시르는 맑고, 감미된 히드로알콜성 용액이다. 시럽은 당, 예를 들면 수크로스의 농축 수용액이며, 또한 방부제를 함유할 수 있다. 액체 투여 형태의 경우, 예를 들면 폴리에틸렌 글리콜 중의 용액은 투여를 위하여 편리하게 측정된 충분량의 약학적으로 허용되는 액체 담체, 예를 들면 물로 희석될 수 있다.

[0692] 기타 유용한 액체 및 반고체 투여 형태는 1,2-디메톡시메탄, 디글림, 트리글림, 테트라글림, 폴리에틸렌 글리콜-350-디메틸 에테르, 폴리에틸렌 글리콜-550-디메틸 에테르, 폴리에틸렌 글리콜-750-디메틸 에테르를 포함한 디알킬화 모노- 또는 폴리-알킬렌 글리콜 및 본원에 제공된 활성 성분(들)을 함유하는 것을 포함하나 이에 제한되지 않으며, 여기서 350, 550 및 750은 폴리에틸렌 글리콜의 대략적인 평균 분자량을 지칭한다. 그러한 제제는 하나 이상의 항산화제, 예컨대 부틸화 히드록시톨루엔(BHT), 부틸화 히드록시아니솔(BHA), 프로필 갈레이트, 비타민 E, 히드로퀴논, 히드록시쿠마린, 에탄올아민, 레시틴, 세팔린, 아스코르브산, 밀산, 소르비톨, 인산, 중아황산염 및 메타중아황산나트륨, 티오디프로페온산 및 그의 에스테르 및 디티오카르바메이트를 추가로 포함할 수 있다.

[0693] 경구 투여용 본원에 제공된 약학 조성물은 리포좀, 미셀, 미소구체 또는 나노시스템의 형태로 제공될 수 있다. 미셀 투여 형태는 미국 특허 제6,350,458호에 기재된 바와 같이 생성될 수 있다.

[0694] 경구 투여용 본원에 제공된 약학 조성물은 액체 투여 형태로 재구성하고자 하는 비발포성 또는 발포성 과립 및 분말로서 제공될 수 있다. 비발포성 과립 또는 분말에 사용되는 약학적으로 허용되는 담체 및 부형제는 희석제, 감미제 및 습윤화제를 포함할 수 있다. 발포성 과립 또는 분말에 사용되는 약학적으로 허용되는 담체 및 부형제

는 유기 산 및 이산화탄소 공급원을 포함할 수 있다.

[0695] 착색제 및 풍미제는 상기 투여 형태 모두에 사용될 수 있다.

[0696] 경구 투여용 본원에 제공된 약학 조성물은 자연, 지속, 박동, 제어, 표적 및 프로그래밍된 방출 형태를 포함한 즉시 또는 조정된 방출 투여 형태로서 제제화될 수 있다.

B. 비경구 투여

[0698] 본원에 제공된 약학 조성물은 국소 또는 전신 투여의 경우 주사, 주입 또는 이식에 의해 비경구 투여될 수 있다. 비경구 투여는 본원에서 사용된 바와 같이 정맥내, 동맥내, 복강내, 수막강내, 뇌실내, 요도내, 흉골내, 두개내, 근육내, 활액내, 방광내 및 피하 투여를 포함한다.

[0699] 비경구 투여를 위한 본원에 제공된 약학 조성물은 액제, 혼탁액, 에멀젼, 미셀, 리포倨, 미소구체, 나노계 및 주사전 액체 중의 액제 또는 혼탁액에 적절한 고체 형태를 포함한 비경구 투여에 적절한 임의의 투여 형태로 제제화될 수 있다. 상기 투여 형태는 약학 과학 분야의 기술자에게 공지된 통상의 방법에 따라 생성될 수 있다(문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 상동] 참조).

