(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0126446
(43) 공개일자 2024년08월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 417/10 (2006.01) *A61K 31/433* (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) *A61K 31/506* (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01) *C07D 285/10* (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 417/10 (2013.01)
A61K 31/433 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7020608
(22) 출원일자(국제) 2022년11월22일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년06월20일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/050777
(87) 국제공개번호 WO 2023/096928
국제공개일자 2023년06월01일
(30) 우선권주장
63/282,614 2021년11월23일 미국(US)
63/406,215 2022년09월13일 미국(US)

(71) 출원인
컴쿼트 바이오사이언시즈 인크.
미국 92121 캘리포니아 샌디에고 스위트 120 워터 리지 서클 10770
(72) 발명자
리, 리안셍
미국 92121 캘리포니아 샌디에고 스위트 120 워터 리지 서클 10770
주, 시우웬
미국 92121 캘리포니아 샌디에고 스위트 120 워터 리지 서클 10770
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 194 항

(54) 발명의 명칭 **헤테로-원자 함유 화합물 및 그의 용도**

(57) 요 약

본 개시는 화합물 및 이를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 화합물, 이의 약학적 조성물, 및 이의 사용 방법은 치료, 진단 및 연구 도구로서 다양한 유용성을 가진다. 대상 조성물 및 방법은 면역 반응을 강화시키고/시키거나 암 및 다른 질환의 치료에 적용하는 데 특히 유용하다.

(52) CPC특허분류
A61K 31/4439 (2013.01)
A61K 31/506 (2013.01)
A61K 39/461 (2023.05)
A61K 39/4631 (2023.05)
A61P 35/00 (2018.01)
A61P 37/00 (2018.01)
C07D 285/10 (2013.01)
C07D 417/14 (2013.01)
A61K 2300/00 (2023.05)

(72) 발명자
렌, 핑다
미국 92121 캘리포니아 샌디에고 스위트 120 워터 리지 서클 10770
딘, 조나단
미국 92121 캘리포니아 샌디에고 스위트 120 워터 리지 서클 10770
소, 로몬
미국 92121 캘리포니아 샌디에고 스위트 120 워터 리지 서클 10770
리우, 이
미국 92121 캘리포니아 샌디에고 스위트 120 워터 리지 서클 10770

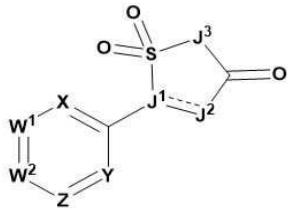
명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물:

[화학식 I]



상기 식에서,

1) W^1은 $C(R^1)$이고, W^2는 $C(R^{2a})$ 또는 N이고, 또는

2) W^1은 $C(R^{1a})$ 또는 N이고, W^2는 $C(R^2)$이고,

R^1은 C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_{6-12}아릴, 및 5 내지 12원 헤테로아릴에서 선택되되, C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_{6-12}아릴, 및 5 내지 12원 헤테로아릴은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되고, 상기 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬 및 5 내지 12원 헤테로아릴의 고리 헤테로원자는 N, O 및 S에서 독립적으로 선택되고,

R^{1a}는 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, 및 C_{2-6}알카이닐은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20a}로 임의로 치환되고,

R^2는 C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_{6-12}아릴, 및 5 내지 12원 헤테로아릴에서 선택되되, C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_{6-12}아릴, 및 5 내지 12원 헤테로아릴은 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되고, 상기 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬 및 5 내지 12원 헤테로아릴의 고리 헤테로원자는 N, O, 및 S에서 독립적으로 선택되고,

R^{2a}는 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, 및 C_{2-6}알카이닐은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20b}로 임의로 치환되고,

X는 N 또는 $C(R^3)$이고,

Y는 N 또는 $C(R^4)$이고,

Z는 N 또는 $C(R^5)$이고,

R^3은 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20c}로 임의로 치환되고,

R^4는 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20d}로 임의로 치환되고,

R^5는 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20e}로 임의로 치환되고,

각각의 R^6 및 R^7은 할로젠, 옥소, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환되고,

각각의 $R^{6'}$ 및 $R^{7'}$은 -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}

헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환되고,

J^1은 N, C, 또는 $C(R^8)$이고,

J^2는 N, $N(R^9)$, $C(R^9)$, $C(R^9)(R^{9a})$, 또는 C(O)이고,

J^3은 $N(R^{10})$ 또는 $C(R^{10})(R^{10a})$이고,

R^8은 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20h}로 임의로 치환되고,

R^9 및 R^{9a}는 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20i}로 임의로 치환되고, 또는, R^9 및 R^{9a}는 조합되어 C_{3-6}사이클로알킬 또는 C_{2-9}헤테로사이클로알킬을 형성하고, 상기 C_{3-6}사이클로알킬 및 C_{2-9}헤테로사이클로알킬은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20i}로 임의로 치환되고,

R^{10} 및 R^{10a}는 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-R^{16}$, $-OR^{16}$, $-N(R^{12})(R^{16})$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20j}로 임의로 치환되고, 또는 R^{10} 및 R^{10a}는 조합되어 C_{3-6}사이클로알킬 또는 C_{2-9}헤테로사이클로알킬를 형성하고, 상기 C_{3-6}사이클로알킬 및 C_{2-9}헤테로사이클로알킬은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20j}로 임의로 치환되고,

각각의 R^{12}는 수소, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, $-CH_2-C_{3-10}$사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, $-CH_2-C_{2-9}$헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, $-CH_2-C_{6-10}$아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, $-CH_2-C_{3-10}$사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, $-CH_2-C_{2-9}$헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, $-CH_2-C_{6-10}$아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20k}로 임의로 치환

되고,

각각의 R^{13}은 수소, C_{1-6}알킬, 및 C_{1-6}할로알킬에서 독립적으로 선택되고, 또는 R^{12} 및 R^{13}은 이들이 부착되는 질소와 함께, 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20l}로 임의로 치환되는 C_{2-9}헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고,

각각의 R^{14}는 수소, C_{1-6}알킬, 및 C_{1-6}할로알킬에서 독립적으로 선택되고,

각각의 R^{15}는 C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{1-6}헤테로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{1-6}헤테로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20m}으로 임의로 치환되고,

각각의 R^{16}은 $-C_{1-6}$알킬렌$-OP(O)(OR^{16a})(OR^{16b})$ 및 $-P(O)(OR^{16a})(OR^{16b})$에서 독립적으로 선택되고, 상기 C_{1-6}알킬렌은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20n}으로 임의로 치환되고, 또는 각각의 R^{16}은 $-C_{1-6}$알킬렌$-OC(O)-R^{16c}$이되, C_{1-6}알킬렌은 하나, 둘 또는 세 개의 R^{20n}으로 임의로 치환되고,

각각의 R^{16a} 및 R^{16b}는 수소, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, $-CH_2-C_{3-10}$사이클로알킬, $-CH_2-C_{2-9}$헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, $-CH_2-C_{6-10}$아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, $-CH_2-C_{3-10}$사이클로알킬, $-CH_2-C_{2-9}$헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, $-CH_2-C_{6-10}$아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20o}로 임의로 치환되고,

R^{16c}는 할로젠, $-CN$, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, $-CH_2-C_{3-10}$사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, $-CH_2-C_{2-9}$헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, $-CH_2-C_{6-10}$아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-CH_2-C_{1-9}$헤테로아릴, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, $-N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)OR^{22}$, $-C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)OR^{25}$, $-N(R^{24})C(O)R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, $-C(O)R^{25}$, $-S(O)_2R^{25}$, $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$, $-OCH_2C(O)OR^{22}$, 및 $-OC(O)R^{25}$이되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, $-CH_2-C_{3-10}$사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, $-CH_2-C_{2-9}$헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, $-CH_2-C_{6-10}$아릴, $-CH_2-C_{1-9}$헤테로아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20o}로 임의로 치환되고,

각각의 R^{20a}, R^{20b}, R^{20c}, R^{20d}, R^{20e}, R^{20f}, R^{20h}, R^{20i}, R^{20j}, R^{20k}, R^{20l}, R^{20m}, R^{20n}, 및 R^{20o}는 옥소, $-CN$, 할로젠, $-CN$, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, $-CH_2-C_{3-10}$사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, $-CH_2-C_{2-9}$헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, $-CH_2-C_{6-10}$아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, $-N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)OR^{22}$, $-C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)OR^{22}$, $-N(R^{24})C(O)R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, $-C(O)R^{25}$, $-S(O)_2R^{25}$, $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$, $-OCH_2C(O)OR^{22}$, 및 $-OC(O)R^{25}$에서 각각 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, $-CH_2-C_{3-10}$사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, $-CH_2-C_{2-9}$헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, $-CH_2-C_{6-10}$아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 할로젠, 옥소, $-CN$, 하나 이상의 R^{26}으로 임의로 치환되는 C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{1-6}알콕시, C_{1-6}할로알콕시, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, $-N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)OR^{22}$, $-C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)OR^{25}$, $-N(R^{24})C(O)R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, $-C(O)R^{25}$, $-S(O)_2R^{25}$, $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$, 및 $-OC(O)R^{25}$에서 독립적으로 선택되는 하나, 둘, 또는 세 개의 기로 임의로 치환되고,

각각의 R^{21}은 H, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택되고,

각각의 R^{22}는 H, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택되고,

각각의 R^{23}은 H 및 C_{1-6}알킬에서 독립적으로 선택되고,

각각의 R^{24}는 H 및 C_{1-6}알킬에서 독립적으로 선택되고,

각각의 R^{25}는 C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{1-6}헤테로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 선택되고,

각각의 R^{26}은 옥소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{27}로 임의로 치환되고,

각각의 R^{27}은 옥소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20f}로 임의로 치환되고,

-----은 단일 또는 이중 결합을 나타내어 모든 원자가가 충족된다.

청구항 2

제1항에 있어서, X는 $C(R^3)$인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, Y는 $C(R^4)$인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, Z는 $C(R^5)$인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 5

제1항 및 제3항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, X는 N인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는

용매화물.

청구항 6

제1항 내지 제2항 및 제4항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, Y는 N인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 7

제1항 내지 제3항 및 제5항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, Z는 N인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, W^1은 $C(R^1)$인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 9

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, W^1은 $C(R^{1a})$인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 10

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, W^2는 $C(R^{2a})$인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 11

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, W^2는 $C(R^2)$인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 12

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, W^1은 N인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 13

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, W^2는 N인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, J^2는 CH_2인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 15

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, J^2는 C(H)인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, J^3은 N(H)인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 17

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, J^3은 $C(R^{10})(R^{10a})$인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 18

제17항에 있어서, J^3은 $CH(R^{10})$인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

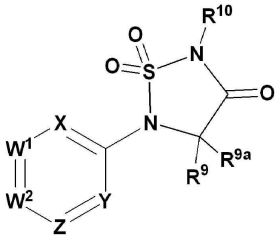
청구항 19

제18항에 있어서,R^{10}은 수소인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 20

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식 Ia의 구조를 가지는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물:

[화학식 Ia]

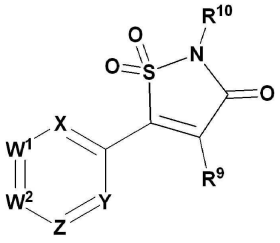


.

청구항 21

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식 Ib의 구조를 가지는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물:

[화학식 Ib]

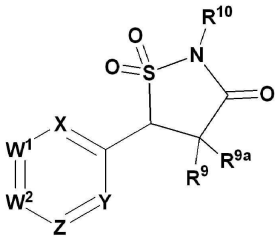


.

청구항 22

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식 Ic의 구조를 가지는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물:

[화학식 Ic]

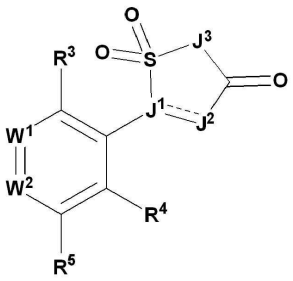


.

청구항 23

제1항 내지 제4항 및 제8항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식을 가지는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물:

[화학식 II]

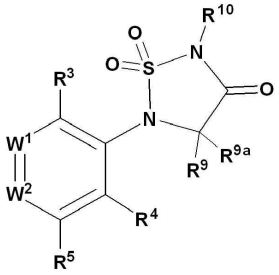


.

청구항 24

제23항에 있어서, 하기 화학식 IIa의 구조를 가지는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물:

[화학식 IIa]

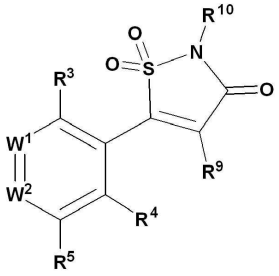


.

청구항 25

제23항에 있어서, 하기 화학식 IIb의 구조를 가지는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물:

[화학식 IIb]

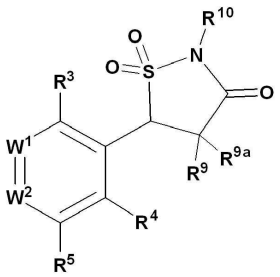


.

청구항 26

제23항에 있어서, 하기 화학식 IIc의 구조를 가지는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물:

[화학식 IIc]



.

청구항 27

제1항 내지 제5항 및 제7항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 할로젠, $-OR^{12}$, 및 하나, 둘 또는 세 개의 R^{20d}로 임의로 치환되는 C_{1-6}알킬에서 선택되는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 28

제1항 내지 제5항 및 제7항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 -OH인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 29

제1항 내지 제6항 및 제8항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, R^5는 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, 및 C_{2-6}알카이닐은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20e}로 임의로 치환되는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 30

제1항 내지 제6항 및 제8항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, R^5는 수소, 할로젠, 및 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20e}로 임의로 치환되는 C_{1-6}알킬에서 선택되는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 31

제1항 내지 제6항 및 제8항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, R^5는 수소인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 32

제1항 내지 제4항 및 제6항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, R^3은 할로젠 및 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20c}로 임의로 치환되는 C_{1-6}알킬에서 선택되는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 33

제1항 내지 제4항 및 제6항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, R^3은 할로젠인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 34

제1항 내지 제4항 및 제6항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, R^3은 F인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 35

제1항 내지 제4항 및 제6항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, R^3은 Cl인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 36

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_{7-12}아릴, 및 5 내지 12원 헤테로아릴에서 선택되되, C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_{7-12}아릴, 및 5 내지 12원 헤테로아릴은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되고, 상기 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬 및 5 내지 12원 헤테로아릴의 고리 헤테로원자는 C, N, O, 및 S에서 독립적으로 선택되고,

R^2는 C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 부분 불포화 헤테로사이클로알킬, 6 내지 12원 포화 헤테로사이클로알킬, C_{7-12}아릴, 및 5 내지 12원 헤테로아릴에서 선택되되, C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 부분 불포화 헤테로사이클로알킬, 6 내지 12원 포화 헤테로사이클로알킬, C_{7-12}아릴, 및 5 내지 12원 헤테로아릴은 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되고, 상기 5 내지 12원 부분 불포화 헤테로사이클로알킬, 6 내지 12원 포화 헤테로사이클로알킬, 및 5 내지 12원 헤테로아릴의 고리 헤테로원자는 C, N, O, 및 S에서 독립적으로 선택되는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

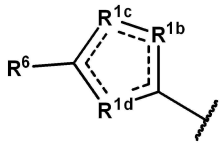
청구항 37

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 트라이아졸릴, 피라졸릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 페닐, 피리딜, 피리미딘일, 피리다진일, 피라진일 및 트라이아진일에서 선택되되, 트라이아졸릴, 피라졸릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 페닐, 피리딜, 피리미딘일, 피리다진일, 피라진일 및 트라이아진일은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되고,

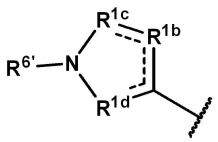
R^2는 트라이아졸릴, 피라졸릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 페닐, 피리딜, 피리미딘일, 피리다진일, 피라진일 및 트라이아진일에서 선택되되, 트라이아졸릴, 피라졸릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 페닐, 피리딜, 피리미딘일, 피리다진일, 피라진일 및 트라이아진일은 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 38

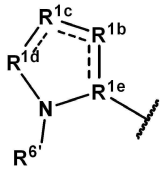
제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은



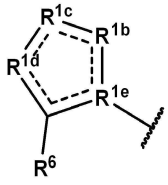
;



여기서 R^{1b}는 $C(R^{6b})$이고 R^{1d}는 $C(R^{6d})$인 경우, R^{1c}는 N 또는 $N(R^{6c''})$이 아님;



여기서 R^1은 치환된 피롤릴이 아님;



여기서 R^1은 치환된 이미다졸릴이 아니되, R^{1d} 및 R^{1e}는 N임; 또는

R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나, 둘 또는 세 개의 치환기로 임의로 추가 치환되는, 플루오로-치환된 피라졸릴이고,

R^{1b}는 O, S, N, $N(R^{6b''})$, $C(R^{6b})$, 또는 $C(R^{6b})(R^{6b'})$이고,

R^{1c}는 O, S, N, $N(R^{6c''})$, $C(R^{6c})$, 또는 $C(R^{6c})(R^{6c'})$이고,

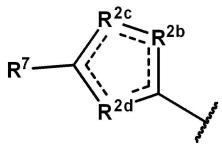
R^{1d}는 O, S, N, $N(R^{6d''})$, $C(R^{6d})$, 또는 $C(R^{6d})(R^{6d'})$이고,

R^{1e}는 N 또는 $C(R^{6e})$이고,

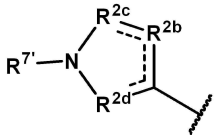
R^{6b}, $R^{6b'}$, R^{6c}, $R^{6c'}$, R^{6d}, $R^{6d'}$, 및 R^{6e}는 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴 $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘 또는 세 개의 R^{20a}로 임의로 치환되고,

$R^{6b''}$, $R^{6c''}$, 및 $R^{6d''}$은 수소, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴 $-OR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20a}로 임의로 치환되고,

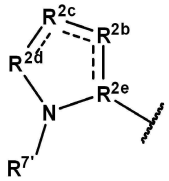
R^2는



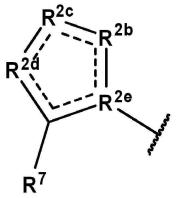
여기서 R^2는 치환된 이미다졸릴이 아니되, R^{2c} 및 R^{2d}는 N임;



여기서 R^2는 치환된 피라졸릴 또는 피롤릴이 아님;



여기서 R^2는 치환된 피롤릴 또는 이미다졸릴이 아님;



여기서 R^2는 치환된 이미다졸릴이 아니되, R^{2d} 및 R^{2e}는 N이고, 또는 R^{2b} 및 R^{2d}는 N 또는 NH임; 또는

R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나, 둘 또는 세 개의 치환기로 임의로 추가 치환되는, 플루오로-치환된 피라졸릴이고,

R^{2b}는 O, S, N, $N(R^{7b''})$, $C(R^{7b})$, 또는 $C(R^{7b})(R^{7b'})$이고,

R^{2c}는 O, S, N, $N(R^{7c''})$, $C(R^{7c})$, 또는 $C(R^{7c})(R^{7c'})$이고,

R^{2d}는 O, S, N, $N(R^{7d''})$, $C(R^{7d})$, 또는 $C(R^{7d})(R^{7d'})$이고,

R^{2e}는 N 또는 $C(R^{7e})$이고,

R^{7b}, $R^{7b'}$, R^{7c}, $R^{7c'}$, R^{7d}, $R^{7d'}$, 및 R^{7e} 는 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴 $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20b}로 임의로 치환되고,

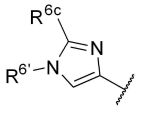
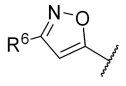
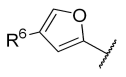
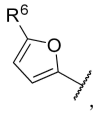
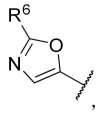
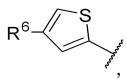
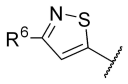
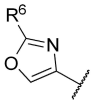
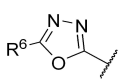
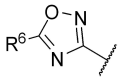
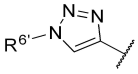
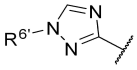
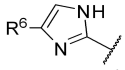
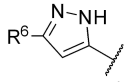
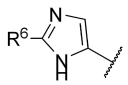
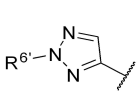
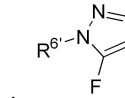
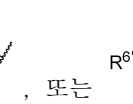
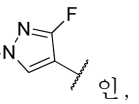
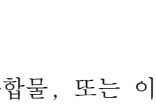
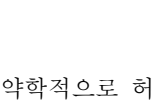
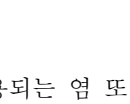
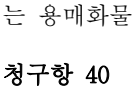
$R^{7b''}$, $R^{7c''}$, 및 $R^{7d''}$은 수소, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴 $-OR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20b}로 임의로 치환되고,

각각의 R^6 및 R^7은 할로젠, 옥소, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$,

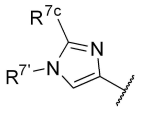
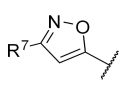
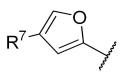
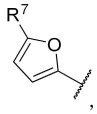
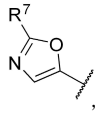
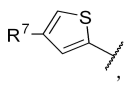
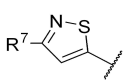
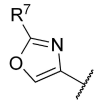
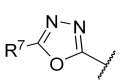
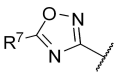
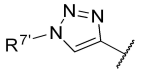
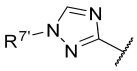
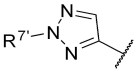
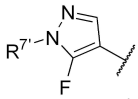
$-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환되고,

각각의 $R^{6'}$ 및 $R^{7'}$은 -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환되는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 39

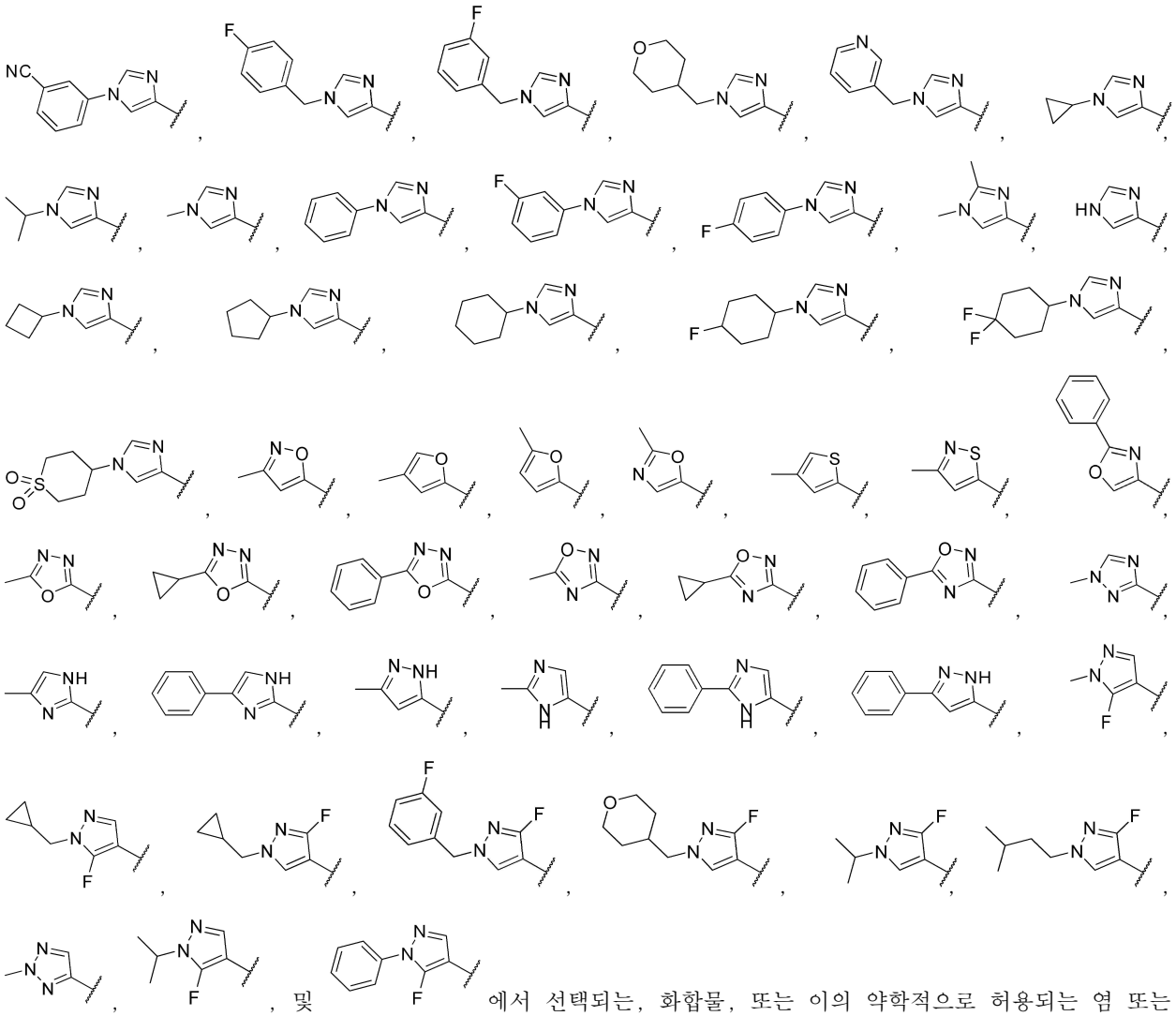
제38항에 있어서, R^1은  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , , , 또는 인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 40

제38항에 있어서, R^2는  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 또는 인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 41

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 및 R^2는 , , , , , , ,



에서 선택되는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 42

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 이환식 C_{4-12}사이클로알킬, 이환식 C_{2-11}헤테로사이클로알킬, 이환식 C_{7-12}아릴, 및 이환식 C_{1-12}헤테로아릴에서 선택되되, 이환식 C_{4-12}사이클로알킬, 이환식 C_{2-11}헤테로사이클로알킬, 이환식 C_{7-12}아릴, 및 이환식 C_{1-12}헤테로아릴은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되고,

R^2는 이환식 C_{4-12}사이클로알킬, 이환식 C_{2-11}헤테로사이클로알킬, 이환식 C_{7-12}아릴, 및 이환식 C_{1-12}헤테로아릴에서 선택되되, 이환식 C_{4-12}사이클로알킬, 이환식 C_{2-11}헤테로사이클로알킬, 이환식 C_{7-12}아릴, 및 이환식 C_{1-12}헤테로아릴은 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 43

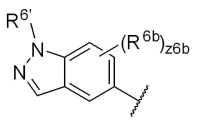
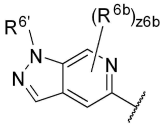
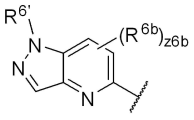
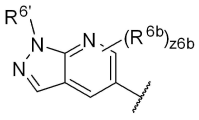
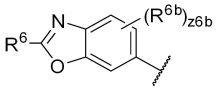
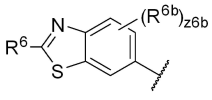
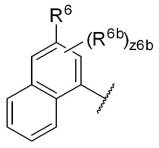
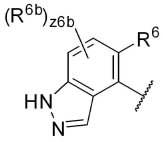
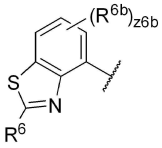
제42항에 있어서, R^1은 인다졸릴, 7-아자인다졸릴, 6-아자인다졸릴, 5-아자인다졸릴, 4-아자인다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈싸이아졸릴, 나프틸, 인덴일, 인돌린일, 인돌릴, 아이소인돌릴, 인돌리진일, 벤즈이미다졸릴, 4-아자인돌릴, 5-아자인돌릴, 6 -아자인돌릴, 7-아자인돌릴, 퓨린일, 벤조퓨란일, 아이소벤조퓨란일, 벤조[c]싸이오페닐, 벤조[b]싸이오페닐, 벤조아이소옥사졸릴, 벤조아이소싸이아졸릴, 퀴놀린일, 아이소퀴놀린일, 퀴녹살린일, 프탈라진일, 퀴나졸린일, 신놀린일, 나프티리딘일, 피리도[3,2-d]피리미딘일, 피리도[4,3-d]피리미딘일, 피리도

[3,4-d]피라진일, 피리도[2,3-d]피라진일 및 프테리딘일에서 선택되되, 인다졸릴, 7-아자인다졸릴, 6-아자인다졸릴, 5-아자인다졸릴, 4-아자인다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈싸이아졸릴, 나프틸, 인덴일, 인돌린일, 인돌릴, 아이소인돌릴, 인돌리진일, 벤즈이미다졸릴, 4-아자인돌릴, 5-아자인돌릴, 6-아자인돌릴, 7-아자인돌릴, 퓨린일, 벤조퓨란일, 아이소벤조퓨란일, 벤조[c]싸이오페닐 , 벤조[b]싸이오페닐, 벤조아이소옥사졸릴, 벤조아이소싸이아졸릴, 퀴놀린일, 아이소퀴놀린일, 퀴녹살린일, 프탈라진일, 퀴나졸린일, 신놀린일, 나프티리딘일, 피리도[3,2-d]피리미딘일, 피리도[4,3-d]피리미딘일, 피리도[3,4-d]피라진일, 피리도[2,3-d]피라진일 및 프테리딘일은 R^{6} 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되고,

R^{2}는 인다졸릴, 7-아자인다졸릴, 6-아자인다졸릴, 5-아자인다졸릴, 4-아자인다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈싸이아졸릴, 나프틸, 인덴일, 인돌린일, 인돌릴, 아이소인돌릴, 인돌리진일, 벤즈이미다졸릴, 4-아자인돌릴, 5-아자인돌릴, 6 -아자인돌릴, 7-아자인돌릴, 퓨린일, 벤조퓨란일, 아이소벤조퓨란일, 벤조[c]싸이오페닐, 벤조[b]싸이오페닐, 벤조아이소옥사졸릴, 벤조아이소싸이아졸릴, 퀴놀린일, 아이소퀴놀린일, 퀴녹살린일, 프탈라진일, 퀴나졸린일, 신놀린일, 나프티리딘일, 피리도[3,2-d]피리미딘일, 피리도[4,3-d]피리미딘일, 피리도[3,4-d]피라진일, 피리도[2,3-d]피라진일 및 프테리딘일에서 선택되되, 인다졸릴, 7-아자인다졸릴, 6-아자인다졸릴, 5-아자인다졸릴) , 4-아자인다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈싸이아졸릴, 나프틸, 인덴일, 인돌린일, 인돌릴, 아이소인돌릴, 인돌리진일, 벤즈이미다졸릴, 4-아자인돌릴, 5-아자인돌릴, 6-아자인돌릴, 7-아자인돌릴, 퓨린일, 벤조퓨란일, 아이소벤조퓨란일, 벤조[c]싸이오페닐 , 벤조[b]싸이오페닐, 벤조아이소옥사졸릴, 벤조아이소싸이아졸릴, 퀴놀린일, 아이소퀴놀린일, 퀴녹살린일, 프탈라진일, 퀴나졸린일, 신놀린일, 나프티리딘일, 피리도[3,2-d]피리미딘일, 피리도[4,3-d]피리미딘일, 피리도[3,4-d]피라진일, 피리도[2,3-d]피라진일 및 프테리딘일은 R^{7} 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 44

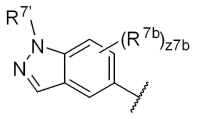
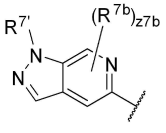
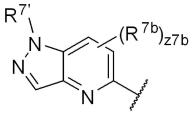
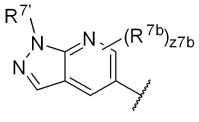
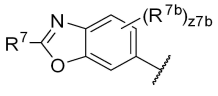
제42항에 있어서, R^{1}은

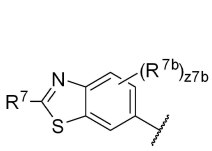
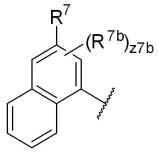
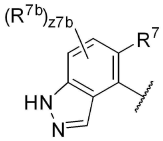
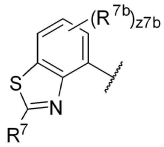

,

,

,

,

,

,

,

, 또는

이고,

R^{6b}는 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴 $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘 또는 세 개의 R^{20a}로 임의로 치환되고,

z6b는 0 내지 4의 정수이고,

R^{2}는


,

,

,

,

,

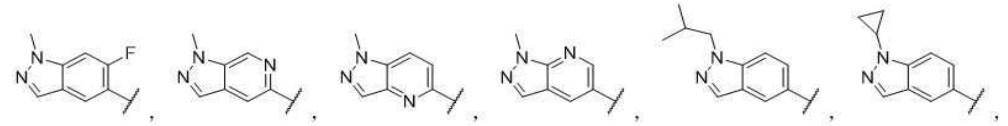
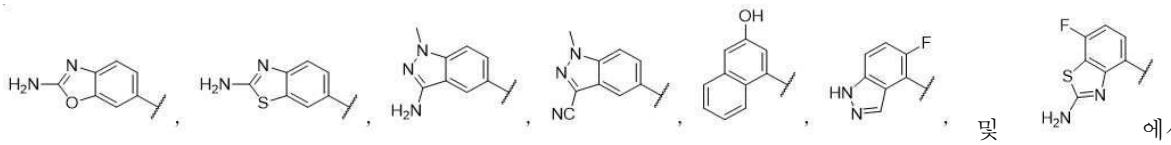




이고,

R^{7b}는 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴 $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘 또는 세 개의 R^{20b}로 임의로 치환되고,

z7b는 0 내지 4의 정수인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 45

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 및 R^2는



에서 선택되는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 46

제34항에 있어서, R^1은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피라졸릴이고,

R^2는 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피라졸릴인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 47

제34항에 있어서, R^1은 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피라졸릴이고,

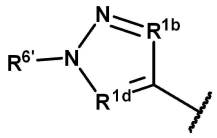
R^2는 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피라졸릴인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 48

제34항에 있어서, R^1은 하나의 $R^{6'}$으로 치환되는 피라졸릴이고, R^2는 하나의 $R^{7'}$으로 치환되는 피라졸릴인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 49

제34항에 있어서, R^1은



이고,

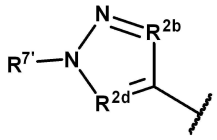
R^{1b}는 O, S, N, $N(R^{6b''})$, $C(R^{6b})$, 또는 $C(R^{6b})(R^{6b'})$이고,

R^{1d}는 O, S, N, $N(R^{6d''})$, $C(R^{6d})$, 또는 $C(R^{6d})(R^{6d'})$이고,

R^{6b}, $R^{6b'}$, R^{6d}, 및 $R^{6d'}$은 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴 $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20a}로 임의로 치환되고,

$R^{6b''}$ 및 $R^{6d''}$은 수소, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴 $-OR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20a}로 임의로 치환되고,

R^{2}는



이고,

R^{2b}는 O, S, N, $N(R^{7b''})$, $C(R^{7b})$, 또는 $C(R^{7b})(R^{7b'})$이고,

R^{2d}는 O, S, N, $N(R^{7d''})$, $C(R^{7d})$, 또는 $C(R^{7d})(R^{7d'})$이고,

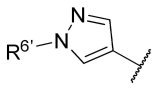
R^{7b}, $R^{7b'}$, R^{7d}, 및 $R^{7d'}$은 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴 $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20b}로 임의로 치환되고,

$R^{7b''}$ 및 $R^{7d''}$은 수소, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아

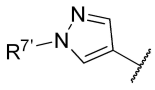
릴, C_{1-9}헤테로아릴 $-OR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20b}로 임의로 치환되고,

$R^{6'}$ 및 $R^{7'}$은 -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환되는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 50

제48항에 있어서, R^1은  인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 51

제48항에 있어서, R^2는  인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 52

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, R^6은 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)R^{15}$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환되는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 53

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, R^6은 C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환되는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 54

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, $R^{6'}$은 C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환되는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 55

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, R^7은 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)R^{15}$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환되는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

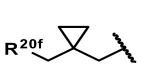
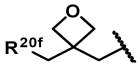
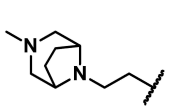
청구항 56

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, R^7은 C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환되는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 57

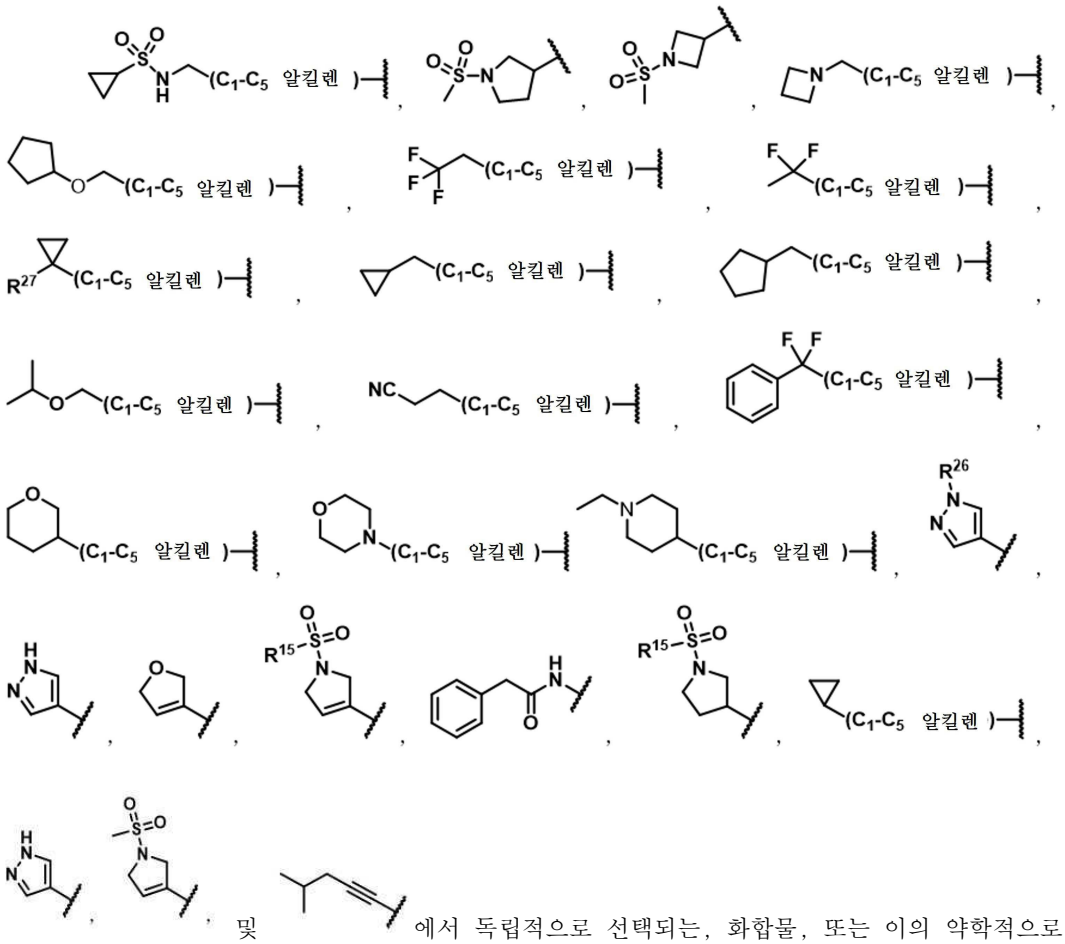
제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, $R^{7'}$은 C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환되는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 58

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, R^6, $R^{6'}$, R^7, 및 $R^{7'}$은 C_{1-6}알킬,  ,  , 

청구항 59

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, R^6, $R^{6'}$, R^7, 및 $R^{7'}$은

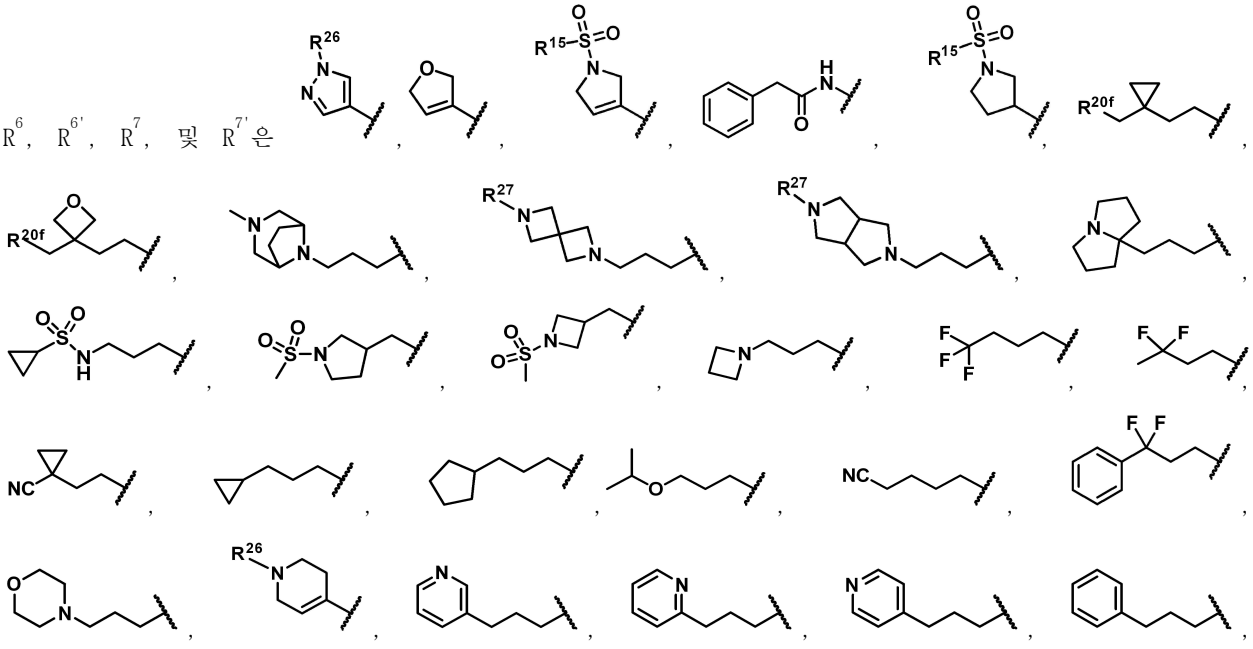


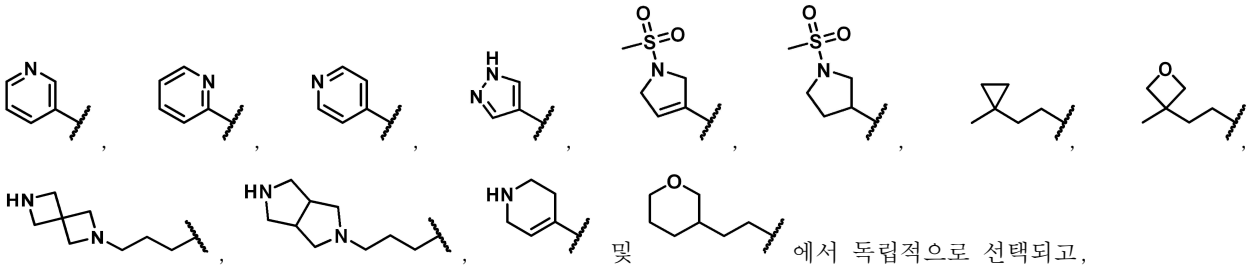
에서 독립적으로 선택되는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 60

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서,

R^6, $R^{6'}$, R^7, 및 $R^{7'}$은



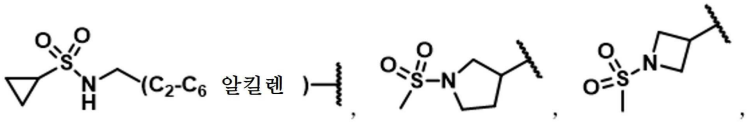


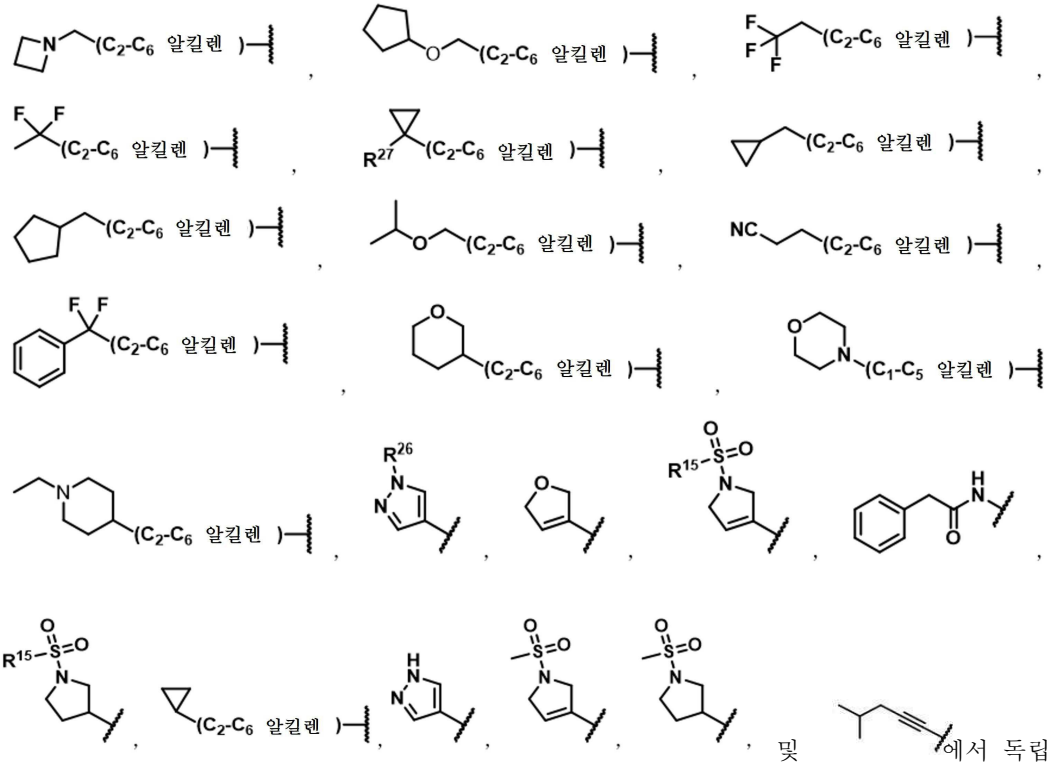
에서 독립적으로 선택되고,

R^{26}은 수소, 할로젠, 옥소, -CN, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{1-6}알콕시, C_{1-6}할로알콕시, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, $-N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)OR^{22}$, $-C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)OR^{25}$, $-N(R^{24})C(O)R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, $-C(O)R^{25}$, $-S(O)_2R^{25}$, $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$, 및 $-OC(O)R^{25}$에서 독립적으로 선택되는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 61

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서,

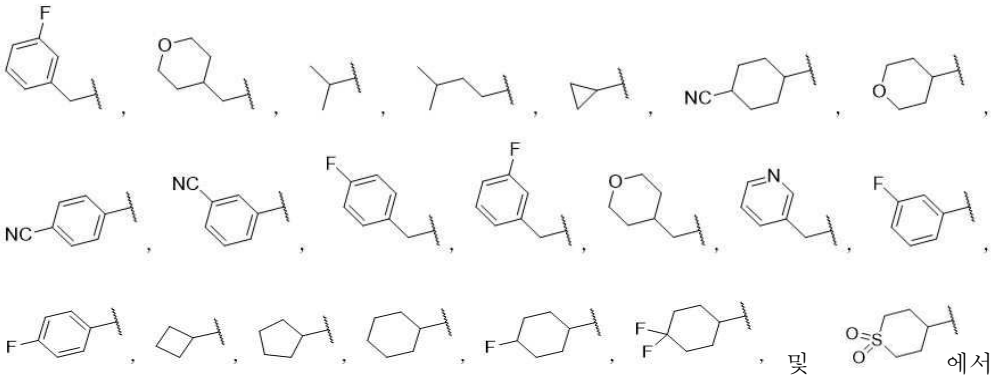
R^6, $R^{6'}$, R^7, 및 $R^{7'}$은 



에서 독립적으로 선택되는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 62

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서,

R^6, $R^{6'}$, R^7, 및 $R^{7'}$은 

에서 독립적으로 선택되는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

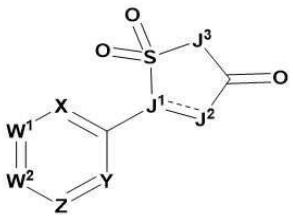
청구항 63

제1항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, X, Y, Z, W^1 및 W^2 중 적어도 하나는 N인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 64

하기 화학식 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물:

[화학식 III]



상기 식에서,

1) W^1은 $C(R^1)$이고, W^2는 $C(R^{2a})$ 또는 N이고, 또는

2) W^1은 $C(R^{1a})$ 또는 N이고, W^2는 $C(R^2)$이고,

R^1은 C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_{6-12}아릴, 및 5 내지 12원 헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_{6-12}아릴, 및 5 내지 12원 헤테로아릴은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고,

R^{1a}는 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$,

$-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, 및 C_{2-6}알카이닐은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20a}로 임의로 치환되고,

R^2는 C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_{6-12}아릴, 및 5 내지 12원 헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_{6-12}아릴, 및 5 내지 12원 헤테로아릴은 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고,

R^{2a}는 수소, 할로젠, $-CN$, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, 및 C_{2-6}알카이닐은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20b}로 임의로 치환되고,

X는 N 또는 $C(R^3)$이고,

Y는 N 또는 $C(R^4)$이고,

Z는 N 또는 $C(R^5)$이고,

W^1, W^2, X, Y, 및 Z 중 적어도 하나는 N이고,

R^3은 수소, 할로젠, $-CN$, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20c}로 임의로 치환되고,

R^4는 수소, 할로젠, $-CN$, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤

테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20d}로 임의로 치환되고,

R^5는 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘 또는 세 개의 R^{20e}로 임의로 치환되고,

각각의 R^6 및 R^7은 할로젠, 옥소, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환되고,

각각의 $R^{6'}$ 및 $R^{7'}$은 -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환되고,

J^1은 N, C, 또는 $C(R^8)$이고,

J^2는 N, $N(R^9)$, $C(R^9)$, $C(R^9)(R^{9a})$, 또는 C(O)이고,

J^3은 $N(R^{10})$ 또는 $C(R^{10})(R^{10a})$이고,

R^8은 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20h}로 임의로 치환되고,

R^9 및 R^{9a}는 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$,

$-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20i}로 임의로 치환되고, 또는 R^9 및 R^{9a}는 조합되어 C_{3-6}사이클로알킬 또는 C_{2-9}헤테로사이클로알킬을 형성하고, 상기 C_{3-6}사이클로알킬 및 C_{2-9}헤테로사이클로알킬은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20i}로 임의로 치환되고,

R^{10} 및 R^{10a}는 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-R^{16}$, $-OR^{16}$, $-N(R^{12})(R^{16})$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20j}로 임의로 치환되고, 또는 R^{10} 및 R^{10a}는 조합되어 C_{3-6}사이클로알킬 또는 C_{2-9}헤테로사이클로알킬을 형성하고, 상기 C_{3-6}사이클로알킬 및 C_{2-9}헤테로사이클로알킬은 하나, 둘, 또는 세 개의R^{20j}로 임의로 치환되고,

각각의 R^{12}는 수소, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, $-CH_2-C_{3-10}$사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, $-CH_2-C_{2-9}$헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, $-CH_2-C_{6-10}$아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, $-CH_2-C_{3-10}$사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, $-CH_2-C_{2-9}$헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, $-CH_2-C_{6-10}$아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20k}로 임의로 치환되고,

각각의 R^{13}은 수소, C_{1-6}알킬, 및 C_{1-6}할로알킬에서 독립적으로 선택되고, 또는R^{12} 및 R^{13}은 이들이 부착된 질소와 함께, 하나, 둘 또는 세 개의 R^{20l}로 임의로 치환되는 C_{2-9}헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고,

각각의 R^{14}는 수소, C_{1-6}알킬, 및 C_{1-6}할로알킬에서 독립적으로 선택되고,

각각의 R^{15}는 C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{1-6}헤테로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{1-6}헤테로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘 또는 세 개의 R^{20m}으로 임의로 치환되고,

각각의 R^{16}은 $-C_{1-6}$알킬렌$-OP(O)(OR^{16a})(OR^{16b})$ 및 $-P(O)(OR^{16a})(OR^{16b})$에서 독립적으로 선택되고, 상기 C_{1-6}알킬렌은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20n}으로 임의로 치환되고,

각각의 R^{16a} 및 R^{16b}는 수소, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, $-CH_2-C_{3-10}$사이클로알킬, $-CH_2-C_{2-9}$헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, $-CH_2-C_{6-10}$아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, $-CH_2-C_{3-10}$사이클로알킬, $-CH_2-C_{2-9}$헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, $-CH_2-C_{6-10}$

아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20o}로 임의로 치환되고,

각각의 R^{20a}, R^{20b}, R^{20c}, R^{20d}, R^{20e}, R^{20f}, R^{20h}, R^{20i}, R^{20j}, R^{20k}, R^{20l}, R^{20m}, R^{20n}, 및 R^{20o}는 옥소, -CN, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, $-CH_2-C_{3-10}$사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, $-CH_2-C_{2-9}$헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, $-CH_2-C_{6-10}$아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, $-N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)OR^{22}$, $-C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)OR^{22}$, $-N(R^{24})C(O)R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, $-C(O)R^{25}$, $-S(O)_2R^{25}$, $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$, $-OCH_2C(O)OR^{22}$, 및 $-OC(O)R^{25}$에서 각각 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, $-CH_2-C_{3-10}$사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, $-CH_2-C_{2-9}$헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, $-CH_2-C_{6-10}$아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 할로젠, 옥소, -CN, 하나 이상의 R^{26}으로 임의로 치환되는 C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{1-6}알콕시, C_{1-6}할로알콕시, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, $-N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)OR^{22}$, $-C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)OR^{25}$, $-N(R^{24})C(O)R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, $-C(O)R^{25}$, $-S(O)_2R^{25}$, $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$, 및 $-OC(O)R^{25}$에서 독립적으로 선택되는 하나, 둘, 또는 세 개의 기로 임의로 치환되고,

각각의 R^{21}은 H, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택되고,

각각의 R^{22}는 H, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택되고,

각각의 R^{23}은 H 및 C_{1-6}알킬에서 독립적으로 선택되고,

각각의 R^{24}는 H 및 C_{1-6}알킬에서 독립적으로 선택되고,

각각의 R^{25}는 C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 선택되고,

각각의 R^{26}은 옥소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{27}로 임의로 치환되고,

각각의 R^{27}은 옥소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로

알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20f}로 임의로 치환되고,

은 단일 또는 이중 결합을 나타내어 모든 원자가가 충족된다.