[0700] 비경구 투여하고자 하는 약학 조성물은 수성 비히클, 수흔화성 비히클, 미생물의 성장에 대한 항균제 또는 방부제, 안정화제, 용해도 향상제, 등장화제, 완충제, 항산화제, 국소 마취제, 혼탁제 및 분산제, 습윤화제 또는 유화제, 착화제, 격리제 또는 퀼레이트화제, 동결보호제, 동결건조보호제, 농조화제, pH 조절제 및 불활성 기체를 포함하나 이에 제한되지 않는 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체 및 부형제를 포함할 수 있다.

[0701] 적절한 수성 비히클은 물, 염수, 생리 염수 또는 인산염 완충 염수(PBS), 염화나트륨 주사, 링거 주사액, 등장성 텍스트로스 주사액, 멸균수 주사액, 텍스트로스 및 락테이트 첨가된 링거 주사액을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 적절한 비수성 비히클은 식물 기원의 고정유, 피마자유, 옥수수유, 면설유, 올리브유, 땅콩유, 페퍼민트유, 홍화유, 참기름, 대두유, 수소화 식물성 오일, 수소화 대두유 및 코코넛 오일의 중쇄 트리글리세리드 및 팜 씨드 오일을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 적절한 수흔화성 비히클은 에탄올, 1,3-부탄디올, 액체 폴리에틸렌 글리콜(예를 들면 폴리에틸렌 글리콜 300 및 폴리에틸렌 글리콜 400), 프로필렌 글리콜, 글리세린, N-메틸-2-피롤리돈, N,N-디메틸아세트아미드 및 디메틸 술폴시드를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0702] 적절한 항균제 또는 방부제는 페놀, 크레졸, 머큐리얼(mercurial), 벤질 알콜, 클로로부탄올, 메틸 및 프로필 p-히드록시벤조에이트, 티메로살, 염화벤잘코늄(예를 들면 염화벤제토늄), 메틸- 및 프로필-파라벤 및 소르브산을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 적절한 등장화제는 염화나트륨, 글리세린 및 텍스트로스를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 적절한 완충제는 인산염 및 시트르산염을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 적절한 항산화제는 중아황산염 및 메타중아황산나트륨을 포함한 본원에 기재된 것이다. 적절한 국소 마취제는 프로카인 히드로클로라이드를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 적절한 혼탁제 및 분산제는 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스 및 폴리비닐피롤리돈을 포함한 본원에 기재된 것이다. 적절한 유화제는 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레아이트 80 및 트리에탄올아민 올레아이트를 포함한 본원에 기재된 것이다. 적절한 격리제 또는 퀼레이트화제는 EDTA를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 적절한 pH 조절제는 수산화나트륨, 염산, 시트르산 및 락트산을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 적절한 착화제는 α-시클로텍스트린, β-시클로텍스트린, 히드록시프로필-β-시클로텍스트린, 술포부틸에테르-β-시클로텍스트린 및 술포부틸에테르 7-β-시클로텍스트린(캡티솔(CAPTISOL)®, 사이덱스(CyDex), 미국 캔사스주 레넥사 소재)를 포함한 시클로텍스트린을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0703] 본원에 제공된 약학 조성물을 복수의 투약량 투여를 위하여 제제화될 경우, 복수의 투여 비경구 제제는 항균제를 정균 또는 진균 정적 농도로 함유하여야만 한다. 모든 비경구 제제는 당업계에서 공지 및 실시되는 바와 같이 멸균되어야만 한다.

[0704] 한 실시양태에서, 비경구 투여를 위한 약학 조성물은 사용 준비가 된 멸균 액제로서 제공된다. 또 다른 실시양태에서, 약학 조성물은 사용전 비히클로 재구성되는 동결건조된 분말 및 피하주사용 정제를 포함한 멸균 건조 가용성 제품으로서 제공된다. 또 다른 실시양태에서, 약학 조성물은 사용 준비가 된 멸균 혼탁액으로서 제공된다. 또 다른 실시양태에서, 약학 조성물은 사용전 비히클로 재구성되는 멸균 건조 불용성 제품으로서 제공된다. 또 다른 실시양태에서, 약학 조성물은 사용 준비가 된 멸균 에멀젼으로서 제공된다.