청구항 65

하기 화학식 IId-1의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물:

[화학식 IId-1]



상기 식에서,

R^1은 C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_{6-12}아릴, 및 5 내지 12원 헤테로아릴에서 선택되되, C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_{6-12}아릴, 및 5 내지 12원 헤테로아릴은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되고, 상기 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬 및 5 내지 12원 헤테로아릴의 고리 헤테로원자는 N, O, 및 S에서 독립적으로 선택되고,

각각의 R^6은 할로젠, 옥소, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(NR^{14})N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환되고,

각각의 $R^{6'}$은 -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환되고,

각각의 R^{12}는 수소, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, $-CH_2-C_{3-10}$사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, $-CH_2-C_{2-9}$헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, $-CH_2-C_{6-10}$아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, $-CH_2-C_{3-10}$사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, $-CH_2-C_{2-9}$헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, $-CH_2-C_{6-10}$아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20k}로 임의로 치환되고,

각각의 R^{13}은 수소, -CN, C_{1-6}알킬, 및 C_{1-6}할로알킬에서 독립적으로 선택되고, 또는 R^{12} 및 R^{13}은 이들이 부착되는

질소와 함께, 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20l}로 임의로 치환되는 C_{2-9}헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고,

각각의 R^{14}는 수소, C_{1-6}알킬, 및 C_{1-6}할로알킬에서 독립적으로 선택되고,

각각의 R^{15}는 C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{1-6}헤테로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{1-6}헤테로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20m}으로 임의로 치환되고,

각각의 R^{20f}, R^{20k}, R^{20l}, 및 R^{20m}은 옥소, -CN, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, $-CH_2-C_{3-10}$사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, $-CH_2-C_{2-9}$헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, $-CH_2-C_{6-10}$아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, $-N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)OR^{22}$, $-C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)OR^{22}$, $-N(R^{24})C(O)R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, $-C(O)R^{25}$, $-S(O)_2R^{25}$, $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$, $-OCH_2C(O)OR^{22}$, 및 $-OC(O)R^{25}$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, $-CH_2-C_{3-10}$사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, $-CH_2-C_{2-9}$헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, $-CH_2-C_{6-10}$아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 할로젠, 옥소, -CN, 하나 이상의 R^{26}으로 임의로 치환되는 C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{1-6}알콕시, C_{1-6}할로알콕시, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, $-N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)OR^{22}$, $-C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)OR^{25}$, $-N(R^{24})C(O)R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, $-C(O)R^{25}$, $-S(O)_2R^{25}$, $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$, 및 $-OC(O)R^{25}$에서 독립적으로 선택되는 하나, 둘, 또는 세 개의 기로 임의로 치환되고,

각각의 R^{21}은 H, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택되고,

각각의 R^{22}는 H, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택되고,

각각의 R^{23}은 H 및 C_{1-6}알킬에서 독립적으로 선택되고,

각각의 R^{24}는 H 및 C_{1-6}알킬에서 독립적으로 선택되고,

각각의 R^{25}는 C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{1-6}헤테로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택되고,

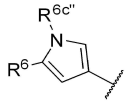
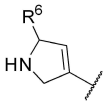
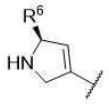
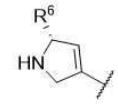
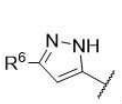
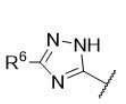
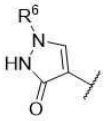
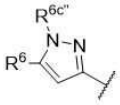
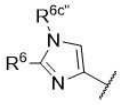
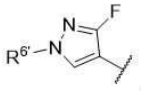
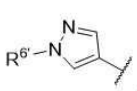
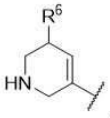
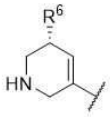
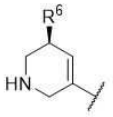
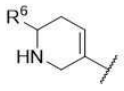
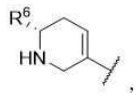
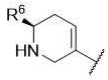
각각의 R^{26}은 옥소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{27}로 임의로 치환되고,

각각의 R^{27}은 옥소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20f}로 임의로 치환되는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 66

제1항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트라이아졸릴, 피롤린일, 피리딘일, 테트라하이드로피리딘일, 피페리딘일 및 피페라진일에서 선택되고, 이들 각각은 하나 이상의 R^6으로 치환되는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

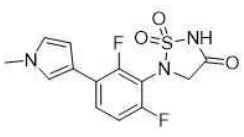
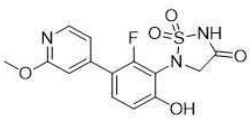
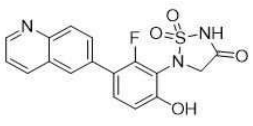
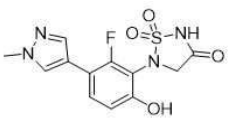
청구항 67

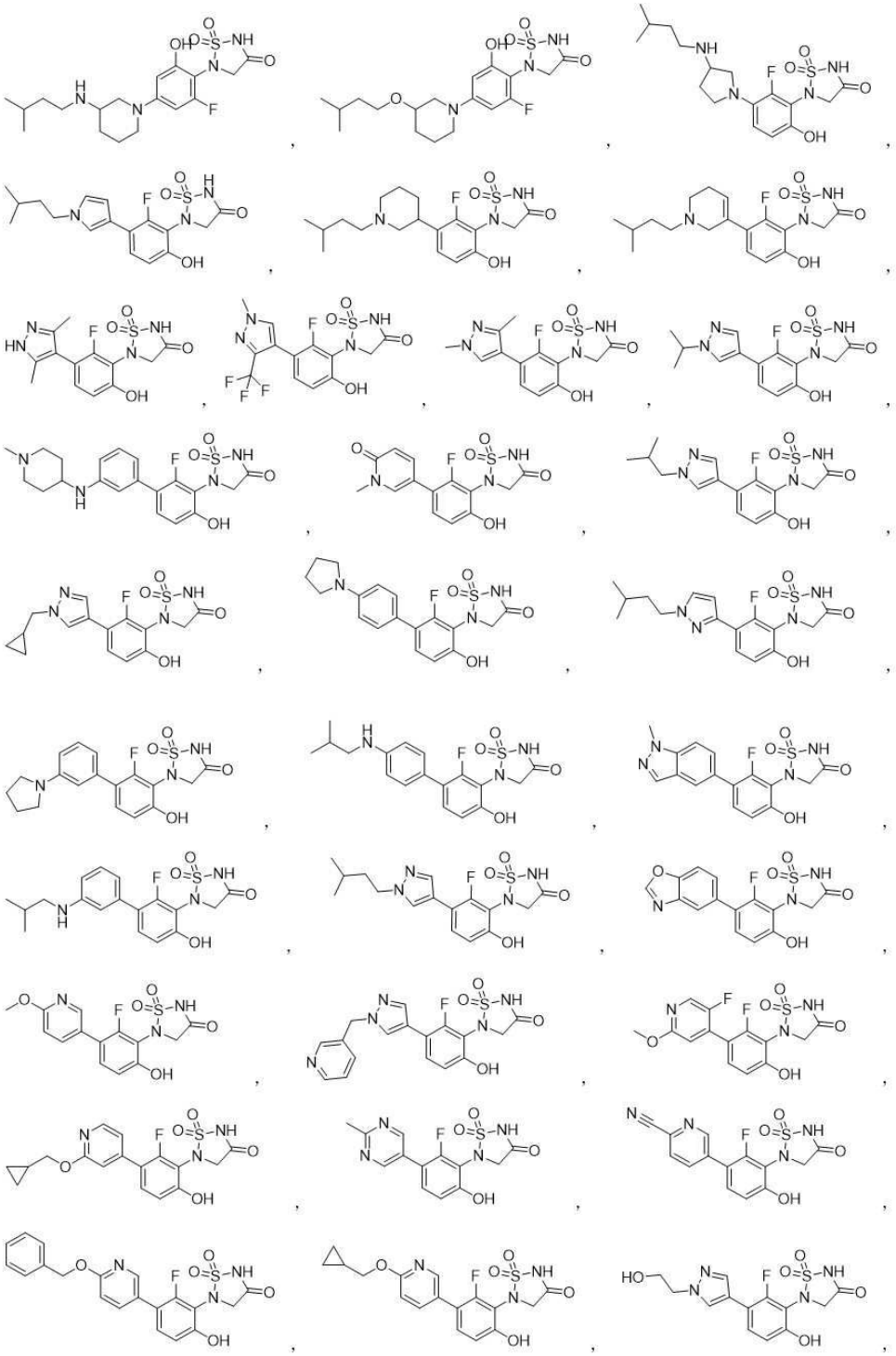
제1항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 및  에서 선택되는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

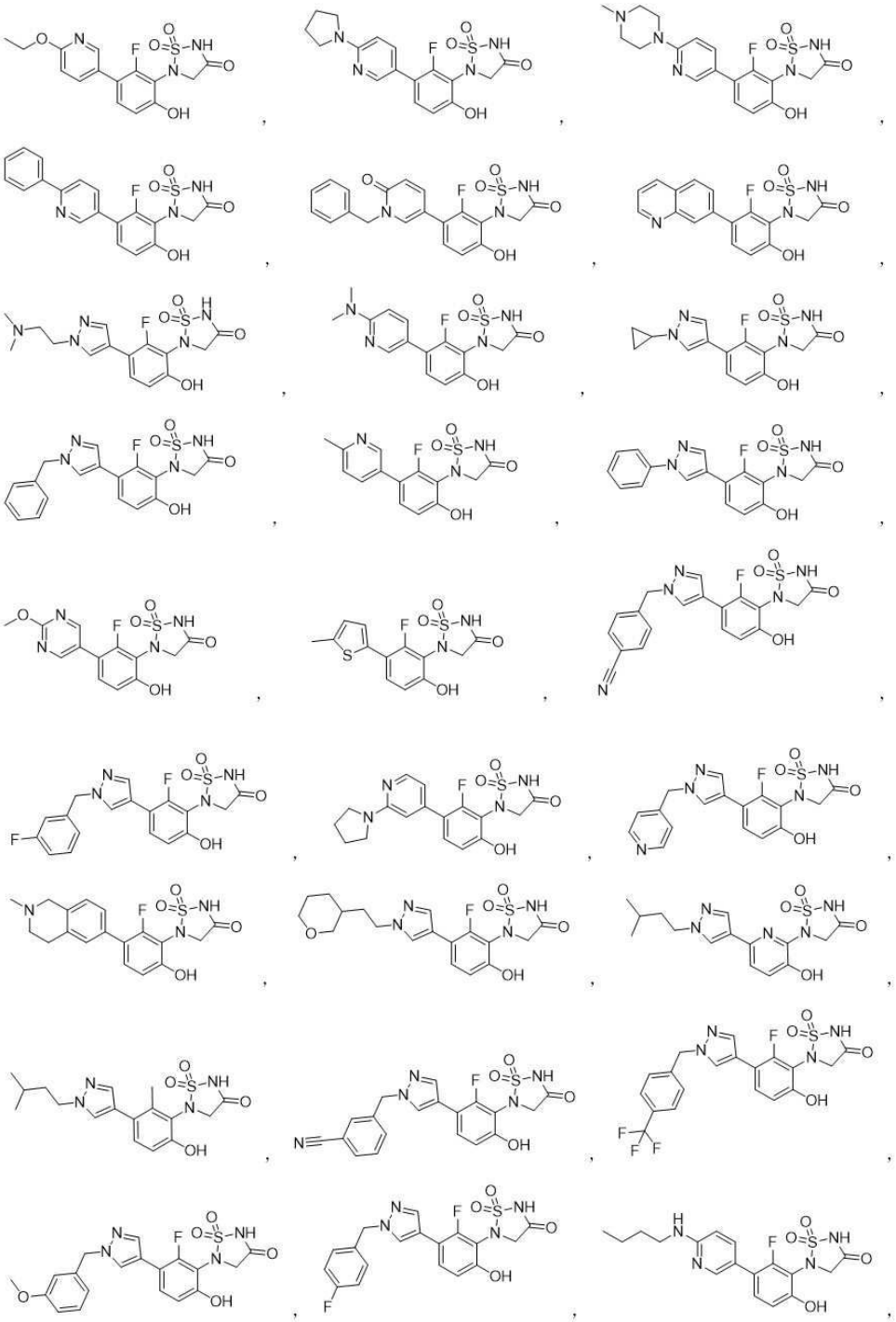
청구항 68

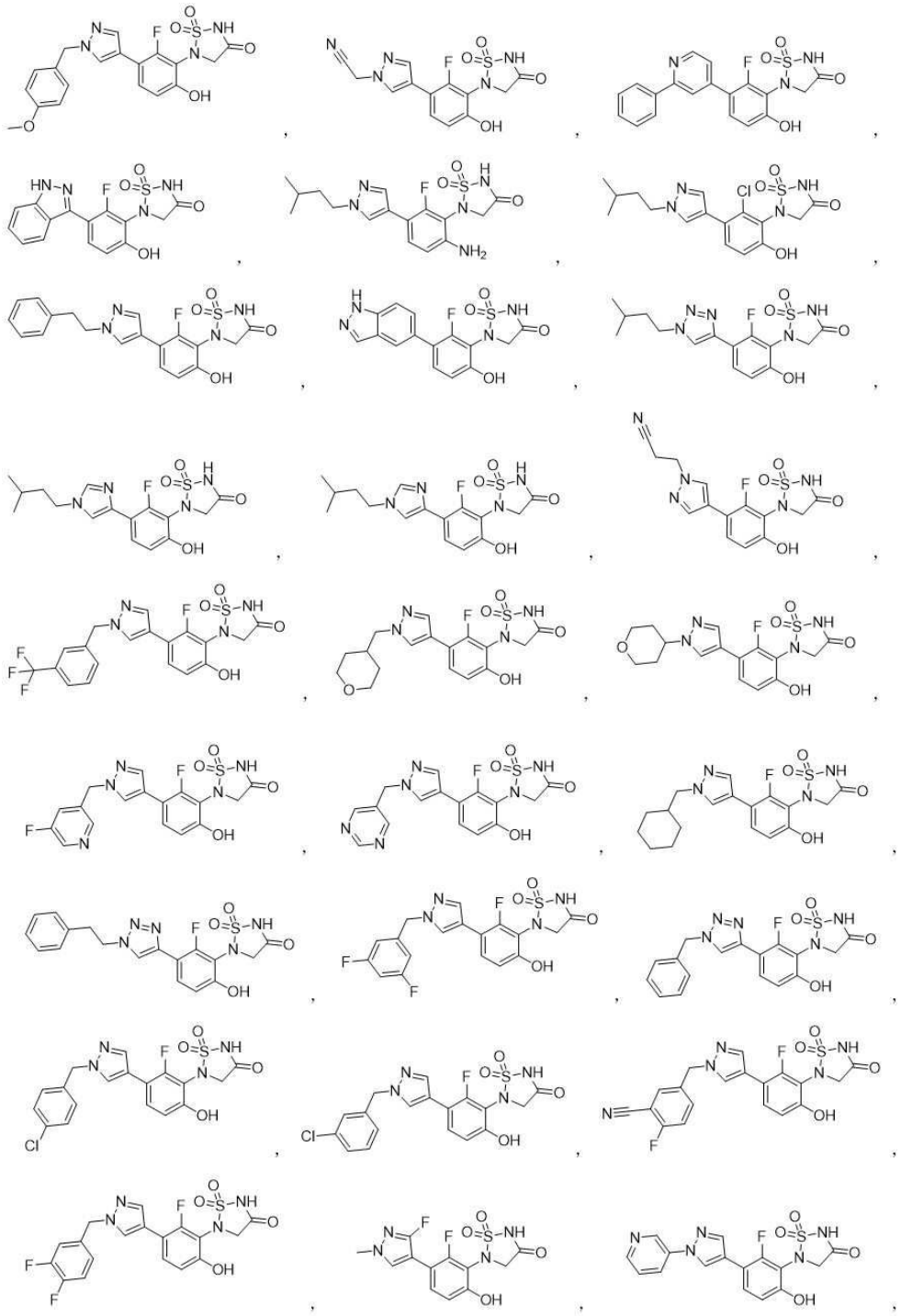
표 2에서 선택되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

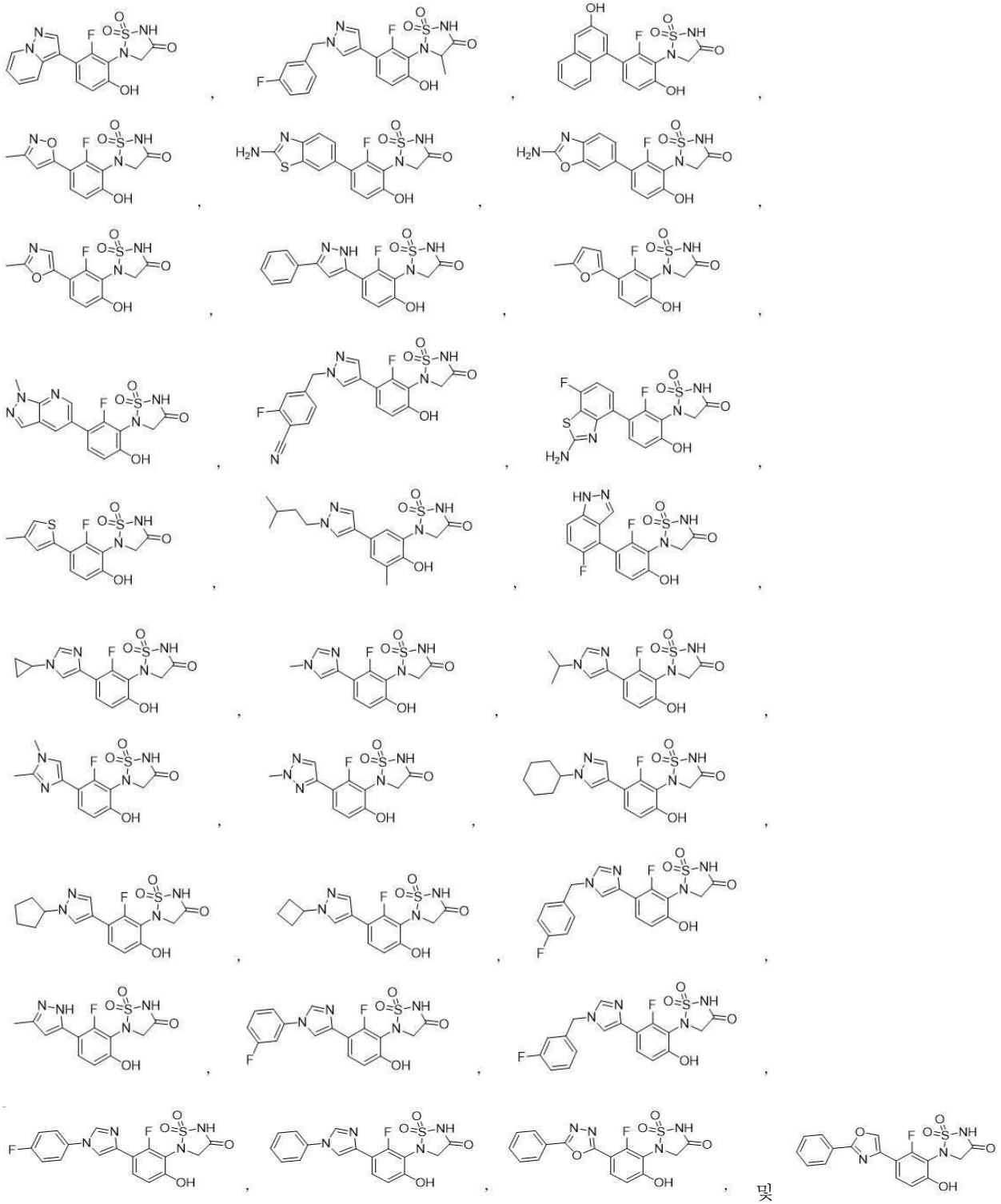
청구항 69

 ,  ,  ,  ,  ,  ,









에서 선택되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 70

제1항 내지 제69항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 및 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 71

암 치료를 필요로 하는 대상의 암을 치료하는 방법으로서, 제1항 내지 제69항 중 어느 한 항의 치료 유효량의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 상기 대상에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 72

세포의 면역력을 강화하는 방법으로서,

(a) 상기 세포를 제1항 내지 제69항 중 어느 한 항의 화합물과 접촉시켜 상기 세포의 면역력을 강화하는 단계를 포함하되,

상기 세포는 (i) T 세포 수용체 융합 단백질[T-cell receptor fusion protein, TFP]을 암호화하는 키메라 T 세포 수용체 서열 및/또는 (ii) 키메라 항원 수용체[chimeric antigen receptor, CAR]를 암호화하는 CAR 서열을 포함하되, TFP 및 CAR 각각은 항원에 대한 특이적 결합을 나타내는, 방법.

청구항 73

세포의 면역력을 강화하는 방법으로서,

(a) 상기 세포를 제1항 내지 제69항 중 어느 한 항의 화합물과 접촉시키는 단계; 및

(b) (i) T 세포 수용체 융합 단백질[TFP]을 암호화하는 키메라 T 세포 수용체 서열 및/또는 (ii) 키메라 항원 수용체[CAR]를 암호화하는 CAR 서열을 상기 세포에 도입하여 상기 세포의 면역력을 강화하는 단계를 포함하되, TFP 및 CAR 각각은 항원에 대한 특이적 결합을 나타내는, 방법.

청구항 74

제73항에 있어서, (a)는 (b) 이전에, 이와 동시에, 또는 이 이후에 수행하는, 방법.

청구항 75

제72항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 세포는 (a) 이전에 PTPN2의 발현 또는 활성을 유지하는, 방법.

청구항 76

제72항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 세포는 림프계 세포인, 방법.

청구항 77

제72항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 세포를 필요로 하는 대상에게 이를 투여하는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 78

제77항에 있어서, 상기 세포를 투여하는 단계 이전에, 이와 동시에, 또는 이 이후에 상기 대상에게 제1항 내지 제69항 중 어느 한 항의 화합물을 투여하는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 79

제78항에 있어서, 제1항 내지 제69항 중 어느 한 항의 화합물을 투여하는 단계 이전에, 상기 대상의 세포는 PTPN2의 발현 또는 활성을 나타내는, 방법.

청구항 80

면역력의 강화를 필요로 하는 대상의 면역력을 강화하는 방법으로서,

상기 대상에게 림프계 세포를 투여하여 상기 대상의 면역력을 강화하는 단계를 포함하되,

상기 림프계 세포에서의 PTPN2의 발현 또는 활성을 제1항 내지 제69항 중 어느 한 항의 화합물로 하향조절하는, 방법.

청구항 81

제80항에 있어서, 상기 림프계 세포에서의 PTPN2의 상기 발현 또는 활성을 일시적으로 하향조절하는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 82

제81항에 있어서, 상기 일시적으로 하향조절하는 단계 이전에, 상기 림프계 세포는 PTPN2의 발현 또는 활성을 나타내는, 방법.

청구항 83

제81항에 있어서, 상기 일시적으로 하향조절하는 단계는 1회 수행하는 방법.

청구항 84

제81항에 있어서, 상기 일시적으로 하향조절하는 단계는 2회 이상 간헐적으로 수행하는 방법.

청구항 85

제81항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 일시적으로 하향조절하는 단계는 제1항 내지 제69항 중 어느 한 항의 화합물을 상기 세포에 도입하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 86

제84항에 있어서, 상기 화합물은 PTPN2 및 PTP1B에 결합하는, 방법.

청구항 87

제84항에 있어서, 상기 화합물은 PTPN2 및 PTP1B를 억제하는, 방법.

청구항 88

제76항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 림프계 세포는 (i) T 세포 수용체 융합 단백질[TFP]을 암호화하는 키메라 T 세포 수용체 서열 및/또는 (ii) 키메라 항원 수용체[CAR]를 암호화하는 CAR 서열을 포함하되, TFP 및 CAR 각각은 항원에 대한 특이적 결합을 나타내는, 방법.

청구항 89

제76항 내지 제88항에 중 어느 한 항에 있어서, 상기 림프계 세포를 투여하는 단계 이전에, 이와 동시에, 또는 이 이후에 상기 대상에 제1항 내지 제69항 중 어느 한 항의 화합물을 투여하는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 90

제89항에 있어서, 상기 화합물을 투여하는 단계 이전에, 상기 대상의 세포는 PTPN2의 발현 또는 활성을 나타내는, 방법.

청구항 91

면역력의 강화를 필요로 하는 대상의 면역력을 강화하는 방법으로서,

(a) PTPN2의 발현 또는 활성을 나타내는 상기 대상을 선택하는 단계; 및

(b) 상기 대상의 세포에서의 PTPN2의 발현 또는 활성을 제1항 내지 제69항 중 어느 한 항의 화합물로 하향조절하여 상기 대상의 면역력을 강화하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 92

제91항에 있어서, 상기 (b) 단계는 생체내에서 수행하는 방법.

청구항 93

제91항에 있어서, 상기 (b) 단계는 생체외에서 수행하는 방법.

청구항 94

제91항에 있어서, 상기 하향조절하는 단계 이전에, 이와 동시에 또는 이 이후에, 상기 대상에 상기 세포를 투여

하는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 95

제91항 내지 제94항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하향조절하는 단계는 상기 세포에 제1항 내지 제69항 중 어느 한 항의 화합물을 도입하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 96

제91항 내지 제95항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하향조절하는 단계는 PTPN2의 상기 발현 또는 활성을 일시적으로 하향조절하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 97

제96항에 있어서, 상기 일시적으로 하향조절하는 단계는 1회 수행하는 방법.

청구항 98

제96항에 있어서, 상기 일시적으로 하향조절하는 단계는 2회 이상 간헐적으로 수행하는 방법.

청구항 99

제98항에 있어서, 상기 화합물은 PTPN2 및 PTP1B에 결합하는, 방법.

청구항 100

제98항에 있어서, 상기 화합물은 PTPN2 및 PTP1B를 억제하는, 방법.

청구항 101

제91항 내지 제100항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상의 상기 세포는 (i) T 세포 수용체 융합 단백질[TFP]을 암호화하는 키메라 T 세포 수용체 서열 및/또는 (ii) 키메라 항원 수용체[CAR]를 암호화하는 CAR 서열을 포함하는 림프계 세포이되, TFP 및 CAR 각각은 항원에 대한 특이적 결합을 나타내는, 방법.

청구항 102

제91항 내지 제101항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상의 상기 세포는 (i) PTPN2를 암호화하는 제1 유전자 또는 (ii) PTPN2에 작동 가능하게 연결된 제2 유전자의 돌연변이를 나타내지 않되, 상기 돌연변이는 PTPN2의 상기 발현 및/또는 활성을 억제하는, 방법.

청구항 103

제91항에 있어서, 상기 선택하는 단계는 상기 돌연변이를 검출하기 위해 상기 대상의 상기 세포의 게놈 또는 전사체의 적어도 일부를 사용하여 핵산 검정을 수행하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 104

제91항에 있어서, 상기 선택하는 단계는 기능적으로 활성인 PTPN2 또는 기능적으로 비활성인 PTPN2를 검출하기 위해 단백질 검정을 수행하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 105

면역력의 강화를 필요로 하는 대상의 면역력을 강화하는 방법으로서,

상기 대상에게 림프계 세포를 투여하는 단계; 및

상기 대상에게 제1항 내지 제69항 중 어느 한 항의 화합물을 투여하여 상기 대상의 면역력을 강화하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 106

제105항에 있어서, 상기 림프계 세포를 투여하는 단계 이전에, 이와 동시에, 또는 이 이후에 상기 화합물을 투

여하는 단계를 수행하는 방법.

청구항 107

제105항에 있어서, 상기 화합물을 투여하는 단계는 상기 림프계 세포를 투여하는 단계와는 별도로 수행하는, 방법.

청구항 108

제105항 내지 제107항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물을 투여하는 단계 이전에, 상기 대상의 세포는 PTPN2의 발현 또는 활성을 나타내는, 방법.

청구항 109

항종양 또는 항암 면역력의 강화를 필요로 하는 대상의 면역력을 강화하는 방법으로서,

(b) 상기 대상의 림프계 세포를 제1항 내지 제69항 중 어느 한 항의 화합물과 접촉시켜 상기 대상의 상기 항종양 또는 항암 면역력을 강화하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 110

종양 또는 암 치료를 필요로 하는 대상의 종양 또는 암을 치료하는 방법으로서,

(c) 상기 대상의 림프계 세포를 제1항 내지 제69항 중 어느 한 항의 화합물과 접촉시켜 상기 대상의 상기 종양 또는 암을 치료하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 111

제109항 또는 제110항에 있어서, 상기 접촉하는 단계는 생체내에서 수행하는 방법.

청구항 112

제109항 또는 제110항에 있어서, 상기 접촉하는 단계는 생체외에서 수행하고, 이어서 상기 대상에 상기 림프계 세포를 도입하는 단계를 수행하는, 방법.

청구항 113

제109항 또는 제110항에 있어서, 상기 접촉하는 단계 이전에, 이와 동시에, 또는 이 이후에 상기 대상에게 상기 림프계 세포를 투여하는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 114

제109항 내지 제113항 중 어느 한 항에 있어서, (b) (i) T 세포 수용체 융합 단백질[TFP]을 암호화하는 키메라 T 세포 수용체 서열 및/또는 (ii) 키메라 항원 수용체[CAR]를 암호화하는 CAR 서열을 상기 림프계 세포에 도입하는 단계를 포함하되, TFP 및 CAR 각각은 항원에 대한 특이적 결합을 나타내는, 방법.

청구항 115

제114항에 있어서, (a)는 (b) 이전에, 이와 동시에, 또는 이 이후에 수행하는, 방법.

청구항 116

항종양 또는 항암 면역력의 강화를 필요로 하는 대상의 면역력을 강화하는 방법으로서,

(d) 상기 대상의 림프계 세포에서의 PTPN2의 발현 또는 활성을 하향조절하여 상기 대상의 상기 항종양 또는 항암 면역력을 강화하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 117

종양 또는 암 치료를 필요로 하는 대상의 종양 또는 암을 치료하는 방법으로서,

(e) 상기 대상의 림프계 세포에서의 PTPN2의 발현 또는 활성을 하향조절하여 상기 대상의 상기 종양 또

는 암을 치료하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 118

제116항 또는 제117항에 있어서, 상기 하향조절하는 단계는 생체내에서 수행하는 방법.

청구항 119

제116항 또는 제117항에 있어서, 상기 하향조절하는 단계는 생체외에서 수행하고, 이어서 상기 대상에 상기 림프계 세포를 도입하는 단계를 수행하는, 방법.

청구항 120

제116항 또는 제117항에 있어서, 상기 하향조절하는 단계 이전에, 이와 동시에, 또는 이 이후에 상기 대상에게 상기 림프계 세포를 투여하는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 121

제116항 내지 제120항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하향조절하는 단계는 상기 림프계 세포에 제1항 내지 제69항 중 어느 한 항의 화합물을 도입하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 122

제116항 내지 제121항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하향조절하는 단계는 PTPN2의 상기 발현 또는 활성을 일시적으로 하향조절하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 123

제122항에 있어서, 상기 일시적으로 하향조절하는 단계는 1회 수행하는 방법.

청구항 124

제122항에 있어서, 상기 일시적으로 하향조절하는 단계는 2회 이상 간헐적으로 수행하는 방법.

청구항 125

제124항에 있어서, 상기 화합물은 PTPN2 및 PTP1B를 억제하는, 방법.

청구항 126

제124항에 있어서, 상기 화합물은 PTPN2 및 PTP1B에 결합하는, 방법.

청구항 127

제116항 내지 제126항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 림프계 세포는 (b) (i) T 세포 수용체 융합 단백질[TFP]을 암호화하는 키메라 T 세포 수용체 서열 및/또는 (ii) 키메라 항원 수용체[CAR]를 암호화하는 CAR 서열을 상기 림프계 세포에 도입하는 단계를 더 포함하되, TFP 및 CAR 각각은 항원에 대한 특이적 결합을 나타내는, 방법.

청구항 128

제127항에 있어서, (a)는 (b) 이전에, 이와 동시에, 또는 이 이후에 수행하는, 방법.

청구항 129

세포 요법의 효능 증가 또는 부작용 감소를 필요로 하는 대상에 이를 수행하는 방법으로서,

(a) 키메라 항원 수용체[CAR]를 암호화하는 CAR 서열을 포함하는 세포를 상기 대상에게 투여하는 단계이되, 상기 CAR은 항원 결합 도메인 및 세포내 신호전달 도메인을 포함하고, 상기 세포내 신호전달 도메인은 항원에 결합하는 경우 상기 CAR의 활성화에 최소한으로 요구되는, 단계; 및

(b) (a) 이전에, 이와 동시에, 또는 이 이후에 상기 대상에게 제1항 내지 제69항 중 어느 한 항의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 130

제129항에 있어서, 상기 세포는 (b) 이전에 PTPN2의 발현 또는 활성을 유지하는, 방법.

청구항 131

제129항에 있어서, 상기 세포는 림프계 세포인, 방법.

청구항 132

제129항에 있어서, 상기 화합물을 투여하는 단계 이전에, 상기 대상의 세포는 PTPN2의 발현 또는 활성을 나타내는, 방법.

청구항 133

세포 요법의 효능 증가 또는 부작용 감소를 필요로 하는 대상에 이를 수행하는 방법으로서,

(a) 키메라 항원 수용체[CAR]를 암호화하는 CAR 서열을 포함하는 세포의 치료량 미만의 양을 상기 대상에게 투여하는 단계,

(b) (a) 이전에, 이와 동시에, 또는 이 이후에 상기 대상에게 제1항 내지 제69항 중 어느 한 항의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 134

제133항에 있어서, 상기 세포는 (b) 이전에 PTPN2의 발현 또는 활성을 유지하는, 방법.

청구항 135

제133항에 있어서, 상기 세포는 림프계 세포인, 방법.

청구항 136

제133항에 있어서, 상기 화합물을 투여하는 단계 이전에, 상기 대상의 세포는 PTPN2의 발현 또는 활성을 나타내는, 방법.

청구항 137

제72항 내지 제128항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 면역력은 항종양, 항암 활성, 항바이러스 감염 활성 및/또는 항박테리아 감염 활성을 포함하는, 방법.

청구항 138

제72항 내지 제137항 중 어느 한 항에 있어서, 제1항 내지 제69항 중 어느 한 항의 화합물은 상기 대상의 세포에서 PTPN2 신호전달을 감소시키는, 방법.

청구항 139

제72항 내지 제138항 중 어느 한 항에 있어서, 제1항 내지 제69항 중 어느 한 항의 화합물은 PTPN2를 암호화하는 유전자의 부위 특이적 재조합을 조절하지 않는, 방법.

청구항 140

제139항에 있어서, 상기 화합물은 (i) PTPN2를 암호화하는 상기 유전자 또는 (ii) PTPN2에 작동 가능하게 연결된 추가 유전자의 편집에 영향을 미치지 않는, 방법.

청구항 141

제139항에 있어서, 상기 화합물은 PTPN2에 결합하도록 구성된, 방법.

청구항 142

제141항에 있어서, 상기 화합물은 다른 타이로신 인산염분해효소에 비해 PTPN2에 대한 결합 특이성을 나타내는,

방법.

청구항 143

제141항에 있어서, 상기 화합물은 PTPN2에 대해 5 μM 이하의 IC_{50}을 나타내는, 방법.

청구항 144

제71항 내지 제143항 중 어느 한 항에 있어서, 제1항 내지 제69 항 중 어느 한 항의 화합물 및/또는 상기 림프계 세포를 투여하는 단계와 동시에 또는 이 이후에, 체온, 천명음, 발한, 피로, 체중, 불면증, 설사, 감염 및 정신 장애로 이루어진 군에서 선택되는 상기 대상의 하나 이상의 건강 매개변수를 모니터링하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 145

제71항 내지 제144항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 림프계 세포의 제1항 내지 제69항 중 어느 한 항의 화합물을 투여하는 단계와 동시에 또는 이 이후에, 항체, 사이토카인, 라디칼 및 응고 인자로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 염증성 바이오마커를 검출하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 146

제145항에 있어서, 상기 사이토카인은 IL-1, IL-6, TNF-α, IL-10 또는 IL-1RA를 포함하는, 방법.

청구항 147

제72항 내지 제146항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상의 상기 세포는 질환이 있는 세포를 포함하는, 방법.

청구항 148

제147항에 있어서, 상기 질환이 있는 세포는 종양 세포 또는 암 세포인, 방법.

청구항 149

제72항 내지 제148항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상의 상기 세포는 림프계 세포를 포함하는, 방법.

청구항 150

제149항에 있어서, 상기 림프계 세포는 T 세포, B 세포, NK 세포, KHYG 세포, T 보조 세포, 조절 T 세포, 기억 T 세포, 종양 침윤 T 세포[tumor infiltration T cell, TIL], 항원 제시 세포, 및 수지상 세포로 이루어진 군에서 선택되는, 방법.

청구항 151

제149항 또는 제150항에 있어서, 상기 림프계 세포는 CD4+ T 세포, CD8+ T 세포, 및 CD4+ 및 CD8+ T 세포로 이루어진 군에서 선택되는, 방법.

청구항 152

제71항 내지 제151항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상은 방광암, 뼈암, 뇌암, 유방암, 자궁경부암, 결장암, 폐암, 식도암, 두경부암, 난소암, 전립선암, 자궁암, 위암, 피부암, 및 신장 조직암에서 선택되는 암을 앓고 있는, 방법.

청구항 153

제71항 내지 제152항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상에게 또 다른 제제(제2 제제)를 투여하거나 요법을 수행하기 이전에, 이와 동시에, 또는 이 이후에, (1) 상기 세포를 제1항 내지 제69항 중 어느 한 항의 화합물과 접촉시키는 단계, (2) 상기 대상에게 상기 림프계 세포를 투여하는 단계, (3) 상기 대상의 상기 세포에서의 PTPN2의 상기 발현 또는 활성을 하향조절하는 단계, (4) 상기 대상에게 제1항 내지 제69 항 중 어느 한 항의 화합물을 투여하는 단계, (5) 상기 대상의 상기 림프계 세포를 제1항 내지 제69항중 어느 한 항의 화합물과 접촉시키는 단계, 및/또는 (6) 상기 대상의 상기 림프계 세포에서 PTPN2의 상기 발현 또는 활성을 하향조절하는 단

계를 수행하는 방법.

청구항 154

제153항에 있어서, 상기 제2 제제는 화학 요법제, 방사성 제제, 종양 마커를 표적으로 하는 소분자 제제, 종양 마커에 특이적으로 결합하는 항원 결합제 및 면역 조절제로 이루어진 군에서 선택되는, 방법.

청구항 155

제153항에 있어서, 상기 제2 제제는 관문 억제제인, 방법.

청구항 156

제153항에 있어서, 상기 제2 제제는 PD1, PD-L1, LAG3, CTLA4, CD160, BTLA, LAIR1, TIM3, 2B4, CD93, OX40, 시글렉-15, 및 TIGIT의 억제제인, 방법.

청구항 157

제153항에 있어서, 상기 제2 제제는 IDO 또는 mTOR의 억제제인, 방법.

청구항 158

제153항에 있어서, 상기 요법은 줄기 세포 또는 림프계 세포를 포함하는 세포 요법인, 방법.

청구항 159

제72항 내지 제158항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TFP는 (1) 항원에 특이적으로 결합할 수 있는 TCR 세포외 도메인, 및 (2) 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 TCR 하위단위를 포함하고, 상기 TFP는 TCR 복합체를 형성하는, 방법.

청구항 160

제159항에 있어서, 상기 TCR 세포외 도메인은 요소 (1) 항원에 특이적으로 결합할 수 있는 항원 결합 도메인, 및 요소 (2) TCR 알파 사슬, TCR 베타 사슬, CD3 엡실론 TCR 하위단위, CD3 감마 TCR 하위단위, CD3 델타 TCR로 이루어진 군에서 선택되는 단백질의 세포외 도메인 또는 이의 일부를 포함하되, 요소 (1)과 (2)는 작동 가능하게 함께 연결된, 방법.

청구항 161

제159항에 있어서, 상기 TCR 세포내 도메인은 엡실론 사슬, 델타 사슬, 및/또는 분화 클러스터 3[cluster of differentiation 3, CD3]의 감마 사슬의 세포내 신호전달 도메인에서의 자극 도메인을 포함하는, 방법.

청구항 162

제159항에 있어서, 상기 TCR 세포내 도메인은 TCR 알파의 세포내 신호전달 도메인에서의 자극 도메인, 또는 TCR 베타의 세포내 신호전달 도메인에서의 자극 도메인을 포함하는, 방법.

청구항 163

제72항 내지 제162항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TFP는 TCR 알파 사슬, TCR 베타 사슬, TCR 제타 사슬, CD3 엡실론 TCR 하위단위, CD3 감마 TCR 하위단위, CD3 델타 TCR 하위단위, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD28, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, 및 CD154로 이루어진 군에서 선택되는 단백질의 막횡단 도메인을 포함하는 막횡단 도메인을 포함하는, 방법.

청구항 164

제72항 내지 제163항중 어느 한 항에 있어서, 상기 TFP는 공동자극 도메인을 포함하는, 방법.

청구항 165

제164항에 있어서, 상기 TFP의 상기 공동자극 도메인은 CD27, CD28, 4-1BB(CD137), OX40, CD30, CD40, PD-1,

ICOS, 림프구 기능 연관 항원-1[lymphocyte function-associated antigen-1, LFA-1], CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7-H3, CD83에 특이적으로 결합하는 리간드, CDS, ICAM-1, GITR, BAFFR, HVEM(LIGHTR), SLAMF7, NKp80(KLRF1), CD160, CD19, CD4, CD8알파, CD8베타, IL2R 베타, IL2R 감마, IL7R 알파, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1(CD226), SLAMF4(CD244, 2B4), CD84, CD96(Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9(CD229), CD160(BY55), PSGL1, CD100(SEMA4D), CD69, SLAMF6(NTB-A, Ly108), SLAM(SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME(SLAMF8), SELPLG(CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, NKp44, NKp30, NKp46, 및 NKG2D로 이루어진 군에서 선택되는 단백질의 기능적 신호전달 도메인으로 이루어진 군에서 선택되는, 방법.

청구항 166

제72항 내지 제165항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 CAR은 항원 결합 도메인 및 세포내 신호전달 도메인을 포함하는, 방법.

청구항 167

제166항에 있어서, 상기 CAR의 상기 세포내 신호전달 도메인은 일차 신호전달 도메인 및/또는 공동자극 신호전달 도메인을 포함하고, 상기 일차 신호전달 도메인은 CD3 제타, CD3 감마, CD3 델타, CD3 엡실론, 공통 FcR 감마(FCERIG), FcR 베타(Fc 엡실론 Rib), CD79a, CD79b, Fc감마 R1la, DAP10, 또는 DAP12에서 선택되는 단백질의 기능적 신호전달 도메인을 포함하는, 방법.

청구항 168

제166항에 있어서, 상기 CAR의 상기 세포내 신호전달 도메인은 CD27, CD28, 4-1BB(CD137), OX40, CD30, CD40, PD-1, ICOS, 림프구 기능 연관 항원-1[LFA-1], CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7-H3, CD83에 특이적으로 결합하는 리간드, CDS, ICAM-1, GITR, BAFFR, HVEM(LIGHTR), SLAMF7, NKp80(KLRF1), CD160, CD19, CD4, CD8알파, CD8베타, IL2R 베타, IL2R 감마, IL7R 알파, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1(CD226), SLAMF4(CD244, 2B4), CD84, CD96(Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9(CD229), CD160(BY55), PSGL1, CD100(SEMA4D), CD69, SLAMF6(NTB-A, Ly108), SLAM(SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME(SLAMF8), SELPLG(CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, NKp44, NKp30, NKp46, 및 NKG2D로 이루어진 군에서 선택되는 단백질의 기능적 신호전달 도메인을 포함하는 공동자극 신호전달 도메인을 포함하는, 방법.

청구항 169

제166항에 있어서, 상기 CAR의 상기 세포내 신호전달 도메인은 일차 신호전달 도메인 및/또는 공동자극 신호전달 도메인을 포함하고, 상기 일차 신호전달 도메인 및/또는 상기 공동자극 신호전달 도메인은 항원에 결합 시 상기 CAR의 활성화에 최소한으로 요구되는, 방법.

청구항 170

제166항에 있어서, 상기 CAR은 제1 세대 CAR이고, 상기 일차 신호전달 도메인은 CD3제타, CD28, 4-1BB, OX40, DAP10, ICOS, 및 이의 변이체로 이루어진 군에서 선택되는 구성원인, 방법.

청구항 171

제166항에 있어서, 상기 CAR은 제2 세대 CAR이고, (i) 상기 일차 신호전달 도메인은 CD3제타, CD28, 4-1BB, OX40, DAP10, ICOS 및 이들의 변이체로 이루어진 군에서 선택되는 구성원이고, (ii) 상기 공동자극 신호전달 도메인은 CD3제타, CD28, 4-1BB, OX40, DAP10, ICOS 및 이의 변이체로 이루어진 군에서 선택되는 상이한 구성원인, 방법.

청구항 172

제72항 내지 제171항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항원은 TSHR, CD19, CD123, CD22, CD30, CD171, CS-1, CLL-1, CD33, EGFRvIII , GD2, GD3, BCMA, Tn Ag, PSMA, ROR1, FLT3, FAP, TAG72, CD38, CD44v6, CEA, EPCAM,

B7H3, KIT, IL-13Ra2, 메소텔린, IL-11Ra, PSCA, PRSS21, VEGFR2, 루이스Y, CD24, PDGFR-베타, SSEA-4, CD20, 폴레이트 수용체 알파, ERBB2(Her2/neu), MUC1, EGFR, NCAM, 프로스테이스, PAP, ELF2M, 에프린 B2, IGF-I 수용체, CAIX, LMP2, gp100, bcr-abl, 타이로시네이스, EphA2, 푸코실 GM1, sLe, GM3, TGS5, HMWMAA, o-아세틸-GD2, 폴레이트 수용체 베타, TEM1/CD248, TEM7R, CLDN6, GPRC5D, CXORF61, CD97, CD179a, ALK, 폴리시알산, PLAC1, 글로보H, NY-BR-1, UPK2, HAVCR1, ADRB3, PANX3, GPR20, LY6K, OR51E2, TARP, WT1, NY-ESO-1, LAGE-1a, MAGE-A1, 레구마인, HPV E6,E7, MAGE A1, ETV6-AML, 정자 단백질 17, XAGE1, Tie 2, MAD-CT-1, MAD-CT-2, Fos-연관 항원 1, p53, p53 돌연변이체, 프로스테인, 서바이빈 및 끝분절효소, PCTA-1/갈렉틴 8, 멜란A/MART1, Ras 돌연변이체, hTERT, 육종 전좌 중단점, ML-IAP, ERG(TMPRSS2 ETS 융합 유전자), NA17, PAX3, 안드로젠 수용체, 사이클린 B1, MYCN, RhoC, TRP-2, CYP1B1, BORIS, SART3, PAX5, OY-TES1, LCK, AKAP-4, SSX2, RAGE-1, 인간 끝분절효소 역전사효소, RU1, RU2, 장 카복실 에스터가수분해효소, mut hsp70-2, CD79a, CD79b, CD72, LAIR1, FCAR, LILRA2, CD300LF, CLEC12A, BST2, EMR2, LY75, GPC3, FCRL5, 및 IGLL1로 이루어진 군에서 선택되는 종양 항원 또는 암 항원인, 방법.

청구항 173

제72항 내지 제172항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항원은 종양 특이적 돌연변이 유전자에 의해 암호화되는 신생항원[neoantigen]을 포함하는, 방법.

청구항 174

제129항 내지 제173항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 부작용은 사이토카인 방출 증후군[cytokine release syndrome, CRS], 염증성 장애, 또는 자가면역 장애를 포함하는, 방법.

청구항 175

(i) T 세포 수용체 융합 단백질[TFP]을 암호화하는 키메라 T 세포 수용체 서열 및/또는 (ii) 키메라 항원 수용체[CAR]를 암호화하는 CAR 서열을 포함하는 변형 세포로서, TFP 및 CAR 각각은 항원에 대한 특이적 결합을 나타내되,

상기 세포에서 PTPN2의 발현 또는 활성이 하향조절되어 상기 변형 세포의 면역을 강화시키는, 변형 세포.

청구항 176

제175항에 있어서, 상기 변형 세포는 (i) PTPN2를 암호화하는 제1 유전자 또는 (ii) PTPN2에 작동 가능하게 연결된 제2 유전자의 돌연변이를 나타내되, 상기 돌연변이는 PTPN2의 상기 발현 및/또는 활성을 억제하는, 변형 세포.

청구항 177

제175항에 있어서, PTPN2의 상기 발현 또는 활성은 일시적으로 하향조절되는, 변형 세포.

청구항 178

제175항에 있어서, PTPN2의 상기 발현 또는 활성은 제1항 내지 제69항 중 어느 한 항의 화합물에 의해 하향조절되는, 변형 세포.

청구항 179

제178항에 있어서, 상기 화합물은 PTPN2를 암호화하는 유전자의 부위 특이적 재조합을 조절하지 않는, 변형 세포.

청구항 180

제178항에 있어서, 상기 화합물은 (i) PTPN2를 암호화하는 상기 유전자 또는 (ii) PTPN2에 작동 가능하게 연결된 추가 유전자의 편집에 영향을 미치지 않는, 변형 세포.

청구항 181

제178항에 있어서, 상기 화합물은 PTPN2에 결합하도록 구성된, 변형 세포.

청구항 182

제178항에 있어서, 상기 화합물은 다른 타이로신 인산염분해효소에 비해 PTPN2에 대한 결합 특이성을 나타내는, 변형 세포.

청구항 183

제178항에 있어서, 상기 화합물은 PTPN2에 대해 5 μM 이하의 IC_{50}을 나타내는, 변형 세포.

청구항 184

제175항 내지 제183항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 변형 세포는 제1항 내지 제69항 중 어느 한 항의 화합물을 포함하는, 변형 세포.

청구항 185

제175항 내지 제184항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TFP는 (1) 상기 항원에 특이적으로 결합할 수 있는 TCR 세포외 도메인, 및 (2) 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 TCR 하위단위를 포함하되, 상기 TFP는 TCR 복합체를 형성하는, 변형 세포.

청구항 186

제185항에 있어서, 상기 TCR 세포외 도메인은 요소 (1) 항원에 특이적으로 결합할 수 있는 항원 결합 도메인, 및 요소 (2) TCR 알파 사슬, TCR 베타 사슬, CD3 엡실론 TCR 하위단위, CD3 감마 TCR 하위단위, CD3 델타 TCR로 이루어진 군에서 선택되는 단백질의 세포외 도메인 또는 이의 일부를 포함하되, 요소 (1)과 (2)는 작동 가능하게 함께 연결된, 변형 세포.

청구항 187

제185항에 있어서, 상기 TCR 세포내 도메인은 엡실론 사슬, 델타 사슬, 및/또는 분화 클러스터 3[CD3]의 감마 사슬의 세포내 신호전달 도메인에서의 자극 도메인을 포함하는, 변형 세포.

청구항 188

제185항에 있어서, 상기 TCR 세포내 도메인은 TCR 알파의 세포내 신호전달 도메인에서의 자극 도메인, 또는 TCR 베타의 세포내 신호전달 도메인에서부터의 자극 도메인을 포함하는, 변형 세포.

청구항 189

제175항 내지 제188항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TFP는 TCR 알파 사슬, TCR 베타 사슬, TCR 제타 사슬, CD3 엡실론 TCR 하위단위, CD3 감마 TCR 하위단위, CD3 델타 TCR 하위단위, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD28, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, 및 CD154로 이루어진 군에서 선택되는 단백질의 막횡단 도메인을 포함하는 막횡단 도메인을 포함하는, 변형 세포.

청구항 190

제175항 내지 제189항중 어느 한 항에 있어서, 상기 TFP는 공동자극 도메인을 포함하는, 변형 세포.

청구항 191

제190항에 있어서, 상기 TFP의 상기 공동자극 도메인은 CD27, CD28, 4-1BB(CD137), OX40, CD30, CD40, PD-1, ICOS, 림프구 기능 연관 항원-1[LFA-1], CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7-H3, CD83에 특이적으로 결합하는 리간드, CDS, ICAM-1, GITR, BAFFR, HVEM(LIGHTR), SLAMF7, NKp80(KLRF1), CD160, CD19, CD4, CD8알파, CD8베타, IL2R 베타, IL2R 감마, IL7R 알파, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1(CD226), SLAMF4(CD244, 2B4), CD84, CD96(Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9(CD229), CD160(BY55), PSGL1, CD100(SEMA4D), CD69, SLAMF6(NTB-A, Ly108), SLAM(SLAMF1, CD150, IPO-3),

BLAME(SLAMF8), SELPLG(CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, NKp44, NKp30, NKp46, 및 NKG2D로 이루어진 군에서 선택되는 단백질의 기능적 신호전달 도메인으로 이루어진 군에서 선택되는, 변형 세포.

청구항 192

제175항 내지 제191항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 변형 세포는 변형 림프계 세포인 변형 세포.

청구항 193

제192항에 있어서, 상기 변형 림프계 세포는 T 세포, B 세포, NK 세포, KHYG 세포, T 보조 세포, 조절 T 세포, 기억 T 세포, 종양 침윤 T 세포 [TIL], 항원 제시 세포, 및 수지상 세포로 이루어진 군에서 선택되는 구성원의 변이체인, 변형 세포.

청구항 194

제192항에 있어서, 상기 변형 림프계 세포는 CD4+ T 세포, CD8+ T 세포, 및 CD4+ 및 CD8+ T 세포로 이루어진 군에서 선택되는 구성원의 변이체인, 변형 세포.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원의 상호 참조**

[0002] 본 출원은 2021년 11월 23일에 출원된 미국 특허 가출원 제63/282,614호 및 2022년 9월 13일에 출원된 미국 특허 가출원 제63/406,215호의 이익을 주장하고, 이들 각각은 그 전체가 참조로 포함된다.

배 경 기 술

[0003] PTPN2는 면역 세포의 몇 가지 세포내 신호전달 경로에 연관되어 온 단백질 타이로신 인산염분해효소를 암호화한다. PTPN2는, 예를 들어 LCK를 포함하는 Src 계열 인산화효소를 탈인산화하고 비활성화함으로써 αβ TCR T 세포 수용체[T cell receptor, TCR] 신호전달을 음성적으로 조절할 수 있다. 또한, PTPN2는 JAK 계열 인산화효소, 예를 들어 JAK-1 및 JAK-3, 및/또는 JAK 계열 인산화효소의 표적 기질, 예를 들어 STAT-1, STAT-3 및 STAT-5를 탈인산화 및 비활성화함으로써 T 세포 기능, 항상성 및/또는 분화에 요구되는 성장 인자 또는 사이토카인 매개 신호전달에 대해 길항 작용할 수 있다.

[0004] 게놈 전체 연관성 분석에 기초하여, PTPN2 단일 뉴클레오타이드 다형성[single nucleotide polymorphism, SNP]은 1형 당뇨병, 류마티스 관절염, 크론병 및 셀리악병을 포함하지만 이에 제한되지 않는 여러가지 인간 자가면역 질환의 발생과 연관되어 있다. 예를 들어, PTPN2 변이체, 즉 rs1893217(C)은 CD4+ T 세포에서 PTPN2 mRNA 발현의 약 40%의 감소뿐만 아니라 1형 당뇨병의 발생과 연관되어 있다. 또한, 폐암 조직에서의 PTPN2 mRNA 발현 수준은 정상 폐 조직 또는 인접 정상 조직에서의 발현 수준보다 높은 것으로 나타났고, 이러한 PTPN2의 과발현은 폐암 세포의 증식을 촉진시킨다. 또한, 두 개의 PTPN2 SNP, 즉 rs2847297 및 rs2847282는 PTPN2 mRNA 발현 및 폐암 위험, 특히 편평 세포 폐암종 위험의 감소 모두와 연관되어 있다.

[0005] 암은 인간 사망의 두 번째 주요 원인이다. 2018년에 전 세계적으로 암으로 인한 사망은 약 1,000만 건에 달했고, 1,700만 건의 암이 새로 진단되었다. 미국에서만 암으로 인해 매년 50만 명이 넘는 사람들이 사망하고 있으며, 매년 (기저 세포 및 편평 세포 피부암을 제외하고) 약 170만 건의 암이 새로 진단되고 있다. 폐암, 간암, 위암, 대장암은 전 세계적으로 암으로 인한 사망 열 건 중 네 건을 초과한다.

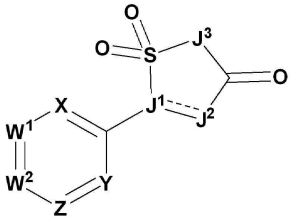
[0006] 유전자 변형 림프계 세포, 특히 T 세포(즉, ACT)의 입양 전달은 암에 대한 새로운 치료법이다. ALL, CLL, DLBCL, FL 및 다발성 골수종을 포함한 다양한 혈액암에서 효능이 입증되었지만, 고형 종양 치료에 대한 효능은 아직 입증되지 않았다. 현재의 면역 세포 치료법(예를 들면, CAR-T 요법)은 여러 심각한 결함을 안고 있다. T 세포 제조 및 클론 확장은 매우 비효율적이고 비용이 많이 든다. 환자에게 도입되면, 종양에서 흔히 발견되는 면역억제 미세환경에서 T 세포의 항종양 활성과 수가 감소할 수 있다. 또한, CAR-T 요법은 30%가 넘는 환자에서 생명을 위협하는 독성으로 인해 제한적이었다. 독성은 주로 발열, 저혈압 및 다양한 사이토카인의 상승을 수반하는 초기 단계 및 사망에 이르게 하는 신경학적 증상과 연관된 후기 단계를 특징으로 하는 사이토카인 방출 증후군[cytokine release syndrome, CRS]으로 나타난다.

발명의 내용

[0007] 전술한 내용을 고려하여, 암을 치료하고/하거나 면역요법을 수행하기 위한 대체 조성물 및 방법에 대한 상당한 요구가 존재한다. 본 개시의 조성물 및 방법은 이러한 요구를 다루고 추가 이점도 제공한다. 면역수용체 연관 경로(예를 들어, TCR 신호전달)의 음성 조절인자로서 작용하고 암 세포 증식을 촉진하는 PTPN2의 능력은, 암 및 종양 치료에 활용될 수 있다. 본 개시의 다양한 양태는 림프계 세포의 활성을 유도하기 위한 조성물 및 방법을 제공한다.

[0008] 일 양태에서, 하기 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 제공된다.

[0009] [화학식I]

[0010] 

[0011] 상기 식에서,

[0012] W^1은 $C(R^1)$이고 W^2는 $C(R^{2a})$ 또는 N이고, 또는 W^1은 $C(R^{1a})$ 또는 N이고 W^2는 $C(R^2)$이고,

[0013] R^1은 C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_{6-12}아릴, 및 5 내지 12원 헤테로아릴에서 선택되되, C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_{6-12}아릴 및 5 내지 12원 헤테로아릴은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되되, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬 및 5 내지 12원 헤테로아릴의 고리 헤테로원자는 N, O 및 S에서 독립적으로 선택되고,

[0014] R^{1a}는 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, 및 C_{2-6}알카이닐은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20a}로 임의로 치환되고,

[0015] R^2는 C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_{6-12}아릴, 및 5 내지 12원 헤테로아릴에서 선택되되, C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_{6-12}아릴, 및 5 내지 12원 헤테로아릴은 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되되, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬 및 5 내지 12원 헤테로아릴의 고리 헤테로원자는 N, O, 및 S에서 독립적으로 선택되고,

[0016] R^{2a}는 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, 및 C_{2-6}알카이닐은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20b}로 임의로 치환되고,

[0017] X는 N 또는 $C(R^3)$이고,

[0018] Y는 N 또는 $C(R^4)$이고,

[0019] Z는 N 또는 $C(R^5)$이고,

[0020] R^3은 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20c}로 임의로 치환되고,

[0021] R^4는 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20d}로 임의로 치환되고,

[0022] R^5는 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20e}로 임의로 치환되고,

[0023] 각각의 R^6 및 R^7은 할로젠, 옥소, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환되고,

[0024] 각각의 $R^{6'}$ 및 $R^{7'}$은 -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}

헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환되고,

[0025] J^1은 N, C, 또는 $C(R^8)$이고,

[0026] J^2는 N, $N(R^9)$, $C(R^9)$, $C(R^9)(R^{9a})$, 또는 C(O)이고,

[0027] J^3은 $N(R^{10})$ 또는 $C(R^{10})(R^{10a})$이고,

[0028] R^8은 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20h}로 임의로 치환되고,

[0029] R^9 및 R^{9a}는 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20i}로 임의로 치환되고, 또는 R^9 및 R^{9a}는 조합되어 C_{3-6}사이클로알킬 또는 C_{2-9}헤테로사이클로알킬을 형성하되, C_{3-6}사이클로알킬 및 C_{2-9}헤테로사이클로알킬은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20i}로 임의로 치환되고,

[0030] R^{10} 및 R^{10a}는 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-R^{16}$, $-OR^{16}$, $-N(R^{12})(R^{16})$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20j}로 임의로 치환되고, 또는 R^{10} 및 R^{10a}는 조합되어 C_{3-6}사이클로알킬 또는 C_{2-9}헤테로사이클로알킬을 형성하되, C_{3-6}사이클로알킬 및 C_{2-9}헤테로사이클로알킬은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20j}로 임의로 치환되고,

[0031] 각각의 R^{12}는 수소, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, $-CH_2-C_{3-10}$사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, $-CH_2-C_{2-9}$헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, $-CH_2-C_{6-10}$아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, $-CH_2-C_{3-10}$사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, $-CH_2-C_{2-9}$헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, $-CH_2-C_{6-10}$아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20k}로 임의로 치환

되고,

[0032] 각각의 R^{13}은 수소, C_{1-6}알킬, 및 C_{1-6}할로알킬에서 독립적으로 선택되고, 또는 R^{12} 및 R^{13}은 이들이 부착되는 질소와 함께, 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20l}로 임의로 치환되는 C_{2-9}헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고,

[0033] 각각의 R^{14}는 수소, C_{1-6}알킬, 및 C_{1-6}할로알킬에서 독립적으로 선택되고,

[0034] 각각의 R^{15}는 C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{1-6}헤테로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{1-6}헤테로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20m}으로 임의로 치환되고,

[0035] 각각의 R^{16}은 -C_{1-6}알킬렌-OP(O)(OR^{16a})(OR^{16b}) 및 -P(O)(OR^{16a})(OR^{16b})에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬렌은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20n}으로 임의로 치환되고, 또는 각각의 R^{16}은 -C_{1-6}알킬렌-OC(O)-R^{16c}이되, C_{1-6}알킬렌은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20n}으로 임의로 치환되고,

[0036] 각각의 R^{16a} 및 R^{16b}는 수소, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, -CH_2-C_{3-10}사이클로알킬, -CH_2-C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, -CH_2-C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, -CH_2-C_{3-10}사이클로알킬, -CH_2-C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, -CH_2-C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20o}로 임의로 치환되고,

[0037] R^{16c}는 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, -CH_2-C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, -CH_2-C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, -CH_2-C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, -CH_2-C_{1-9}헤테로아릴, -OR^{21}, -SR^{21}, -N(R^{22})(R^{23}), -C(O)OR^{22}, -C(O)N(R^{22})(R^{23}), -C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23}), -OC(O)N(R^{22})(R^{23}), -N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23}), -N(R^{24})C(O)OR^{25}, -N(R^{24})C(O)R^{25}, -N(R^{24})S(O)$_2R^{25}$, -C(O)R^{25}, -S(O)$_2R^{25}$, -S(O)$_2$N(R^{22})(R^{23}), -OCH_2C(O)OR^{22}, 및 -OC(O)R^{25}이되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, -CH_2-C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, -CH_2-C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, -CH_2-C_{6-10}아릴, -CH_2-C_{1-9}헤테로아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20o}로 임의로 치환되고,

[0038] 각각의 R^{20a}, R^{20b}, R^{20c}, R^{20d}, R^{20e}, R^{20f}, R^{20h}, R^{20i}, R^{20j}, R^{20k}, R^{20l}, R^{20m}, R^{20n}, 및 R^{20o}는 옥소, -CN, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, -CH_2-C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, -CH_2-C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, -CH_2-C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, -OR^{21}, -SR^{21}, -N(R^{22})(R^{23}), -C(O)OR^{22}, -C(O)N(R^{22})(R^{23}), -C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23}), -OC(O)N(R^{22})(R^{23}), -N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23}), -N(R^{24})C(O)OR^{22}, -N(R^{24})C(O)R^{25}, -N(R^{24})S(O)$_2R^{25}$, -C(O)R^{25}, -S(O)$_2R^{25}$, -S(O)$_2$N(R^{22})(R^{23}), -OCH_2C(O)OR^{22}, 및 -OC(O)R^{25}에서 각각 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, -CH_2-C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, -CH_2-C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, -CH_2-C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 할로젠, 옥소, -CN, 하나 이상의 R^{26}으로 임의로 치환되는 C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{1-6}알콕시, C_{1-6}할로알콕시, -OR^{21}, -SR^{21}, -N(R^{22})(R^{23}), -C(O)OR^{22}, -C(O)N(R^{22})(R^{23}), -C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23}), -OC(O)N(R^{22})(R^{23}), -N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23}), -N(R^{24})C(O)OR^{25}, -N(R^{24})C(O)R^{25}, -N(R^{24})S(O)$_2R^{25}$, -C(O)R^{25}, -S(O)$_2R^{25}$, -S(O)$_2$N(R^{22})(R^{23}), 및 -OC(O)R^{25}에서 독립적으로 선택되는 하나, 둘, 또는 세 개의 기로 임의로 치환되고,

[0039] 각각의 R^{21}은 H, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택되고,

[0040] 각각의 R^{22}는 H, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택되고,

[0041] 각각의 R^{23}은 H 및 C_{1-6}알킬에서 독립적으로 선택되고,

[0042] 각각의 R^{24}는 H 및 C_{1-6}알킬에서 독립적으로 선택되고,

[0043] 각각의 R^{25}는 C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{1-6}헤테로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 선택되고,

[0044] 각각의 R^{26}은 옥소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{27}로 임의로 치환되고,

[0045] 각각의 R^{27}은 옥소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20f}로 임의로 치환되고,

[0046] ┈┈은 단일 또는 이중 결합을 나타내어 모든 원자가가 충족된다.

[0047] 대상 화합물(즉, 본원에 기재된 화합물), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 구현예에서, X는 $C(R^3)$이다. 대상 화합물(즉, 본원에 기재된 화합물), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 구현예에서, Y는 $C(R^4)$이다. 대상 화합물(즉, 본원에 기재된 화합물), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 구현예에서, Z는 $C(R^5)$이다.

[0048] 대상 화합물(즉, 본원에 기재된 화합물), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 구현예에서, X는 N이다. 대상 화합물(즉, 본원에 기재된 화합물), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 구현예에서, Y는 N이다. 대상 화합물(즉, 본원에 기재된 화합물), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 구현예에서, Z는 N이다.

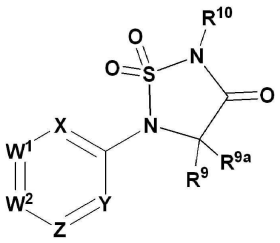
[0049] 대상 화합물(즉, 본원에 기재된 화합물), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 구현예에서, W^1은 $C(R^1)$이다. 대상 화합물(즉, 본원에 기재된 화합물), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 구현예에서, W^1은 $C(R^{1a})$이다. 대상 화합물(즉, 본원에 기재된 화합물), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용

매화물의 구현예에서, W^2는 $C(R^{2a})$이다. 대상 화합물(즉, 본원에 기재된 화합물), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 구현예에서, W^2는 $C(R^2)$이다. 대상 화합물(즉, 본원에 기재된 화합물), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 구현예에서, W^1은 N이다. 대상 화합물(즉, 본원에 기재된 화합물), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 구현예에서, W^2는 N이다.

[0050] 대상 화합물(즉, 본원에 기재된 화합물), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 구현예에서, J^2는 CH_2이다. 대상 화합물(즉, 본원에 기재된 화합물), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 구현예에서, J^2는 C(H)이다. 대상 화합물(즉, 본원에 기재된 화합물), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 구현예에서, J^3은 N(H)이다. 대상 화합물(즉, 본원에 기재된 화합물), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 구현예에서, J^3은 $C(R^{10})(R^{10a})$이다. 대상 화합물(즉, 본원에 기재된 화합물), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 구현예에서, J^3은 $CH(R^{10})$이다. 대상 화합물(즉, 본원에 기재된 화합물), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 구현예에서, R^{10}은 수소이다.

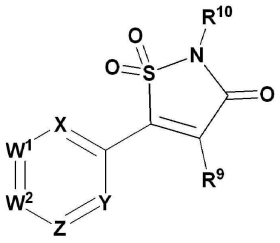
[0051] 대상 화합물(즉, 본원에 기재된 화합물), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 구현예에서, 화합물은 하기 화학식 Ia의 구조를 가진다.

[0052] [화학식 Ia]

[0053] 
.

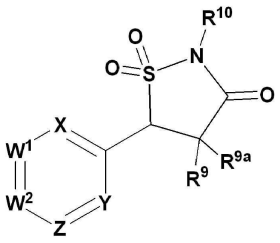
[0054] 대상 화합물(즉, 본원에 기재된 화합물), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 구현예에서, 화합물은 하기 화학식 Ib의 구조를 가진다.

[0055] [화학식 Ib]

[0056] 
.

[0057] 대상 화합물(즉, 본원에 기재된 화합물), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 구현예에서, 화합물은 하기 화학식 Ic의 구조를 가진다.

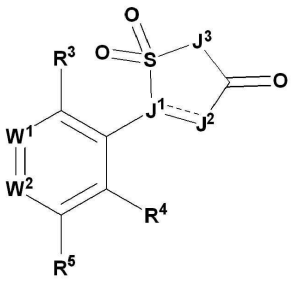
[0058] [화학식 Ic]

[0059] 
.

[0060] 대상 화합물(즉, 본원에 기재된 화합물), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 구현예에서, 화합

물은 하기 화학식을 가진다.

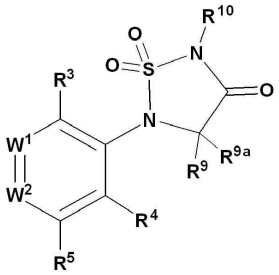
[0061] [화학식 II]



[0062] .

[0063] 대상 화합물(즉, 본원에 기재된 화합물), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 구현예에서, 화합물은 하기 화학식 IIa의 구조를 가진다.

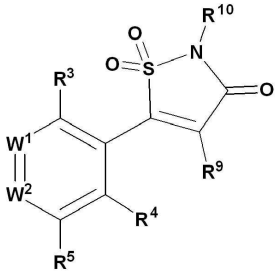
[0064] [화학식 IIa]



[0065] .

[0066] 대상 화합물(즉, 본원에 기재된 화합물), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 구현예에서, 화합물은 하기 화학식 IIb의 구조를 가진다.

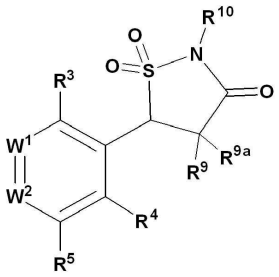
[0067] [화학식 IIb]



[0068] .

[0069] 대상 화합물(즉, 본원에 기재된 화합물), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 구현예에서, 화합물은 하기 화학식 IIc의 구조를 가진다.

[0070] [화학식 IIc]



[0071] .

[0072] 대상 화합물(즉, 본원에 기재된 화합물), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 구현예에서, R^4는 할로젠, $-OR^{12}$, 및 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20d}로 임의로 치환되는 C_{1-6}알킬에서 선택된다. 대상 화합물(즉, 본원

에 기재된 화합물), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 구현예에서, R^4는 -OH이다.

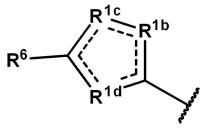
[0073] 대상 화합물(즉, 본원에 기재된 화합물), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 구현예에서, R^5는 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, 및 C_{2-6}알카이닐은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20e}로 임의로 치환된다. 대상 화합물(즉, 본원에 기재된 화합물), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 구현예에서, R^5는 수소, 할로젠, 및 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20e}로 임의로 치환되는 C_{1-6}알킬에서 선택된다. 대상 화합물(즉, 본원에 기재된 화합물), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 구현예에서, R^5는 수소이다.

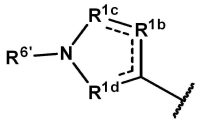
[0074] 대상 화합물(즉, 본원에 기재된 화합물), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 구현예에서, R^3은 할로젠, 및 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20c}로 임의로 치환되는 C_{1-6}알킬에서 선택된다. 대상 화합물(즉, 본원에 기재된 화합물), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 구현예에서, R^3은 할로젠이다. 대상 화합물(즉, 본원에 기재된 화합물), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 구현예에서, R^3은 F이다. 대상 화합물(즉, 본원에 기재된 화합물), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 구현예에서, R^3은 Cl이다.

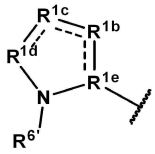
[0075] 대상 화합물(즉, 본원에 기재된 화합물), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 구현예에서, R^1은 C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_{7-12}아릴, 및 5 내지 12원 헤테로아릴에서 선택되되, C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_{7-12}아릴, 및 5 내지 12원 헤테로아릴은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되되, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬 및 5 내지 12원 헤테로아릴의 고리 헤테로원자는 C, N, O, 및 S에서 독립적으로 선택되고, R^2는 C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 부분 불포화 헤테로사이클로알킬, 6 내지 12원 포화 헤테로사이클로알킬, C_{7-12}아릴, 및 5 내지 12원 헤테로아릴에서 선택되되, C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 부분 불포화 헤테로사이클로알킬, 6 내지 12원 포화 헤테로사이클로알킬, C_{7-12}아릴, 및 5 내지 12원 헤테로아릴은 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되되, 5 내지 12원 부분 불포화 헤테로사이클로알킬, 6 내지 12원 포화 헤테로사이클로알킬, 및 5 내지 12원 헤테로아릴의 고리 헤테로원자는 C, N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다.

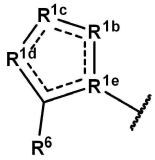
[0076] 대상 화합물(즉, 본원에 기재된 화합물), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 구현예에서, R^1은 트라이아졸릴, 피라졸릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 페닐, 피리딜, 피리미딘일, 피리다진일, 피라진일 및 트라이아진일에서 선택되되, 트라이아졸릴, 피라졸릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 페닐, 피리딜, 피리미딘일, 피리다진일, 피라진일 및 트라이아진일은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되고, R^2는 트라이아졸릴, 피라졸릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 페닐, 피리딜, 피리미딘일, 피리다진일, 피라진일 및 트라이아진일에서 선택되되, 트라이아졸릴, 피라졸릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 페닐, 피리딜, 피리미딘일, 피리다진일, 피라진일 및 트라이아진일은 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환된다.

[0077] 대상 화합물(즉, 본원에 기재된 화합물), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 구현예에서, R^1은

[0078]  ;

[0079]  [여기서 R^{1b}는 $C(R^{6b})$이고 R^{1d}는 $C(R^{6d})$인 경우, R^{1c}는 N 또는 $N(R^{6c''})$이 아님];

[0080]  (여기서 R^{1}은 치환된 피롤릴이 아님);

[0081]  (여기서 R^{1}은 치환된 이미다졸릴이 아니되, R^{1d} 및 R^{1e}는 N임); 또는

[0082] R^{6} 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나, 둘, 또는 세 개의 치환기로 임의로 추가 치환되는, 플루오로-치환된 피라졸릴이고,

[0083] R^{1b}는 O, S, N, $N(R^{6b''})$, $C(R^{6b})$, 또는 $C(R^{6b})(R^{6b'})$이고,

[0084] R^{1c}는 O, S, N, $N(R^{6c''})$, $C(R^{6c})$, 또는 $C(R^{6c})(R^{6c'})$이고,

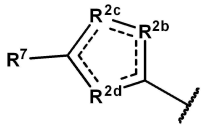
[0085] R^{1d}는 O, S, N, $N(R^{6d''})$, $C(R^{6d})$, 또는 $C(R^{6d})(R^{6d'})$이고,

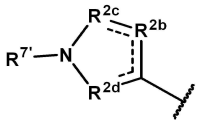
[0086] R^{1e}는 N 또는 $C(R^{6e})$이고,

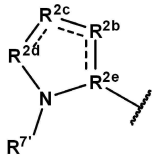
[0087] R^{6b}, $R^{6b'}$, R^{6c}, $R^{6c'}$, R^{6d}, $R^{6d'}$, 및 R^{6e}는 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴 $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20a}로 임의로 치환되고,

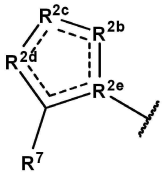
[0088] $R^{6b''}$, $R^{6c''}$, 및 $R^{6d''}$은 수소, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴 $-OR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20a}로 임의로 치환되고,

[0089] R^{2}는

[0090]  (여기서 R^2는 치환된 이미다졸릴이 아니되, R^{2c} 및 R^{2d}는 N임);

[0091]  (여기서 R^2는 치환된 피라졸릴 또는 피롤릴이 아님);

[0092]  (여기서 R^2는 치환된 피롤릴 또는 이미다졸릴이 아님);

[0093]  (여기서 R^2는 치환된 이미다졸릴이 아니되, R^{2d} 및 R^{2e}는 N이고, 또는 R^{2b} 및 R^{2d}는 N 또는 NH임); 또는

[0094] R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나, 둘, 또는 세 개의 치환기로 임의로 추가 치환되는, 플루오로-치환된 피라졸릴이고,

[0095] R^{2b}는 O, S, N, $N(R^{7b''})$, $C(R^{7b})$, 또는 $C(R^{7b})(R^{7b'})$이고,

[0096] R^{2c}는 O, S, N, $N(R^{7c''})$, $C(R^{7c})$, 또는 $C(R^{7c})(R^{7c'})$이고,

[0097] R^{2d}는 O, S, N, $N(R^{7d''})$, $C(R^{7d})$, 또는 $C(R^{7d})(R^{7d'})$이고,

[0098] R^{2e}는 N 또는 $C(R^{7e})$이고,

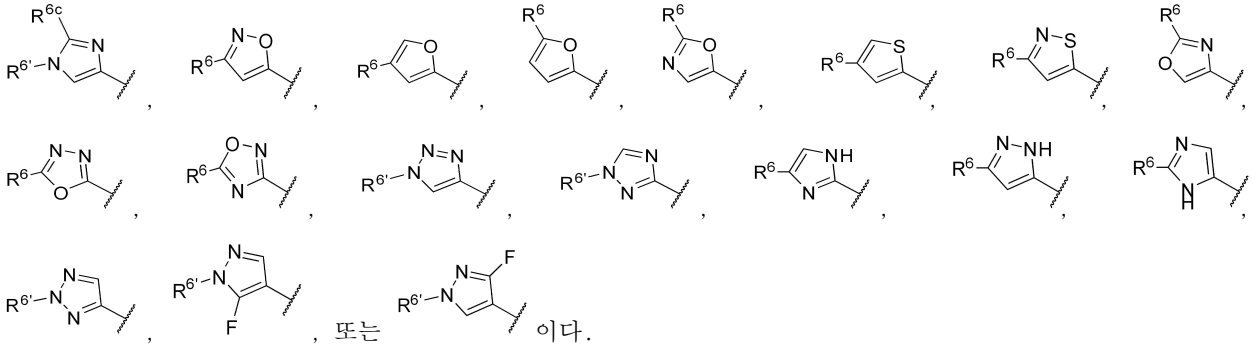
[0099] R^{7b}, $R^{7b'}$, R^{7c}, $R^{7c'}$, R^{7d}, $R^{7d'}$, 및 R^{7e}는 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴 $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20b}로 임의로 치환되고,

[0100] $R^{7b''}$, $R^{7c''}$, 및 $R^{7d''}$은 수소, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴 $-OR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20b}로 임의로 치환되고,

[0101] 각각의 R^6 및 R^7은 할로젠, 옥소, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환되고,

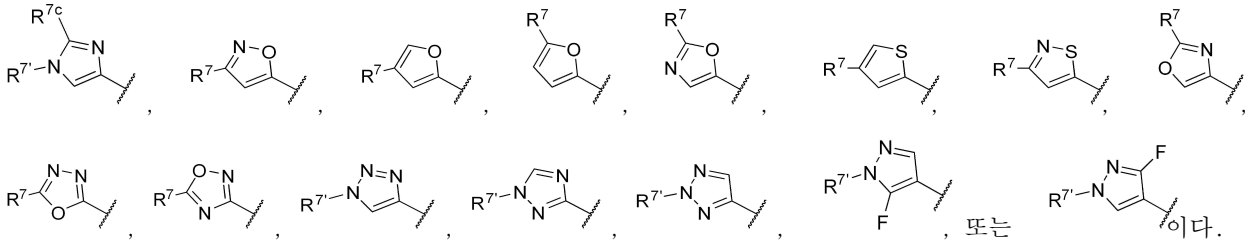
[0102] 각각의 $R^{6'}$ 및 $R^{7'}$은 -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환된다.

[0103] 대상 화합물(즉, 본원에 기재된 화합물), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 구현예에서, R^1은



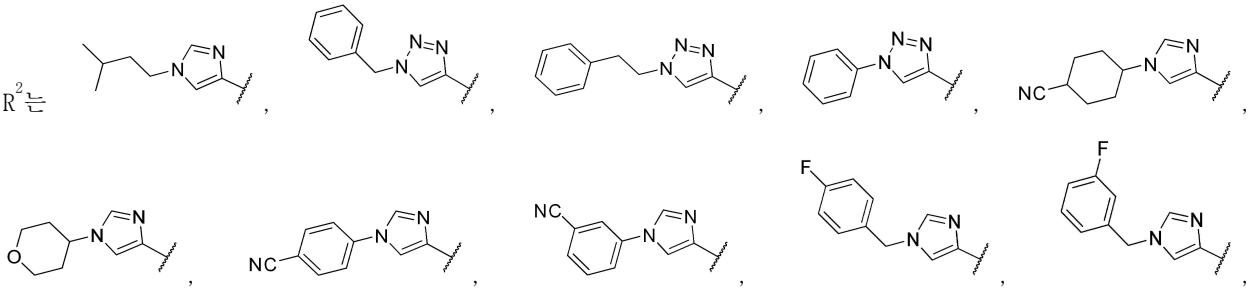
이다.

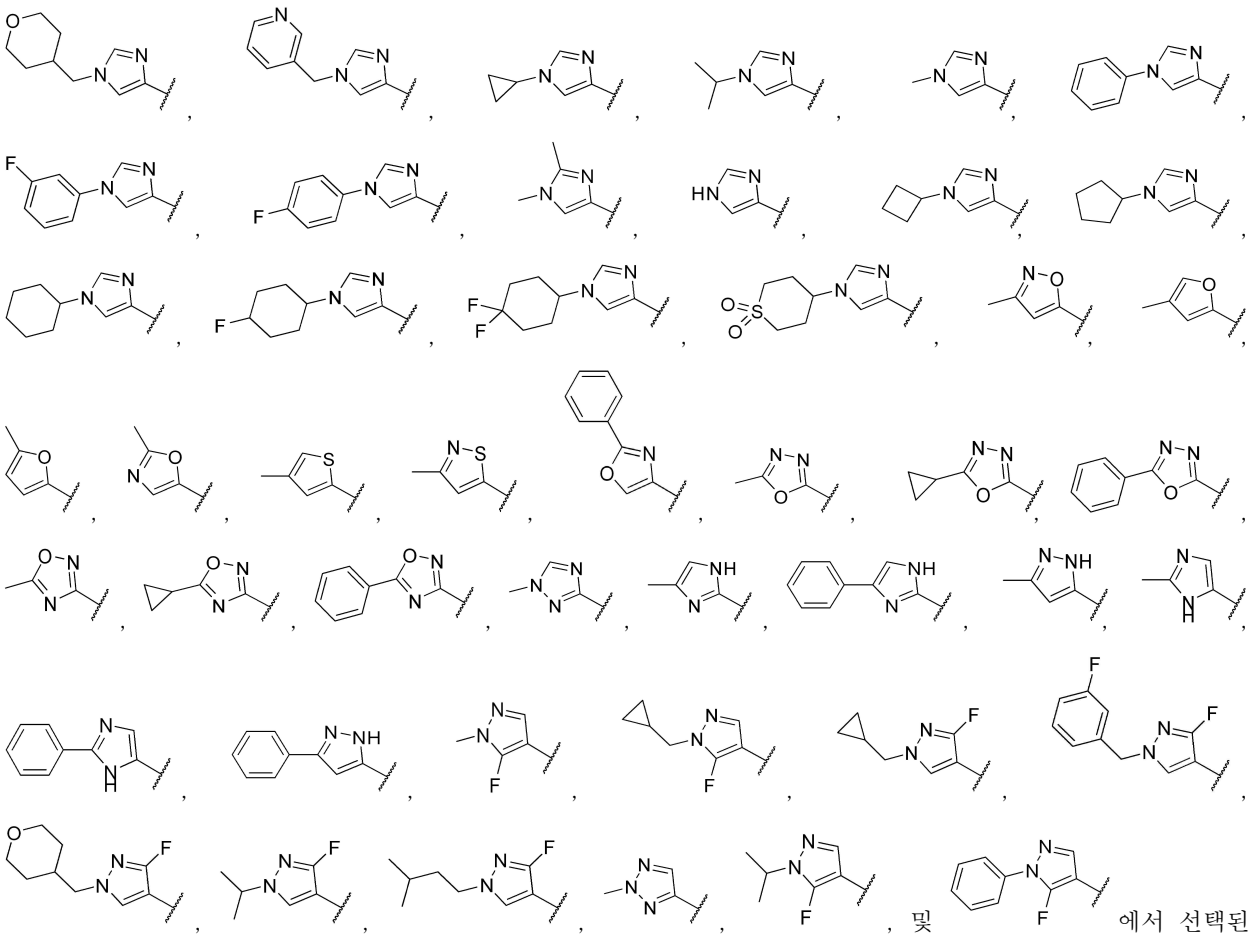
[0104] 대상 화합물(즉, 본원에 기재된 화합물), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 구현예에서, R^2는



이다.

[0105] 대상 화합물(즉, 본원에 기재된 화합물), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 구현예에서, R^1 및 R^2는





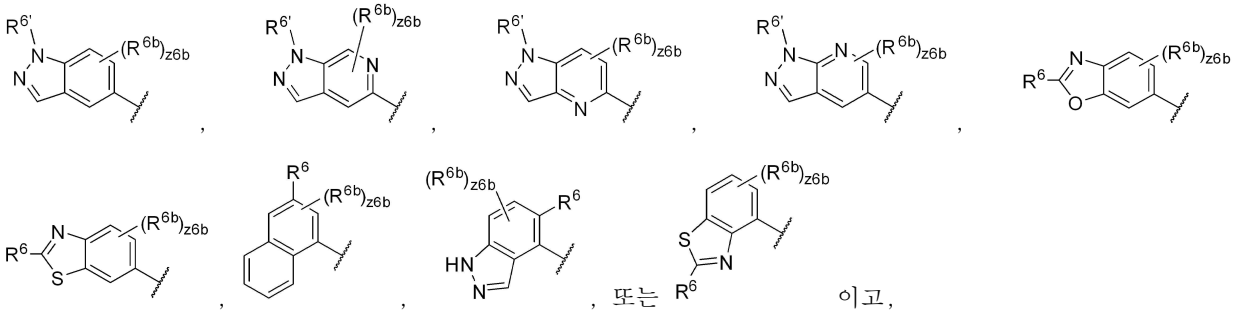
다.