[0705] 비경구 투여를 위한 본원에 제공된 약학 조성물은 자연, 지속, 파동, 제어, 표적 및 프로그래밍된 방출 형태를

포함한 즉시 또는 변형 방출 투여 형태로서 제제화될 수 있다.

[0706] 비경구 투여를 위한 본원에 제공된 약학 조성물은 이식된 데포로서 투여하기 위한 혼탁액, 고체, 반고체 또는 텍스트로피 액체로서 제제화될 수 있다. 한 실시양태에서, 본원에 제공된 약학 조성물은 약학 조성물 중의 활성 성분이 확산되는 체액 중에 불용성인 외부 중합체 막에 의해 둘러싸인 고체 내부 매트릭스 내에 분산된다.

[0707] 적절한 내부 매트릭스는 폴리메틸메타크릴레이트, 폴리부틸메타크릴레이트, 가소화된 또는 비가소화된 폴리비닐 클로라이드, 가소화된 나일론, 가소화된 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 천연 고무, 폴리이소프렌, 폴리이소부틸렌, 폴리부타디엔, 폴리에틸렌, 에틸렌-비닐 아세테이트 공중합체, 실리콘 고무, 폴리디메틸실록산, 실리콘 카르보네이트 공중합체, 친수성 중합체, 예컨대 아크릴산 및 메타크릴산의 에스테르의 히드로겔, 콜라겐, 가교된 폴리비닐 알콜 및 가교된 부분 가수분해 폴리비닐 아세테이트를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0708] 적절한 외부 중합체 막은 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 에틸렌/프로필렌 공중합체, 에틸렌/에틸 아크릴레이트 공중합체, 에틸렌/비닐 아세테이트 공중합체, 실리콘 고무, 폴리디메틸 실록산, 네오프렌 고무, 염소화 폴리에틸렌, 폴리비닐클로라이드, 비닐 아세테이트, 비닐리덴 클로라이드, 에틸렌 및 프로필렌과의 비닐 클로라이드 공중합체, 이오노머 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 부틸 고무 에피클로로히드린 고무, 에틸렌/비닐 알콜 공중합체, 에틸렌/비닐 아세테이트/비닐 알콜 삼원중합체 및 에틸렌/비닐옥시에탄을 공중합체를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

제조 물품

[0710] 본원에 제공된 화합물은 또한 당업계의 기술자에게 널리 공지된 포장 물질을 사용하여 제조 물품으로서 제공될 수 있다. 예를 들면 미국 특허 번호 5,323,907; 5,052,558; 및 5,033,252를 참조한다. 약학적 포장 물질의 예는 블리스터, 팩, 병, 튜브, 흡입기, 펌프, 백, 바이알, 용기, 주사기 및, 선택된 제제 및 투여 및 치료의 의도하는 방식에 적절한 임의의 포장 물질을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0711] 본원에는 또한 의사가 사용시 대상체에게 적절한 양의 활성 성분의 투여를 단순화시킬 수 있는 키트를 제공한다. 특정한 실시양태에서, 본원에 제공된 키트는 하나 이상의 용기 및, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그, 및 CD20 억제제의 투여 형태를 포함한다.

[0712] 특정한 실시양태에서, 본원에 제공된 키트는 하나 이상의 용기 및, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그, 및 CD20 억제제의 투여 형태를 포함한다. 본원에 제공된 키트는 활성 성분을 투여하는데 사용되는 장치를 추가로 포함할 수 있다. 상기 장치의 예는 주사기, 무침 주사기 드립 백, 패취 및 흡입기를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0713] 본원에 제공된 키트는 하나 이상의 활성 성분을 투여하는 데 사용될 수 있는 약학적으로 허용되는 비히클을 추가로 포함할 수 있다. 예를 들면, 활성 성분이 비경구 투여를 위하여 재구성되어야 하는 고체 형태로 제공되는 경우, 키트는 활성 성분을 용해시켜 비경구 투여에 적절한 미립자 무함유 멸균 용액을 형성할 수 있는 적절한 비히클의 밀봉된 용기를 포함할 수 있다. 약학적으로 허용되는 비히클의 예는 주사용수 USP, 염화나트륨 주사액, 링거 주사액, 텍스트로스 주사액, 텍스트로스 및 염화나트륨 주사액 및 락테이트 첨가된 링거 주사액을 포함하나 이에 제한되지 않는 수성 비히클; 에틸 알콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리프로필렌 글리콜을 포함하나 이에 제한되지 않는 수흔화성 비히클; 및 옥수수유, 면실유, 땅콩유, 참깨유, 에틸 올레아이트, 이소프로필 미리스테이트 및 벤질 벤조에이트를 포함하나 이에 제한되지 않는 비수성 비히클을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0714] 본 개시내용은 하기 비제한적인 예에 의해 추가로 이해될 것이다.

실시예

[0716] 본원에서 사용된 바와 같이, 상기 공정, 반응식 및 실시예에 사용된 부호 및 규약은 특정한 약어를 구체적으로 정의하는지의 여부와는 상관 없이 현대 과학 문헌, 예를 들면 *Journal of the American Chemical Society* 또는 *Journal of Biological Chemistry*에서 사용된 것과 일치한다. 구체적으로, 하기 약어는 실시예에서 및 명세서 전반에 걸쳐 사용될 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다: g(그램); mg(밀리그램); ml(밀리리터); μl (마이크로리터); M(몰 농도); mM(밀리몰 농도), μM (마이크로몰 농도); eq.(당량); mmol(밀리몰), Hz(헤르츠), MHz(메가헤르츠); hr(시간); min(분); 및 MS(질량 분광학).

[0717] 하기 실시예 모두에 대하여, 당업계의 기술자에게 공지된 표준 워크업 및 정제 방법을 사용할 수 있다. 달리 나타내지 않는다면, 모든 온도는 °C(섭씨)로 나타낸다. 모든 반응은 달리 나타내지 않는다면 실온에서 수행하였다. 본원에 예시된 합성 방법은 구체적인 예의 사용에 의해 적용 가능한 화학을 예시하고자 하며, 본 개시내용의 범주를 나타내지 않는다.

[0718] 화합물 I-XVI의 합성은 미국 특허 제9,056,852 B2호에 기재되어 있으며, 이는 본 개시내용에 대하여 참조로 포함된다.

[0719] 실시예 1: 재발된-불응성 CLL 또는 리히터 변환을 갖는 환자에서 PI3K 억제제 및 CD20 억제제의 병용의 실험

[0720] 본 실험의 목적은 진행 CLL 또는 리히터 변환을 갖는 환자에서 화합물 A35, A36, A68 또는 A70(3회 투약량: 60 mg, 120 mg 및 150 mg/일) 및 리툭시맙의 안전성 및 효능을 평가하기 위함이다.

병태	인터벤션	기
만성 림프성 백혈병	약물: 화합물 A35, A36, A68 또는 A70 생물학제: 리툭시맙	1기/2기

[0721]

[0722] 실험 유형: 인터벤션

[0723] 실험 설계: 인터벤션 모델: 단일 군 할당

[0724] 마스킹: 마스킹 없음

[0725] 1차 목적: 치료

[0726] 1차 결과 측정:

[0727] · 치료와 관련된 허용 가능한 유해 사례를 결정한다[시간 프레임: 6 개월의 요법]. 유해 사례의 발병률, 임의의 잠재적 비정상 실험실 결과 및 임의의 투약량 제한 독성을 측정하기 위함.

[0728] 2차 결과 측정:

[0729] · 전체 반응률[시간 프레임: 1 년 이하]. 화합물 A35, A36, A68 또는 A70 및 리툭시맙의 병용으로 처치한 CLL 및 리히터 변환을 갖는 환자에서 전체 반응률(ORR).