[0106] 대상 화합물(즉, 본원에 기재된 화합물), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 구현예에서, R^1은 이환식 C_{4-12}사이클로알킬, 이환식 C_{2-11}헤테로사이클로알킬, 이환식 C_{7-12}아릴, 및 이환식 C_{1-12}헤테로아릴에서 선택되되, 이환식 C_{4-12}사이클로알킬, 이환식 C_{2-11}헤테로사이클로알킬, 이환식 C_{7-12}아릴, 및 이환식 C_{1-12}헤테로아릴은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되고, R^2는 이환식 C_{4-12}사이클로알킬, 이환식 C_{2-11}헤테로사이클로알킬, 이환식 C_{7-12}아릴, 및 이환식 C_{1-12}헤테로아릴에서 선택되되, 이환식 C_{4-12}사이클로알킬, 이환식 C_{2-11}헤테로사이클로알킬, 이환식 C_{7-12}아릴, 및 이환식 C_{1-12}헤테로아릴은 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환된다.

[0107] 대상 화합물(즉, 본원에 기재된 화합물), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 구현예에서, R^1은 인다졸릴, 7-아자인다졸릴, 6-아자인다졸릴, 5-아자인다졸릴, 4-아자인다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈싸이아졸릴, 나프틸, 인덴일, 인돌린일, 인돌릴, 아이소인돌릴, 인돌리진일, 벤즈이미다졸릴, 4-아자인돌릴, 5-아자인돌릴, 6 -아자인돌릴, 7-아자인돌릴, 퓨린일, 벤조퓨란일, 아이소벤조퓨란일, 벤조[c]싸이오페닐, 벤조[b]싸이오페닐, 벤조아이소옥사졸릴, 벤조아이소싸이아졸릴, 퀴놀린일, 아이소퀴놀린일, 퀴녹살린일, 프탈라진일, 퀴나졸린일, 신놀린일, 나프티리딘일, 피리도[3,2-d]피리미딘일, 피리도[4,3-d]피리미딘일, 피리도[3,4-d]피라진일, 피리도[2,3-d]피라진일 및 프테리딘일에서 선택되되, 인다졸릴, 7-아자인다졸릴, 6-아자인다졸릴, 5-아자인다졸릴, 4-아자인다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈싸이아졸릴, 나프틸, 인덴일, 인돌린일, 인돌릴, 아이소인돌릴, 인돌리진일, 벤즈이미다졸릴, 4-아자인돌릴, 5-아자인돌릴, 6-아자인돌릴, 7-아자인돌릴, 퓨린일, 벤조퓨란일, 아이소벤조퓨란일, 벤조[c]싸이오페닐, 벤조[b]싸이오페닐, 벤조아이소옥사졸릴, 벤조아이소싸이아졸릴, 퀴놀린일, 아이소퀴놀린일, 퀴녹살린일, 프탈라진일, 퀴나졸린일, 신놀린일, 나프티리딘일, 피리도[3,2-d]피리미딘일, 피리도[4,3-d]피리미딘일, 피리도[3,4-d]피라진일, 피리도[2,3-d]피라진일 및 프테리딘일은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되고, R^2는 인다졸릴, 7-아자인다졸릴, 6-아자인다졸릴, 5-아자인다졸릴, 4-아

자인다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈싸이아졸릴, 나프틸, 인덴일, 인돌린일, 인돌릴, 아이소인돌릴, 인돌리진일, 벤즈이미다졸릴, 4-아자인돌릴, 5-아자인돌릴, 6-아자인돌릴, 7-아자인돌릴, 퓨린일, 벤조퓨란일, 아이소벤조퓨란일, 벤조[c]싸이오페닐, 벤조[b]싸이오페닐, 벤조아이소옥사졸릴, 벤조아이소싸이아졸릴, 퀴놀린일, 아이소퀴놀린일, 퀴녹살린일, 프탈라진일, 퀴나졸린일, 신놀린일, 나프티리딘일, 피리도[3,2-d]피리미딘일, 피리도[4,3-d]피리미딘일, 피리도[3,4-d]피라진일, 피리도[2,3-d]피라진일 및 프테리딘일에서 선택되되, 인다졸릴, 7-아자인다졸릴, 6-아자인다졸릴, 5-아자인다졸릴), 4-아자인다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈싸이아졸릴, 나프틸, 인덴일, 인돌린일, 인돌릴, 아이소인돌릴, 인돌리진일, 벤즈이미다졸릴, 4-아자인돌릴, 5-아자인돌릴, 6-아자인돌릴, 7-아자인돌릴, 퓨린일, 벤조퓨란일, 아이소벤조퓨란일, 벤조[c]싸이오페닐 , 벤조[b]싸이오페닐, 벤조아이소옥사졸릴, 벤조아이소싸이아졸릴, 퀴놀린일, 아이소퀴놀린일, 퀴녹살린일, 프탈라진일, 퀴나졸린일, 신놀린일, 나프티리딘일, 피리도[3,2-d]피리미딘일, 피리도[4,3-d]피리미딘일, 피리도[3,4-d]피라진일, 피리도[2,3-d]피라진일 및 프테리딘일은 R^{7} 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환된다.

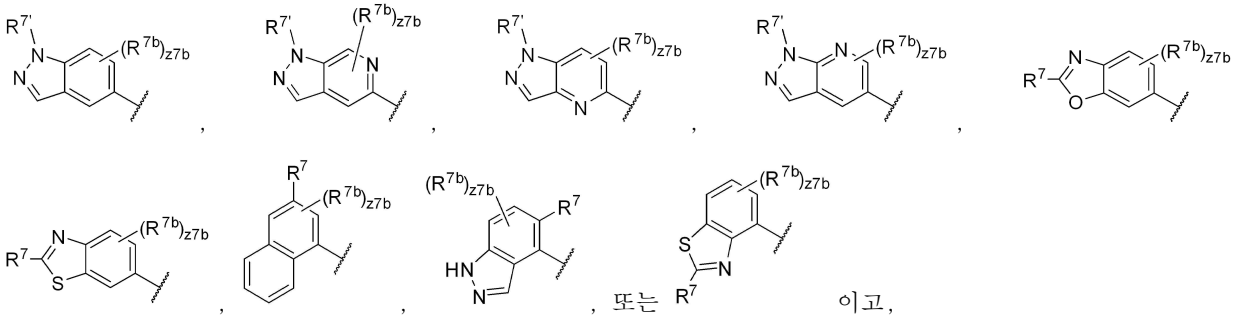
[0108] 대상 화합물(즉, 본원에 기재된 화합물), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 구현예에서, R^{1}은

[0109] 

[0110] R^{6b}는 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴 $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20a}로 임의로 치환되고,

[0111] z6b는 0 내지 4의 정수이고,

[0112] R^{2}는

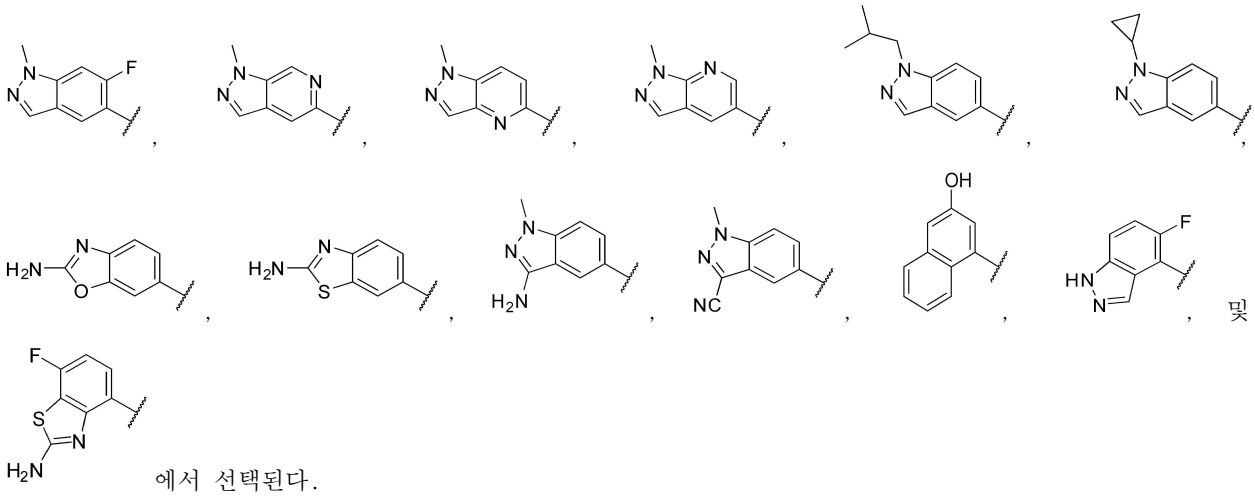
[0113] 

[0114] R^{7b}는 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴 $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$,

$-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20b}로 임의로 치환되고,

[0115] z7b는 0 내지 4의 정수이고,

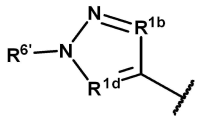
[0116] 대상 화합물(즉, 본원에 기재된 화합물), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 구현예에서, R^1 및 R^2는

[0117] 

에서 선택된다.

[0118] 대상 화합물(즉, 본원에 기재된 화합물), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 구현예에서, R^1은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피라졸릴이고, R^2는 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피라졸릴이다. 대상 화합물(즉, 본원에 기재된 화합물), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 구현예에서, R^1은 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피라졸릴이고, R^2는 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피라졸릴이다. 대상 화합물(즉, 본원에 기재된 화합물), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 구현예에서, R^1은 하나의 $R^{6'}$으로 치환되는 피라졸릴이고, R^2는 하나의 $R^{7'}$으로 치환되는 피라졸릴이다.

[0119] 대상 화합물(즉, 본원에 기재된 화합물), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 구현예에서, R^1은

[0120] 

이고,

[0121] R^{1b}는 O, S, N, $N(R^{6b''})$, $C(R^{6b})$, 또는 $C(R^{6b})(R^{6b'})$이고,

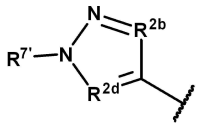
[0122] R^{1d}는 O, S, N, $N(R^{6d''})$, $C(R^{6d})$, 또는 $C(R^{6d})(R^{6d'})$이고,

[0123] R^{6b}, $R^{6b'}$, R^{6d}, 및 $R^{6d'}$은 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴 $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되,

C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20a}로 임의로 치환되고,

[0124] $R^{6b''}$ 및 $R^{6d''}$은 수소, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴 $-OR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20a}로 임의로 치환되고,

[0125] R^2는



[0126] 이고,

[0127] R^{2b}는 O, S, N, $N(R^{7b''})$, $C(R^{7b})$, 또는 $C(R^{7b})(R^{7b'})$이고,

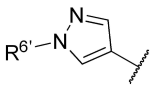
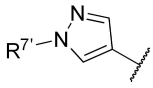
[0128] R^{2d}는 O, S, N, $N(R^{7d''})$, $C(R^{7d})$, 또는 $C(R^{7d})(R^{7d'})$이고,

[0129] R^{7b}, $R^{7b'}$, R^{7d}, 및 $R^{7d'}$은 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴 $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20b}로 임의로 치환되고,

[0130] $R^{7b''}$ 및 $R^{7d''}$은 수소, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴 $-OR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20b}로 임의로 치환되고,

[0131] $R^{6'}$ 및 $R^{7'}$은 -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환된다.

[0132] 대상 화합물(즉, 본원에 기재된 화합물), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 구현예에서, R^1은

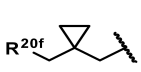
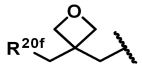
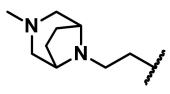
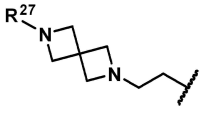
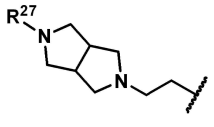
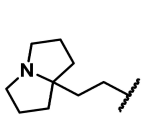
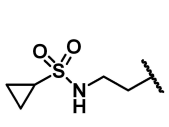
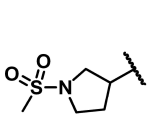
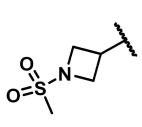
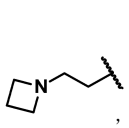
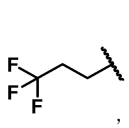

이다. 대상 화합물(즉, 본원에 기재된 화합물), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 구현예에서, R^2는 
이다.

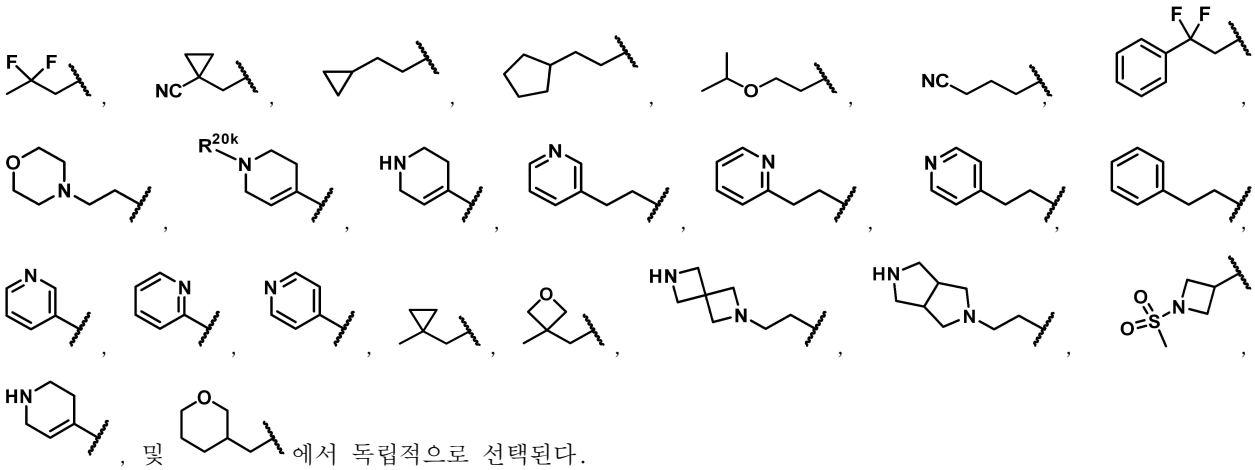
[0133] 대상 화합물(즉, 본원에 기재된 화합물), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 구현예에서, R^6은 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)R^{15}$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환된다. 대상 화합물(즉, 본원에 기재된 화합물), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 구현예에서, R^6은 C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환된다.

[0134] 대상 화합물(즉, 본원에 기재된 화합물), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 구현예에서, $R^{6'}$은 C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환된다.

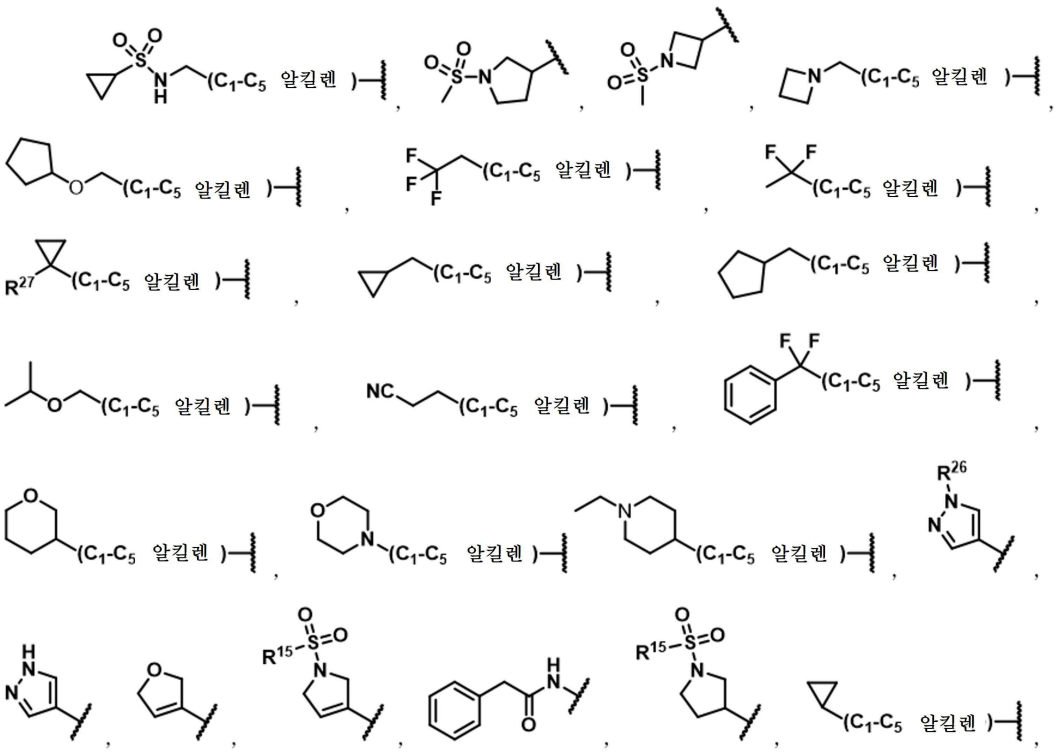
[0135] 대상 화합물(즉, 본원에 기재된 화합물), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 구현예에서, R^7은 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)R^{15}$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환된다. 대상 화합물(즉, 본원에 기재된 화합물), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 구현예에서, R^7은 C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환된다.

[0136] 대상 화합물(즉, 본원에 기재된 화합물), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 구현예에서, $R^{7'}$은 C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환된다.

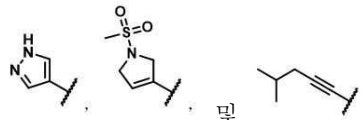
[0137] 대상 화합물(즉, 본원에 기재된 화합물), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 구현예에서, R^6, $R^{6'}$, R^7, 및 $R^{7'}$은 C_{1-6}알킬,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 

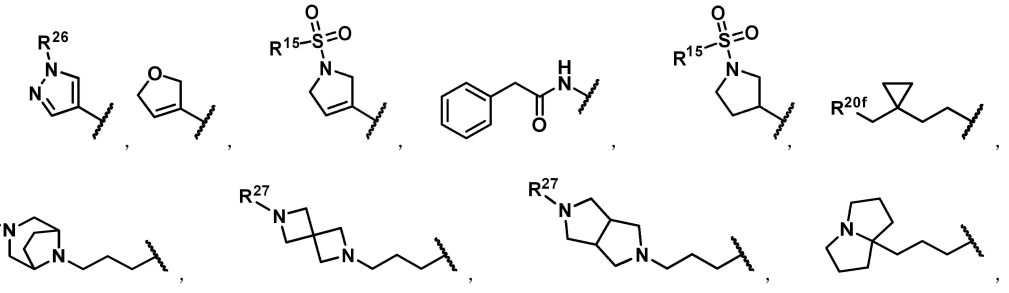


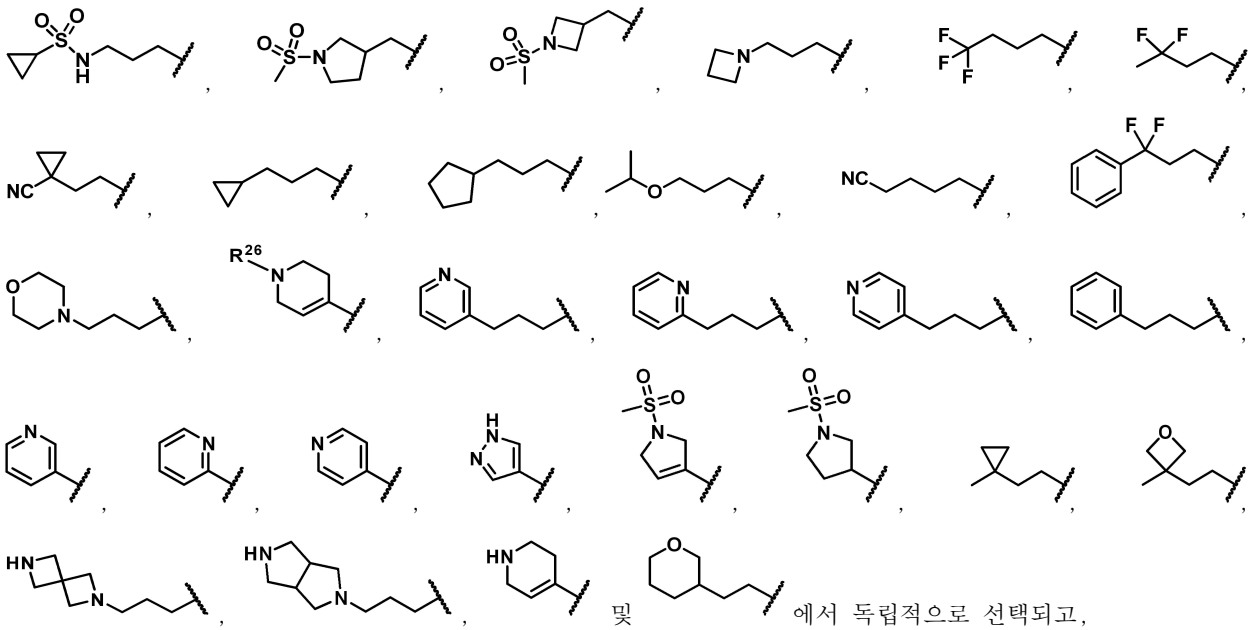
[0138] 대상 화합물(즉, 본원에 기재된 화합물), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 구현예에서, R^6, $R^{6'}$, R^7, 및 $R^{7'}$은



[0139]

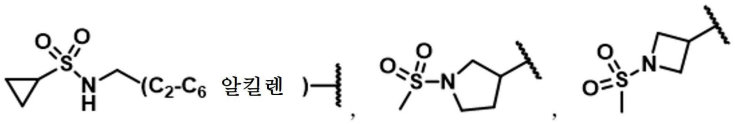
[0140] 

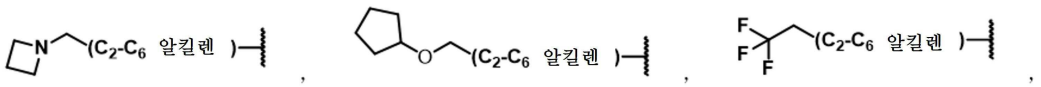
[0141] 대상 화합물(즉, 본원에 기재된 화합물), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 구현예에서, R^6, $R^{6'}$, R^7, 및 $R^{7'}$은 

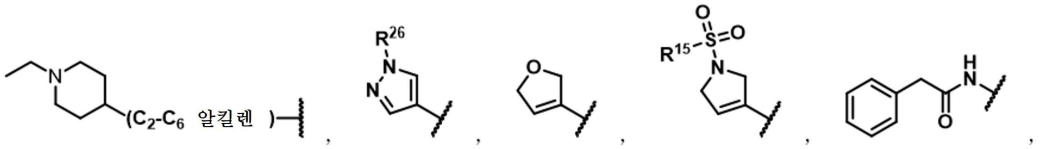


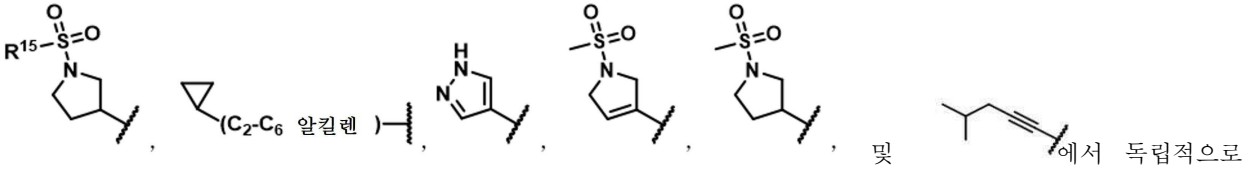
[0142] R^{26}은 수소, 할로젠, 옥소, -CN, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{1-6}알콕시, C_{1-6}할로알콕시, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, $-N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)OR^{22}$, $-C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)OR^{25}$, $-N(R^{24})C(O)R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, $-C(O)R^{25}$, $-S(O)_2R^{25}$, $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$, 및 $-OC(O)R^{25}$에서 독립적으로 선택된다.

[0143] 대상 화합물(즉, 본원에 기재된 화합물), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 구현예에서, R^6, $R^{6'}$, R^7, 및 $R^{7'}$은

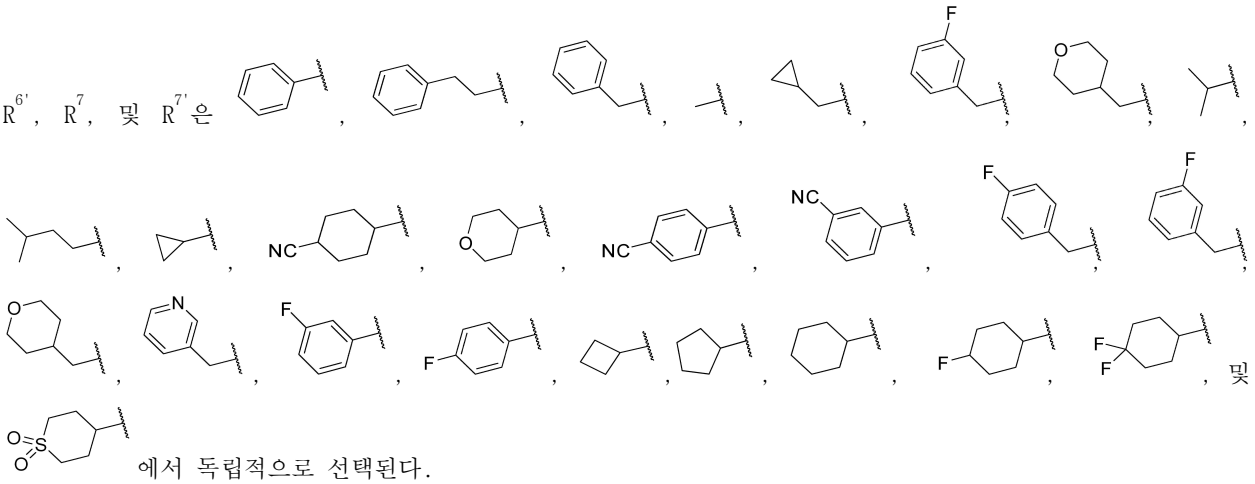
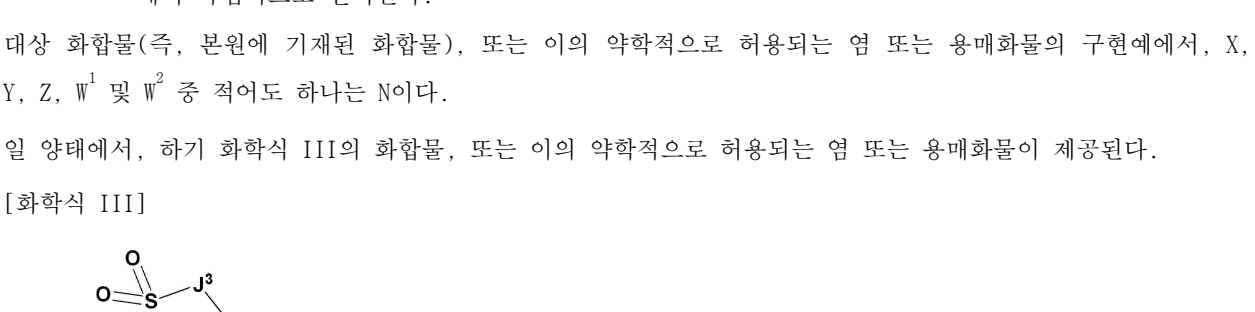
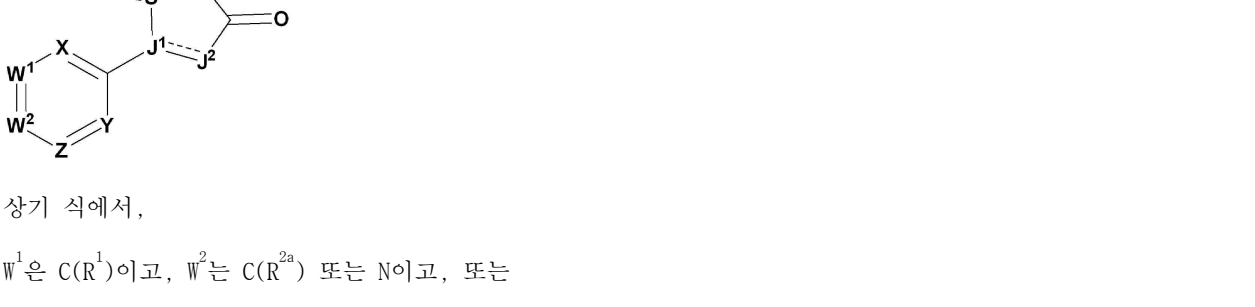
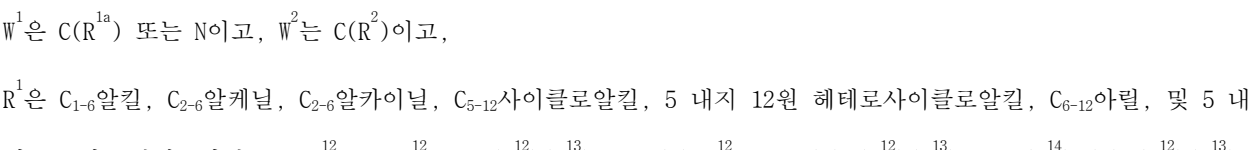
[0144] 



[0145] 

[0146] 

선택된다.

[0147] 대상 화합물(즉, 본원에 기재된 화합물), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 구현예에서, R^{6}, $R^{6'}$, R^{7}, 및 $R^{7'}$은  ,  ,  ,  에서 독립적으로 선택된다.

[0148] 대상 화합물(즉, 본원에 기재된 화합물), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 구현예에서, X, Y, Z, W^{1} 및 W^{2} 중 적어도 하나는 N이다.

[0149] 일 양태에서, 하기 화학식 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 제공된다.

[0150] [화학식 III]

[0151]

[0152] 상기 식에서,

[0153] W^{1}은 $C(R^{1})$이고, W^{2}는 $C(R^{2a})$ 또는 N이고, 또는

[0154] W^{1}은 $C(R^{1a})$ 또는 N이고, W^{2}는 $C(R^{2})$이고,

[0155] R^{1}은 C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_{6-12}아릴, 및 5 내지 12원 헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_{6-12}아릴, 및 5 내지 12원 헤테로아릴은 R^{6} 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고,

[0156] R^{1a}는 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 선택되되, C_{1-6}알킬,

C_{2-6}알케닐, 및 C_{2-6}알카이닐은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20a}로 임의로 치환되고,

[0157] R^2는 C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_{6-12}아릴, 및 5 내지 12원 헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_{6-12}아릴, 및 5 내지 12원 헤테로아릴은 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고,

[0158] R^{2a}는 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, 및 C_{2-6}알카이닐은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20b}로 임의로 치환되고,

[0159] X는 N 또는 $C(R^3)$이고,

[0160] Y는 N 또는 $C(R^4)$이고,

[0161] Z는 N 또는 $C(R^5)$이고,

[0162] W^1, W^2, X, Y, 및 Z 중 적어도 하나는 N이고,

[0163] R^3은 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20c}로 임의로 치환되고,

[0164] R^4는 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20d}로 임의로 치환되고,

[0165] R^5는 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아

릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20e}로 임의로 치환되고,

[0166] 각각의 R^6 및 R^7은 할로젠, 옥소, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환되고,

[0167] 각각의 $R^{6'}$ 및 $R^{7'}$은 -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환되고,

[0168] J^1은 N, C, 또는 $C(R^8)$이고,

[0169] J^2는 N, $N(R^9)$, $C(R^9)$, $C(R^9)(R^{9a})$, 또는 C(O)이고,

[0170] J^3은 $N(R^{10})$ 또는 $C(R^{10})(R^{10a})$이고,

[0171] R^8은 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20h}로 임의로 치환되고,

[0172] R^9 및 R^{9a}는 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$,

$-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20i}로 임의로 치환되고, 또는 R^{9} 및 R^{9a}는 조합되어 C_{3-6}사이클로알킬 또는 C_{2-9}헤테로사이클로알킬을 형성하되, C_{3-6}사이클로알킬 및 C_{2-9}헤테로사이클로알킬은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20i}로 임의로 치환되고,

[0173] R^{10} 및 R^{10a}는 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-R^{16}$, $-OR^{16}$, $-N(R^{12})(R^{16})$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20j}로 임의로 치환되고, 또는 R^{10} 및 R^{10a}는 조합되어 C_{3-6}사이클로알킬 또는 C_{2-9}헤테로사이클로알킬을 형성하되, C_{3-6}사이클로알킬 및 C_{2-9}헤테로사이클로알킬은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20j}로 임의로 치환되고,

[0174] 각각의 R^{12}는 수소, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, $-CH_2-C_{3-10}$사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, $-CH_2-C_{2-9}$헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, $-CH_2-C_{6-10}$아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, $-CH_2-C_{3-10}$사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, $-CH_2-C_{2-9}$헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, $-CH_2-C_{6-10}$아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20k}로 임의로 치환되고,

[0175] 각각의 R^{13}은 수소, C_{1-6}알킬, 및 C_{1-6}할로알킬에서 독립적으로 선택되고, 또는 R^{12} 및 R^{13}은 이들이 부착되는 질소와 함께, 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20l}로 임의로 치환되는 C_{2-9}헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고,

[0176] 각각의 R^{14}는 수소, C_{1-6}알킬, 및 C_{1-6}할로알킬에서 독립적으로 선택되고,

[0177] 각각의 R^{15}는 C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{1-6}헤테로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{1-6}헤테로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20m}으로 임의로 치환되고,

[0178] 각각의 R^{16}은 $-C_{1-6}$알킬렌$-OP(O)(OR^{16a})(OR^{16b})$ 및 $-P(O)(OR^{16a})(OR^{16b})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬렌은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20n}으로 임의로 치환되고,

[0179] 각각의 R^{16a} 및 R^{16b}는 수소, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, $-CH_2-C_{3-10}$사이클로알킬, $-CH_2-C_{2-9}$헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, $-CH_2-C_{6-10}$아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, $-CH_2-C_{3-10}$사이클로알킬, $-CH_2-C_{2-9}$헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, $-CH_2-C_{6-10}$아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20o}로 임의로 치환되고,

[0180] 각각의 R^{20a}, R^{20b}, R^{20c}, R^{20d}, R^{20e}, R^{20f}, R^{20h}, R^{20i}, R^{20j}, R^{20k}, R^{20l}, R^{20m}, R^{20n}, 및 R^{20o}는 옥소, -CN, 할로젠, -CN,

C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, $-CH_2-C_{3-10}$사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, $-CH_2-C_{2-9}$헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, $-CH_2-C_{6-10}$아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, $-N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)OR^{22}$, $-C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)OR^{22}$, $-N(R^{24})C(O)R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, $-C(O)R^{25}$, $-S(O)_2R^{25}$, $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$, $-OCH_2C(O)OR^{22}$, 및 $-OC(O)R^{25}$에서 각각 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, $-CH_2-C_{3-10}$사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, $-CH_2-C_{2-9}$헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, $-CH_2-C_{6-10}$아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 할로젠, 옥소, -CN, 하나 이상의 R^{26}으로 임의로 치환되는 C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{1-6}알콕시, C_{1-6}할로알콕시, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, $-N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)OR^{22}$, $-C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)OR^{25}$, $-N(R^{24})C(O)R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, $-C(O)R^{25}$, $-S(O)_2R^{25}$, $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$, 및 $-OC(O)R^{25}$에서 독립적으로 선택되는 하나, 둘, 또는 세 개의 기로 임의로 치환되고,

[0181] 각각의 R^{21}은 H, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택되고,

[0182] 각각의 R^{22}는 H, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택되고,

[0183] 각각의 R^{23}은 H 및 C_{1-6}알킬에서 독립적으로 선택되고,

[0184] 각각의 R^{24}는 H 및 C_{1-6}알킬에서 독립적으로 선택되고,

[0185] 각각의 R^{25}는 C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 선택되고,

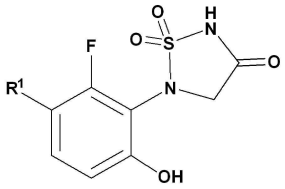
[0186] 각각의 R^{26}은 옥소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{27}로 임의로 치환되고,

[0187] 각각의 R^{27}은 옥소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20f}로 임의로 치환되고,

[0188] ----- 은 단일 또는 이중 결합을 나타내어 모든 원자가가 충족된다.

[0189] 일 양태에서, 하기 화학식 IId-1의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 제공된다.

[0190] [화학식 IId-1]

[0191] 

[0192] 상기 식에서,

[0193] R^1은 C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_{6-12}아릴, 및 5 내지 12원 헤테로아릴에서 선택되되, C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_{6-12}아릴 및 5 내지 12원 헤테로아릴은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되되, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬 및 5 내지 12원 헤테로아릴의 고리 헤테로원자는 N, O 및 S에서 독립적으로 선택되고,

[0194] 각각의 R^6은 할로젠, 옥소, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(NR^{14})N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환되고,

[0195] 각각의 $R^{6'}$은 -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환되고,

[0196] 각각의 R^{12}는 수소, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, $-CH_2-C_{3-10}$사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, $-CH_2-C_{2-9}$헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, $-CH_2-C_{6-10}$아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, $-CH_2-C_{3-10}$사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, $-CH_2-C_{2-9}$헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, $-CH_2-C_{6-10}$아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20k}로 임의로 치환되고,

[0197] 각각의 R^{13}은 수소, -CN, C_{1-6}알킬, 및 C_{1-6}할로알킬에서 독립적으로 선택되고, 또는 R^{12} 및 R^{13}은 이들이 부착되는 질소와 함께, 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{201}로 임의로 치환되는 C_{2-9}헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고,

[0198] 각각의 R^{14}는 수소, C_{1-6}알킬, 및 C_{1-6}할로알킬에서 독립적으로 선택되고,

[0199] 각각의 R^{15}는 C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{1-6}헤테로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{1-6}헤

테로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20m}으로 임의로 치환되고,

[0200] 각각의 R^{20f}, R^{20k}, R^{20l}, 및 R^{20m}은 옥소, -CN, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, $-CH_2-C_{3-10}$사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, $-CH_2-C_{2-9}$헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, $-CH_2-C_{6-10}$아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, $-N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)OR^{22}$, $-C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)OR^{22}$, $-N(R^{24})C(O)R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, $-C(O)R^{25}$, $-S(O)_2R^{25}$, $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$, $-OCH_2C(O)OR^{22}$, 및 $-OC(O)R^{25}$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, $-CH_2-C_{3-10}$사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, $-CH_2-C_{2-9}$헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, $-CH_2-C_{6-10}$아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 할로젠, 옥소, -CN, 하나 이상의 R^{26}으로 임의로 치환되는 C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{1-6}알콕시, C_{1-6}할로알콕시, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, $-N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)OR^{22}$, $-C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)OR^{25}$, $-N(R^{24})C(O)R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, $-C(O)R^{25}$, $-S(O)_2R^{25}$, $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$, 및 $-OC(O)R^{25}$에서 독립적으로 선택되는 하나, 둘, 또는 세 개의 기로 임의로 치환되고,

[0201] 각각의 R^{21}은 H, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택되고,

[0202] 각각의 R^{22}는 H, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택되고,

[0203] 각각의 R^{23}은 H 및 C_{1-6}알킬에서 독립적으로 선택되고,

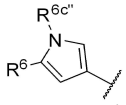
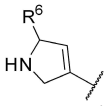
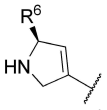
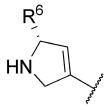
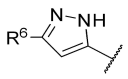
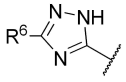
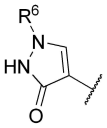
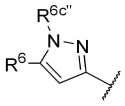
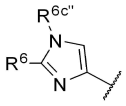
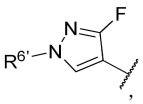
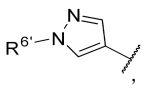
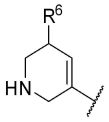
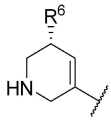
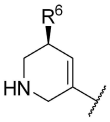
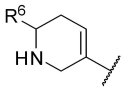
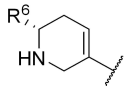
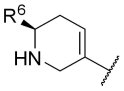
[0204] 각각의 R^{24}는 H 및 C_{1-6}알킬에서 독립적으로 선택되고,

[0205] 각각의 R^{25}는 C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{1-6}헤테로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택되고,

[0206] 각각의 R^{26}은 옥소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{27}로 임의로 치환되고,

[0207] 각각의 R^{27}은 옥소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$,

$-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20f}로 임의로 치환된다.

[0208] 대상 화합물(즉, 본원에 기재된 화합물), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 구현예에서, R^1은 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트라이아졸릴, 피롤린일, 피리딘일, 테트라하이드로피리딘일, 피페리딘일 및 피페라진일에서 선택되고, 이들 각각은 하나 이상의 R^6으로 치환된다. 대상 화합물(즉, 본원에 기재된 화합물), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 구현예에서, R^1은  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 및  에서 선택된다.

[0209] 특정 양태에서, 본 개시는 본원에 기재된 화합물, 예컨대 표 2에서 선택되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다. 일 양태에서, 본원에 기재된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 및 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0210] 일 양태에서, 암 치료를 필요로 하는 대상의 암을 치료하는 방법으로서, 치료 유효량의 본원에 기재된 대상 화합물(즉, 본원에 기재된 화합물), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 대상에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다. 대상은 고형 종양 또는 액상암(예를 들어, 백혈병, 림프종 및 골수종을 포함하는 혈액암, 골수암 또는 림프절암)을 앓고 있을 수 있다.

[0211] 일 양태에서, 세포의 면역력을 강화하는 방법으로서, 세포를 본원에 기재된 화합물과 접촉시켜 세포의 면역력을 강화하는 단계를 포함하되, 세포는 (i) T 세포 수용체 융합 단백질[T-cell receptor fusion protein, TFP]을 암호화하는 키메라 T 세포 수용체 서열 및/또는 (ii) 키메라 항원 수용체[chimeric antigen receptor, CAR]를 암호화하는 CAR 서열을 포함하되, TFP 및 CAR 각각은 항원에 대한 특이적 결합을 나타내는, 방법이 제공된다.

[0212] 일 양태에서, 세포의 면역력을 강화하는 방법으로서, (a) 세포를 본원에 기재된 화합물과 접촉시키는 단계; 및 (b) (i) T 세포 수용체 융합 단백질[TFP]을 암호화하는 키메라 T 세포 수용체 서열 및/또는 (ii) 키메라 항원 수용체[CAR]를 암호화하는 CAR 서열을 세포에 도입하여 세포의 면역력을 강화하는 단계를 포함하되, TFP 및 CAR 각각은 항원에 대한 특이적 결합을 나타내는, 방법이 제공된다. 일부 구현예에서, (a) 단계는 (b) 단계 이전에, 이와 동시에, 또는 이 이후에 수행한다. 일부 구현예에서, 세포는 (a) 이전에 PTPN2의 발현 또는 활성을 유지한다. 일부 구현예에서, 세포는 림프계 세포이다. 일부 구현예에서, 대상 방법은 세포를 필요로 하는 대상에게 이를 투여하는 단계를 더 포함한다. 일부 구현예에서, 대상 방법은 세포를 투여하는 단계 이전에, 이와 동시에, 또는 이 이후에 대상에게 본원에 기재된 화합물을 투여하는 단계를 더 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 화합물을 투여하는 단계 이전에, 대상의 세포는 PTPN2의 발현 또는 활성을 나타낸다.

[0213] 일 양태에서, 면역력의 강화를 필요로 하는 대상의 면역력을 강화하는 방법으로서, 대상에게 림프계 세포를 투여하여 대상의 면역력을 강화하는 단계를 포함하되, 림프계 세포에서의 PTPN2의 발현 또는 활성을 본원에 개시된 대상 화합물(즉, 본원에 기재된 화합물)로 하향조절하는, 방법이 제공된다. 일부 구현예에서, 대상 방법은 림프계 세포에서의 PTPN2의 발현 또는 활성을 일시적으로 하향조절하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 일시적으로 하향조절하는 단계 이전에, 림프계 세포는 PTPN2의 발현 또는 활성을 나타낸다. 일부 구현예에서, 일시적으로 하향조절하는 단계는 1회 수행한다. 일부 구현예에서, 일시적으로 하향조절하는 단계는 2회 이상 간헐적으로 수행한다. 일부 구현예에서, 일시적으로 하향조절하는 단계는 본원에 기재된 화합물을 세포에 도입하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 림프계 세포는 (i) T 세포 수용체 융합 단백질[TFP]을 암호화하는 키메라 T 세포 수용체 서열 및/또는 (ii) 키메라 항원 수용체[CAR]를 암호화하는 CAR 서열을 포함하되, TFP 및 CAR 각각

은 항원에 대한 특이적 결합을 나타낸다. 일부 구현예에서, 대상 방법은 림프계 세포를 투여하는 단계 이전에, 이와 동시에, 또는 이 이후에 대상에게 본원에 기재된 화합물을 투여하는 단계를 더 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 화합물을 투여하는 단계 이전에, 대상의 세포는 PTPN2의 발현 또는 활성을 나타낸다.

[0214] 일 양태에서, 면역력의 강화를 필요로 하는 대상의 면역력을 강화하는 방법으로서, (a) PTPN2의 발현 또는 활성을 나타내는 대상을 선택하는 단계; 및 (b) 대상의 세포에서의 PTPN2의 발현 또는 활성이 본원에 개시된 대상 화합물(즉, 본원에 기재된 화합물)에 의해 하향조절되어 대상의 면역력을 강화하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다. 일부 구현예에서, (b) 단계는 생체내에서 수행한다. 일부 구현예에서, (b) 단계는 생체외에서 수행한다. 일부 구현예에서, 대상 방법은 하향조절하는 단계 이전에, 이와 동시에 또는 이 이후에, 대상에 세포를 투여하는 단계를 더 포함한다. 일부 구현예에서, 하향조절하는 단계는 세포에 본원에 기재된 화합물을 도입하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 하향조절하는 단계는 PTPN2의 발현 또는 활성을 일시적으로 하향조절하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 일시적으로 하향조절하는 단계는 1회 수행한다. 일부 구현예에서, 대상의 세포는 (i) T 세포 수용체 융합 단백질[TFP]을 암호화하는 키메라 T 세포 수용체 서열 및/또는 (ii) 키메라 항원 수용체[CAR]를 암호화하는 CAR 서열을 포함하는 림프계 세포이되, TFP 및 CAR 각각은 항원에 대한 특이적 결합을 나타낸다. 대상 방법의 일부 구현예에서, 대상의 세포는 (i) PTPN2를 암호화하는 제1 유전자 또는 (ii) PTPN2에 작동가능하게 연결된 제2 유전자의 돌연변이를 나타내지 않되, 돌연변이는 PTPN2의 발현 및/또는 활성을 억제한다. 대상 방법의 일부 구현예에서, 선택하는 단계는 돌연변이를 검출하기 위해 대상의 세포의 게놈 또는 전사체의 적어도 일부를 사용하여 핵산 검정을 수행하는 단계를 포함한다. 대상 방법의 일부 구현예에서, 선택하는 단계는 기능적으로 활성인 PTPN2 또는 기능적으로 비활성인 PTPN2를 검출하기 위해 단백질 검정을 수행하는 단계를 포함한다.