아암	할당된 인터벤션
실험: 리툭시맙 + 화합물 A35, A36, A68 또는 A70 리툭시맙 - 1차 사이클에서 375 mg/m ² 및 사이클 2-6에서 500 mg/m ² , 28 일 마다 투여함 화합물 A35, A36, A68 또는 A70 경구 1 일 투약량 - 60 mg	약물: 화합물 A35, A36, A68 또는 A70 1 일 1회 경구제 생물학제: 리툭시맙 IV 항-CD20 모노클로날 항체
실험: 리툭시맙 + 화합물 A35, A36, A68 또는 A70 리툭시맙 - 1차 사이클에서 375 mg/m ² 및 사이클 2-6에서 500 mg/m ² , 28 일 마다 투여함 화합물 A35, A36, A68 또는 A70 경구 1 일 투약량 - 120 mg	약물: 화합물 A35, A36, A68 또는 A70 1 일 1회 경구제 생물학제: 리툭시맙 IV 항-CD20 모노클로날 항체
실험: 리툭시맙 + 화합물 A35, A36, A68 또는 A70 리툭시맙 - 1차 사이클에서 375 mg/m ² 및 사이클 2-6에서 500 mg/m ² , 28 일 마다 투여함 화합물 A35, A36, A68 또는 A70 경구 1 일 투약량 - 150 mg	약물: 화합물 A35, A36, A68 또는 A70 1 일 1회 경구제 생물학제: 리툭시맙 IV 항-CD20 모노클로날 항체

[0730]

[0731] 적격성

[0732] 실험에 적격한 연령: 18세 이상(성인, 노인)

[0733] 실험에 적격한 성별: 모두

[0734] 건강한 지원자 입회: 없음

[0735] 기준

[0736] 포함 기준:

· B 세포 만성 림프성 백혈병 또는 리히터 변환의 진단을 확인함

· 적어도 1회 사전 처치 섭생 후 불응성이거나 재발함

· 0 내지 2의 미 동부 종양학 협력 그룹(Eastern Cooperative Oncology Group)(ECOG) 스코어

[0740] 제외 기준:

· 최종 14일 이내에 임의의 대수술, 화학요법 또는 면역요법

· 알려진 B형 간염 바이러스, C형 간염 바이러스 또는 HIV 감염

· 활성 자가면역 질환(자가면역 용혈 빈혈 또는 ITP 제외)

실시예 2: 만성 림프성 백혈병(CLL)을 포함한 재발된 B 세포 비호지킨 림프종(NHL)을 갖는 환자에서 PI3K 억제 및 CD20 억제제 병용의 실험

[0745] 본 실험의 목적은 재발된 B 세포 악성종양을 갖는 환자에서 화합물 A35(단일 투약량: 60 mg/일) 및 리툭시맙의 안전성 및 효능을 평가하기 위함이다.

병태	인터벤션	기
만성 림프성 백혈병(CLL) 소림프구 림프종(SLL) 소포 림프종(FL) 변연부 B 세포 림프종(MZL) 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL) 고 등급 비호지킨 림프종	약물: 화합물 A35 생물학제: 리툭시맙	1b 기

[0746]

[0747] 실험 유형: 인터벤션

[0748] 실험 설계: 인터벤션 모델: 단일 군 할당

[0749] 마스킹: 마스킹 없음

[0750] 1차 목적: 치료

[0751] 1차 결과 측정:

· 치료와 관련된 허용 가능한 유해 사례를 결정한다[시간 프레임: 6 개월의 요법]. 유해 사례의 발병률, 임의의 잠재적 비정상 실험실 결과 및 임의의 투약량 제한 독성을 측정하기 위함.

[0753]

2차 결과 측정:

· 전체 반응률(OR)[시간 프레임: 2 년]에 의해 평가시 화합물 A35와 리툭시맙의 효능. 화합물 A35와 리툭시맙의 효능은 만성 림프성 백혈병(IWCLL)에 대한 국제 워크숍(International Workshop)에 따른 완전 완화(CR) 또는 불완전 골수 회복(CRi)을 갖는 완전 완화 또는 부분 반응(PR)을 달성하는 대상체의 비율로서 계산한 대상체의 전체 반응률에 의해 결정될 것이다.

[0755] · 농도 시간 곡선 아래의 면적(AUC)에 의해 결정된 화합물 A35와 리툭시맙의 PK(AUC)[시간 프레임: 2 년]를 평가한다.

[0756] · 피크 혈장 농도(C_{max})에 의해 결정된 화합물 A35와 리툭시맙의 PK(C_{max})[시간 프레임: 2년]을 평가한다.

아암	활당된 인터벤션
<p>실험: 리툭시맙 + 화합물 A35 리툭시맙 - 375 mg/m², 6 개월 이내에 총 8회 투약에 대하여 투여함 화합물 A35 경구 1 일 투약량 - 60 mg</p>	<p>약물: 화합물 A35 1 일 1회 경구제 생물학제: 리툭시맙 IV 항-CD20 모노클로날 항체</p>

[0757]

적격성

[0759] 실험에 적격한 연령: 18세 이상(성인, 노인)

[0760] 실험에 적격한 성별: 모두

[0761] 건강한 지원자 입회: 없음

기준

[0763] 포함 기준:

[0764] · 재발된/불응성 CLL SLL 또는 FL, MZL, DLBCL 및 고 등급 B 세포 림프종의 진단. 대상체는 재발된 또는 불응성 질환에 대하여 하기 기준을 충족하여야 한다:

◦ 재발된 질환: CR 또는 PR을 이미 달성하였으나, >6 개월의 반응 기간 후 질환 진행이 입증된 대상체

◦ 불응성 질환: 가장 최근의 요법 6 개월 이내에 질환 진행이 입증된 대상체

· PI3K δ 억제제를 사용한 사전 요법 없음

· 대상체가 BTK 요법에 불내성이 아니라면 브루톤 티로신 키나제(BTK) 억제제를 사용한 사전 요법 없음

[0769] · CLL, SLL, FL 및 MZL을 갖는 대상체는 적어도 1회의 사전 전신 요법을 실패하여야만 하며, 조사관에 의해 리툭시맙계 섭생을 사용한 요법에 대한 후보를 고려하여야 하며; DLBCL 및 고 등급 B 세포 림프종을 갖는 대상체는 적어도 2회 사전 요법을 실패하여야 함

· 프리더리시아(Fridericia) 수학식(QTcF) ≤450 밀리초(ms)에 따라 보정된 QT-간격

· 좌심실 박출 지수 >50%

[0772] · 대상체의 경우, CLL을 지닌 대상체를 제외하고, 2014 루가노 병기분류법(Cheson et al., *J Clin Oncol* 2014;32(27):3059-68)에 의해 정의된 바와 같은 적어도 1개의 2차원 측정 가능한 결절 병변 >1.5 cm을 가져야 함

· 약물동태학 샘플의 수집에 기꺼이 참여할 의향

· 임신 가능한 여성의 경우 실험 0일차의 14 일 이내에 음성의 혈청 임신 테스트

[0775] 제외 기준:

· CLL로부터 공격적 림프종의 알려진 조직학적 변환

· 비조절성 자가면역 용혈 빈혈 또는 면역 저혈소판증

· B형 간염 표면 항원 및/또는 B형 간염 코어 항체에 대하여 양성으로 테스트된 대상체

· C형 간염 바이러스 항체(HCV Ab) 또는 사람 면역결핍 바이러스(HIV) 항체에 대한 양성

· 진행 중인 약물 유도된 폐렴

· 임상적으로 상당한 심혈관 이상의 이력

[0782]

기준선 특징

[0783]

15명의 환자가 등록하였다. 인구 통계 및 질환 특징은 기타 시험에서 등록된 재발된 B 세포 NHL 및 CLL/SLL을 갖는 환자의 것과 일치한다.