[0215] 일 양태에서, 면역력의 강화를 필요로 하는 대상의 면역력을 강화하는 방법으로서, 대상에게 림프계 세포를 투여하는 단계; 및 대상에게 본원에 기재된 화합물을 투여하여 대상의 면역력을 강화하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다. 대상 방법의 일부 구현예에서, 림프계 세포를 투여하는 단계 이전에, 이와 동시에, 또는 이 이후에 본원에 기재된 화합물을 투여하는 단계를 수행한다. 대상 방법의 일부 구현예에서, 본원에 기재된 화합물을 투여하는 단계는 림프계 세포를 투여하는 단계와는 별도로 수행한다. 대상 방법의 일부 구현예에서, 본원에 기재된 화합물을 투여하는 단계 이전에, 대상의 세포는 PTPN2의 발현 또는 활성을 나타낸다. 일 양태에서, 항종양 또는 항암 면역력의 강화를 필요로 하는 대상의 면역력을 강화하는 방법으로서, (a) 대상의 림프계 세포를 본원에 기재된 화합물과 접촉시켜 대상의 항종양 또는 항암 면역력을 강화하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다.

[0216] 일 양태에서, 종양 또는 암 치료를 필요로 하는 대상의 종양 또는 암을 치료하는 방법으로서, (a) 대상의 림프계 세포를 본원에 기재된 화합물과 접촉시켜 대상의 종양 또는 암을 치료하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다. 대상 방법의 일부 구현예에서, 접촉하는 단계는 생체내에서 수행한다. 대상 방법의 일부 구현예에서, 접촉하는 단계는 생체외에서 수행하고, 이어서 대상에 림프계 세포를 도입하는 단계를 수행한다. 일부 구현예에서, 대상 방법은 접촉하는 단계 이전에, 이와 동시에, 또는 이 이후에 대상에게 림프계 세포를 투여하는 단계를 더 포함한다. 일부 구현예에서, 대상 방법은 (b) (i) T 세포 수용체 융합 단백질[TFP]을 암호화하는 키메라 T 세포 수용체 서열 및/또는 (ii) 키메라 항원 수용체[CAR]를 암호화하는 CAR 서열을 림프계 세포에 도입하는 단계를 더 포함하되, TFP 및 CAR 각각은 항원에 대한 특이적 결합을 나타낸다. 대상 방법의 일부 구현예에서, (a)는 (b) 이전에, 이와 동시에, 또는 이 이후에 수행한다.

[0217] 일 양태에서, 항종양 또는 항암 면역력의 강화를 필요로 하는 대상의 면역력을 강화하는 방법으로서, (a) 대상의 림프계 세포에서의 PTPN2의 발현 또는 활성이 하향조절되어 대상의 항종양 또는 항암 면역력을 강화하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다.

[0218] 일 양태에서, 종양 또는 암 치료를 필요로 하는 대상의 종양 또는 암을 치료하는 방법으로서, (a) 대상의 림프계 세포에서의 PTPN2의 발현 또는 활성이 하향조절되어 대상의 종양 또는 암을 치료하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다. 대상 방법의 일부 구현예에서, 하향조절하는 단계는 생체내에서 수행한다. 대상 방법의 일부 구현예에서, 하향조절하는 단계는 생체외에서 수행하고, 이어서 대상에 림프계 세포를 도입하는 단계를 수행한다. 일부 구현예에서, 대상 방법은 하향조절하는 단계 이전에, 이와 동시에, 또는 이 이후에 대상에게 림프계 세포를 투여하는 단계를 더 포함한다. 일부 구현예에서, 하향조절하는 단계는 림프계 세포에 본원에 기재된 화합물을 도입하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 하향조절하는 단계는 PTPN2의 발현 또는 활성을 일시적으로 하향조절하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 일시적으로 하향조절하는 단계는 1회 수행한다. 대상 방법의 일부 구현예에서, 일시적으로 하향조절하는 단계는 2회 이상 간헐적으로 수행한다. 일부 구현예에서, 대상 방법은

(b) (i) T 세포 수용체 융합 단백질[TFP]을 암호화하는 키메라 T 세포 수용체 서열 및/또는 (ii) 키메라 항원 수용체[CAR]를 암호화하는 CAR 서열을 림프계 세포에 도입하는 단계를 더 포함하되, TFP 및 CAR 각각은 항원에 대한 특이적 결합을 나타낸다. 대상 방법의 일부 구현예에서, (a)는 (b) 이전에, 이와 동시에, 또는 이 이후에 수행한다.

[0219] 일 양태에서, 세포 요법의 효능 증가 또는 부작용 감소를 필요로 하는 대상에 이를 수행하는 방법으로서, (a) 키메라 항원 수용체[CAR]를 암호화하는 CAR 서열을 포함하는 세포를 대상에게 투여하는 단계이되, CAR은 항원 결합 도메인 및 세포내 신호전달 도메인을 포함하고, 세포내 신호전달 도메인은 항원에 결합 시 CAR의 활성화에 최소한으로 요구되는, 단계; 및 (b) (a) 이전에, 이와 동시에, 또는 이 이후에 대상에 본원에 기재된 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다. 일부 구현예에서, 세포는 (b) 이전에 PTPN2의 발현 또는 활성을 유지한다. 일부 구현예에서, 세포는 림프계 세포다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 화합물을 투여하는 단계 이전에, 대상의 세포는 PTPN2의 발현 또는 활성을 나타낸다.

[0220] 일 양태에서, 세포 요법의 효능 증가 또는 부작용 감소를 필요로 하는 대상에 이를 수행하는 방법으로서, (a) 키메라 항원 수용체[CAR]를 암호화하는 CAR 서열을 포함하는 세포의 치료량 미만의 양을 대상에게 투여하는 단계, (b) (a) 이전에, 이와 동시에, 또는 이 이후에 대상에게 본원에 제공된 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다. 일부 구현예에서, 세포는 (b) 이전에 PTPN2의 발현 또는 활성을 유지한다. 일부 구현예에서, 세포는 림프계 세포다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 화합물을 투여하는 단계 이전에, 대상의 세포는 PTPN2의 발현 또는 활성을 나타낸다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 대상의 세포에서 PTPN2 신호전달을 감소시킨다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 PTPN2를 암호화하는 유전자의 부위 특이적 재조합을 조절하지 않는다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 (i) PTPN2를 암호화하는 유전자 또는 (ii) PTPN2에 작동가능하게 연결된 추가 유전자의 편집에 영향을 미치지 않는다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 PTPN2에 결합하도록 구성된다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 다른 타이로신 인산염분해효소에 비해 PTPN2에 대한 결합 특이성을 나타낸다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 PTPN2에 대해 5 μM 이하의 IC_{50}을 나타낸다.

[0221] 일부 구현예에서, 대상 방법 중 임의의 것은 본원에 기재된 화합물 및/또는 림프계 세포를 투여하는 단계와 동시에 또는 이 이후에, 체온, 천명음, 발한, 피로, 체중, 불면증, 설사, 감염 및 정신 장애로 이루어진 군에서 선택되는 대상의 하나 이상의 건강 매개변수를 모니터링하는 단계를 더 포함한다.

[0222] 일부 구현예에서, 대상 방법 중 임의의 것은 림프계 세포의 본원에 기재된 화합물을 투여하는 단계와 동시에 또는 이 이후에, 항체, 사이토카인, 라디칼 및 응고 인자로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 염증성 바이오마커를 검출하는 단계를 더 포함한다. 대상 방법의 일부 구현예에서, 사이토카인은 IL-1, IL-6, TNF-α, IL-10 또는 IL-1RA를 포함한다. 대상 방법의 일부 구현예에서, 대상의 세포는 질환이 있는 세포를 포함한다. 대상 방법의 일부 구현예에서, 질환이 있는 세포는 종양 세포 또는 암 세포이다. 대상 방법의 일부 구현예에서, 대상의 세포는 림프계 세포를 포함한다. 대상 방법의 일부 구현예에서, 림프계 세포는 T 세포, B 세포, NK 세포, KHYG 세포, T 보조 세포, 조절 T 세포, 기억 T 세포, 종양 침윤 T 세포[tumor infiltration T cell, TIL], 항원 제시 세포, 및 수지상 세포로 이루어진 군에서 선택된다. 대상 방법의 일부 구현예에서, 림프계 세포는 CD4+ T 세포, CD8+ T 세포, 및 CD4+ 및 CD8+ T 세포로 이루어진 군에서 선택된다.

[0223] 대상 방법 중 임의의 것의 일부 구현예에서, 대상은 방광암, 뼈암, 뇌암, 유방암, 자궁경부암, 결장암, 폐암, 식도암, 두경부암, 난소암, 전립선암, 자궁암, 위암, 피부암, 및 신장 조직암에서 선택되는 암을 앓고 있다.

[0224] 적용할 수 있는 대상 방법 중 임의의 것의 일부 구현예에서, 대상에게 또 다른 제제(제2 제제)를 투여하거나 요법을 수행하기 이전에, 이와 동시에, 또는 이 이후에, (1) 세포를 본원에 기재된 화합물과 접촉시키는 단계, (2) 대상에게 림프계 세포를 투여하는 단계, (3) 대상의 세포에서의 PTPN2의 발현 또는 활성을 하향조절하는 단계, (4) 대상에게 본원에 기재된 화합물을 투여하는 단계, (5) 대상의 림프계 세포를 본원에 기재된 화합물과 접촉시키는 단계, 및/또는 (6) 대상의 림프계 세포에서의 PTPN2의 발현 또는 활성을 하향조절하는 단계를 수행한다.

[0225] 전술한 대상 방법의 일부 구현예에서, 제2 제제는 화학 요법제, 방사성 제제, 종양 마커를 표적으로 하는 소분자 제제, 종양 마커에 특이적으로 결합하는 항원 결합제 및 면역 조절제를 비제한적으로 포함하는 군에서 선택될 수 있다. 일부 구현예에서, 제2 제제는 관문 억제제이다. 일부 구현예에서, 제2 제제는 PD1, PD-L1, LAG3, CTLA4, CD160, BTLA, LAIR1, TIM3, 2B4, CD93, OX40, 시글렉-15, 및 TIGIT의 억제제이다. 일부 구현예에서, 제

2 제제는 IDO 또는 mTOR의 억제제이다.

[0226] 일부 구현예에서, 줄기 세포 또는 림프계 세포를 포함하는 제2 요법은 본원에 개시된 대상 화합물(즉, 본원에 기재된 화합물)과 함께 사용될 수 있다.

[0227] 대상 방법의 일부 구현예에서, 대상 세포에서 사용되는 TFP는 (1) 항원에 특이적으로 결합할 수 있는 TCR 세포외 도메인, 및 (2) 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 TCR 하위단위를 포함하되, TFP는 TCR 복합체를 형성한다. 일부 구현예에서, TCR 세포외 도메인은 요소 (1) 항원에 특이적으로 결합할 수 있는 항원 결합 도메인, 및 요소 (2) TCR 알파 사슬, TCR 베타 사슬, CD3 엡실론 TCR 하위단위, CD3 감마 TCR 하위단위, CD3 델타 TCR로 이루어진 군에서 선택되는 단백질의 세포외 도메인 또는 이의 일부를 포함하되, 요소 (1)과 (2)는 작동가능하게 함께 연결된다. 일부 구현예에서, TCR 세포내 도메인은 분화 클러스터 3[cluster of differentiation 3, CD3]의 엡실론 사슬, 델타 사슬, 및/또는 감마 사슬의 세포내 신호 전달 도메인에서의 자극 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, TCR 세포내 도메인은 TCR 알파의 세포내 신호전달 도메인에서의 자극 도메인, 또는 TCR 베타의 세포내 신호전달 도메인에서의 자극 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, TFP는 TCR 알파 사슬, TCR 베타 사슬, TCR 제타 사슬, CD3 엡실론 TCR 하위단위, CD3 감마 TCR 하위단위, CD3 델타 TCR 하위단위, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD28, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, 및 CD154로 이루어진 군에서 선택되는 단백질의 막횡단 도메인을 포함하는 막횡단 도메인을 포함한다.

[0228] 일부 구현예에서, TFP는 공동자극 도메인을 포함한다. 대상 방법의 일부 구현예에서, TFP의 공동자극 도메인은 CD27, CD28, 4-1BB(CD137), OX40, CD30, CD40, PD-1, ICOS, 림프구 기능 연관 항원-1[lymphocyte function-associated antigen-1, LFA-1], CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7-H3, CD83에 특이적으로 결합하는 리간드, CDS, ICAM-1, GITR, BAFFR, HVEM(LIGHTR), SLAMF7, NKp80(KLRF1), CD160, CD19, CD4, CD8알파, CD8베타, IL2R 베타, IL2R 감마, IL7R 알파, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1(CD226), SLAMF4(CD244, 2B4), CD84, CD96(Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9(CD229), CD160(BY55), PSGL1, CD100(SEMA4D), CD69, SLAMF6(NTB-A, Ly108), SLAM(SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME(SLAMF8), SELPLG(CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, NKp44, NKp30, NKp46, 및 NKG2D로 이루어진 군에서 선택되는 단백질의 기능적 신호전달 도메인으로 이루어진 군에서 선택된다.

[0229] 일부 구현예에서, 대상 방법에서 사용되는 CAR은 항원 결합 도메인 및 세포내 신호전달 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, CAR의 세포내 신호전달 도메인은 일차 신호전달 도메인 및/또는 공동자극 신호전달 도메인을 포함하되, 일차 신호전달 도메인은 CD3 제타, CD3 감마, CD3 델타, CD3 엡실론, 공통 FcR 감마(FCERIG), FcR 베타(Fc 엡실론 Rib), CD79a, CD79b, Fc감마 R1la, DAP10, 또는 DAP12에서 선택되는 단백질의 기능적 신호전달 도메인을 포함한다.

[0230] 일부 구현예에서, CAR의 세포내 신호전달 도메인은 CD27, CD28, 4-1丨BB(CD137), OX40, CD30, CD40, PD-1, ICOS, 림프구 기능 연관 항원-1[LFA-1], CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7-H3, CD83에 특이적으로 결합하는 리간드, CDS, ICAM-1, GITR, BAFFR, HVEM(LIGHTR), SLAMF7, NKp80(KLRF1), CD160, CD19, CD4, CD8알파, CD8베타, IL2R 베타, IL2R 감마, IL7R 알파, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1(CD226), SLAMF4(CD244, 2B4), CD84, CD96(Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9(CD229), CD160(BY55), PSGL1, CD100(SEMA4D), CD69, SLAMF6(NTB-A, Ly108), SLAM(SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME(SLAMF8), SELPLG(CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, NKp44, NKp30, NKp46, 및 NKG2D로 이루어진 군에서 선택되는 단백질의 기능적 신호전달 도메인을 포함하는 공동자극 신호전달 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, CAR의 세포내 신호전달 도메인은 일차 신호전달 도메인 및/또는 공동자극 신호전달 도메인을 포함하되, 일차 신호전달 도메인 및/또는 공동자극 신호전달 도메인은 항원에 결합 시 CAR의 활성화에 최소한으로 요구된다. 대상 방법의 일부 구현예에서, CAR은 제1 세대 CAR이고, 여기서 일차 신호전달 도메인은 CD3제타, CD28, 4-1BB, OX40, DAP10, ICOS, 및 이의 변이체로 이루어진 군에서 선택되는 구성원이다. 대상 방법의 일부 구현예에서, CAR은 제2 세대 CAR이고, 여기서 (i) 일차 신호전달 도메인은 CD3제타, CD28, 4-1BB, OX40, DAP10, ICOS 및 이들의 변이체로 이루어진 군에서 선택되는 구성원이고, (ii) 공동자극 신호전달 도메인은 CD3제타, CD28, 4-1BB, OX40, DAP10, ICOS 및 이의 변이체로 이루어진 군에서 선택되는 상이한 구성원이다.

[0231] 대상 방법의 일부 구현예에서, 대상 세포가 결합하는 항원은 TSHR, CD19, CD123, CD22, CD30, CD171, CS-1, CLL-1, CD33, EGFRvIII , GD2, GD3, BCMA, Tn Ag, PSMA, ROR1, FLT3, FAP, TAG72, CD38, CD44v6, CEA, EPCAM,

B7H3, KIT, IL-13Ra2, 메소텔린, IL-11Ra, PSCA, PRSS21, VEGFR2, 루이스Y, CD24, PDGFR-베타, SSEA-4, CD20, 엽산 수용체 알파, ERBB2(Her2/neu), MUC1, EGFR, NCAM, 프로스테이스, PAP, ELF2M, 에프린 B2, IGF-I 수용체, CAIX, LMP2, gp100, bcr-abl, 타이로시네이스, EphA2, 푸코실 GM1, sLe, GM3, TGS5, HMWMAA, o-아세틸-GD2, 엽산 수용체 베타, TEM1/CD248, TEM7R, CLDN6, GPRC5D, CXORF61, CD97, CD179a, ALK, 폴리시알산, PLAC1, 글로보H, NY-BR-1, UPK2, HAVCR1, ADRB3, PANX3, GPR20, LY6K, OR51E2, TARP, WT1, NY-ESO-1, LAGE-1a, MAGE-A1, 레구마인, HPV E6,E7, MAGE A1, ETV6-AML, 정자 단백질 17, XAGE1, Tie 2, MAD-CT-1, MAD-CT-2, Fos-연관 항원 1, p53, p53 돌연변이체, 프로스테인, 서바이빈 및 끝분절효소, PCTA-1/갈렉틴 8, 멜란A/MART1, Ras 돌연변이체, hTERT, 육종 전좌 중단점, ML-IAP, ERG(TMPRSS2 ETS 융합 유전자), NA17, PAX3, 안드로젠 수용체, 사이클린 B1, MYCN, RhoC, TRP-2, CYP1B1, BORIS, SART3, PAX5, OY-TES1, LCK, AKAP-4, SSX2, RAGE-1, 인간 끝분절효소 역전사효소, RU1, RU2, 장 카복실 에스터가수분해효소, mut hsp70-2, CD79a, CD79b, CD72, LAIR1, FCAR, LILRA2, CD300LF, CLEC12A, BST2, EMR2, LY75, GPC3, FCRL5, 및 IGLL1로 이루어진 군에서 선택되는 종양 항원 또는 암 항원이다. 대상 방법의 일부 구현예에서, 항원은 종양 특이적 돌연변이 유전자에 의해 암호화되는 신생항원[neoantigen]을 포함한다.

[0232] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 대상 화합물(즉, 본원에 기재된 화합물)을 사용하는 대상 방법은 사이토카인 방출 증후군[cytokine release syndrome, CRS], 염증성 장애, 또는 자가면역 장애를 포함하는 부작용을 감소시키는 데 효과적이다.

[0233] 일 양태에서, 본원에 개시된 대상 화합물(즉, 본원에 기재된 화합물)에 노출된 변형 세포가 제공된다. 또 다른 양태에서, 변형 세포는 본원에 기재된 화합물을 포함한다.

[0234] 별도의 양태에서, (i) T 세포 수용체 융합 단백질[TFP]을 암호화하는 키메라 T 세포 수용체 서열 및/또는 (ii) 키메라 항원 수용체[CAR]를 암호화하는 CAR 서열을 포함하는 변형 세포가 제공되되, TFP 및 CAR 각각은 항원에 대한 특이적 결합을 나타내되, 세포내의 PTPN2의 발현 또는 활성은 하향조절되어 변형 세포의 면역력을 강화시킨다.

[0235] 대상 변형 세포의 일부 구현예에서, 변형 세포는 (i) PTPN2를 암호화하는 제1 유전자 또는 (ii) PTPN2에 작동가능하게 연결된 제2 유전자의 돌연변이를 나타내되, 돌연변이는 PTPN2의 발현 및/또는 활성을 억제한다. 일부 구현예에서, PTPN2의 발현 또는 활성은 일시적으로 하향조절된다. 일부 구현예에서, PTPN2의 발현 또는 활성은 본원에 기재된 화합물에 의해 하향조절된다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 PTPN2를 암호화하는 유전자의 부위 특이적 재조합을 조절하지 않는다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 (i) PTPN2를 암호화하는 유전자 또는 (ii) PTPN2에 작동가능하게 연결된 추가 유전자의 편집에 영향을 미치지 않는다. 대상 변형 세포의 일부 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 PTPN2에 결합하도록 구성되고, 일부 구현예에서, 화합물은 다른 타이로신 인산염분해효소에 비해 PTPN2에 대한 결합 특이성을 나타낸다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 PTPN2에 대해 5 μM 이하의 IC_{50}을 나타낸다. 일부 구현예에서, 대상 화합물(즉, 본원에 기재된 화합물)은 또 다른 인산염분해효소, 예컨대 PTPN1B에 비해 PTPN2의 선택적 억제를 나타낸다. 일부 구현예에서, 대상 화합물(즉, 본원에 기재된 화합물)은 PTPN2 및 PTPN1B에 결합하여 이의 활성을 억제한다.

[0236] 대상 변형 세포의 일부 구현예에서, 사용되는 TFP는 (1) 항원에 특이적으로 결합할 수 있는 TCR 세포외 도메인, 및 (2) 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 TCR 하위단위를 포함하되, TFP는 TCR 복합체를 형성한다. 일부 구현예에서, TCR 세포외 도메인은 요소 (1) 항원에 특이적으로 결합할 수 있는 항원 결합 도메인, 및 요소 (2) TCR 알파 사슬, TCR 베타 사슬, CD3 엡실론 TCR 하위단위, CD3 감마 TCR 하위단위, CD3 델타 TCR로 이루어진 군에서 선택되는 단백질의 세포외 도메인 또는 이의 일부를 포함하되, 요소 (1)과 (2)는 작동가능하게 함께 연결된다. 일부 구현예에서, TCR 세포내 도메인은 분화 클러스터 3[CD3]의 엡실론 사슬, 델타 사슬, 및/또는 감마 사슬의 세포내 신호 전달 도메인에서의 자극 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, TCR 세포내 도메인은 TCR 알파의 세포내 신호전달 도메인에서의 자극 도메인, 또는 TCR 베타의 세포내 신호전달 도메인에서의 자극 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, TFP는 TCR 알파 사슬, TCR 베타 사슬, TCR 제타 사슬, CD3 엡실론 TCR 하위단위, CD3 감마 TCR 하위단위, CD3 델타 TCR 하위단위, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD28, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, 및 CD154로 이루어진 군에서 선택되는 단백질의 막횡단 도메인을 포함하는 막횡단 도메인을 포함한다.

[0237] 일부 구현예에서, TFP는 공동자극 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, TFP의 공동자극 도메인은 CD27, CD28, 4-1BB(CD137), OX40, CD30, CD40, PD-1, ICOS, 림프구 기능 연관 항원-1[LFA-1], CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7-H3, CD83에 특이적으로 결합하는 리간드, CDS, ICAM-1, GITR, BAFFR, HVEM(LIGHTR), SLAMF7, NKp80(KLRF1),

CD160, CD19, CD4, CD8알파, CD8베타, IL2R 베타, IL2R 감마, IL7R 알파, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1(CD226), SLAMF4(CD244, 2B4), CD84, CD96(Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9(CD229), CD160(BY55), PSGL1, CD100(SEMA4D), CD69, SLAMF6(NTB-A, Ly108), SLAM(SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME(SLAMF8), SELPLG(CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, NKp44, NKp30, NKp46, 및 NKG2D로 이루어진 군에서 선택되는 단백질의 기능적 신호전달 도메인으로 이루어진 군에서 선택된다.

[0238] 대상 변형 세포는 변형 림프계 세포일 수 있다. 일부 구현예에서, 변형 림프계 세포는 T 세포, B 세포, NK 세포, KHYG 세포, T 보조 세포, 조절 T 세포, 기억 T 세포, 종양 침윤 T 세포[TIL], 항원 제시 세포, 및 수지상 세포로 이루어진 군에서 선택되는 구성원의 변이체이다. 일부 구현예에서, 변형 림프계 세포는 CD4+ T 세포, CD8+ T 세포, 및 CD4+ 및 CD8+ T 세포로 이루어진 군에서 선택되는 구성원의 변이체이다.

[0239] 본 개시의 추가 양태 및 이점은, 본 개시의 단지 예시적인 구현예가 나와 있고 기재된 다음의 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용에서 당업자에게 용이하게 명백해질 것이다. 실현될 바와 같이, 본 개시는 다르고 상이한 구현예가 가능하고, 그의 여러 세부 사항은 모두 본 개시에서 벗어나지 않고 여러 명백한 측면에서 수정될 수 있다. 따라서, 도면 및 설명은 본질적으로 예시적인 것이고, 비제한적인 것으로 간주되어야 한다.

[0240] **참조에 의한 통합**

[0241] 본 명세서에 언급된 모든 공보, 특허, 및 특허 출원은, 각각의 개별적인 공보, 특허 또는 특허 출원이 참조로 포함된 것으로 구체적이고 개별적으로 나타낸 것과 동일한 정도로, 본원에 참조로 포함된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0242] 다르게 정의되지 않는 한, 본원에 사용되는 모든 기술 용어 및 과학 용어는, 본 발명이 속하는 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 같은 의미를 가진다.

[0243] 단수 형태는 대상 중 하나 이상(즉, 적어도 하나)을 지칭한다. 예시로서, '한 요소'는 하나 이상의 요소를 의미한다.

[0244] 본원에서 사용되는 바와 같은 '약'은 측정 가능한 값, 예컨대 양, 지속 기간 등을 지칭하는 경우 명시된 수 또는 값에서 ± 10%의 변동을 포함하도록 의도된다.

[0245] 용어 '폴리뉴클레오타이드', '뉴클레오타이드', '뉴클레오타이드 서열', '핵산' 및 '올리고뉴클레오타이드'는 상호 교환가능하게 사용된다. 이들은 디옥시리보뉴클레오타이드 또는 리보뉴클레오타이드, 또는 이들의 유사체인 임의의 길이의 뉴클레오타이드의 중합체 형태를 지칭한다. 폴리뉴클레오타이드는 임의의 3차원 구조를 가질 수 있고, 공지되거나 공지되지 않은 임의의 기능을 수행할 수 있다. 다음은 폴리뉴클레오티드의 비제한적인 예이다. 유전자 또는 유전자 단편의 코딩 또는 비코딩 영역, 연결 분석에서 정의된 유전자좌들(유전자좌), 엑손, 인트론, 메신저 RNA(messenger RNA, mRNA), 전달 RNA, 라이보솜 RNA, 라이보자임, cDNA, 재조합 폴리뉴클레오타이드, 분지형 폴리뉴클레오타이드, 플라스미드, 벡터, 임의의 서열의 단리된 DNA, 임의의 서열의 단리된 RNA, 핵산 프로브, 프라이머, 무세포 DNA[cell-free DNA, cfDNA], 및 순환 종양 DNA[circulating tumor DNA, ctDNA]. 폴리뉴클레오타이드는 변형 뉴클레오타이드, 예컨대 메틸화된 뉴클레오타이드 및 뉴클레오타이드 유사체를 포함할 수 있다. 뉴클레오타이드 구조에 대한 변형이 있는 경우, 중합체의 조립 전 또는 후에 변형이 부여될 수 있다. 뉴클레오타이드의 서열은 비-뉴클레오타이드 성분에 의해 중단될 수 있다. 폴리뉴클레오타이드는, 예컨대 표지 성분과의 접합에 의해서 중합 후에 추가 변형될 수 있다.

[0246] '뉴클레오타이드 프로브' 또는 '프로브'는 혼성화 반응에서 그의 상응하는 표적 폴리뉴클레오타이드를 검출 또는 식별하기 위해 사용되는 폴리뉴클레오타이드를 지칭한다.

[0247] 본원에서 사용되는 바와 같이, '발현'은 폴리뉴클레오타이드가 mRNA로 전사되는 과정 및/또는 전사된 mRNA('전사물'이라고도 지칭됨)가 후속적으로 펩타이드, 폴리펩타이드 또는 단백질로 번역되는 과정을 지칭한다. 전사체 및 암호화된 폴리펩타이드는 집합적으로 '유전자 생성물'로서 지칭된다. 폴리뉴클레오타이드가 게놈 DNA에서 유래한 경우, 발현은 진핵 세포에서의 mRNA의 스플라이싱을 포함할 수 있다. PTPN2 유전자의 발현 수준(또는 대안적으로, '발현 수준')의 판정은, 예를 들어 PTPN2폴리뉴클레오타이드, 폴리펩타이드 또는 유전자 생성물의 수준을 판정함으로써 이루어질 수 있다.

[0248] 대상에서 뉴클레오타이드 서열(예를 들어, 유전자) 또는 폴리펩타이드 서열에 적용되는 바와 같이, '비정상적으로 발현된' 또는 '비정상적인 발현'은 뉴클레오티드 서열 또는 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 단백질 생성물에서 전사 및/또는 번역된 mRNA의 비정상적인 생성을 지칭한다. 차등적으로 발현된 서열은 기준 샘플의 발현 수준(즉, 기준 수준)에 비해 과발현(또는 비정상적으로 높은 발현) 또는 과소발현(또는 비정상적으로 낮은 발현)될 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 과발현은 발현의 증가를 의미하는데, 이는 기준 샘플에서 검출된 발현보다 적어도 1.25배, 또는 대안적으로, 적어도 1배, 또는 대안적으로, 적어도 2배, 또는 대안적으로, 적어도 3배, 또는 대안적으로, 적어도 4배, 또는 대안적으로, 적어도 10배 많을 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 과소발현은 발현의 감소를 의미하는데, 이는 기준 샘플에서 검출된 발현보다 적어도 1.25배, 또는 대안적으로, 적어도 1배, 또는 대안적으로, 적어도 2배, 또는 대안적으로, 적어도 3배, 또는 대안적으로, 적어도 4배, 또는 대안적으로, 적어도 10배 적을 수 있다. 과소발현은 또한 기준 샘플에 비해 검사 대상에서 검출 가능한 발현의 부재로 입증되는 바와 같이 특정 서열의 발현의 부재를 포함한다.

[0249] '신호전달'은 자극 또는 억제 신호가 세포내로 그리고 세포내에서 전달되어 세포내 반응을 유발시키는 동안의 과정이다. 분자는 동일한 경로 또는 연관 경로(들)의 하류 분자와의 직접적 또는 간접적 상호작용을 통해 신호 효과를 중재할 수 있다. 예를 들어, PTPN2신호전달은 다음의 단백질, 즉 PI3-인산화효소 및 AKT 중 하나 이상을 포함하지만 이에 제한되지 않는 여러 하류 분자를 포함할 수 있다.

[0250] 용어 '폴리펩타이드,' '펩타이드,' 및 '단백질'은 임의의 길이의 아미노산의 중합체를 지칭하기 위해 본원에서 상호 교환가능하게 사용된다. 중합체는 선형 또는 분지형일 수 있고, 변형 아미노산을 포함할 수 있으며, 비-아미노산에 의해 중단될 수 있다. 이 용어는, 예를 들어 이황화 결합 형성, 당화, 지질화, 아세틸화, 인산화, 또는 임의의 다른 조작, 예컨대 표지화 성분과의 접합에 의해 변형 아미노산 중합체도 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 '아미노산'은 글라이신 및 D 또는 L 광학 이성질체 모두, 및 아미노산 유사체 및 펩타이드 모방체를 포함하는 자연 및/또는 비자연 또는 합성 아미노산을 지칭한다.

[0251] '대조군' 또는 '대조군 샘플'은 비교 목적을 위해 실험에서 사용되는 대안적인 샘플 또는 대상이다.

[0252] 용어 '기준 수준'은 검사 수준을 평가하는데 사용되는 대조군 수준을 지칭한다. 일부 예에서, 기준 수준은 대조군일 수 있다. 예를 들어, 바이오마커는 그 바이오마커의 발현 수준이 기준 수준보다 낮은 경우 과소발현된 것으로 간주될 수 있다. 기준 수준은 복수의 방법으로 판정될 수 있는데, 다만 결과적인 기준 수준이 바이오마커의 수준을 정확히 제공하여야 하고, 바이오 마커 수준이 기준 수준을 초과하는 제1 대상 그룹과 바이오마커 수준이 기준 수준 미만인 제2 환자 그룹은 PTPN2 억제제를 사용한 치료에 대한 임상적으로 유익한 반응을 나타낼 확률이 상이하다. 기준 수준은, 예를 들어 검사될 암 세포의 조직과 같은 조직에서의 종양 또는 비종양 암 세포에서의 바이오마커의 발현 수준을 측정함으로써 판정될 수 있다. 일부 예에서, 기준 수준은 시험관내에서 판정된 바이오마커의 수준일 수 있다. 기준 수준은 동일한 암을 앓고 있는 대상 집단에서의 바이오마커의 수준을 비교하여 판정될 수 있다. 동일하거나 유사한 바이오마커의 수준을 가지는 코호트 집단의 서브세트의 식별에 의해 두 개 이상의 별개의 대상 그룹이 판정될 수 있다. 이어서 기준 수준의 판정은 이러한 별개의 그룹들을 구별하는 수준에 기초하여 이루어질 수 있다. 기준 수준은 모든 대상에게 동일하게 적용되는 단일 숫자일 수도 있고, 대상의 특정 하위 집단에 따라 기준 수준이 달라질 수도 있다. 예를 들어, 더 나이든 남성은 같은 암에 대해 더 젊은 남성과 상이한 기준 수준을 가질 수 있고, 여성은 같은 암에 대해 남성과 상이한 기준 수준을 가질 수 있다. 또한, 기준 수준은 각각의 대상에 대해 개별적으로 판정된 일부 수준일 수 있다. 예를 들어, 기준 수준은 동일한 대상 내의 정상 세포에서의 바이오마커 수준에 대한 대상의 암 세포에서의 바이오마커 수준의 비율일 수 있다. 일부 구현예에서, 기준 수준은 암을 앓고 있는 개체 집단의 통계적 샘플링에서 수득되는 유전자 발현의 수치 범위이다. PTPN2 억제제를 사용한 치료에 대한 암을 앓고 있는 개체의 민감도는 공지되어 있을 수 있다. 특정 구현예에서, 기준 수준은 유전자 발현을 비교적 안정한 수준에서 같은 세포 환경에서 발현되는 대조군 유전자(예를 들어, 살림유전자[housekeeping gene], 예컨대 액틴)와 비교하여 도출된다. 기준 수준과의 비교는 정성적 평가 또는 정량적 판정일 수 있다.

[0253] 용어 '판정하는', '측정하는', '평가되는', '평가하는', '검정하는', '검사하는', 및 '분석하는'은 측정의 임의의 형태를 지칭하기 위해 본원에서 상호 교환가능하게 사용되고, 분석물의 존재 여부를 판정하는 것(예를 들어, 검출)을 포함한다. 이러한 용어들은 정량적 판정 및/또는 정성적 판정 모두를 포함할 수 있다. 평가되는 것은 상대적이거나 절대적일 수 있다. 상대적인 양은, 예를 들어 높거나, 중간이거나 또는 낮을 수 있다. 절대량은 측정된 신호 강도 또는 이 신호 강도를 또 다른 정량 형식, 예컨대 마이크로그램/mL로 변환하는 것을 반영할 수 있다. '의 존재를 검출하는'은 존재하는 것의 양을 판정하는 것뿐만 아니라, 그것의 존재 또는 부재의 여부를

판정하는 것을 포함한다.

[0254] 용어 '길항제' 및 '억제제'는 상호 교환가능하게 사용되고, 이들은 표적 단백질의 활성 또는 발현을 억제하여 표적 단백질(예를 들어, PTPN2)의 생물학적 기능을 억제하는 능력이 있는 화합물 또는 생물학적 분자를 지칭한다. 따라서, 용어 '길항제' 및 '억제제'는 표적 단백질의 생물학적 역할의 맥락에서 정의된다. 본원에서 바람직한 길항제는 표적과 특이적으로 상호작용(예를 들어, 결합)하지만, 표적 단백질이 구성원인 신호 전달 경로의 다른 구성원과 상호작용함으로써 표적 단백질의 생물학적 활성을 억제하는 화합물도 이러한 정의 내에 구체적으로 포함한다. 대안적으로 또는 추가적으로, 표적 단백질의 활성은 표적 단백질과 표적 단백질의 기질 사이의 상호작용(예를 들어, 결합)을 포함할 수 있고, 용어 '길항제' 및 '억제제'는 표적 단백질의 대상과 상호작용(예를 들어, 결합)하여 표적 단백질의 생물학적 활성을 간접적으로 억제하는 능력을 가지는 화합물을 지칭할 수 있다. 일부 경우에, 이러한 화합물은 표적 단백질 및 한 종류 이상의 기질 모두에 결합할 수 있다. 길항제에 의해 억제되는 바람직한 생물학적 활성은 암 또는 종양의 발생, 성장, 유지 또는 확산과 연관이 있다.

[0255] 용어 '세포 증식'은 세포수가 분열의 결과로서 변화되는 현상을 지칭한다. 이 용어는 또한 증식 신호와 일관되게 세포 형태가 변화(예를 들어, 크기 증가)하는 세포 성장을 포함한다.

[0256] 용어 '투여한다', '투여하는', '투여', 및 이들의 파생어는, 원하는 생물학적 작용 부위로의 제제 또는 조성물의 전달을 가능하게 하도록 사용될 수 있는 방법을 지칭한다. 이러한 방법들은 비경구 투여(예를 들어, 정맥내, 피하, 복강내, 근육내, 혈관내, 경막내, 비강내, 유리체내, 주입 및 국소 주사), 경점막 주사, 경구 투여, 좌제로서의 투여, 및 국소 투여를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 투여는 비경구를 포함한 임의의 경로를 통해 이루어진다. 비경구 투여는, 예를 들어, 정맥내, 근육내, 세동맥내, 피내, 피하, 복강내, 뇌실내, 및 두개내를 포함한다. 다른 전달 방식은 리포솜 제형의 사용, 정맥내 주입, 이식 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 당업자는 질환과 연관된 하나 이상의 증상을 예방 또는 완화시키기 위한 치료 유효량의 본 개시의 조성물을 투여하는 추가 방법을 알고 있을 것이다.

[0257] 용어 '전신 투여'는 제제 또는 조성물이 대상의 생체에 분포되도록 제제 또는 조성물을 투여하는 것을 지칭한다. 대상의 생체 전반에 걸친 제제 또는 조성물의 분포는 균일한 분포일 수 있다. 또는, 분포가 우선할 수 있으며, 이는 하나 이상의 원하는 부위에서 제제 또는 조성물의 더 높은 국소화를 초래한다. 원하는 부위는 혈액 또는 혈관계에 의해 도달가능한 또 다른 부위일 수 있다. 전신 투여 경로의 비제한적인 예는 (1) 혈관계에 제제를 직접 도입하는 투여, 또는 (2) 제제가 흡착되어 혈관계에 들어가서 혈액을 통해 하나 이상의 원하는 작용 부위(들)로 운반되는 경구, 폐 또는 근육내 투여를 포함한다. 대조적으로, '비전신 투여'는 제제 또는 조성물이 대상의 생체의 목적 표적 부위에 국소적으로 투여되어 주로 국소 효과를 일으키도록 제제 또는 조성물을 투여하는 것을 의미한다.

[0258] 용어 '공동투여', '병용 투여' 및 이들의 문법적 균등어는 제제 및/또는 이들의 대사산물 모두가 이들 각각의 기능을 발휘할 수 있도록 두 가지 이상의 제제를 대상에 투여하는 것을 포함한다. 공동 투여는 개별 조성물의 동시 투여, 개별 조성물의 상이한 시점에서의 투여, 또는 두 가지 제제가 존재하는 하나의 조성물의 투여를 포함한다.

[0259] 용어 '유효량'은 후술한 바와 같이 항종양 면역의 자극 또는 연장, 또는 질환 치료를 포함하지만 이에 제한되지 않는 의도된 적용을 수행하기에 충분한 본원에 기재된 화합물의 양을 지칭한다. 유효량은 의도된 적용(시험관내, 생체외, 또는 생체내), 또는 치료되는 대상 및 질환 병태, 예를 들어, 대상의 체중 및 연령, 질환 병태의 중증도, 투여 방식 등에 따라 달라질 수 있고, 이는 당업자에 의해 용이하게 판정될 수 있다. 이 용어는 또한 표적 세포에서 특정 반응, 예를 들어 세포 사멸 또는 세포 활성화를 유도할 용량에도 적용된다. 특정 용량은 선택되는 특정 화합물, 후속되는 투여 계획, 다른 화합물과 병용 투여되는지 여부, 그것이 투여되는 조직, 및 그것이 운반되는 물리적 전달 시스템에 따라 달라질 것이다.

[0260] 본원에서 사용되는 바와 같이, '치료', '치료하는', '완화시키는' 및 '개선하는'은 상호 교환가능하게 사용된다. 이러한 용어들은 치료적 이익 및/또는 예방적 이익을 포함하지만 이에 제한되지 않는 이익 또는 원하는 결과를 얻기 위한 접근법을 지칭한다. 치료적 이익은 치료하려는 기저 장애(예를 들어, 편평 세포 암종)의 근절 또는 완화를 의미한다. 또한, 환자가 여전히 기저 장애를 앓고 있을 수 있을지라도, 환자에서 개선이 관찰되도록 기저 장애와 연관된 생리학적 증상 중 하나 이상을 근절 또는 개선함으로써 치료적 이익이 달성된다. 예방적 이익을 위해, 이러한 질환의 진단을 받지 않은 환자이더라도, 약학적 조성물을 특정 질환이 발생할 위험성이 있는 환자, 또는 질환의 생리학적 증상 중 하나 이상이 보고된 환자에게 투여할 수 있다.

[0261] 본원에서 사용되는 '치료적 효과'는 전술한 바와 같은 치료적 이익 및/또는 예방적 이익을 포함한다. 예방적 효과는 질환 또는 병태의 발생의 지연 또는 제거, 질환 또는 병태의 증상의 발생의 지연 또는 제거, 질환 또는 병태의 진행의 지연, 중지, 또는 역전, 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다.

[0262] 용어 '대상'은 임의의 연령 그룹의 인간, 예를 들어, 소아 대상(예를 들어, 유아, 아동 또는 청소년) 또는 성인 대상(예를 들어, 청년, 중년 또는 노년) 및/또는 다른 영장류(예를 들어, 시노몰구스 원숭이 또는 붉은털 원숭이); 소, 돼지, 말, 양, 염소, 고양이, 및/또는 개와 같은 상업적으로 연관된 포유동물을 포함하는 포유동물; 및/또는 닭, 오리, 거위, 메추라기, 및/또는 칠면조와 같은 상업적으로 연관된 조류를 포함하는 조류를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 본원에 기재된 방법은 인간 치료법 및 수의학적 적용 모두에서 유용하다. 일부 구현예에서 대상은 포유동물이고, 일부 구현예에서 대상은 인간이다.

[0263] 용어 '생체내'는 대상의 생체내에서 일어나는 사건을 지칭한다.

[0264] 용어 '생체외'는 대상의 생체내에서의 후속 생체내 적용을 위해 대상의 생체외에서 먼저 발생하는 사건을 지칭한다. 예를 들어, 생체외 제조는 제조된 세포를 동일하거나 상이한 대상의 생체로 도입할 목적으로 대상의 생체외에서 세포를 제조하는 것을 포함한다.

[0265] 용어 '시험관내'는 대상의 생체외에서 일어나는 사건을 지칭한다. 예를 들어, 시험관내 검정은 대상의 생체외에서 실행되는 임의의 검정을 포함한다. 시험관내 검정은 살아 있거나 죽은 세포를 사용하는 세포 기반 검정을 포함한다. 시험관내 검정은 또한 온전한 세포가 사용되지 않는 무세포 검정을 포함한다.

[0266] 본원에서 사용되는 용어 'PTPN2 활성을 하향조절하는'은 PTPN2 활성을 완전히 제거 및/또는 예방할 뿐만 아니라 이를 지연시키고, 감소시키고, 변경하고, 억제하는 것을 지칭한다.

[0267] 용어 '효과기 기능'은 세포의 특화된 기능을 지칭한다. T 세포의 효과기 기능은, 예를 들어 사이토카인의 분비를 포함하는 세포용해 활성 또는 보조 활성일 수 있다. 따라서 용어 '세포내 신호전달 도메인'은 효과기 기능 신호를 전달하고 세포가 특화된 기능을 수행하도록 유도하는 단백질의 부분을 지칭한다.

[0268] 용어 '자가유래'는 나중에 개체 내로 재도입될 같은 개체에서 유래한 임의의 물질을 지칭한다.

[0269] 용어 '동종이계'는 물질이 도입되는 개체와 같은 종의 상이한 동물에서 유래한 임의의 물질을 지칭한다. 둘 이상의 개체는 하나 이상의 유전자좌에서 유전자가 같지 않은 경우 서로에 동종이계인 것으로 지칭한다. 일부 양태에서, 같은 종의 개체에서의 동종이계 물질은 항원성으로 상호작용하기에 유전적으로 충분히 다를 수 있다.

[0270] 용어 '공동자극 분자'는 공동자극 리간드와 특이적으로 결합하여 T 세포에 의한 공동자극 반응, 예컨대 비제한적으로 증식을 매개하는 T 세포상의 동족 결합 파트너이다. 공동자극 분자는 효율적인 면역 반응에 기여하는 항원 수용체 또는 그의 리간드 이외의 세포 표면 분자이다. 공동자극 분자는 OX40, CD27, CD28, CDS, ICAM-1, LFA-1(CD11a/CD18), ICOS(CD278), 및 4-1BB(CD137)뿐만 아니라 MHC 클래스 I 분자, BTLA 및 톨(Toll) 리간드 수용체를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 이러한 공동자극 분자의 추가 예는 CDS, ICAM-1, GITR, BAFFR, HVEM(LIGHTR), SLAMF7, NKp80(KLRF1), NKp44, NKp30, NKp46, CD160, CD19, CD4, CD8알파, CD8베타, IL2R 베타, IL2R 감마, IL7R 알파, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, NKG2D, NKG2C, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1(CD226), SLAMF4(CD244, 2B4), CD84, CD96(Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9(CD229), CD160(BY55), PSGL1, CD100(SEMA4D), CD69, SLAMF6(NTB-A, Ly108), SLAM(SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME(SLAMF8), SELPLG(CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, CD19a, 및 CD83에 특이적으로 결합하는 리간드를 포함한다. 공동자극 세포내 신호전달 도메인은 공동자극 분자의 세포내 부분일 수 있다. 공동자극 분자는 다음의 단백질 계열로 나타낼 수 있다. TNF 수용체 단백질, 면역글로불린 유사 단백질, 사이토카인 수용체, 인테그린, 신호전달 림프구 활성화 분자[SLAM(signaling lymphocytic activation molecule) 단백질] 및 활성화 NK 세포 수용체. 이러한 분자의 예는 CD27, CD28, 4-1BB(CD137), OX40, GITR, CD30, CD40, ICOS, BAFFR, HVEM, ICAM-1, 림프구 기능 연관 항원-1[lymphocyte function-associated antigen-1, LFA-1], CD2, CDS, CD7, CD287, LIGHT, NKG2C, NKG2D, SLAMF7, NKp80, NKp30, NKp44, NKp46, CD160, B7-H3, 및 CD83에 특이적으로 결합하는 리간드 등을 포함한다. 세포내 신호전달 도메인은 그것이 유래한 분자의 전체 세포내 부분, 또는 전체 천연 세포내 신호전달 도메인, 또는 이의 기능적 단편 또는 유도체를 포함할 수 있다.

[0271] 용어 '면역 효과기 세포' 및 '효과기 세포'는 본원에서 상호 교환가능하게 사용된다. 이들은 면역 반응, 예를 들어 면역 효과기 반응의 촉진에 관여하는 세포를 지칭한다. 면역 효과기 세포의 예는 T 세포, 예를 들어 알파/

베타 T 세포 및 감마/델타 T 세포, B 세포, 자연 살해[natural killer, NK] 세포, 자연 살해 T[natural killer T, NKT] 세포, 비만 세포, 및 골수 유래 식세포를 포함한다.

[0272] 용어 '면역' 및 '면역 반응'은 본원에서 상호 교환가능하게 사용된다. 대상에 적용되는 바와 같이, 이는 종양 항원, 바이러스 항원, 박테리아 항원, 또는 신생항원을 포함하지만 이에 제한되지 않는 항원에 대한 이의 면역 세포를 통해 면역 반응을 유도하는 대상의 능력을 지칭한다. 세포에 적용되는 바와 같이, 이는 종양 항원, 바이러스 항원, 박테리아 항원, 또는 신생항원을 포함하지만 이에 제한되지 않는 항원에 대해 직접적으로 또는 간접적으로 세포 반응을 생성하는 세포의 능력을 지칭한다.

[0273] 용어 '림프계 세포' 또는 '림프계 세포들'은 세포 또는 항체에 의해 매개되는 면역(또는 면역 반응)의 생성을 담당하는 세포들 중 임의의 것을 지칭하고, 림프구, 림프아세포 및 형질 세포를 포함한다. 림프계 세포는 호염기구[basophil], 호산구 및 호중구와 같은 과립구; 비만세포; 대식세포로 발전할 수 있는 단핵구; 수지상 세포와 같은 항원 제시 세포; 및 자연 살해세포[NK 세포], B 세포, T 세포(활성화 T 세포 포함)와 같은 림프구를 포함한다. 일부 예에서, T 세포는 미감작 세포 및 기억 세포(예를 들어, 중심 기억 또는 T_{CM}, 효과기 기억 또는 T_{EM} 및 효과기 기억 RA 또는 T_{EMRA}) 모두, 효과기 세포 (예를 들어, 세포독성 T 세포 또는 CTL 또는 Tc 세포), 보조 세포(예를 들어, Th1, Th2, Th3, Th9, Th7, TFH), 조절 세포(예를 들어, Treg 및 Tr1 세포), 자연 살해 T 세포(NKT 세포), 종양 침윤 림프구[tumor infiltrating lymphocyte, TIL], 림프구 활성화 살해 세포[lymphocyte-activated killer cell, LAK], αβ T 세포, γδ T 세포, 및 T 세포 계통의 유사한 고유한 클래스를 포함한다.

[0274] 용어 '종양 마커', '종양 항원', 및 '종양 연관 항원'은 본원에서 상호 교환가능하게 사용되고, 각각은 암 세포의 표면 또는 내부에서 발현되거나 분비되는 분자 또는 이의 단편, 또는 그렇지 않으면 암 세포(예를 들어, 순환 종양 DNA 또는 순환 종양 RNA)에서 유래한 분자 또는 이의 단편을 지칭하며, 이는 암 세포를 검출하거나 암 세포에 대한 제제를 우선적으로 표적화하는 데 유용하다. 종양 항원은 정상 세포와 암 세포 모두에 의해 발현되는 마커, 예를 들어 계통 마커, 예를 들어 B 세포상의 CD19일 수 있다. 종양 항원은 정상 세포에 비해 암 세포에서 과발현되거나 과소발현되는 세포 표면 분자일 수 있다. 종양 항원은 또한 암 세포에서 부적절하게 합성되는 세포 표면 분자, 예를 들어 정상 세포에서 발현되는 분자에 비해 결실, 첨가 또는 돌연변이를 함유하는 분자일 수 있다. 종양 항원은 암 세포의 세포 표면에서만, 전체적으로 또는 단편(예를 들어, MHC/펩타이드)으로서 발현될 수 있고, 정상 세포의 표면에서는 합성되거나 발현되지 않을 수 있다. 종양 항원은 종양 특이적 돌연변이 유전자에 의해 암호화되는 신생항원을 포함한다.

[0275] 본원에서 사용되는 용어 '일시적으로 하향조절된'은 일반적으로 표적 분자(예를 들어, PTPN2)의 발현 또는 활성의 하향조절이 영구적이지 않음을 의미한다. 일시적인 하향조절은 영구적인 하향조절이 아닐 수 있다. 일부 경우에, 일시적인 하향조절은 일정 기간 동안 표적 분자의 발현 또는 활성을 하향조절한(예를 들어, 감소시킨) 후, 이전에 하향조절된 표적 분자의 발현 또는 활성 수준의 적어도 일부를 회복하는 것을 포함할 수 있다. 일시적인 하향조절은 표적 분자(예를 들어, PTPN2)의 일시적인 하향조절을 포함할 수 있다.

[0276] 용어 '간헐적인'은 연속적이지 않은 과정을 기재하기 위해 본원에서 사용되는이다. 간헐적인 과정 후에는 중단이나 중지가 이어질 수 있다. 복수의 간헐적인 과정은 같은 과정 또는 상이한 과정을 대안적으로 시작하고 중지하는 것을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에서 사용되는 용어 '간헐적인 투여 요법'은 휴지기가 이어지는 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는 투여 요법을 지칭한다.

[0277] 본원에서 사용되는 용어 '부작용'은 요법의 원하는 치료 결과에 더하여 또는 그 대신에 발생하는 요법(예를 들어, 세포 요법, 면역요법 등)의 임의의 합병증, 원치 않는 또는 병리학적 결과를 지칭한다. 부작용의 예는 (i) 표적외 세포 독성, (ii) 표적내 종양외 독성, 및/또는 (iii) 자가면역(예를 들어, 만성 자가면역)을 포함할 수 있지만 이에 제한되지 않는다. 일 예에서, T 세포 수용체 융합 단백질[T-cell receptor fusion protein, TFP] 및/또는 키메라 항원 수용체[chimeric antigen receptor, CAR]를 사용하는 세포 요법의 부작용은 이식편 대 숙주 질환을 포함할 수 있다. 또 다른 예에서, TFP 및/또는 CAR를 사용하는 세포 요법의 부작용은 TFP 및/또는 CAR을 발현하도록 구성된 세포의 사멸을 포함할 수 있다.

[0278] 세포 요법의 부작용의 다른 예는 대식세포 및 호중구 과립구(다형핵 백혈구[Polymorphonuclear leukocyte,PMN]) 및/또는 T 세포를 포함하는 식세포에 의해 매개되는 장애를 포함할 수 있지만 이에 제한되지 않는다. 예는 건선을 포함하는 염증성 피부 질환; 염증성 장 질환(예컨대 크론병 및 궤양성 대장염)과 연관된 반응; 성인 호흡 곤란 증후군; 피부염; CNS 염증성 질환, 예컨대 다발성 경화증; 포도막염 질환; 알레르기 질환, 예컨대 습진 및

천식, 및 T 세포의 침윤 및 만성 염증 반응을 수반하는 다른 질환; 피부 과민성 반응(덩굴옷나무[poison ivy] 및 덩굴떡갈나무[poison oak] 포함); 자가면역 질환, 예컨대 류마티스 관절염, 전신 홍반성 루푸스[systemic lupus erythematosus, SLE], 당뇨병, 다발성 경화증, 레이노 증후군, 자가면역 갑상선염, 쇼그렌 증후군, 소아 발병 당뇨병, 및 결핵, 사르코이드증, 다발성근염, 육아종증 및 혈관염에서 일반적으로 발견되는 사이토카인 및 T 림프구에 의해 매개되는 지연된 과민성과 연관된 면역 반응; 악성 빈혈; 패혈증 또는 외상에 이차적인 다발성 장기 손상 증후군; 자가면역 용혈성 빈혈; 중증 근무력증; 항원 항체 복합체 매개 질환; 및/또는 이식편 대 숙주 또는 숙주 대 이식편 질환을 포함하는 모든 유형의 이식 거부를 포함한다.

[0279] 본원에서 사용되는 용어인 치료 또는 방법의 '효능'은 이러한 치료 또는 방법에 반응하는 질환 또는 병태의 경과 변화에 기초하여 측정될 수 있다. 예를 들어, 본 개시의 치료 또는 방법의 효능은 대상의 질환 또는 병태, 예를 들어 대상의 종양 또는 암의 징후 또는 증상에 대한 그의 영향에 의해 측정될 수 있다. 질환 또는 병태를 겪고 있는 대상이 질환 또는 병태의 부분적 또는 전체적 완화, 또는 질환 또는 병태의 하나 이상의 증상의 감소를 경험하는 경우 반응이 달성될 수 있다. 일 예에서, 종양을 앓고 있는 대상이 본 개시에서 제공되는 바와 같이 치료 또는 방법을 수행한 후에 종양 크기의 감소를 나타내는 경우 반응이 달성될 수 있다. 일부 예에서, 효능은 암 세포 사멸, 종양의 감소(예를 들어, 종양 크기 감소에 의해 입증됨), 및/또는 종양 성장, 진행 및 전파의 억제를 평가함으로써 측정될 수 있다.

[0280] 본원에 개시된 일부 구현예의 실시는 달리 지시되지 않는 한, 면역학, 생화학, 화학, 분자 생물학, 미생물학, 세포 생물학, 유전체학 및 재조합 DNA의 통상적인 기술을 사용하고, 이는 당업계의 기술 범위 내에 있다. 예를 들어, 문헌[Sambrook and Green, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 4th Edition (2012); the series Current Protocols in Molecular Biology (F. M. Ausubel, et al. eds.); the series Methods In Enzymology (Academic Press, Inc.), PCR 2: A Practical Approach (M.J. MacPherson, B.D. Hames and G.R. Taylor eds. [1995]), Harlow and Lane, eds. (1988) Antibodies, A Laboratory Manual, 및 Culture of Animal Cells: A Manual of Basic Technique and Specialized Applications, 6th Edition (R.I. Freshney, ed. [2010])]를 참조한다.

[0281] 달리 정의되지 않은 한, 본원에서 사용되는 모든 기술 용어 및 과학 용어는 청구 대상과 관련되어 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미로 사용된다. 본원에서 용어에 대한 복수의 정의가 있는 경우에, 본 섹션에 있는 것들이 우선한다. 모든 특허, 특허 출원, 공보 및 공개된 뉴클레오타이드 및 본원에 언급된 아미노산 서열(예를 들어, 유전자은행 또는 다른 데이터베이스에서 이용가능한 서열)이 참조로 포함된다. URL 또는 다른 이러한 식별자 또는 주소를 참고하는 경우, 이러한 식별자는 변할 수 있고, 인터넷상의 특정 정보는 변할 수 있지만, 인터넷을 검색함으로써 균등한 정보를 찾을 수 있는 것으로 이해된다. 이를 참고하여, 이러한 정보의 가용성 및 공개적 보급이 입증된다.

[0282] 전술한 일반적인 설명 및 다음의 상세한 설명은 단지 예시적이고 설명적인 것이고, 청구되는 임의의 대상을 제한하지 않는 것으로 이해되어야 한다. 본 출원에서, 단수 형태의 사용은 달리 명백히 언급되지 않는 한 복수형을 포함한다. 본 명세서 및 첨부된 청구범위에 사용되는 단수 형태는 문맥에서 달리 명백히 언급되지 않는 한 복수의 언급 대상을 포함한다는 것에 주목해야 한다. 본 출원에서, '또는'의 사용은 달리 언급되지 않는 한 '및/또는'을 의미한다. 또한, 용어 '포함하는'뿐만 아니라 다른 형태, 예컨대 '포함한다', '포함하고' 및 '포함된'의 사용은 제한되지 않는다.

[0283] 본원에서 사용되는 섹션 제목은 단지 조직화 목적을 위한 것이고, 기재된 대상을 제한하는 것으로서 해석되어서는 안 된다.

[0284] 표준 화학 용어의 정의는 문헌[Carey and Sundberg "Advanced Organic Chemistry 4th Ed." Vols. A (2000) and B (2001), Plenum Press, New York]을 포함하지만 이에 제한되지 않는 참고 문헌에서 찾을 수 있다. 달리 표시되지 않은 한, 질량 분광학, NMR, HPLC, 단백질 화학, 생화학, 재조합 DNA 기술 및 약리학의 통상적인 방법.

[0285] 달리 명백한 정의가 제공되지 않는 한, 본원에 기재된 분석 화학, 합성 유기 화학, 및 의학적 및 약학적 화학과 연결되어 사용된 명명법, 및 이들의 실험실 절차 및 기술은 당업계에 인식된 것이다. 표준 기술은 화학적 합성, 화학적 분석, 약학적 제제, 제형 및 전달 및 환자의 치료를 위해 사용된다. 표준 기술은 재조합 DNA, 올리고뉴클레오타이드 합성, 및 조직 배양 및 형질전환(예를 들어, 전기천공, 리포펙션)에 사용될 수 있다. 반응 및 정제 기술은, 예를 들어 제조업체의 사양의 키트를 사용하여 또는 당업계에서 보통 달성되는 바와 같이 또는 본원에 기재된 바와 같이 수행될 수 있다. 전술한 기술 및 절차는 통상적인 방법으로 본 명세서에 걸쳐 인용되고 기

재된 다양한 일반적인 및 더 구체적인 참고 문헌에 기재된 바와 같이 일반적으로 수행될 수 있다.

[0286] 본원에 기재된 방법 및 조성물은 본원에 기재된 특정 방법론, 프로토콜, 세포주, 작제물 및 시약으로 제한되지 않고 따라서 변할 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 본원에 사용된 전문 용어가 오직 특정한 구현예를 기재할 목적이고, 본원에 기재된 방법. 화합물, 조성물의 범위를 제한하는 것으로 의도되지 않는 것으로 또한 이해되어야 한다.

[0287] 본원에서 사용되는 바와 같이, C_1-C_x는 C_1-C_2, C_1-C_3 . . . C_1-C_x를 포함한다. C_1-C_x는 이것이 지칭하는 모이어티를 구성하는 (임의의 치환기를 제외한) 탄소 원자의 수를 지칭한다.

[0288] '알킬'기는 불포화를 함유하지 않는, 탄소 및 수소 원자만으로 이루어진 선형 또는 분지형 탄화수소 사슬 라디칼을 지칭한다. 일부 구현예에서, '알킬'기는 1개 내지 6개의 탄소 원자를 가질 수 있다(이것이 본원에서 나타날 때마다, 숫자 범위, 예컨대 '1개 내지 6개의'는 특정한 범위의 각각의 정수를 의미하고, 예를 들어 '1개 내지 6개의 탄소 원자'는 알킬기가 6개의 탄소 원자까지를 포함하는 1개의 탄소 원자, 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자 등으로 이루어질 수 있다는 것을 의미하지만, 본 정의는 또한 숫자 범위가 지칭되지 않는 경우 용어 '알킬'의 발생을 포괄한다). 본원에 기재된 화합물의 알킬기는 'C_1-C_6 알킬' 또는 이와 유사하게 지칭될 수 있다. 단지 예로서, 'C_1-C_6 알킬'은 알킬 사슬에 1개 내지 6개의 탄소 원자가 있다는 것을 나타내고, 즉 알킬 사슬은 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소-프로필, n-뷰틸, 아이소-뷰틸, 이차-뷰틸, t-뷰틸, n-펜틸, 아이소-펜틸, 네오-펜틸, 및 헥실로 이루어진 군에서 선택된다. 알킬기는 치환 또는 비치환될 수 있다. 구조에 따라, 알킬기는 모노라디칼 또는 다이라디칼(즉, 알킬렌기)일 수 있다.

[0289] '알콕시'는 '-O-알킬'기를 지칭하는데, 알킬은 본원에 정의된 바와 같다.

[0290] 용어 '알케닐'은 적어도 하나의 탄소들 간의 이중 결합을 함유하는 탄소 및 수소 원자만으로 이루어진 선형 또는 분지형 탄화수소 사슬 라디칼기를 지칭한다. 알케닐기의 비제한적인 예는 $-CH=CH_2$, $-C(CH_3)=CH_2$, $-CH=CHCH_3$, $-CH=C(CH_3)_2$ 및 $-C(CH_3)=CHCH_3$을 포함한다. 일부 구현예에서, 알케닐기는 2개 내지 6개의 탄소를 가질 수 있다. 알케닐기는 치환 또는 비치환될 수 있다. 구조에 따라, 알케닐기는 모노라디칼 또는 다이라디칼(즉, 알케닐렌기)일 수 있다.

[0291] 용어 '알카이닐'은 적어도 하나의 탄소들 간의 삼중 결합을 함유하는 탄소 및 수소 원자만으로 이루어진 선형 또는 분지형 탄화수소 사슬 라디칼기를 지칭한다. 알카이닐기의 비제한적인 예는 $-C\equiv CH$, $-C\equiv CCH_3$, $-C\equiv CCH_2CH_3$ 및 $-C\equiv CCH_2CH_2CH_3$을 포함한다. 일부 구현예에서, 알카이닐기는 2개 내지 6개의 탄소를 가질 수 있다. 알카이닐기는 치환 또는 비치환될 수 있다. 구조에 따라, 알카이닐기는 모노라디칼 또는 다이라디칼(즉, 알카이닐렌기)일 수 있다.

[0292] '아미노'는 $-NH_2$기를 지칭한다.

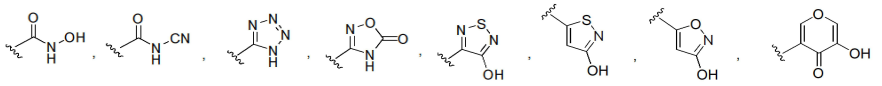
[0293] 용어 '알킬아민' 또는 '알킬아미노'는 $-N(알킬)_xH_y$기를 지칭하는데, 알킬은 본원에서 정의된 바와 같고, x 및 y는 x = 1, y = 1 및 x = 2, y = 0인 기에서 선택된다. x = 2인 경우, 알킬기는 이들이 부착되는 질소와 함께, 환식 고리계를 임의로 형성할 수 있다. '다이알킬아미노'는 $-N(알킬)_2$기를 지칭하되, 알킬은 본원에 정의된 바와 같다.

[0294] 용어 '방향족'은 4n + 2개의 π-전자를 함유하는 비국소 π-전자 시스템을 가지는 평면 고리를 지칭하는데, n은 정수이다. 방향족 고리는 5, 6, 7, 8, 9개 이상의 원자에서 형성될 수 있다. 방향족은 임의로 치환될 수 있다. 용어 '방향족'은 아릴기(예를 들어, 페닐, 나프탈레닐) 및 헤테로아릴기(예를 들어, 피리딘일, 퀴놀린일) 모두를 포함한다.

[0295] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 '아릴'은 고리를 형성하는 원자 각각이 탄소 원자(예를 들어, 페닐) 또는 다환식 고리계(예를 들어, 이환식 또는 삼환식)인 단환식 방향족 고리를 지칭하되, 1) 적어도 하나의 고리는 탄소환식 및 방향족이고, 2) 화합물의 나머지에 대한 결합은 아릴 고리계의 탄소환식 방향족 고리에 직접 결합되고, 3) 2)의 아릴 고리계의 탄소환식 방향족 고리는 다환식 고리계의 헤테로아릴 고리에 직접 또는 하나 이상의 방향족 고리를 통해 결합(예를 들어, 융합)되지 않는다. 아릴 고리는 5, 6, 7, 8, 9개 이상의 탄소 원자에 의해 형성될 수 있다. 아릴기는 임의로 치환될 수 있다. 아릴기의 예는 페닐 및 나프탈레닐을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 구조에 따라, 아릴기는 모노라디칼 또는 다이라디칼(즉, 아릴렌기)일 수 있다. 본원에서 사용되는

아릴 라디칼은 단환식, 이환식 또는 삼환식 고리계이다. 구현예에서, 아릴은 단환식 고리이다. 구현예에서, 아릴은 융합된 고리 다환계이다. 구현예에서, 아릴은 가교된 고리 다환계이다. 일부 구현예에서, 아릴은 '융합된 고리 아릴'이되, 아릴 고리는 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 고리와 융합된다.

[0296] '카복시'는 $-CO_2H$를 지칭한다. 일부 구현예에서, 카복시 모이어티는, 카복실산 모이어티와 유사한 물리 및/또는 화학 특성을 나타내는 작용기 또는 모이어티를 지칭하는, '카복실산 등배전자'에 의해 대체될 수 있다. 카복실산 등배전자는 카복실산기와 유사한 생물학적 특성을 가진다. 카복실산 모이어티를 가지는 화합물은 카복실산 등배전자와 교환되는 카복실산 모이어티를 가질 수 있고, 카복실산 함유 화합물에 비해 유사한 물리 및/또는 생물 특성을 가진다. 예를 들어, 일 구현예에서, 카복실산 등배전자는 카복실산기와 대략 같은 정도로 생리학적 pH를 이온화할 것이다. 카복실산의 등배전자의 예는

[0297]  등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0298] 용어 '사이클로알킬'은 단환식 탄소환식 포화 또는 부분 불포화 비방향족 고리 또는 다환식 탄소환식[즉, 헤테로원자(들)를 포함하지 않음] 고리계(예를 들어, 이환식 또는 삼환식)를 지칭하되, 1) 적어도 하나의 고리는 탄소환식 포화 또는 부분 불포화 및 비방향족이고, 2) 화합물의 나머지에 대한 결합은 고리계의 탄소환식 포화 또는 부분 불포화 비방향족 고리에 직접 결합되고, 3) 2)의 고리계의 탄소환식 포화 또는 부분 불포화 비방향족 고리는 다환식 고리계 내의 헤테로사이클로알킬 고리에 직접 또는 하나 이상의 포화 또는 부분 불포화 및 비방향족 고리를 통해 결합(예를 들어, 융합 또는 스피로환식)되지 않는다. 사이클로알킬은 포화 또는 부분 불포화일 수 있다. 일부 구현예에서, 사이클로알킬 고리는 스피로환식 사이클로알킬 고리이다. 구현예에서, 사이클로알킬은 단환식 고리이다. 구현예에서, 사이클로알킬은 융합된 고리 다환계이다. 구현예에서, 사이클로알킬은 가교된 고리 다환계이다. 구현예에서, 사이클로알킬은 스피로환식 다환식 고리계이다. 일부 구현예에서, 사이클로알킬기는 3개 내지 10개의 고리 원자를 가지는 기를 포함한다. 구조에 따라, 사이클로알킬기는 모노라디칼 또는 다이라디칼(즉, 사이클로알킬렌기)일 수 있다.

[0299] 용어 '헤테로아릴' 또는 대안적으로, '헤테로방향족'은 질소, 산소 및 황에서 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 포함하는 단환식 아릴기; 또는 다환식 고리계(예를 들어, 이환식 또는 삼환식)을 지칭하되, 1) 적어도 하나의 고리는 방향족이고 질소, 산소 및 황에서 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하며, 2) 화합물의 나머지에 대한 결합은, 질소, 산소 및 황에서 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 방향족 고리, 또는 아릴 고리계의 질소, 산소 및 황에서 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 방향족 고리에 직접 또는 하나 이상의 방향족 고리를 통해 결합(예를 들어, 융합)되는 방향족 고리에 직접 결합된다. 본원에서 사용되는 헤테로아릴 라디칼은 단환식, 이환식 또는 삼환식 고리계이되, 고리계에서의 고리 중 적어도 하나는 완전 불포화(즉, 방향족)이고 헤테로원자를 포함한다. 구현예에서, 헤테로아릴은 단환식 고리이다. 구현예에서, 헤테로아릴은 융합된 고리 다환계이다. 구현예에서, 헤테로아릴은 가교된 고리 다환계이다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴은 '융합된 고리 헤테로아릴'이되, 헤테로아릴 고리는 사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로사이클로알킬 고리와 융합된다. *N* 함유 '헤테로방향족' 또는 '헤테로아릴' 모이어티는 고리 골격 원자 중 적어도 하나는 질소 원자인 방향족기를 지칭한다. 구조에 따라, 헤테로아릴기는 모노라디칼 또는 다이라디칼(즉, 헤테로아릴렌기)일 수 있다.

[0300] '헤테로사이클로알킬'기 또는 '헤테로지환족'기 또는 '헤테로사이클릴'기는 사이클로알킬기를 지칭하되, 포화 또는 부분 불포화 비방향족 고리의 적어도 하나의 골격 고리 원자는 질소, 산소, 인 및 황에서 선택되는 헤테로원자이다. 구현예에서, 질소, 인 또는 황 원자는 임의로 산화될 수 있고, 질소 헤테로원자는 임의로 사차화될 수 있다. 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 단환식 포화 또는 부분 불포화 비방향족 고리 또는 다환식 고리계(예를 들어, 이환식 또는 삼환식)을 지칭하되, 1) 적어도 하나의 고리는 포화 또는 부분 불포화 비방향족이고, 하나 이상의 헤테로원자를 포함하며 2) 화합물의 나머지에 대한 결합은 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 포화 또는 부분 불포화 비방향족 고리인 고리계의 고리 또는 하나 이상의 고리계의 헤테로원자를 포함하는 포화 또는 부분 불포화 비방향족 고리에 직접 또는 하나 이상의 포화 또는 부분 불포화 비방향족 고리를 통해 결합(예를 들어, 융합)되는 비방향족 고리에 직접 결합된다. 헤테로사이클로알킬은 포화 또는 부분 불포화일 수 있다. 용어 헤테로사이클로알킬은 또한 단당류, 이당류 및 올리고당을 포함하지만 이에 제한되지 않는 탄수화물의 모든 고리 형태를 포함한다. 일부 구현예에서, 헤테로사이클로알킬 고리는 스피로환식 헤테로사이클로알킬 고리이다. 구현예에서, 헤테로사이클로알킬은 단환식 고리이다. 구현예에서, 헤테로사이클로알킬

은 융합된 고리 다환계이다. 구현예에서, 헤테로사이클로알킬은 가교된 고리 다환계이다. 구현예에서, 헤테로사이클로알킬은 스피로환식 다환식 고리계이다. 달리 언급되지 않은 한, 헤테로사이클로알킬은 고리 또는 고리계에서 2개 내지 13개의 탄소를 가진다. 헤테로사이클로알킬에서의 탄소 원자의 수를 언급하는 경우, 헤테로사이클로알킬에서의 탄소 원자의 수는 헤테로사이클로알킬을 구성하는 원자(헤테로원자 포함)(즉, 헤테로사이클로알킬 고리의 골격 원자)의 전체 수와 동일하지 않는 것으로 이해된다. 구조에 따라, 헤테로사이클로알킬기는 모노라디칼 또는 다이라디칼(즉, 헤테로사이클로알킬렌기)일 수 있다.

[0301] 용어 '할로' 또는 대안적으로 '할로젠'은 플루오로, 클로로, 브로모 및 아이오도를 의미한다.

[0302] 용어 '할로알킬'은 하나 이상의 할로젠에 의해 치환되는 알킬기를 지칭한다. 할로젠은 동일할 수도 있고 상이할 수도 있다. 할로알킬의 비제한적인 예는 $-CH_2Cl$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CF_2CF_3$ 등을 포함한다.

[0303] 용어 '플루오로알킬' 및 '플루오로알콕시'는 하나 이상의 플루오린 원자로 치환되는 알킬기 및 알콕시기 각각을 포함한다. 플루오로알킬의 비제한적인 예는 $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CH_2CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-CF_2CF_2CF_3$, $-CF(CH_3)_3$ 등을 포함한다. 플루오로알콕시기의 비제한적인 예는 $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-OCH_2CF_3$, $-OCF_2CF_3$, $-OCF_2CF_2CF_3$, $-OCF(CH_3)_2$ 등을 포함한다.

[0304] 용어 '헤테로알킬'은 하나 이상의 골격 사슬 원자가 탄소 이외의 원자, 예를 들어 산소, 질소, 황, 인, 규소 또는 이들의 조합에서 선택되는 알킬 라디칼을 지칭한다. 헤테로원자(들)는 헤테로알킬기의 임의의 내부 위치에 위치될 수 있다. 예는 $-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-NH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$, $-CH_2-N(CH_3)-CH_3$, $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$, $-CH_2-S-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH_2-S(O)-CH_3$, $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$, $-CH_2-NH-OCH_3$, $-CH_2-O-Si(CH_3)_3$, $-CH_2-CH=N-OCH_3$, 및 $-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 또한, 두 개 이하의 헤테로원자는, 예로서 $-CH_2-NH-OCH_3$ 및 $-CH_2-O-Si(CH_3)_3$과 같이 연속적일 수 있다. 헤테로원자의 수를 제외하고, '헤테로알킬'은 1개 내지 6개의 탄소 원자를 가질 수 있다.

[0305] 용어 '옥소"는 =O 라디칼을 지칭한다.

[0306] 용어 '결합' 또는 '단일 결합'은 결합에 의해 연결된 원자가 더 큰 하위구조의 부분인 것으로 간주되는 경우, 두 개의 원자 또는 두 개의 모이어티 사이의 화학 결합을 지칭한다.

[0307] 용어 '모이어티'는 분자의 특정한 분획 또는 작용기를 지칭한다. 화학 모이어티는 흔히 분자에서 끼워지거나 분자에 부착되는 화학 집합체로 인식된다.

[0308] 본원에 사용된 바와 같이, 그 자체로 및 수 지정 없이 나타나는 치환기 'R'은 알킬, 할로알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 사이클로알킬, 아릴, (고리 탄소를 통해 결합되는) 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬 중에서 선택되는 치환기를 지칭한다.

[0309] '임의의' 또는 '임의로'는 후술하는 사건 또는 상황이 일어날 수 있거나 일어나지 않을 수 있으며, 설명이 사건 또는 상황이 일어나는 경우 및 일어나지 않는 경우를 포함하는 것을 의미한다.

[0310] 용어 '임의로 치환되는' 또는 '치환되는'은 달리 명시되지 않는 한 언급된 기가 알킬, 알케닐, 알카이닐, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, -OH, 옥소, 알콕시, 아릴옥시, 알킬싸이오, 아릴싸이오, 알킬설폭사이드, 아릴설폭사이드, 알킬설폰, 아릴설폰, -CN, C_1-C_6알킬알카인, 할로, 아실, 아실옥시, $-CO_2H$, $-CO_2$-알킬, 나이트로, 할로알킬, 플루오로알킬 및 아미노, 예컨대 일치환 및 이치환되는 아미노기(예를 들어, $-NH_2$, -NHR, $-N(R)_2$), 및 이들의 보호된 유도체에서 개별적으로 및 독립적으로 선택되는 하나 이상의 추가적인 기(들)에 의해 치환될 수 있다는 것을 의미한다. 예로서, 임의의 치환기는 L^sR^s일 수 있으되, 각각의 L^s는 결합, -O-, -C(=O)-, -S-, -S(=O)-, $-S(=O)_2$-, -NH-, -NHC(O)-, -C(O)NH-, $S(=O)_2NH$-, $-NHS(=O)_2$, -OC(O)NH-, -NHC(O)O-, $-(C_1$-C_6알킬)-, 또는 $-(C_2$-C_6알케닐)-에서 독립적으로 선택되고, 각각의 R^s는 H, (C_1-C_6알킬), (C_3-C_8사이클로알킬), 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, 및 C_1-C_6헤테로알킬 중에서 독립적으로 선택된다. 위의 치환기의 보호 유도체를 형성할 수 있는 보호기는 위의 문헌[Greene and Wuts]와 같은 출처에서 발견된다.

[0311] '아랄킬'은 화학식 $-R^c$-아릴의 라디칼을 지칭하는데, R^c는 위에서 정의된 바와 같은 알킬렌 사슬, 예를 들어 메

틸렌, 에틸렌 등이다. 아랄킬 라디칼의 알킬렌 사슬 부분은 알킬렌 사슬에 대해 전술한 바와 같이 임의로 치환된다. 아랄킬 라디칼의 아릴 부분은 아릴기에 대해 전술한 바와 같이 임의로 치환된다.

[0312] '아랄케닐'은 화학식 $-R^d$-아릴의 라디칼을 지칭하는데, R^d는 위에서 정의된 바와 같은 알케닐렌 사슬이다. 아랄케닐 라디칼의 아릴 부분은 아릴기에 대해 전술한 바와 같이 임의로 치환된다. 아랄케닐 라디칼의 알케닐렌 사슬 부분은 알케닐렌기에 대해 위에서 정의된 바와 같이 임의로 치환된다.

[0313] '아랄카이닐'은 화학식 $-R^e$-아릴의 라디칼을 지칭하는데, R^e는 위에서 정의된 바와 같이 알카이닐렌 사슬이다. 아랄카이닐 라디칼의 아릴 부분은 아릴기에 대해 전술한 바와 같이 임의로 치환된다. 아랄카이닐 라디칼의 알카이닐렌 사슬 부분은 알카이닐렌 사슬에 대해 위에서 정의된 바와 같이 임의로 치환된다.

[0314] '아랄콕시'는 화학식 $-O-R^c$-아릴의 산소 원자를 통해 결합된 라디칼을 지칭하는데, R^c는 위에서 정의된 바와 같은 알킬렌 사슬, 예를 들어 메틸렌, 에틸렌 등이다. 아랄킬 라디칼의 알킬렌 사슬 부분은 알킬렌 사슬에 대해 전술한 바와 같이 임의로 치환된다. 아랄킬 라디칼의 아릴 부분은 아릴기에 대해 전술한 바와 같이 임의로 치환된다.

[0315] '할로' 또는 '할로젠'은 브로모, 클로로, 플루오로 및 아이오도 치환기를 지칭한다.

[0316] '플루오로알킬'은 위에서 정의된 바와 같이 하나 이상의 플루오로 라디칼로 치환되는, 위에서 정의한 바와 같은 알킬 라디칼, 예를 들어 트라이플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 플루오로메틸, 2,2,2-트라이플루오로에틸, 1-플루오로메틸-2-플루오로에틸 등을 지칭한다. 일부 구현예에서, 플루오로알킬 라디칼의 알킬 부분은 알킬기에 대해 위에서 정의된 바와 같이 임의로 치환된다.

[0317] '*N*-헤테로사이클릴' 또는 'N-부착 헤테로사이클릴'은 적어도 하나의 질소를 함유하는 위에서 정의된 바와 같은 헤테로사이클릴 라디칼을 지칭하는데, 헤테로사이클릴 라디칼이 분자의 나머지 부분에 부착되는 지점은 헤테로사이클릴 라디칼 내의 질소 원자를 통해 존재한다. *N*-헤테로사이클릴 라디칼은 헤테로사이클릴 라디칼에 대해 전술한 바와 같이 임의로 치환된다. 이러한 *N*-헤테로사이클릴 라디칼의 예는 1-모폴린일, 1-피페리딘일, 1-피페라진일, 1-피롤리딘일, 피라졸리딘일, 이미다졸린일 및 이미다졸리딘일을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0318] '*C*-헤테로사이클릴' 또는 'C-부착 헤테로사이클릴'은 적어도 하나의 헤테로원자를 함유하는 위에서 정의된 바와 같은 헤테로사이클릴 라디칼을 지칭하는데, 헤테로사이클릴 라디칼이 분자의 나머지 부분에 부착되는 지점은 헤테로사이클릴 라디칼 내의 탄소 원자를 통해 존재한다. *C*-헤테로사이클릴 라디칼은 헤테로사이클릴 라디칼에 대해 전술한 바와 같이 임의로 치환된다. 이러한 *C*-헤테로사이클릴 라디칼의 예는 2-모폴린일, 2- 또는 3- 또는 4-피페리딘일, 2-피페라진일, 2- 또는 3-피롤리딘일 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0319] '헤테로사이클릴알킬'은 화학식 $-R^c$-헤테로사이클릴의 라디칼을 지칭하는데, R^c는 위에서 정의된 바와 같은 알킬렌 사슬이다. 헤테로사이클릴이 질소 함유 헤테로사이클릴인 경우, 헤테로사이클릴은 질소 원자에서 알킬 라디칼에 임의로 부착된다. 헤테로사이클릴알킬 라디칼의 알킬렌 사슬은 알킬렌 사슬에 대해 위에서 정의된 바와 같이 임의로 치환된다. 헤테로사이클릴알킬 라디칼의 헤테로사이클릴 부분은 헤테로사이클릴기에 대해 위에서 정의된 바와 같이 임의로 치환된다.

[0320] '헤테로사이클릴알콕시'는 화학식 $-O-R^c$-헤테로사이클릴의 산소 원자를 통해 결합된 라디칼을 지칭하는데, R^c는 위에서 정의된 바와 같은 알킬렌 사슬이다. 헤테로사이클릴이 질소 함유 헤테로사이클릴인 경우, 헤테로사이클릴은 질소 원자에서 알킬 라디칼에 임의로 부착된다. 헤테로사이클릴알콕시 라디칼의 알킬렌 사슬은 알킬렌 사슬에 대해 위에서 정의된 바와 같이 임의로 치환된다. 헤테로사이클릴알콕시 라디칼의 헤테로사이클릴 부분은 헤테로사이클릴기에 대해 위에서 정의된 바와 같이 임의로 치환된다.

[0321] '*N*-헤테로아릴'은 적어도 하나의 질소를 함유하는 위에서 정의된 바와 같은 헤테로아릴 라디칼을 지칭하는데, 헤테로아릴 라디칼이 분자의 나머지 부분에 부착되는 지점은 헤테로아릴 라디칼 내의 질소 원자를 통해 존재한다. *N*-헤테로아릴 라디칼은 헤테로아릴 라디칼에 대해 전술한 바와 같이 임의로 치환된다.

[0322] '*C*-헤테로아릴'은 위에서 정의된 바와 같은 헤테로아릴 라디칼을 지칭하는데, 헤테로아릴 라디칼이 분자의 나머지 부분에 부착되는 지점은 헤테로아릴 라디칼 내의 탄소 원자를 통해 존재한다. *C*-헤테로아릴 라디칼은 헤테로아릴 라디칼에 대해 전술한 바와 같이 임의로 치환된다.

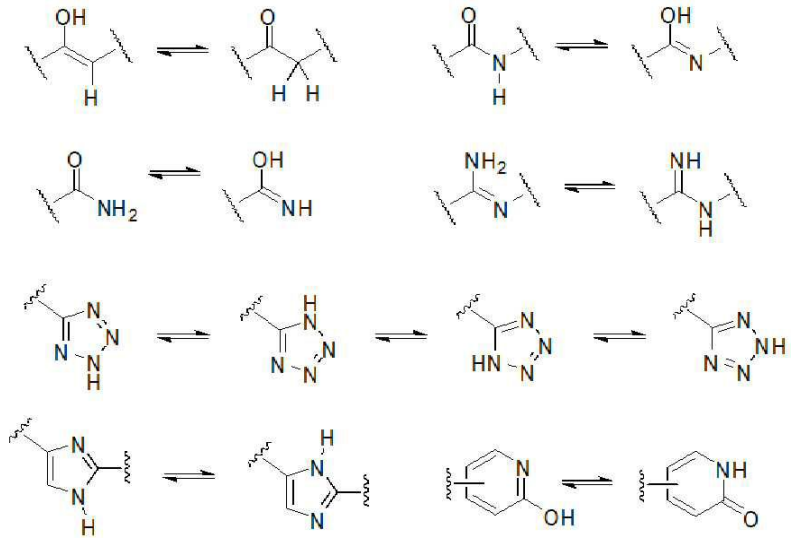
[0323] '헤테로아릴알킬'은 화학식 $-R^c$-헤테로아릴의 라디칼을 지칭하는데, R^c는 위에서 정의된 바와 같은 알킬렌 사슬

이다. 헤테로아릴이 질소 함유 헤테로아릴인 경우, 헤테로아릴은 질소 원자에서 알킬 라디칼에 임의로 부착된다. 헤테로아릴알킬 라디칼의 알킬렌 사슬은 알킬렌 사슬에 대해 위에서 정의된 바와 같이 임의로 치환된다. 헤테로아릴알킬 라디칼의 헤테로아릴 부분은 헤테로아릴기에 대해 위에서 정의된 바와 같이 임의로 치환된다.

[0324] '헤테로아릴알콕시'는 화학식 -O-R^c-헤테로아릴의 산소 원자를 통해 결합된 라디칼을 지칭하되, R^c는 위에서 정의된 바와 같은 알킬렌 사슬이다. 헤테로아릴이 질소 함유 헤테로아릴인 경우, 헤테로아릴은 질소 원자에서 알킬 라디칼에 임의로 부착된다. 헤테로아릴알콕시 라디칼의 알킬렌 사슬은 알킬렌 사슬에 대해 위에서 정의된 바와 같이 임의로 치환된다. 헤테로아릴알콕시 라디칼의 헤테로아릴 부분은 헤테로아릴기에 대해 위에서 정의된 바와 같이 임의로 치환된다.

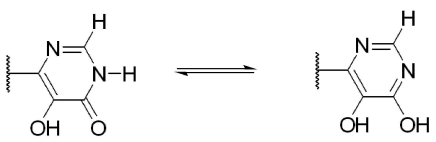
[0325] 본원에 개시된 화합물은, 일부 구현예에서, 하나 이상의 비대칭 중심을 함유하고, 따라서 절대 입체화학에 관해 (*R*)- 또는 (*S*)-로서 정의될 수 있는, 거울상이성질체, 부분입체이성질체 및 다른 입체이성질체 형태를 생성한다. 달리 언급되지 않는 한, 본원에 개시된 화합물의 모든 입체이성질체 형태가 본 개시에 의해 고려되는 것으로 의도된다. 본원에 기재된 화합물이 알켄 이중 결합을 함유하는 경우, 달리 명시되지 않는 한, 본 개시는 *E* 및 Z 기하 이성질체(예를 들어, 시스 또는 트랜스) 모두를 포함하는 것으로 의도된다. 마찬가지로, 라세미 및 광학적으로 순수한 형태, 및 모든 호변이성질체 형태뿐만 아니라 모든 가능한 이성질체도 포함하도록 의도된다. 용어 '기하 이성질체'는 알켄 이중 결합의 E 또는 Z 기하 이성질체(예를 들어, 시스 또는 트랜스)를 지칭한다. 용어 '위치 이성질체'는 중심 고리 주위의 구조 이성질체, 예컨대 벤젠 고리 주위의 오쏘-, 메타-, 및 파라-이성질체를 지칭한다.

[0326] '호변이성질체'는 분자의 하나의 원자에서부터 같은 분자의 또 다른 원자로의 양성자 이동이 가능한 분자를 지칭한다. 본원에 제시된 화합물은, 특정 구현예에서, 호변이성질체로서 존재한다. 호변이성질체가 가능한 상황에서는 호변이성질체의 화학적 평형이 존재한다. 호변이성질체의 정확한 비율은 물리적 상태, 온도, 용매 및 pH를 포함한 여러 요인에 따라 다르다. 호변이성질체 평형의 일부 예는 다음을 포함한다.



[0327]

[0328] 일부 경우에, 본원에 개시된 화합물은 호변이성질체 형태로 존재한다. 상기 화합물의 구조는 명확성을 위해 하나의 호변이성질체 형태로 도시되어 있다. 대안적인 호변이성질체 형태는, 예를 들어 하기에 도시된 구조와 같이 본 개시에 명시적으로 포함된다.



[0329]

[0330] 본원에 개시된 화합물은, 일부 구현예에서, 상이한 풍부화된 동위원소 형태, 예를 들어 ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C 및/또는 ^{14}C의 함량이 풍부화된 형태로 사용된다. 특정 일 구현예에서, 화합물은 적어도 하나의 위치에서 중수소화된다. 이러한 중수소화된 형태는 미국 특허 제5,846,514호 및 제6,334,997호에 기재된 절차에 의해 제조될 수 있다.

미국 특허 제5,846,514호 및 제6,334,997호에 기재된 바와 같이, 중수소화는 대사 안정성 및/또는 효능을 개선시켜 약물의 작용의 지속 기간을 증가시킬 수 있다.

[0331] 달리 언급되지 않는 한, 본원에서 나타내는 구조는 하나 이상의 동위원소 풍부화된 원자가 존재하는 경우에만 상이한 화합물을 포함하도록 의도되었다. 예를 들어, 중수소 또는 삼중수소에 의한 수소의 치환, 또는 ^{13}C- 또는 ^{14}C-풍부화된 탄소에 의한 탄소의 치환을 제외하고, 본 구조를 가지는 화합물은 본 개시의 범위 내에 있다.

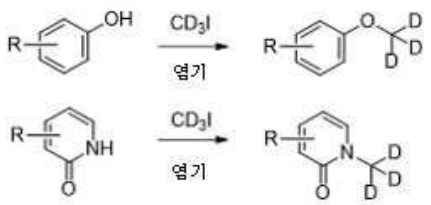
[0332] 본 개시의 화합물은 이러한 화합물을 구성하는 하나 이상의 원자에서 비천연 비율의 원자 동위원소를 임의로 함유한다. 예를 들어, 화합물은 동위원소, 예를 들어 중수소(^{2}H), 삼중수소(^{3}H), 아이오딘-125(^{125}I), 또는 탄소-14(^{14}C)로 표지될 수 있다. ^{2}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}C, ^{12}N, ^{13}N, ^{15}N, ^{16}N, ^{16}O, ^{17}O, ^{14}F, ^{15}F, ^{16}F, ^{17}F, ^{18}F, ^{33}S, ^{34}S, ^{35}S, ^{36}S, ^{35}Cl, ^{37}Cl, ^{79}Br, ^{81}Br, ^{125}I로의 동위원소 치환이 모두 고려된다. 본 발명의 화합물의 모든 동위원소 변이체는, 방사성인지 여부에 상관없이, 본 발명의 범위 내에 포함된다.

[0333] 특정 구현예에서, 본원에 개시된 화합물은 ^{1}H 원자의 일부 또는 전부가 ^{2}H 원자로 치환된다. 중수소 함유 화합물의 합성 방법은 당업계에 공지되어 있으며, 단지 비제한적인 예로서 다음 합성 방법을 포함한다.

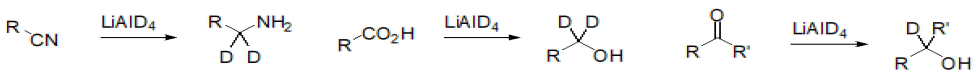
[0334] 중수소 치환 화합물은 문헌[Dean, Dennis C.; Editor. Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development. [In: Curr., Pharm. Des., 2000; 6(10)] 2000, 110 pp; George W.; Varma, Rajender S. The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates, Tetrahedron, 1989, 45(21), 6601-21; 및 Evans, E. Anthony. Synthesis of radiolabeled compounds, J. Radioanal. Chem., 1981, 64(1-2), 9-32]에 기재된 것과 같은 다양한 방법을 사용하여 합성된다.

[0335] 중수소화 출발 물질은 용이하게 입수가능하고, 본원에 기재된 합성 방법에 따라 중수소 함유 화합물의 합성을 제공한다. 여러 중수소 함유 시약 및 빌딩 블록은 화학 공급업체, 예컨대 Aldrich Chemical Co.에서 시판 중이다.

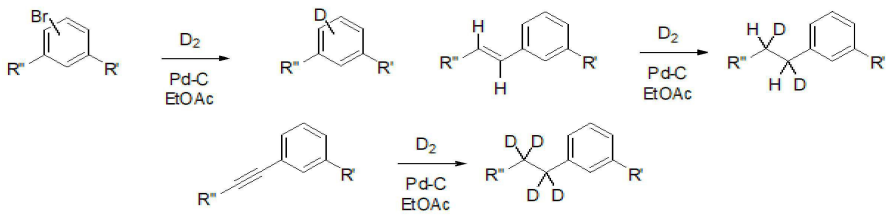
[0336] 친핵성 치환 반응에 사용하기에 적합한 중수소 전달 시약, 예컨대 아이오도메테인-d_3(CD_3I)은 용이하게 입수가능하고, 친핵성 치환 반응 조건하에 중수소 치환 탄소 원자를 반응 기질로 전달하는 데 사용될 수 있다. CD_3I의 사용은 단지 예로서 하기 반응식에 도시되어 있다.

[0337] 

[0338] 중수소 전달 시약, 예컨대 리튬 알루미늄 중수소화물[lithium aluminum deuteride, $LiAlD_4$]은 환원 조건하에 중수소를 반응 기질로 전달하기 위해 사용된다. $LiAlD_4$의 사용은 단지 예로서 하기 반응식에 도시되어 있다.