	FL	DLBCL/MZL/CLL	총
	N = 9	N = 6	N = 15
연령, 중앙값 (범위)	61 (38-81)	71 (57-78)	62 (38-78)
남성, N (%)	7 (78%)	2 (33%)	9 (60%)
사전 요법의 명수, 중앙값 (범위)	3 (1-10)	2 (1-3)	2 (1-10)
사전 항-CD20 요법을 갖는 대상체, N (%)	9 (100%)	5/5 (100%) *	14/14 (100%)
사전 알킬화 요법을 갖는 대상체, N (%)	9 (100%)	4/5 (80%) *	13/14 (93%)
림프절 ≥ 5 cm를 갖는 대상체, N (%)	3 (33%)	4/5 (80%) *	7/14 (50%)

*실험에 최근 등록한 CLL을 갖는 1명의 환자에서 이용 불가한 데이터

[0784]

화합물 A35에 대한 투약 스케줄

[0785]

화합물 A35의 투약은 연속 투여 스케줄(CS) 또는 간헐적 투여 스케줄(IS)로 수행한다. IS에서, 환자는 60 mg을 1 일 1회 연속 7 일 투여하며, 이어서 요법 없이 21 일을 지내며, 사이클은 28 일마다 반복한다. CS에서, 환자는 전체 28 일 사이클 동안 60 mg/일 투여한다. 모든 환자는 CS 투약 섭생으로 시작한다. 2회 사이클의 CS를 완료한 환자는 IS로 전환한다.

[0786]

모든 사례에서, 리툭시맙의 투약은 6 개월 이내에 총 8 회 투약에 대하여 375 mg/m^2 투여한다.

[0787]

결과

[0788]

화합물 A35의 CS에서, 10 명의 환자 중 7 명(70%)에서 무통성 비호지킨 림프종(NHL)을 갖는 반응이 보고되었으며, 9 명의 환자에게서 FL, 1 명의 환자에게서 MZL 반응이 보고되었다. 단 1명의 환자가 질환 진행을 가졌으며, 실험을 중단하였다. 다른 9명의 환자의 경우, 중앙값 추적(median follow-up)은 5.4 개월이다(범위, 3.3-7.7 개월). 리툭시맙과 병용된 화합물 A35는 환자에서 매우 높은 반응률을 달성한다.

[0789]

4 명의 환자 중 1 명(25%)에게서 DLBCL을 갖는 반응이 보고되었다. 질환 반응을 달성한 환자는 5.4 개월 동안 실험을 진행하였으며, 기타 3 명의 환자는 질환 진행으로 인하여 중단하였다.

[0790]

CS에서 2 회 사이클 후 IS로의 전환

[0791]

15 명의 환자에게 6 개월에 걸친 리툭시맙 $375 \text{ mg/m}^2 \times 8$ 회 투약 및 2회 사이클에 대하여 CS에서 화합물 A35를 60 mg으로 이루어진 섭생으로 처치한 후, IS로 전환시켰다.

[0792]

현재까지 15 명 중 10 명의 환자가 CS에서 2회 사이클을 완료하였으며, IS로 전환하였으며, 10 명 중 1 명의 환자(10%)는 IS에서 3.4 개월의 중앙값 추적(범위, 1.5-5.7)으로 지연된 면역 관련 독성을 생성하였다.

[0793]

2회 사이클의 요법 후 질환 반응을 달성한 8 명의 환자는 등록으로부터 5.2 개월의 중앙값 추적(범위, 3.1-7.5)으로 IS에서 질환 진행을 갖지 않았다.

[0794]

리툭시맙과 병용된 화합물 A35는 재발된 무통성 NHL 및 CLL/SLL을 갖는 환자에게서 매우 높은 반응률을 달성한다. 그러한 반응은 오래 가는 것으로 나타난다. 상기 결과는 상기 질환에서 기타 치료 접근법에 비하여 유리하게 비교된다. 예비 데이터는 IS가 치료 효능에서의 감소 없이 지연된 발병 면역 독성의 발병률을 감소시키는 것으로 보인다.