[0339] 

[0340] 중수소 기체 및 팔라듐 촉매는 불포화 탄소들 간의 연결을 환원시키고 하기 반응식에서 단지 예로서 도시된 바와 같이 아릴 탄소 및 할로젠 간의 결합의 환원 치환을 수행하기 위해 사용된다.

[0341] 

[0342] 약학적으로 허용되는 염은 산 및 염기 부가 염 모두를 포함한다. 본원에 기재된 화합물 중 어느 하나의 약학적으로 허용되는 염은 임의의 및 모든 약학적으로 적합한 염 형태를 포함하는 것으로 의도된다. 본원에 기재된 화합물의 바람직한 약학적으로 허용되는 염은 약학적으로 허용되는 산 부가 염 및 약학적으로 허용되는 염기 부가 염이다.

[0343] '약학적으로 허용되는 산 부가 염'은 유리 염기의 생물학적 유효성 및 특성을 보유하고, 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않지 않으며, 무기산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산, 아이오딘화수소산, 플루오린화수소산, 아인산 등으로 형성된 염을 지칭한다. 유기산, 예컨대 지방족 모노카복실산 및 다이카복실산, 페닐 치환 알칸산, 하이드록시 알칸산, 알칸이산, 방향족산, 지방족 및 방향족 설폰산 등으로 형성된 염도 포함되고, 예를 들어 아세트산, 트라이플루오로아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말레산, 말론산, 석신산, 퓨마산, 주석산, 구연산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메테인설폰산, 에테인설폰산, p-톨루엔설폰산, 살리실산 등을 포함한다. 따라서 예시적인 염은 황산염, 피로황산염, 중황산염, 아황산염, 중아황산염, 질산염, 인산염, 일수소인산염, 이수소인산염, 메타인산염, 피로인산염, 염화물, 브롬화물, 아이오딘화물, 아세트산염, 트라이플루오로아세트산염, 프로피온산염, 카프릴산염, 아이소뷰틸산염, 옥살산염, 말론산염, 석신산염, 수베르산염, 세바스산염, 퓨마산염, 말레산염, 만델산염, 벤조산염, 클로로벤조산염, 메틸벤조산염, 다이나이트로벤조산염, 프탈산염, 벤젠설폰산염, 톨루엔설폰산염, 페닐아세트산염, 구연산염, 젖산염, 말산염, 주석산염, 메테인설폰산염 등을 포함한다. 아미노산, 예컨대 알진산염, 글루콘산염, 및 갈락투론산염의 염도 고려된다(예를 들어, 문헌[Berge S.M. et al., "Pharmaceutical Salts," Journal of Pharmaceutical Science, 66:1-19 (1997)] 참조). 염기성 화합물의 산 부가 염은, 일부 구현예에서, 당업자가 친숙한 방법 및 기술에 따라 유리 염기 형태를 충분한 양의 원하는 산과 접촉시켜 염을 생성함으로써 제조된다.

[0344] '약학적으로 허용되는 염기 부가 염'은 유리 산의 생물학적 유효성 및 특성을 보유하는 염을 지칭하는데, 이는 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않지 않다. 이러한 염은 유리산에 무기 염기 또는 유기 염기를 첨가하여 제조된다. 약학적으로 허용되는 염기 부가 염은, 일부 구현예에서, 금속 또는 아민, 예컨대 알칼리 및 알칼리 토 금속 또는 유기 아민으로 형성된다. 무기 염기염에서 유래한 염은 소듐, 포타슘, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간, 알루미늄 염 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 유기 염기에서 유래한 염은 일차, 이차 및 삼차 아민, 자연 발생 치환 아민을 포함하는 치환 아민, 환식 아민 및 염기성 이온 교환 수지, 예를 들어 아이소프로필아민, 트라이메틸아민, 다이에틸아민, 트라이에틸아민, 트라이프로필아민, 에탄올아민, 다이에탄올아민, 2-다이메틸아미노에탄올, 2-다이에틸아미노에탄올, 다이사이클로헥실아민, 라이신, 아르지닌, 히스티딘, 카페인, 프로카인, *N,N*-다이벤질에틸렌다이아민, 클로로프로카인, 하이드라바민, 콜린, 베타인, 에틸렌다이아민, 에틸렌다이아닐린, *N*-메틸글루카민, 글루코사민, 메틸글루카민, 테오브로민, 퓨린, 피페라진, 피페리딘, *N*-에틸피페리딘, 폴리아민 수지 등의 염을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 위의 문헌[Berge et al.]을 참조한다.

[0345] 본원에서 사용되는 '전구약물'은 생리학적 조건하에 또는 가용매분해에 의해 본원에 기재된 생물학적 활성 화합물로 전환될 수 있는 화합물을 나타내는 것을 의미한다. 따라서, 용어 '전구약물'은 약학적으로 허용되는 생물학적 활성 화합물의 전구체를 지칭한다. 전구약물은 대상에게 투여되는 경우 비활성일 수 있지만, 예를 들면 가수분해에 의해 활성 화합물로 생체내에서 전환된다. 전구약물 화합물은 포유류 유기체에서 용해도, 조직 배합 가능성 또는 지연 방출의 이점을 흔히 제공한다(예를 들어, 문헌[Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam)] 참조). 전구약물의 논의는, 모두 본원에 참조로 전체가 포함되는 문헌[Higuchi, T., et al., "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series, Vol. 14, 및 Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987]에서 제공된다. 용어 '전구약물'은 또한 이러한 전구약물이 포유류 대상에게 투여되는 경우, 생체내에서 활성 화합물을 방출하는 임의의 공유결합된 담체를 포함하는 것을 의미한다. 본원에서 기재된 바와 같은 활성 화합물의 전구약물은, 변형이 일상적인 조작으로 또는 생체내에서, 모 활성 화합물로 절단되는 방식으로 활성 화합물에 존재하는 작용기를 변형시켜서 제조될 수 있다.

[0346] 용어 '대상', '개체' 및 '환자'는 척추동물, 바람직하게는 포유동물, 보다 바람직하게는 인간을 지칭하기 위해 본원에서 상호 교환가능하게 사용된다. 포유동물은 쥐과, 유인원, 인간, 농장 동물, 스포츠 동물 및 애완동물을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 생체내에서 수득되거나 시험관내에서 배양된 생물학적 실체의 조직, 세포 및 이들의 자손도 포함된다.

[0347] 용어 '치료제', '치료가능한 제제' 또는 '처리제'는 상호 교환가능하게 사용되고, 대상에게 투여 시 일부 유익한 효과를 부여하는 분자 또는 화합물을 지칭한다. 유익한 효과는 진단 판정의 가능화; 질환, 증상, 장애 또는

병리학적 병태의 개선; 질환, 증상, 장애 또는 병태 발생의 감소 또는 예방; 및 질환, 증상, 장애 또는 병리학적 병태에 대해 일반적으로 대응하는 것을 포함한다.

[0348] 본원에 사용된 '치료' 또는 '치료하는' 또는 '완화시키는' 또는 '개선하는'은 상호 교환가능하게 사용된다. 이러한 용어들은 치료적 이익 및/또는 예방적 이익을 포함하지만 이들에 제한되지는 않는 이익 또는 원하는 결과를 얻기 위한 접근법을 지칭한다. 치료적 이익은 치료 중인 하나 이상의 질환, 병태 또는 증상에 대한 치료적으로 연관된 개선 또는 효과를 의미한다. 예방적 이익을 위해서, 조성물은 특정 질환, 병태, 또는 증상이 발생할 위험이 있는 대상에게, 또는 질환, 병태, 또는 증상이 아직 나타나지 않았음에도 불구하고 질환의 생리학적 증상 중 하나 이상을 보고하는 대상에게 투여될 수 있다. 일반적으로, 예방적 이익은 치료 중(예를 들어, 치료된 집단과 치료되지 않은 집단 사이, 또는 대상의 치료된 병태와 치료되지 않은 병태 사이)인 하나 이상의 질환, 병태 또는 증상의 발생률 및/또는 악화를 감소시키는 것을 포함한다.

[0349] 용어 '유효량' 또는 '치료 유효량'은 유익하거나 원하는 결과를 달성하기에 충분한 제제의 양을 지칭한다. 치료 유효량은 치료하려는 대상 및 질환 병태, 대상의 체중 및 연령, 질환 병태의 중증도, 투여 방식 등 중 하나 이상에 따라서 달라질 수 있고, 이는 당업자에 의해 용이하게 판정될 수 있다. 활성제의 유효량은 단일 용량 또는 다중 용량으로 투여될 수 있다. 성분은 적어도 유효량, 또는 특정 목표 또는 목적과 연관된 것, 예컨대 본원에 기재된 임의의 것과 같은 적어도 효과적인 양을 가지는 것으로서 본원에 기재될 수 있다. 용어 '유효량'은 또한 적절한 영상법에 의한 검출을 위해 영상을 제공할 용량에 적용된다. 특정 용량은 선택되는 특정 제제, 따라야 할 투여 요법, 다른 화합물과의 병용 투여되는지 여부, 투여 시기, 영상화될 조직, 및 운반되는 물리적 전달 시스템에 따라 달라질 수 있다.

[0350] '항원'은 에피토프를 함유하는 모이어티 또는 분자이고, 그 자체로 또한 항체에 특이적으로 결합한다.

[0351] '항원 결합 단위'는 전장 항체의 전체 또는 단편(또는 단편들), 이의 구조적 변이체, 이의 기능적 변이체, 또는 이들의 조합일 수 있다. 전장 항체는, 예를 들어 단일클론성, 재조합, 키메라, 탈면역화, 인간화 및 인간 항체일 수 있다. 전장 항체의 단편의 예는 가변 중사슬[variable heavy, VH], 가변 경사슬[variable light, VL], 낙타과, 예컨대 낙타, 라마 및 알파카에서 발견되는 중사슬(VHH 또는 V_HH), 상어에서 발견되는 중사슬(V-NAR 도메인), 단일 항원 결합 도메인을 포함하는 단일 도메인 항체 [sdAb(single domain antibody), 즉 '나노바디'], Fv, Fd, Fab, Fab', F(ab')2, 및 'r IgG'(또는 절반 항체)를 포함할 수 있지만 이에 제한되지 않는다. 항체의 변형 단편의 예는 scFv, 다이-scFv 또는 바이(s)-scFv, scFv-Fc, scFv-지퍼, scFab, Fab2, Fab3, 다이아바디, 단일 사슬 다이아바디, 탠덤 다이아바디(tandem diabodies, Tandab's), 탠덤 다이-scFv, 탠덤 트라이-scFv, 미니바디[예를 들어, (VH-VL-CH3)2, (scFv-CH3)2, ((scFv)2-CH3+CH3), ((scFv)2-CH3) 또는 (scFv-CH3-scFv)2], 및 멀티바디(예를 들어, 트라이아바디 또는 테트라바디)를 포함할 수 있지만 이에 제한되지 않는다.

[0352] 용어 '항체' 및 '항체들'은 단일클론 항체, 인간 항체, 인간화 항체, 낙타화 항체, 키메라 항체 및 임의의 기타 에피토프 결합 단편을 포함하지만 이에 제한되지 않는 임의의 항원 결합 단위를 포함한다.

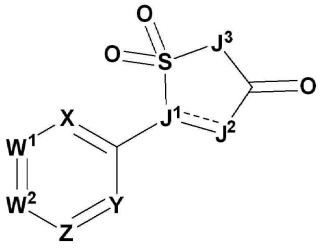
[0353] 용어 '생체내'는 대상의 생체내에서 일어나는 사건을 지칭한다.

[0354] 용어 '생체외'는 대상의 생체내에서의 후속 생체내 적용을 위해 대상의 생체외에서 먼저 발생하는 사건을 지칭한다. 예를 들어, 생체외 제조는 제조된 세포를 동일하거나 상이한 대상의 생체로 도입할 목적으로 대상의 생체외에서 세포를 제조하는 것을 포함한다.

[0355] 용어 '시험관내'는 대상의 생체외에서 일어나는 사건을 지칭한다. 예를 들어, 시험관내 검정은 대상의 생체외에서 실행되는 임의의 검정을 포함한다. 시험관내 검정은 살아 있거나 죽은 세포를 사용하는 세포 기반 검정을 포함한다. 시험관내 검정은 또한 온전한 세포가 사용되지 않는 무세포 검정을 포함한다.

[0356] PTPN2 억제제 활성을 갖는 화합물(즉, PTPN2 억제제)을 포함하는 화합물이 하기에 본원에 기재된다. 일 양태에서, 하기 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 제공된다.

[0357] [화학식 I]



[0358]

[0359] 상기 식에서,

[0360] W^1은 $C(R^1)$이고 W^2는 $C(R^{2a})$ 또는 N이고, 또는 W^1은 $C(R^{1a})$ 또는 N이고 W^2는 $C(R^2)$이고,

[0361] R^1은 C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_{6-12}아릴, 및 5 내지 12원 헤테로아릴에서 선택되되, C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_{6-12}아릴 및 5 내지 12원 헤테로아릴은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되되, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬 및 5 내지 12원 헤테로아릴의 고리 헤테로원자는 N, O 및 S에서 독립적으로 선택되고,

[0362] R^{1a}는 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, 및 C_{2-6}알카이닐은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20a}로 임의로 치환되고,

[0363] R^2는 C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_{6-12}아릴, 및 5 내지 12원 헤테로아릴에서 선택되되, C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_{6-12}아릴, 및 5 내지 12원 헤테로아릴은 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되되, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬 및 5 내지 12원 헤테로아릴의 고리 헤테로원자는 N, O, 및 S에서 독립적으로 선택되고,

[0364] R^{2a}는 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, 및 C_{2-6}알카이닐은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20b}로 임의로 치환되고,

[0365] X는 N 또는 $C(R^3)$이고,

[0366] Y는 N 또는 $C(R^4)$이고,

[0367] Z는 N 또는 $C(R^5)$이고,

[0368] R^3은 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$,

$-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20c}로 임의로 치환되고,

[0369] R^4는 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20d}로 임의로 치환되고,

[0370] R^5는 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20e}로 임의로 치환되고,

[0371] 각각의 R^6 및 R^7은 할로젠, 옥소, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환되고,

[0372] 각각의 $R^{6'}$ 및 $R^{7'}$은 -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환되고,

[0373] J^1은 N, C, 또는 $C(R^8)$이고,

[0374] J^2는 N, $N(R^9)$, $C(R^9)$, $C(R^9)(R^{9a})$, 또는 C(O)이고,

[0375] J^3은 $N(R^{10})$ 또는 $C(R^{10})(R^{10a})$이고,

[0376] R^8은 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20h}로 임의로 치환되고,

[0377] R^9 및 R^{9a}는 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20i}로 임의로 치환되고, 또는 R^9 및 R^{9a}는 조합되어 C_{3-6}사이클로알킬 또는 C_{2-9}헤테로사이클로알킬을 형성하되, C_{3-6}사이클로알킬 및 C_{2-9}헤테로사이클로알킬은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20i}로 임의로 치환되고,

[0378] R^{10} 및 R^{10a}는 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-R^{16}$, $-OR^{16}$, $-N(R^{12})(R^{16})$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20j}로 임의로 치환되고, 또는 R^{10} 및 R^{10a}는 조합되어 C_{3-6}사이클로알킬 또는 C_{2-9}헤테로사이클로알킬을 형성하되, C_{3-6}사이클로알킬 및 C_{2-9}헤테로사이클로알킬은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20j}로 임의로 치환되고,

[0379] 각각의 R^{12}는 수소, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, $-CH_2-C_{3-10}$사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, $-CH_2-C_{2-9}$헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, $-CH_2-C_{6-10}$아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, $-CH_2-C_{3-10}$사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, $-CH_2-C_{2-9}$헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, $-CH_2-C_{6-10}$아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20k}로 임의로 치환되고,

[0380] 각각의 R^{13}은 수소, C_{1-6}알킬, 및 C_{1-6}할로알킬에서 독립적으로 선택되고, 또는 R^{12} 및 R^{13}은 이들이 부착되는 질소와 함께, 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{201}로 임의로 치환되는 C_{2-9}헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고,

[0381] 각각의 R^{14}는 수소, C_{1-6}알킬, 및 C_{1-6}할로알킬에서 독립적으로 선택되고,

[0382] 각각의 R^{15}는 C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{1-6}헤테로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{1-6}헤테로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20m}으로 임의로 치환되고,

[0383] 각각의 R^{16}은 $-C_{1-6}$알킬렌$-OP(O)(OR^{16a})(OR^{16b})$ 및 $-P(O)(OR^{16a})(OR^{16b})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬렌은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20n}으로 임의로 치환되고, 또는 각각의 R^{16}은 $-C_{1-6}$알킬렌$-OC(O)-R^{16c}$이되, C_{1-6}알킬렌은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20n}으로 임의로 치환되고,

[0384] 각각의 R^{16a} 및 R^{16b}는 수소, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, $-CH_2-C_{3-10}$사이클로알킬, $-CH_2-C_{2-9}$헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, $-CH_2-C_{6-10}$아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, $-CH_2-C_{3-10}$사이클로알킬, $-CH_2-C_{2-9}$헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, $-CH_2-C_{6-10}$아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20o}로 임의로 치환되고,

[0385] R^{16c}는 할로젠, $-CN$, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, $-CH_2-C_{3-10}$사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, $-CH_2-C_{2-9}$헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, $-CH_2-C_{6-10}$아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-CH_2-C_{1-9}$헤테로아릴, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, $-N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)OR^{22}$, $-C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)OR^{25}$, $-N(R^{24})C(O)R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, $-C(O)R^{25}$, $-S(O)_2R^{25}$, $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$, $-OCH_2C(O)OR^{22}$, 및 $-OC(O)R^{25}$이되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, $-CH_2-C_{3-10}$사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, $-CH_2-C_{2-9}$헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, $-CH_2-C_{6-10}$아릴, $-CH_2-C_{1-9}$헤테로아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20o}로 임의로 치환되고,

[0386] 각각의 R^{20a}, R^{20b}, R^{20c}, R^{20d}, R^{20e}, R^{20f}, R^{20h}, R^{20i}, R^{20j}, R^{20k}, R^{20l}, R^{20m}, R^{20n}, 및 R^{20o}는 옥소, $-CN$, 할로젠, $-CN$, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, $-CH_2-C_{3-10}$사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, $-CH_2-C_{2-9}$헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, $-CH_2-C_{6-10}$아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, $-N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)OR^{22}$, $-C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)OR^{22}$, $-N(R^{24})C(O)R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, $-C(O)R^{25}$, $-S(O)_2R^{25}$, $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$, $-OCH_2C(O)OR^{22}$, 및 $-OC(O)R^{25}$에서 각각 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, $-CH_2-C_{3-10}$사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, $-CH_2-C_{2-9}$헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, $-CH_2-C_{6-10}$아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 할로젠, 옥소, $-CN$, 하나 이상의 R^{26}으로 임의로 치환되는 C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{1-6}알콕시, C_{1-6}할로알콕시, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, $-N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)OR^{22}$, $-C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)OR^{25}$, $-N(R^{24})C(O)R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, $-C(O)R^{25}$, $-S(O)_2R^{25}$, $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$, 및 $-OC(O)R^{25}$에서 독립적으로 선택되는 하나, 둘, 또는 세 개의 기로 임의로 치환되고,

[0387] 각각의 R^{21}은 H, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택되고,

[0388] 각각의 R^{22}는 H, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택되고,

[0389] 각각의 R^{23}은 H 및 C_{1-6}알킬에서 독립적으로 선택되고,

[0390] 각각의 R^{24}는 H 및 C_{1-6}알킬에서 독립적으로 선택되고,

[0391] 각각의 R^{25}는 C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{1-6}헤테로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 선택되고,

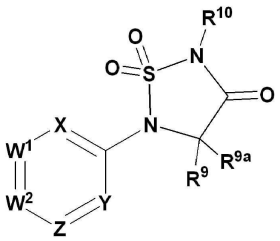
[0392] 각각의 R^{26}은 옥소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{27}로 임의로 치환되고,

[0393] 각각의 R^{27}은 옥소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20f}로 임의로 치환되고,

[0394] ┅┅은 단일 또는 이중 결합을 나타내어 모든 원자가가 충족된다.

[0395] 구현예에서, 본원에 기재된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 하기 화학식 Ia의 구조를 가진다.

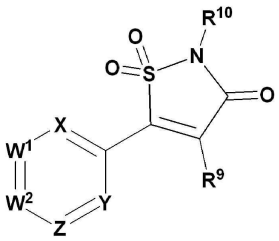
[0396] [화학식 Ia]

[0397] 

.

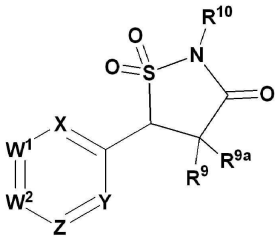
[0398] 구현예에서, 본원에 기재된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 하기 화학식 Ib의 구조를 가진다.

[0399] [화학식 Ib]

[0400] 
.

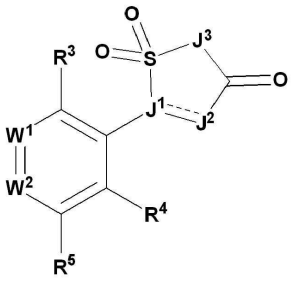
[0401] 구현예에서, 본원에 기재된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 하기 화학식 Ic의 구조를 가진다.

[0402] [화학식 Ic]

[0403] 
.

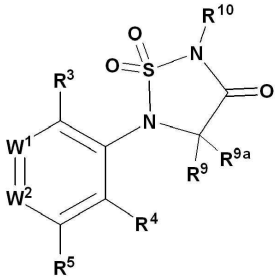
[0404] 구현예에서, 본원에 기재된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 하기 화학식을 가진다.

[0405] [화학식 II]

[0406] 
.

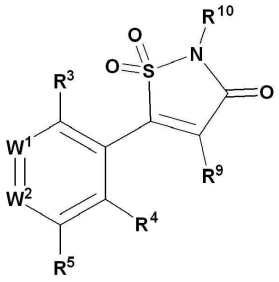
[0407] 구현예에서, 본원에 기재된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 하기 화학식 IIa의 구조를 가진다.

[0408] [화학식 IIa]

[0409] 
.

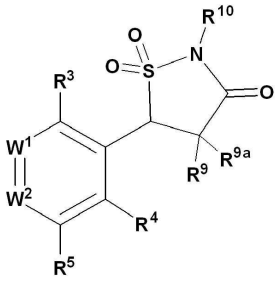
[0410] 구현예에서, 본원에 기재된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 하기 화학식 IIb의 구조를 가진다.

[0411] [화학식 IIb]

[0412]  .

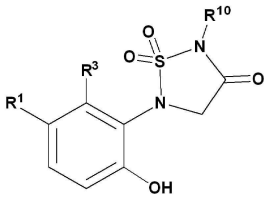
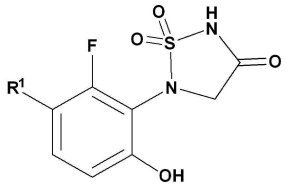
[0413] 구현예에서, 본원에 기재된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 하기 화학식 IIc의 구조를 가진다.

[0414] [화학식 IIc]

[0415]  .

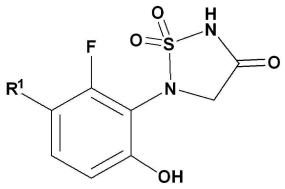
[0416] 구현예에서, 화학식 IIa의 화합물은 하기 화학식 IId의 구조를 가진다.

[0417] [화학식 IId] [화학식 IId-1]

[0418]  , 예컨대  , 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

[0419] 일 양태에서, 하기 화학식 IId-1의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 제공된다.

[0420] [화학식 IId-1]

[0421] 

[0422] 상기 식에서,

[0423] R^1은 C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_{6-12}아릴, 및 5 내지 12원 헤테로아릴에서 선택되되, C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_{6-12}아릴 및 5 내지 12원 헤테로아릴은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되되, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬 및 5 내지 12원 헤테로아릴의 고리 헤테로원자는 N, O 및 S에서 독립적으로 선택되고,

[0424] 각각의 R^6은 할로젠, 옥소, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(NR^{14})N(R^{12})(R^{13})$,

$-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환되고,

[0425] 각각의 $R^{6'}$은 -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(NR^{14})N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환되고,

[0426] 각각의 R^{12}는 수소, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, $-CH_2-C_{3-10}$사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, $-CH_2-C_{2-9}$헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, $-CH_2-C_{6-10}$아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, $-CH_2-C_{3-10}$사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, $-CH_2-C_{2-9}$헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, $-CH_2-C_{6-10}$아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20k}로 임의로 치환되고,

[0427] 각각의 R^{13}은 수소, -CN, C_{1-6}알킬, 및 C_{1-6}할로알킬에서 독립적으로 선택되고, 또는 R^{12} 및 R^{13}은 이들이 부착되는 질소와 함께, 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20l}로 임의로 치환되는 C_{2-9}헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고,

[0428] 각각의 R^{14}는 수소, C_{1-6}알킬, 및 C_{1-6}할로알킬에서 독립적으로 선택되고,

[0429] 각각의 R^{15}는 C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{1-6}헤테로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{1-6}헤테로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20m}으로 임의로 치환되고,

[0430] 각각의 R^{20f}, R^{20k}, R^{20l}, 및 R^{20m}은 옥소, -CN, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, $-CH_2-C_{3-10}$사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, $-CH_2-C_{2-9}$헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, $-CH_2-C_{6-10}$아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, $-N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)OR^{22}$, $-C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)OR^{22}$, $-N(R^{24})C(O)R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, $-C(O)R^{25}$, $-S(O)_2R^{25}$, $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$, $-OCH_2C(O)OR^{22}$, 및 $-OC(O)R^{25}$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, $-CH_2-C_{3-10}$사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, $-CH_2-C_{2-9}$헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, $-CH_2-C_{6-10}$아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 할로젠, 옥소, -CN, 하나 이상의 R^{26}으로 임의로 치환되는 C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{1-6}알콕시, C_{1-6}할로알콕시, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, $-N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)OR^{22}$, $-C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)OR^{25}$, $-N(R^{24})C(O)R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, $-C(O)R^{25}$, $-S(O)_2R^{25}$, $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$, 및 $-OC(O)R^{25}$에서 독립적으로 선택되는 하나, 둘, 또는

세 개의 기로 임의로 치환되고,

[0431] 각각의 R^{21}은 H, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택되고,

[0432] 각각의 R^{22}는 H, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택되고,

[0433] 각각의 R^{23}은 H 및 C_{1-6}알킬에서 독립적으로 선택되고,

[0434] 각각의 R^{24}는 H 및 C_{1-6}알킬에서 독립적으로 선택되고,

[0435] 각각의 R^{25}는 C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{1-6}헤테로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택되고,

[0436] 각각의 R^{26}은 옥소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{27}로 임의로 치환되고,

[0437] 각각의 R^{27}은 옥소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20f}로 임의로 치환된다.

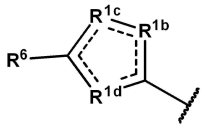
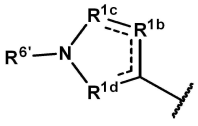
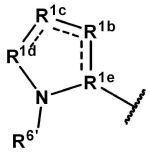
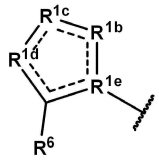
[0438] 구현예에서, 화학식 II-d1의 화합물에 있어서,

[0439] R^1은 C_{5-10}사이클로알킬, 5 내지 10원 헤테로사이클로알킬, C_6아릴, 및 5 내지 10원 헤테로아릴에서 선택되되, C_{5-10}사이클로알킬, 5 내지 10원 헤테로사이클로알킬, C_6아릴, 및 5 내지 10원 헤테로아릴은 하나 이상의 R^6으로 치환되되, 5 내지 10원 헤테로사이클로알킬 및 5 내지 10원 헤테로아릴의 고리 헤테로원자는 N, O, 및 S에서 독립적으로 선택되고,

[0440] 각각의 R^6은 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, $-OR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-C(NR^{14})N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, 및 $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, 및 C_{6-10}아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환된다.

[0441] 구현예에서, 화학식 II-d1의 화합물에 있어서, R^1은 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트라이아졸릴, 피롤린일, 피리딘일, 테트라하이드로피리딘일, 피페리딘일 및 피페라진일에서 선택되고, 이들 각각은 하나 이상의 R^6으로 임의로 치환된다. 구현예에서, R^1은 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트라이아졸릴, 피롤린일, 피리딘일, 테트라하이드로피리딘일, 피페리딘일 및 피페라진일에서 선택되고, 이들 각각은 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, $-OR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-C(NR^{14})N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, 및 $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, 및 C_{6-10}아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 각각의 R^{13}은 수소, -CN, C_{1-6}알킬, 및 C_{1-6}할로알킬에서 독립적으로 선택되고, 또는 R^{12} 및 R^{13}은 이들이 부착되는 질소와 함께 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{201}로 임의로 치환되는 C_{2-9}헤테로알킬 고리를 형성한다. 일부 구현예에서, R^1은 $-C(NR^{14})N(R^{12})(R^{13})$, 예컨대 $-C(NH)NH_2$ 또는 -C(NH)NHCN이다.

[0442] 구현예에서, 화학식 II-d1의 화합물에 있어서, R^1은

[0443]  ;  [여기서 R^{1b}는 $C(R^{6b})$이고 R^{1d}는 $C(R^{6d})$인 경우, R^{1c}는 N 또는 $N(R^{6c''})$이 아님];  (여기서 R^1은 치환된 피롤릴이 아님); 및  (여기서 R^1은 치환된 이미다졸릴이 아니되, R^{1d} 및 R^{1e}는 N임)에서 선택되고,

[0444] R^{1b}는 N, $N(R^{6b''})$, $C(R^{6b})$, 또는 $C(R^{6b})(R^{6b'})$이고,

[0445] R^{1c}는 N, $N(R^{6c''})$, $C(R^{6c})$, 또는 $C(R^{6c})(R^{6c'})$이고,

[0446] R^{1d}는 N, $N(R^{6d''})$, $C(R^{6d})$, 또는 $C(R^{6d})(R^{6d'})$이고,

[0447] R^{1e}는 N, C, 또는 $C(R^{6e})$이고,

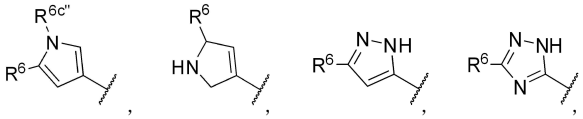
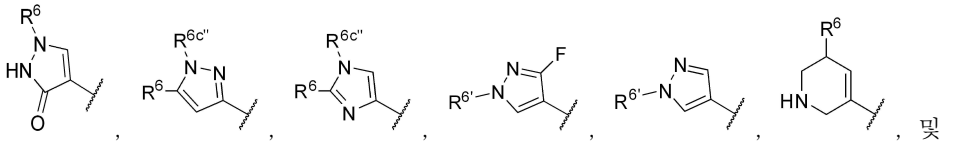
[0448] R^{6b}, $R^{6b'}$, R^{6c}, $R^{6c'}$, R^{6d}, $R^{6d'}$, 및 R^{6e}는 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴 $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20a}로 임의로 치환되고,

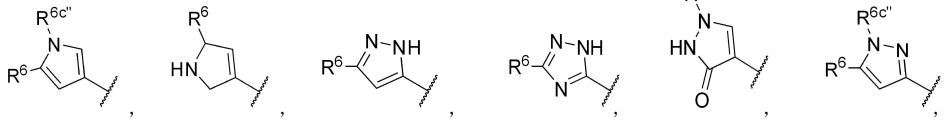
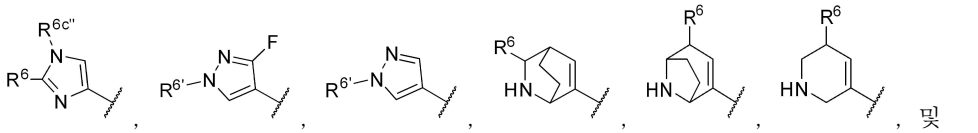
[0449] $R^{6b''}$, $R^{6c''}$, 및 $R^{6d''}$은 수소, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬,

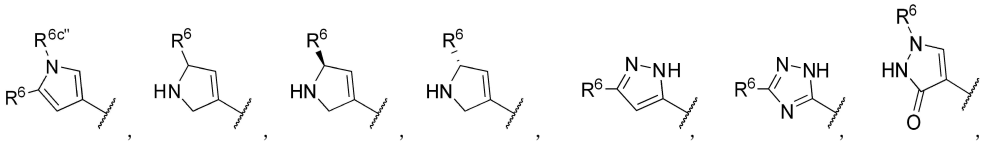
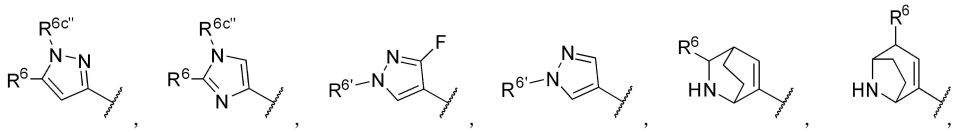
C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴 $-OR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20a}로 임의로 치환되고,

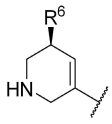
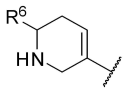
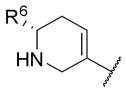
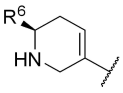
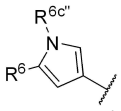
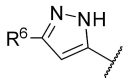
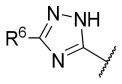
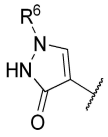
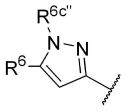
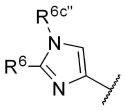
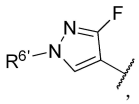
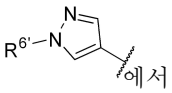
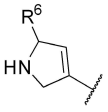
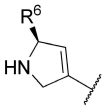
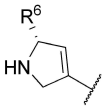
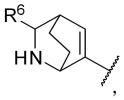
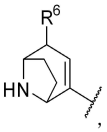
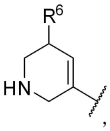
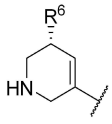
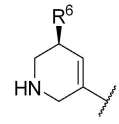
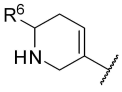
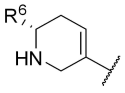
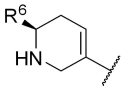
[0450] 각각의 R^6은 할로젠, 옥소, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환되고,

[0451] 각각의 $R^{6'}$은 -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환된다.

[0452] 일부 구현예에서, 화학식 II-d1의 화합물에 있어서, R^1은  , 및  에서 선택된다.

일부 구현예에서, R^1은  , 및  에서 선택된다.

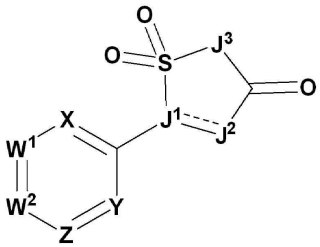
일부 구현예에서, R^1은  , 및  에서 선택된다.

 ,  ,  , 및  에서 선택된다. 일부 구현예에서, R^1은  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 및  에서 선택된다. 일부 구현예에서, R^1은  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 및  에서 선택된다.

[0453] 일부 구현예에서, 화학식 II-d1의 화합물에 있어서, 각각의 R^{20f}, R^{20k}, R^{201}, 및 R^{20m}은 옥소, -CN, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, $-CH_2-C_{3-10}$사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, $-CH_2-C_{2-9}$헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, $-CH_2-C_{6-10}$아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, $-N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)OR^{22}$, $-C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)OR^{22}$, $-N(R^{24})C(O)R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, $-C(O)R^{25}$, $-S(O)_2R^{25}$, $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$, $-OCH_2C(O)OR^{22}$, 및 $-OC(O)R^{25}$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, $-CH_2-C_{3-10}$사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, $-CH_2-C_{2-9}$헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, $-CH_2-C_{6-10}$아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 할로젠, 옥소, -CN, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{1-6}알콕시, C_{1-6}할로알콕시, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, $-N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)OR^{22}$, $-C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)OR^{25}$, $-N(R^{24})C(O)R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, $-C(O)R^{25}$, $-S(O)_2R^{25}$, $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$, 및 $-OC(O)R^{25}$에서 독립적으로 선택되는 하나, 둘, 또는 세 개의 기로 임의로 치환된다.

[0454] 일 양태에서, 하기 화학식 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 제공된다.

[0455] [화학식 III]

[0456] 

[0457] 상기 식에서,

[0458] W^1은 $C(R^1)$이고, W^2는 $C(R^{2a})$ 또는 N이고, 또는

[0459] W^1은 $C(R^{1a})$ 또는 N이고, W^2는 $C(R^2)$이고,

[0460] R^1은 C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_{6-12}아릴, 및 5 내지 12원 헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$,

$-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_{6-12}아릴, 및 5 내지 12원 헤테로아릴은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고,

[0461] R^{1a}는 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, 및 C_{2-6}알카이닐은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20a}로 임의로 치환되고,

[0462] R^2는 C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_{6-12}아릴, 및 5 내지 12원 헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_{6-12}아릴, 및 5 내지 12원 헤테로아릴은 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고,

[0463] R^{2a}는 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, 및 C_{2-6}알카이닐은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20b}로 임의로 치환되고,

[0464] X는 N 또는 $C(R^3)$이고,

[0465] Y는 N 또는 $C(R^4)$이고,

[0466] Z는 N 또는 $C(R^5)$이고,

[0467] W^1, W^2, X, Y, 및 Z 중 적어도 하나는 N이고,

[0468] R^3은 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$,

$-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20c}로 임의로 치환되고,

[0469] R^4는 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20d}로 임의로 치환되고,

[0470] R^5는 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20e}로 임의로 치환되고,

[0471] 각각의 R^6 및 R^7은 할로젠, 옥소, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환되고,

[0472] 각각의 $R^{6'}$ 및 $R^{7'}$은 -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환되고,

[0473] J^1은 N, C, 또는 $C(R^8)$이고,

[0474] J^2는 N, $N(R^9)$, $C(R^9)$, $C(R^9)(R^{9a})$, 또는 C(O)이고,

[0475] J^3은 $N(R^{10})$ 또는 $C(R^{10})(R^{10a})$이고,

[0476] R^8은 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아

릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20h}로 임의로 치환되고,

[0477] R^9 및 R^{9a}는 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20i}로 임의로 치환되고, 또는 R^9 및 R^{9a}는 조합되어 C_{3-6}사이클로알킬 또는 C_{2-9}헤테로사이클로알킬을 형성하되, C_{3-6}사이클로알킬 및 C_{2-9}헤테로사이클로알킬은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20i}로 임의로 치환되고,

[0478] R^{10} 및 R^{10a}는 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-R^{16}$, $-OR^{16}$, $-N(R^{12})(R^{16})$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20j}로 임의로 치환되고, 또는 R^{10} 및 R^{10a}는 조합되어 C_{3-6}사이클로알킬 또는 C_{2-9}헤테로사이클로알킬을 형성하되, C_{3-6}사이클로알킬 및 C_{2-9}헤테로사이클로알킬은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20j}로 임의로 치환되고,

[0479] 각각의 R^{12}는 수소, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, $-CH_2-C_{3-10}$사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, $-CH_2-C_{2-9}$헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, $-CH_2-C_{6-10}$아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, $-CH_2-C_{3-10}$사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, $-CH_2-C_{2-9}$헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, $-CH_2-C_{6-10}$아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20k}로 임의로 치환되고,

[0480] 각각의 R^{13}은 수소, C_{1-6}알킬, 및 C_{1-6}할로알킬에서 독립적으로 선택되고, 또는 R^{12} 및 R^{13}은 이들이 부착되는 질소와 함께, 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{201}로 임의로 치환되는 C_{2-9}헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고,

[0481] 각각의 R^{14}는 수소, C_{1-6}알킬, 및 C_{1-6}할로알킬에서 독립적으로 선택되고,

[0482] 각각의 R^{15}는 C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{1-6}헤테로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}

아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{1-6}헤테로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20m}으로 임의로 치환되고,

[0483] 각각의 R^{16}은 $-C_{1-6}$알킬렌$-OP(O)(OR^{16a})(OR^{16b})$ 및 $-P(O)(OR^{16a})(OR^{16b})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬렌은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20n}으로 임의로 치환되고,

[0484] 각각의 R^{16a} 및 R^{16b}는 수소, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, $-CH_2-C_{3-10}$사이클로알킬, $-CH_2-C_{2-9}$헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, $-CH_2-C_{6-10}$아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, $-CH_2-C_{3-10}$사이클로알킬, $-CH_2-C_{2-9}$헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, $-CH_2-C_{6-10}$아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20o}로 임의로 치환되고,

[0485] 각각의 R^{20a}, R^{20b}, R^{20c}, R^{20d}, R^{20e}, R^{20f}, R^{20h}, R^{20i}, R^{20j}, R^{20k}, R^{20l}, R^{20m}, R^{20n}, 및 R^{20o}는 옥소, $-CN$, 할로젠, $-CN$, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, $-CH_2-C_{3-10}$사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, $-CH_2-C_{2-9}$헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, $-CH_2-C_{6-10}$아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, $-N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)OR^{22}$, $-C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)OR^{22}$, $-N(R^{24})C(O)R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, $-C(O)R^{25}$, $-S(O)_2R^{25}$, $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$, $-OCH_2C(O)OR^{22}$, 및 $-OC(O)R^{25}$에서 각각 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, $-CH_2-C_{3-10}$사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, $-CH_2-C_{2-9}$헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, $-CH_2-C_{6-10}$아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 할로젠, 옥소, $-CN$, 하나 이상의 R^{26}으로 임의로 치환되는 C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{1-6}알콕시, C_{1-6}할로알콕시, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, $-N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)OR^{22}$, $-C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)OR^{25}$, $-N(R^{24})C(O)R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, $-C(O)R^{25}$, $-S(O)_2R^{25}$, $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$, 및 $-OC(O)R^{25}$에서 독립적으로 선택되는 하나, 둘, 또는 세 개의 기로 임의로 치환되고,

[0486] 각각의 R^{21}은 H, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택되고,

[0487] 각각의 R^{22}는 H, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택되고,

[0488] 각각의 R^{23}은 H 및 C_{1-6}알킬에서 독립적으로 선택되고,

[0489] 각각의 R^{24}는 H 및 C_{1-6}알킬에서 독립적으로 선택되고,

[0490] 각각의 R^{25}는 C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 선택되고,

[0491] 각각의 R^{26}은 옥소, 할로젠, $-CN$, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$,

$-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{27}로 임의로 치환되고,

[0492] 각각의 R^{27}은 옥소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20f}로 임의로 치환되고,

[0493] ┅┅은 단일 또는 이중 결합을 나타내어 모든 원자가가 충족된다.

[0494] 일부 구현예에서, X는 $C(R^3)$이다. 구현예에서, Y는 $C(R^4)$이다. 추가 구현예에서, Z는 $C(R^5)$이다. 일부 구현예에서, X는 N이다. 추가 구현예에서, Y는 N이다. 구현예에서, Z는 N이다. 일부 구현예에서, W^1은 $C(R^1)$이다. 추가 구현예에서, W^1은 $C(R^{1a})$이다. 일부 구현예에서, W^2는 $C(R^{2a})$이다. 구현예에서, W^2는 $C(R^2)$이다. 추가 구현예에서, W^1은 N이다. 일부 구현예에서, W^2는 N이다. 구현예에서, J^2는 CH_2이다. 일부 구현예에서, J^2는 C(H)이다. 추가 구현예에서, J^3은 N(H)이다. 구현예에서, J^3은 $C(R^{10})(R^{10a})$이다. 일부 구현예에서, J^3은 $CH(R^{10})$이다. 일부 구현예에서, R^{10}은 수소이다.

[0495] 구현예에서, R^4는 할로젠, $-OR^{12}$, 및 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20d}로 임의로 치환되는 C_{1-6}알킬에서 선택된다. 일부 구현예에서, R^4는 -OH이다.

[0496] 구현예에서, R^5는 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, 및 C_{2-6}알카이닐은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20e}로 임의로 치환된다. 구현예에서, R^5는 수소, 할로젠, 및 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20e}로 임의로 치환되는 C_{1-6}알킬에서 선택된다. 일부 구현예에서, R^5는 수소이다. 일부 구현예에서, R^5는 -OH이다. 일부 구현예에서, R^5는 할로젠이다. 일부 구현예에서, R^5는 -F이다.

[0497] 추가 구현예에서, R^3은 할로젠 및 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20c}로 임의로 치환되는 C_{1-6}알킬에서 선택된다. 구현예에서, R^3은 할로젠이다. 구현예에서, R^3은 F이다. 일부 구현예에서, R^3은 Cl이다.

[0498] 구현예에서,

[0499] R^1은 C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_{7-12}아릴, 및 5 내지 12원 헤테로아릴에서 선택되되, C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_{7-12}아릴, 및 5 내지 12원 헤테로아릴은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되되, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬 및 5 내지 12원 헤테로아릴의 고리 헤테로원자는 C, N, O, 및 S에서 독립적으로 선택되고,

[0500] R^2는 C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 부분 불포화 헤테로사이클로알킬, 6 내지 12원 포화 헤테로사이클로알킬, C_{7-12}아릴, 및 5 내지 12원 헤테로아릴에서 선택되되, C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 부분 불포화 헤테로사이클로알킬, 6 내지 12원 포화 헤테로사이클로알킬, C_{7-12}아릴, 및 5 내지 12원 헤테로아릴은 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되되, 5 내지 12원 부분 불포화 헤테로사이클로알킬, 6 내지 12원 포화 헤테로사이클로알킬, 및 5 내지 12원 헤테로아릴의 고리 헤테로원자는 C, N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다.

[0501] 구현예에서,

[0502] R^1은 C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_{7-12}아릴, 및 5 내지 12원 헤테로아릴에서 선택되되, C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_{7-12}아릴, 및 5 내지 12원 헤테로아릴은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되되, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬 및 5 내지 12원 헤테로아릴의 고리 헤테로원자는 C, N, O, 및 S에서 독립적으로 선택되고,

[0503] R^2는 C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 부분 불포화 헤테로사이클로알킬, 6 내지 12원 포화 헤테로사이클로알킬, C_{7-12}아릴, 및 5 내지 12원 헤테로아릴에서 선택되되, C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 부분 불포화 헤테로사이클로알킬, 6 내지 12원 포화 헤테로사이클로알킬, C_{7-12}아릴, 및 5 내지 12원 헤테로아릴은 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되되, 5 내지 12원 부분 불포화 헤테로사이클로알킬, 6 내지 12원 포화 헤테로사이클로알킬, 및 5 내지 12원 헤테로아릴의 고리 헤테로원자는 C, N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다.

[0504] 구현예에서,

[0505] R^1은 C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_{7-12}아릴, 및 5 내지 12원 헤테로아릴에서 선택되되, C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_{7-12}아릴, 및 5 내지 12원 헤테로아릴은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되되, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬 및 5 내지 12원 헤테로아릴의 고리 헤테로원자는 C, N, O, 및 S에서 독립적으로 선택되고,

[0506] R^2는 C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 부분 불포화 헤테로사이클로알킬, 6 내지 12원 포화 헤테로사이클로알킬, 및 5 내지 12원 헤테로아릴에서 선택되되, C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 부분 불포화 헤테로사이클로알킬, 6 내지 12원 포화 헤테로사이클로알킬, 및 5 내지 12원 헤테로아릴은 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되되, 5 내지 12원 부분 불포화 헤테로사이클로알킬, 6 내지 12원 포화 헤테로사이클로알킬, 및 5 내지 12원 헤테로아릴의 고리 헤테로원자는 C, N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다.

[0507] 구현예에서, R^1은 C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_{7-12}아릴, 및 5 내지 12원 헤테로아릴에서 선택되되, C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_{7-12}아릴, 및 5 내지 12원 헤테로아릴은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되되, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬 및 5 내지 12원 헤테로아릴의 고리 헤테로원자는 C, N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다.

[0508] 구현예에서, R^2는 C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 부분 불포화 헤테로사이클로알킬, 6 내지 12원 포화 헤테로사이클로알킬, 및 5 내지 12원 헤테로아릴에서 선택되되, C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 부분 불포화 헤테로사이클로알킬, 6 내지 12원 포화 헤테로사이클로알킬, 및 5 내지 12원 헤테로아릴은 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되되, 5 내지 12원 부분 불포화 헤테로사이클로알킬, 6 내지 12원 포화 헤테로사이클로알킬, 및 5 내지 12원 헤테로아릴의 고리 헤테로원자는 C, N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다. 구현예에서, R^2는 페닐이 아니다. 구현예에서, R^2는 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 페닐이 아니다. 구현예에서, R^2는 메톡시로 치환되는 페닐이 아니다. 구현예에서, R^2는 3-메톡시로 치환되는

페닐이 아니다.

[0509] 구현예에서,

[0510] R^1은 트라이아졸릴, 피라졸릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 페닐, 피리딜, 피리미딘일, 피리다진일, 피라진일 및 트라이아진일에서 선택되되, 트라이아졸릴, 피라졸릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 페닐, 피리딜, 피리미딘일, 피리다진일, 피라진일 및 트라이아진일은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되고,

[0511] R^2는 트라이아졸릴, 피라졸릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 페닐, 피리딜, 피리미딘일, 피리다진일, 피라진일 및 트라이아진일에서 선택되되, 트라이아졸릴, 피라졸릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 페닐, 피리딜, 피리미딘일, 피리다진일, 피라진일 및 트라이아진일은 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환된다.

[0512] 구현예에서, R^1은 R^6에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 트라이아졸릴이다. 구현예에서, R^1은 R^6에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피라졸릴이다. 구현예에서, R^1은 R^6에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피롤릴이다. 구현예에서, R^1은 R^6에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 이미다졸릴이다. 구현예에서, R^1은 R^6에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 페닐이다. 구현예에서, R^1은 R^6에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피리딜이다. 구현예에서, R^1은 R^6에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피리미딘일이다. 구현예에서, R^1은 R^6에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피리다진일이다. 구현예에서, R^1은 R^6에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피라진일이다. 구현예에서, R^1은 R^6에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 트라이아진일이다.

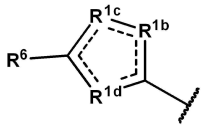
[0513] 구현예에서, R^2는 R^7에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 트라이아졸릴이다. 구현예에서, R^2는 R^7에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피라졸릴이다. 구현예에서, R^2는 R^7에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피롤릴이다. 구현예에서, R^2는 R^7에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 이미다졸릴이다. 구현예에서, R^2는 R^7에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 페닐이다. 구현예에서, R^2는 R^7에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피리딜이다. 구현예에서, R^2는 R^7에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피리미딘일이다. 구현예에서, R^2는 R^7에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피리다진일이다. 구현예에서, R^2는 R^7에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피라진일이다. 구현예에서, R^2는 R^7에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 트라이아진일이다.

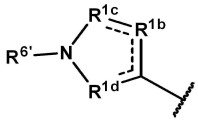
[0514] 구현예에서, R^1은 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 트라이아졸릴이다. 구현예에서, R^1은 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피라졸릴이다. 구현예에서, R^1은 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피롤릴이다. 구현예에서, R^1은 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 이미다졸릴이다. 구현예에서, R^1은 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 페닐이다. 구현예에서, R^1은 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피리딜이다. 구현예에서, R^1은 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피리미딘일이다. 구현예에서, R^1은 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피리다진일이다. 구현예에서, R^1은 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피라진일이다. 구현예에서, R^1은 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 트라이아진일이다.

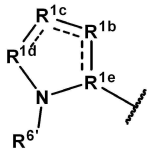
[0515] 구현예에서, R^2는 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 트라이아졸릴이다. 구현예에서, R^2는 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피라졸릴이다. 구현예에서, R^2는 $R^{7'}$에서 독립

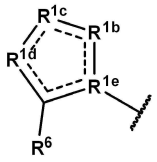
적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피롤릴이다. 구현예에서, R^2는 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 이미다졸릴이다. 구현예에서, R^2는 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 페닐이다. 구현예에서, R^2는 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피리딜이다. 구현예에서, R^2는 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피리미딘일이다. 구현예에서, R^2는 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피리다진일이다. 구현예에서, R^2는 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피라진일이다. 구현예에서, R^2는 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 트라이아진일이다.

[0516] 구현예에서, R^1은

[0517]  ;

[0518]  [여기서 R^{1b}는 $C(R^{6b})$이고 R^{1d}는 $C(R^{6d})$인 경우, R^{1c}는 N 또는 $N(R^{6c''})$이 아님];

[0519]  (여기서 R^1은 치환된 피롤릴이 아님);

[0520]  (여기서 R^1은 치환된 이미다졸릴이 아니되, R^{1d} 및 R^{1e}는 N임); 또는

[0521] R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나, 둘, 또는 세 개의 치환기로 임의로 추가 치환되는, 플루오로-치환된 피라졸릴이고,

[0522] R^{1b}는 O, S, N, $N(R^{6b''})$, $C(R^{6b})$, 또는 $C(R^{6b})(R^{6b'})$이고,

[0523] R^{1c}는 O, S, N, $N(R^{6c''})$, $C(R^{6c})$, 또는 $C(R^{6c})(R^{6c'})$이고,

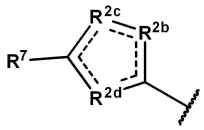
[0524] R^{1d}는 O, S, N, $N(R^{6d''})$, $C(R^{6d})$, 또는 $C(R^{6d})(R^{6d'})$이고,

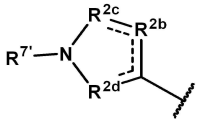
[0525] R^{1e}는 N 또는 $C(R^{6e})$이고,

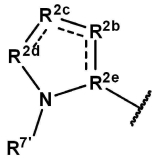
[0526] R^{6b}, $R^{6b'}$, R^{6c}, $R^{6c'}$, R^{6d}, $R^{6d'}$, 및 R^{6e}는 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴 $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20a}로 임의로 치환되고,

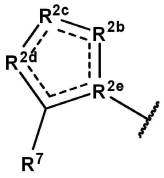
[0527] $R^{6b''}$, $R^{6c''}$, 및 $R^{6d''}$은 수소, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴 $-OR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20a}로 임의로 치환되고,

[0528] R^2는

[0529]  (여기서 R^2는 치환된 이미다졸릴이 아니되, R^{2c} 및 R^{2d}는 N임);

[0530]  (여기서 R^2는 치환된 피라졸릴 또는 피롤릴이 아님);

[0531]  (여기서 R^2는 치환된 피롤릴 또는 이미다졸릴이 아님);

[0532]  (여기서 R^2는 치환된 이미다졸릴이 아니되, R^{2d} 및 R^{2e}는 N이고, 또는 R^{2b} 및 R^{2d}는 N 또는 NH임); 또는

[0533] R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나, 둘, 또는 세 개의 치환기로 임의로 추가 치환되는, 플루오로-치환된 피라졸릴이고,

[0534] R^{2b}는 O, S, N, $N(R^{7b''})$, $C(R^{7b})$, 또는 $C(R^{7b})(R^{7b'})$이고,

[0535] R^{2c}는 O, S, N, $N(R^{7c''})$, $C(R^{7c})$, 또는 $C(R^{7c})(R^{7c'})$이고,

[0536] R^{2d}는 O, S, N, $N(R^{7d''})$, $C(R^{7d})$, 또는 $C(R^{7d})(R^{7d'})$이고,

[0537] R^{2e}는 N 또는 $C(R^{7e})$이고,

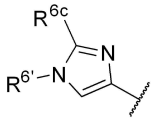
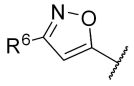
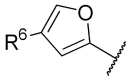
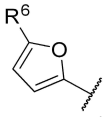
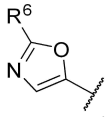
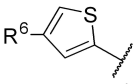
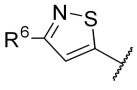
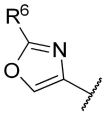
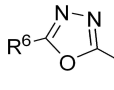
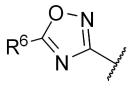
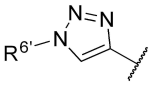
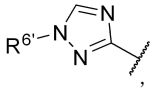
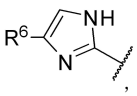
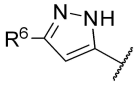
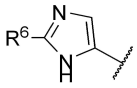
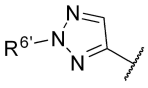
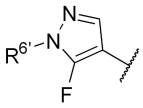
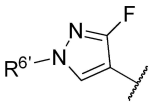
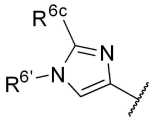
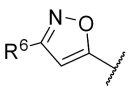
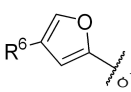
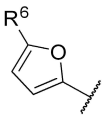
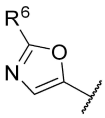
[0538] R^{7b}, $R^{7b'}$, R^{7c}, $R^{7c'}$, R^{7d}, $R^{7d'}$, 및 R^{7e}는 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴 $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하

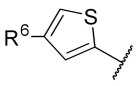
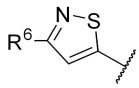
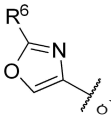
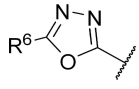
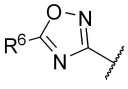
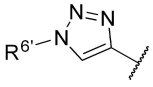
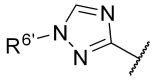
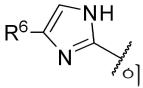
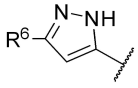
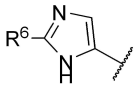
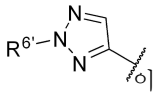
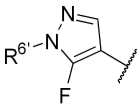
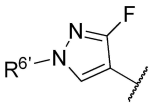
나, 둘, 또는 세 개의 R^{20b}로 임의로 치환되고,

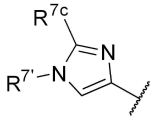
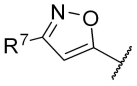
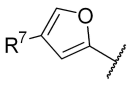
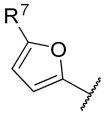
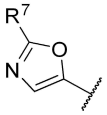
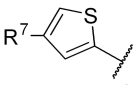
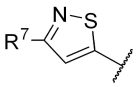
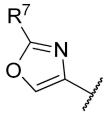
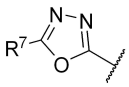
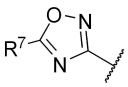
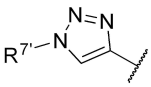
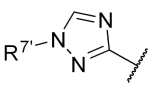
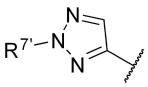
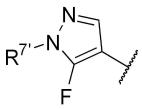
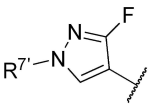
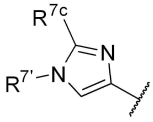
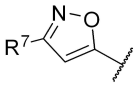
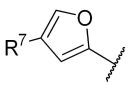
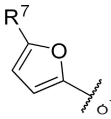
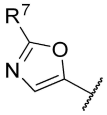
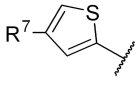
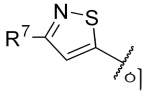
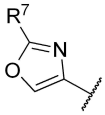
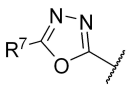
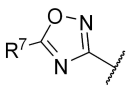
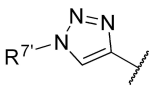
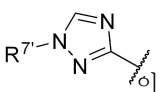
[0539] $R^{7b''}$, $R^{7c''}$, 및 $R^{7d''}$은 수소, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴 $-OR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20b}로 임의로 치환되고,

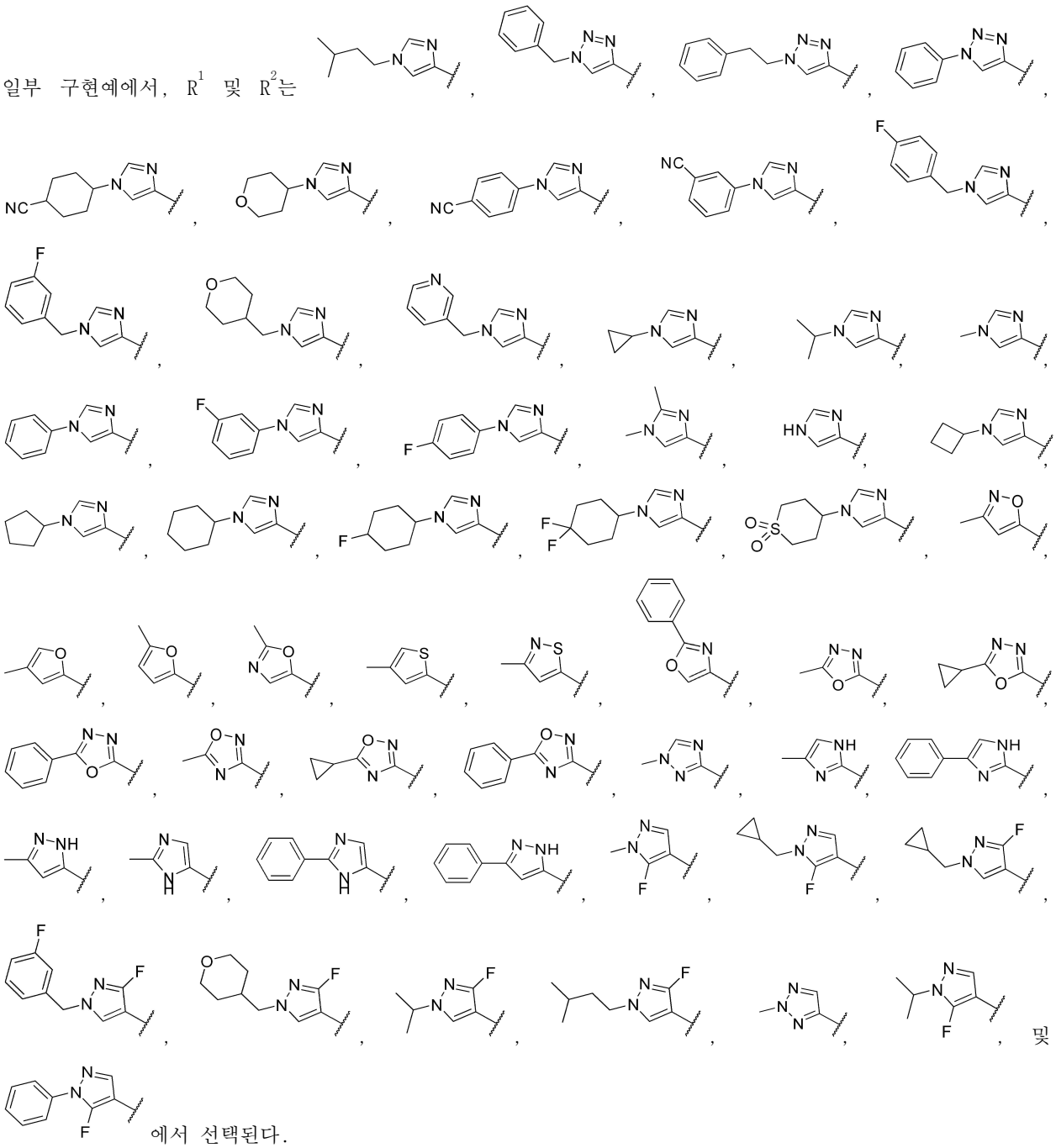
[0540] 각각의 R^{6} 및 R^{7}은 할로젠, 옥소, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환되고,

[0541] 각각의 $R^{6'}$ 및 $R^{7'}$은 -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환된다.

[0542] 일부 구현예에서, R^{1}은  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 또는  이다. 일부 구현예에서, R^{1}은  이다. 일부 구현예에서, R^{1}은  이다. 일부 구현예에서, R^{1}은  이다. 일부 구현예에서, R^{1}은  이다. 일부 구현예에서, R^{1}은  이다. 일부 구현예에서, R^{1}은


이다. 일부 구현예에서, R^1은 
이다. 일부 구현예에서, R^1은 
이다. 일부 구현예에서, R^1은 
이다. 일부 구현예에서, R^1은 
이다. 일부 구현예에서, R^1은 
이다. 일부 구현예에서, R^1은 
이다. 일부 구현예에서, R^1은 
이다. 일부 구현예에서, R^1은 
이다. 일부 구현예에서, R^1은 
이다. 일부 구현예에서, R^1은 
이다. 일부 구현예에서, R^1은 
이다. 일부 구현예에서, R^1은 
이다.

[0543] 일부 구현예에서, R^2는 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 또는 
이다. 일부 구현예에서, R^2는 
이다. 일부 구현예에서, R^2는 
이다. 일부 구현예에서, R^2는 
이다. 일부 구현예에서, R^2는 
이다. 일부 구현예에서, R^2는 
이다. 일부 구현예에서, R^2는 
이다. 일부 구현예에서, R^2는 
이다. 일부 구현예에서, R^2는 
이다. 일부 구현예에서, R^2는 
이다. 일부 구현예에서, R^2는 
이다. 일부 구현예에서, R^2는 
이다. 일부 구현예에서, R^2는 
이다. 일부 구현예에서, R^2는
이다.

[0544] 일부 구현예에서, R^1 및 R^2는 

에서 선택된다.

[0545] 일부 구현예에서,

[0546] R^1은 이환식 C_{4-12}사이클로알킬, 이환식 C_{2-11}헤테로사이클로알킬, 이환식 C_{7-12}아릴, 및 이환식 C_{1-12}헤테로아릴에서 선택되되, 이환식 C_{4-12}사이클로알킬, 이환식 C_{2-11}헤테로사이클로알킬, 이환식 C_{7-12}아릴, 및 이환식 C_{1-12}헤테로아릴은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되고,

[0547] R^2는 이환식 C_{4-12}사이클로알킬, 이환식 C_{2-11}헤테로사이클로알킬, 이환식 C_{7-12}아릴, 및 이환식 C_{1-12}헤테로아릴에서 선택되되, 이환식 C_{4-12}사이클로알킬, 이환식 C_{2-11}헤테로사이클로알킬, 이환식 C_{7-12}아릴, 및 이환식 C_{1-12}헤테로아릴은 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환된다.

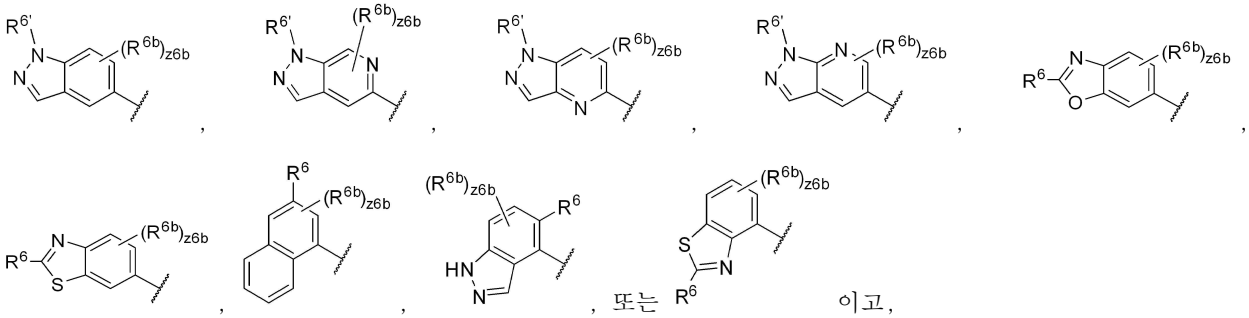
[0548] 일부 구현예에서,

[0549] R^1은 인다졸릴, 7-아자인다졸릴, 6-아자인다졸릴, 5-아자인다졸릴, 4-아자인다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈싸이아

졸릴, 나프틸, 인덴일, 인돌린일, 인돌릴, 아이소인돌릴, 인돌리진일, 벤즈이미다졸릴, 4-아자인돌릴, 5-아자인돌릴, 6-아자인돌릴, 7-아자인돌릴, 퓨린일, 벤조퓨란일, 아이소벤조퓨란일, 벤조[c]싸이오페닐, 벤조[b]싸이오페닐, 벤조아이소옥사졸릴, 벤조아이소싸이아졸릴, 퀴놀린일, 아이소퀴놀린일, 퀴녹살린일, 프탈라진일, 퀴나졸린일, 신놀린일, 나프티리딘일, 피리도[3,2-d]피리미딘일, 피리도[4,3-d]피리미딘일, 피리도[3,4-d]피라진일, 피리도[2,3-d]피라진일 및 프테리딘일에서 선택되되, 인다졸릴, 7-아자인다졸릴, 6-아자인다졸릴, 5-아자인다졸릴, 4-아자인다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈싸이아졸릴, 나프틸, 인덴일, 인돌린일, 인돌릴, 아이소인돌릴, 인돌리진일, 벤즈이미다졸릴, 4-아자인돌릴, 5-아자인돌릴, 6-아자인돌릴, 7-아자인돌릴, 퓨린일, 벤조퓨란일, 아이소벤조퓨란일, 벤조[c]싸이오페닐, 벤조[b]싸이오페닐, 벤조아이소옥사졸릴, 벤조아이소싸이아졸릴, 퀴놀린일, 아이소퀴놀린일, 퀴녹살린일, 프탈라진일, 퀴나졸린일, 신놀린일, 나프티리딘일, 피리도[3,2-d]피리미딘일, 피리도[4,3-d]피리미딘일, 피리도[3,4-d]피라진일, 피리도[2,3-d]피라진일 및 프테리딘일은 R^{6} 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되고,

[0550] R^{2}는 인다졸릴, 7-아자인다졸릴, 6-아자인다졸릴, 5-아자인다졸릴, 4-아자인다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈싸이아졸릴, 나프틸, 인덴일, 인돌린일, 인돌릴, 아이소인돌릴, 인돌리진일, 벤즈이미다졸릴, 4-아자인돌릴, 5-아자인돌릴, 6-아자인돌릴, 7-아자인돌릴, 퓨린일, 벤조퓨란일, 아이소벤조퓨란일, 벤조[c]싸이오페닐, 벤조[b]싸이오페닐, 벤조아이소옥사졸릴, 벤조아이소싸이아졸릴, 퀴놀린일, 아이소퀴놀린일, 퀴녹살린일, 프탈라진일, 퀴나졸린일, 신놀린일, 나프티리딘일, 피리도[3,2-d]피리미딘일, 피리도[4,3-d]피리미딘일, 피리도[3,4-d]피라진일, 피리도[2,3-d]피라진일 및 프테리딘일에서 선택되되, 인다졸릴, 7-아자인다졸릴, 6-아자인다졸릴, 5-아자인다졸릴, 4-아자인다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈싸이아졸릴, 나프틸, 인덴일, 인돌린일, 인돌릴, 아이소인돌릴, 인돌리진일, 벤즈이미다졸릴, 4-아자인돌릴, 5-아자인돌릴, 6-아자인돌릴, 7-아자인돌릴, 퓨린일, 벤조퓨란일, 아이소벤조퓨란일, 벤조[c]싸이오페닐, 벤조[b]싸이오페닐, 벤조아이소옥사졸릴, 벤조아이소싸이아졸릴, 퀴놀린일, 아이소퀴놀린일, 퀴녹살린일, 프탈라진일, 퀴나졸린일, 신놀린일, 나프티리딘일, 피리도[3,2-d]피리미딘일, 피리도[4,3-d]피리미딘일, 피리도[3,4-d]피라진일, 피리도[2,3-d]피라진일 및 프테리딘일은 R^{7} 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환된다.

[0551] 일부 구현예에서, R^{1}은

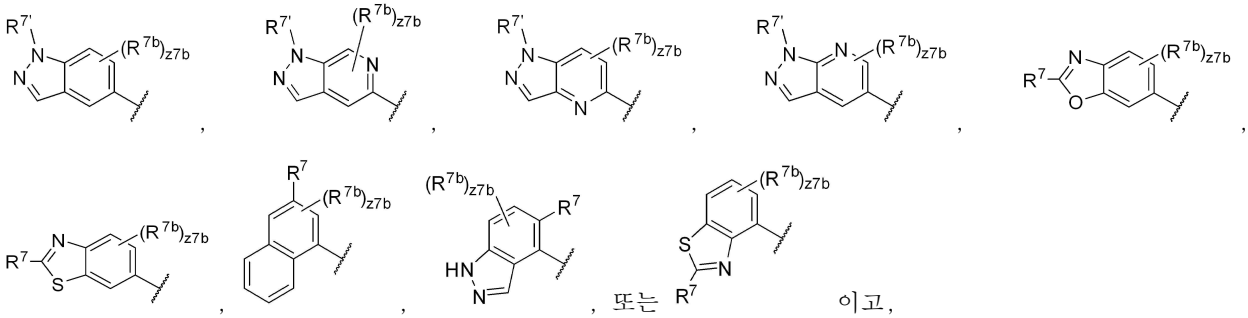
[0552] 

이고,

[0553] R^{6b}는 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴 $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20a}로 임의로 치환되고,

[0554] z6b는 0 내지 4의 정수이고,

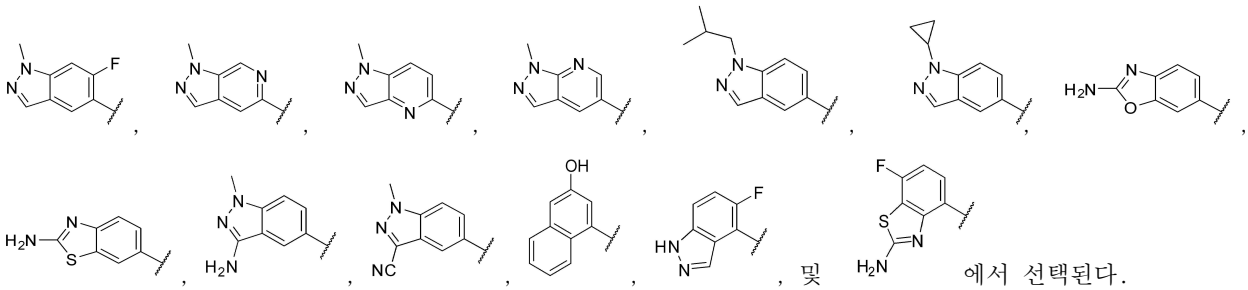
[0555] R^{2}는

[0556] 

[0557] R^{7b}는 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴 $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20b}로 임의로 치환되고,

[0558] z7b는 0 내지 4의 정수이다.

[0559] 일부 구현예에서, R^1 및 R^2는

[0560] 

[0561] 일부 구현예에서,

[0562] R^1은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피라졸릴이고,

[0563] R^2는 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피라졸릴이다.

[0564] 일부 구현예에서,

[0565] R^1은 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피라졸릴이고,

[0566] R^2는 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피라졸릴이다.

[0567] 일부 구현예에서,

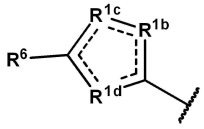
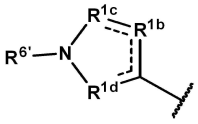
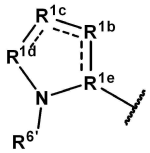
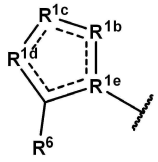
[0568] R^1은 C_{5-10}사이클로알킬, 5 내지 10원 헤테로사이클로알킬, C_6아릴, 및 5 내지 10원 헤테로아릴에서 선택되되, C_{5-10}사이클로알킬, 5 내지 10원 헤테로사이클로알킬, C_6아릴, 및 5 내지 10원 헤테로아릴은 하나 이상의 R^6으로 치환되되, 5 내지 10원 헤테로사이클로알킬 및 5 내지 10원 헤테로아릴의 고리 헤테로원자는 N, O, 및 S에서 독립적으로 선택되고,

[0569] 각각의 R^6은 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아

릴, -OR^{12}, -$N(R^{12})(R^{13})$, -$C(O)OR^{12}$, -$C(NR^{14})N(R^{12})(R^{13})$, -$N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, -$C(O)R^{15}$, -$C(O)N(R^{12})(R^{13})$, -$N(R^{14})C(O)R^{15}$, -$S(O)_2R^{15}$, 및 -$S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, 및 C_{6-10}아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환된다.

[0570] 일부 구현예에서, R^1은 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트라이아졸릴, 피롤린일, 피리딘일, 테트라하이드로피리딘일, 피페리딘일 및 피페라진일에서 선택되고, 이들 각각은 하나 이상의 R^6으로 임의로 치환된다. 구현예에서, R^1은 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트라이아졸릴, 피롤린일, 피리딘일, 테트라하이드로피리딘일, 피페리딘일 및 피페라진일에서 선택되고, 이들 각각은 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, -OR^{12}, -$N(R^{12})(R^{13})$, -$C(O)OR^{12}$, -$C(NR^{14})N(R^{12})(R^{13})$, -$N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, -$C(O)R^{15}$, -$C(O)N(R^{12})(R^{13})$, -$N(R^{14})C(O)R^{15}$, -$S(O)_2R^{15}$, 및 -$S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, 및 C_{6-10}아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환된다.

[0571] 일부 구현예에서, R^1은

[0572]  ;  [여기서 R^{1b}는 $C(R^{6b})$이고 R^{1d}는 $C(R^{6d})$인 경우, R^{1c}는 N 또는 $N(R^{6c''})$이 아님];  (여기서 R^1은 치환된 피롤릴이 아님); 및  (여기서 R^1은 치환된 이미다졸릴이 아니되, R^{1d} 및 R^{1e}는 N임)에서 선택되고,

[0573] R^{1b}는 N, $N(R^{6b''})$, $C(R^{6b})$, 또는 $C(R^{6b})(R^{6b'})$이고,

[0574] R^{1c}는 N, $N(R^{6c''})$, $C(R^{6c})$, 또는 $C(R^{6c})(R^{6c'})$이고,

[0575] R^{1d}는 N, $N(R^{6d''})$, $C(R^{6d})$, 또는 $C(R^{6d})(R^{6d'})$이고,

[0576] R^{1e}는 N, C, 또는 $C(R^{6e})$이고,

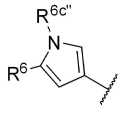
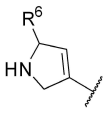
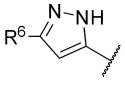
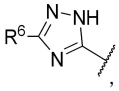
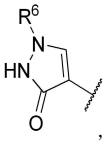
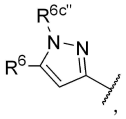
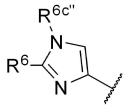
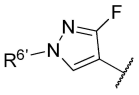
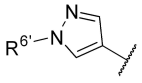
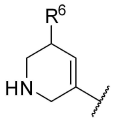
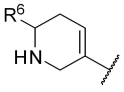
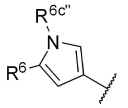
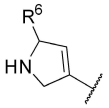
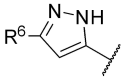
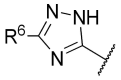
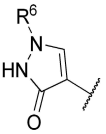
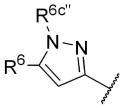
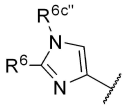
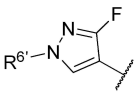
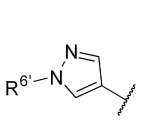
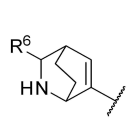
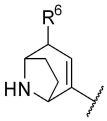
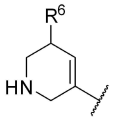
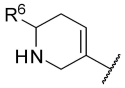
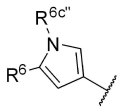
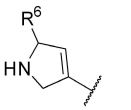
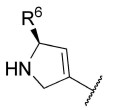
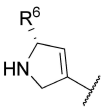
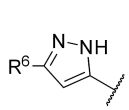
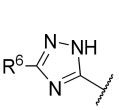
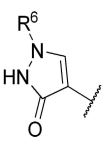
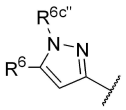
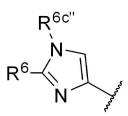
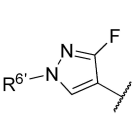
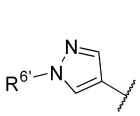
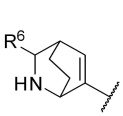
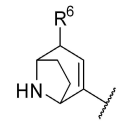
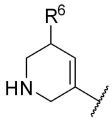
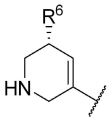
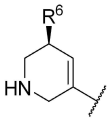
[0577] R^{6b}, $R^{6b'}$, R^{6c}, $R^{6c'}$, R^{6d}, $R^{6d'}$, 및 R^{6e}는 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴 -OR^{12}, -SR^{12}, -$N(R^{12})(R^{13})$, -$C(O)OR^{12}$, -$OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, -$N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, -$N(R^{14})C(O)OR^{12}$, -$N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, -$C(O)R^{15}$, -$S(O)R^{15}$, -$OC(O)R^{15}$, -$C(O)N(R^{12})(R^{13})$, -$C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, -$N(R^{14})C(O)R^{15}$, -$S(O)_2R^{15}$, -$S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, -$CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, -$CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, -$CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 -$CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20a}로 임의로 치환되고,

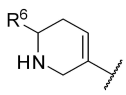
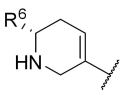
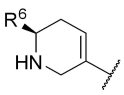
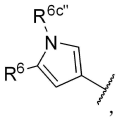
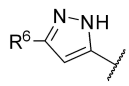
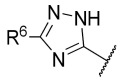
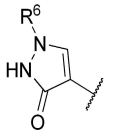
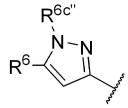
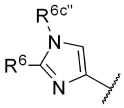
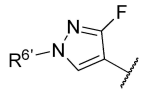
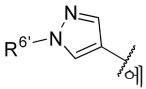
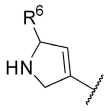
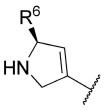
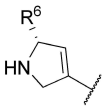
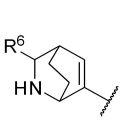
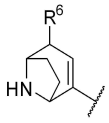
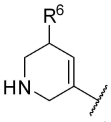
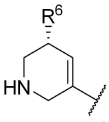
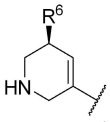
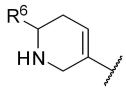
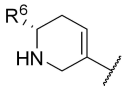
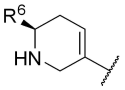
[0578] $R^{6b''}$, $R^{6c''}$, 및 $R^{6d''}$은 수소, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬,

C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴 $-OR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20a}로 임의로 치환되고,

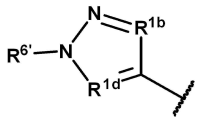
[0579] 각각의 R^6은 할로젠, 옥소, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환되고,

[0580] 각각의 $R^{6'}$은 -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환된다.

[0581] 일부 구현예에서, R^1은  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 및  에서 선택된다. 일부 구현예에서, R^1은  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 및  에서 선택된다. 일부 구현예에서, R^1은  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 및 에서 선택된다. 일부 구현예에서, R^1은 , , , , , , , , , , , , , , , ,

 ,  , 및  에서 선택된다. 일부 구현예에서, R^1은  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 및  에서 선택된다. 일부 구현예에서, R^1은  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 및  에서 선택된다.

[0582] 일부 구현예에서, R^1은 하나의 $R^{6'}$으로 치환되는 피라졸릴이고, R^2는 하나의 $R^{7'}$으로 치환되는 피라졸릴이다. 일부 구현예에서, R^1은

[0583]  이고,

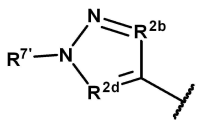
[0584] R^{1b}는 O, S, N, $N(R^{6b''})$, $C(R^{6b})$, 또는 $C(R^{6b})(R^{6b'})$이고,

[0585] R^{1d}는 O, S, N, $N(R^{6d''})$, $C(R^{6d})$, 또는 $C(R^{6d})(R^{6d'})$이고,

[0586] R^{6b}, $R^{6b'}$, R^{6d}, 및 $R^{6d'}$은 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴 $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20a}로 임의로 치환되고,

[0587] $R^{6b''}$ 및 $R^{6d''}$은 수소, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴 $-OR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20a}로 임의로 치환되고,

[0588] R^2는

[0589]  이고,

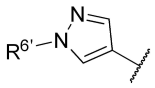
[0590] R^{2b}는 O, S, N, $N(R^{7b''})$, $C(R^{7b})$, 또는 $C(R^{7b})(R^{7b'})$이고,

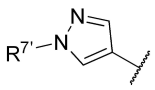
[0591] R^{2d}는 O, S, N, $N(R^{7d''})$, $C(R^{7d})$, 또는 $C(R^{7d})(R^{7d'})$이고,

[0592] R^{7b}, $R^{7b'}$, R^{7d}, 및 $R^{7d'}$은 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴 $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20b}로 임의로 치환되고,

[0593] $R^{7b''}$ 및 $R^{7d''}$은 수소, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴 $-OR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20b}로 임의로 치환되고,

[0594] $R^{6'}$ 및 $R^{7'}$은 -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환된다.

[0595] 일부 구현예에서, R^1은  이다.

[0596] 일부 구현예에서, R^2는  이다.

[0597] 일부 구현예에서, R^1은 C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_{6-12}아릴, 및 5 내지 12원 헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 선택되되, C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_{6-12}아릴, 및 5 내지 12원 헤테로아릴은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다.

[0598] 일부 구현예에서, R^1은 C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_{6-12}아릴, 및 5 내지 12원 헤테로아릴에서 선택되되, C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_{6-12}아릴, 및 5 내지 12원 헤테로아릴은

R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^1은 C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_{6-12}아릴, 및 5 내지 12원 헤테로아릴에서 선택되되, C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_{6-12}아릴, 및 5 내지 12원 헤테로아릴은 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^1은 C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_{6-12}아릴, 및 5 내지 12원 헤테로아릴에서 선택되되, C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_{6-12}아릴, 및 5 내지 12원 헤테로아릴은 R^6에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^1은 C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_{6-12}아릴, 및 5 내지 12원 헤테로아릴에서 선택된다.

[0599] 일부 구현예에서, R^1은 $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, 및 $-C(O)OR^{12}$에서 선택된다.

[0600] 일부 구현예에서, R^{1a}는 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, 및 C_{2-6}알카이닐에서 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐 및 C_{2-6}알카이닐은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20a}로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^{1a}는 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, 및 C_{2-6}알카이닐에서 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐 및 C_{2-6}알카이닐은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20a}로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^{1a}는 C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐 및 C_{2-6}알카이닐에서 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐 및 C_{2-6}알카이닐은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20a}로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^{1a}는 C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, 및 C_{2-6}알카이닐에서 선택된다.

[0601] 일부 구현예에서, R^6은 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)R^{15}$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^6은 C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$은 C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환된다.

[0602] 일부 구현예에서, 각각의 R^6은 할로젠, 옥소, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 각각의 R^6은 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택

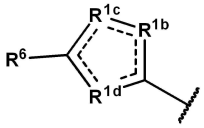
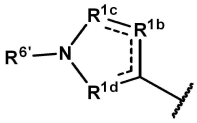
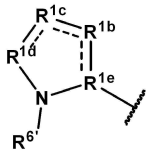
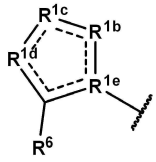
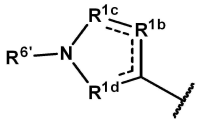
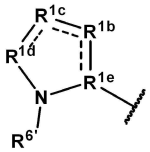
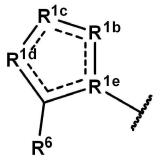
되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 각각의 R^{6}은 C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 각각의 R^{6}은 C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택된다. 일부 구현예에서, 각각의 R^{6}은 할로젠, -CN, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$에서 독립적으로 선택된다.

[0603] 일부 구현예에서, 각각의 $R^{6'}$은 -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 각각의 $R^{6'}$은 C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 각각의 $R^{6'}$은 C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택된다. 일부 구현예에서, 각각의 $R^{6'}$은 독립적으로 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환되는 C_{1-6}알킬이다.

[0604] 일부 구현예에서, R^{1}은 C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_{7-12}아릴, 및 5 내지 12원 헤테로아릴에서 선택되되, C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_{7-12}아릴, 및 5 내지 12원 헤테로아릴은 R^{6} 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되되, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬 및 5 내지 12원 헤테로아릴의 고리 헤테로원자는 C, N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다. 일부 구현예에서, R^{1}은 C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_{7-12}아릴, 및 5 내지 12원 헤테로아릴에서 선택되되, C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_{7-12}아릴, 및 5 내지 12원 헤테로아릴은 R^{6}에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되되, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬 및 5 내지 12원 헤테로아릴의 고리 헤테로원자는 C, N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다. 일부 구현예에서, R^{1}은 C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_{7-12}아릴, 및 5 내지 12원 헤테로아릴에서 선택되되, C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_{7-12}아릴, 및 5 내지 12원 헤테로아릴은 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되되, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬 및 5 내지 12원 헤테로아릴의 고리 헤테로원자는 C, N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다. 일부 구현예에서, R^{1}은 C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_{7-12}아릴, 및 5 내지 12원 헤테로아릴에서 선택되되, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬 및 5 내지 12원 헤테로아릴의 고리 헤테로원자는 C, N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다.

[0605] 일부 구현예에서, R^{1}은 C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 부분 불포화 헤테로사이클로알킬, 6 내지 12원 포화 헤테로사이클로알킬, 및 5 내지 12원 헤테로아릴에서 선택되되, C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 부분 불포화 헤테로사이클로알킬, 6 내지 12원 포화 헤테로사이클로알킬, 및 5 내지 12원 헤테로아릴은 R^{6} 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되되, 5 내지 12원 부분 불포화 헤테로사이클로알킬, 6 내지 12원 포화 헤테로사이클로알킬, 및 5 내지 12원 헤테로아릴의 고리 헤테로원자는 C, N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다.

일부 구현예에서, R^1은 C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 부분 불포화 헤테로사이클로알킬, 6 내지 12원 포화 헤테로사이클로알킬, 및 5 내지 12원 헤테로아릴에서 선택되되, C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 부분 불포화 헤테로사이클로알킬, 6 내지 12원 포화 헤테로사이클로알킬, 및 5 내지 12원 헤테로아릴은 R^6에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되되, 5 내지 12원 부분 불포화 헤테로사이클로알킬, 6 내지 12원 포화 헤테로사이클로알킬, 및 5 내지 12원 헤테로아릴의 고리 헤테로원자는 C, N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다. 일부 구현예에서, R^1은 C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 부분 불포화 헤테로사이클로알킬, 6 내지 12원 포화 헤테로사이클로알킬, 및 5 내지 12원 헤테로아릴에서 선택되되, C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 부분 불포화 헤테로사이클로알킬, 6 내지 12원 포화 헤테로사이클로알킬, 및 5 내지 12원 헤테로아릴은 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되되, 5 내지 12원 부분 불포화 헤테로사이클로알킬, 6 내지 12원 포화 헤테로사이클로알킬, 및 5 내지 12원 헤테로아릴의 고리 헤테로원자는 C, N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다. 일부 구현예에서, R^1은 C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 부분 불포화 헤테로사이클로알킬, 6 내지 12원 포화 헤테로사이클로알킬, 및 5 내지 12원 헤테로아릴에서 선택되되, 5 내지 12원 부분 불포화 헤테로사이클로알킬, 6 내지 12원 포화 헤테로사이클로알킬, 및 5 내지 12원 헤테로아릴의 고리 헤테로원자는 C, N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다.

[0606] 구현예에서, R^1은  이다. 구현예에서, R^1은  이되, R^{1b}는 $C(R^{6b})$이고 R^{1d}는 $C(R^{6d})$인 경우, R^{1c}는 N 또는 $N(R^{6c''})$이 아니다. 구현예에서, R^1은  이되, R^1은 치환된 피롤릴이 아니다. 구현예에서, R^1은  이되, R^1은 치환된 이미다졸릴이 아니되, R^{1d} 및 R^{1e}는 N이다. 구현예에서, R^1은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나, 둘, 또는 세 개의 치환기로 임의로 추가 치환되는, 플루오로-치환된 피라졸릴이다. 구현예에서, R^1은 R^6에서 독립적으로 선택되는 하나, 둘, 또는 세 개의 치환기로 임의로 추가 치환되는, 플루오로-치환된 피라졸릴이다. 구현예에서, R^1은 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나, 둘, 또는 세 개의 치환기로 임의로 추가 치환되는, 플루오로-치환된 피라졸릴이다. 구현예에서, R^1은  이다. 구현예에서, R^1은  이다. 구현예에서, R^1은  이다.

[0607] 일부 구현예에서, R^1은 이환식 C_{4-12}사이클로알킬, 이환식 C_{2-11}헤테로사이클로알킬, 이환식 C_{7-12}아릴, 및 이환식 C_{1-12}헤테로아릴에서 선택되되, 이환식 C_{4-12}사이클로알킬, 이환식 C_{2-11}헤테로사이클로알킬, 이환식 C_{7-12}아릴, 및 이환식 C_{1-12}헤테로아릴은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환된다. 일부 구현예에서, R^1은 이환식 C_{4-12}사이클로알킬, 이환식 C_{2-11}헤테로사이클로알킬, 이환식 C_{7-12}아릴, 및 이환식 C_{1-12}헤테로아릴에서

선택되되, 이환식 C_{4-12}사이클로알킬, 이환식 C_{2-11}헤테로사이클로알킬, 이환식 C_{7-12}아릴, 및 이환식 C_{1-12}헤테로아릴은 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환된다. 일부 구현예에서, R^1은 이환식 C_{4-12}사이클로알킬, 이환식 C_{2-11}헤테로사이클로알킬, 이환식 C_{7-12}아릴, 및 이환식 C_{1-12}헤테로아릴에서 선택되되, 이환식 C_{4-12}사이클로알킬, 이환식 C_{2-11}헤테로사이클로알킬, 이환식 C_{7-12}아릴, 및 이환식 C_{1-12}헤테로아릴은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환된다. R^1은 이환식 C_{4-12}사이클로알킬, 이환식 C_{2-11}헤테로사이클로알킬, 이환식 C_{7-12}아릴, 및 이환식 C_{1-12}헤테로아릴에서 선택되되, 이환식 C_{4-12}사이클로알킬, 이환식 C_{2-11}헤테로사이클로알킬, 이환식 C_{7-12}아릴, 및 이환식 C_{1-12}헤테로아릴은 R^6에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환된다. 일부 구현예에서, R^1은 이환식 C_{4-12}사이클로알킬, 이환식 C_{2-11}헤테로사이클로알킬, 이환식 C_{7-12}아릴, 및 이환식 C_{1-12}헤테로아릴에서 선택된다.

[0608] 일부 구현예에서, R^1은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피라졸릴이다. 일부 구현예에서, R^1은 R^6에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피라졸릴이다. 일부 구현예에서, R^1은 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피라졸릴이다. 일부 구현예에서, R^1은 하나의 $R^{6'}$으로 치환되는 피라졸릴이다.

[0609] 일부 구현예에서, R^2는 C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_{6-12}아릴, 및 5 내지 12원 헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 선택되되, C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_{6-12}아릴, 및 5 내지 12원 헤테로아릴은 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^2는 C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_{6-12}아릴, 및 5 내지 12원 헤테로아릴에서 선택되되, C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_{6-12}아릴, 및 5 내지 12원 헤테로아릴은 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^2는 C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_{6-12}아릴, 및 5 내지 12원 헤테로아릴에서 선택되되, C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_{6-12}아릴, 및 5 내지 12원 헤테로아릴은 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^2는 C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_{6-12}아릴, 및 5 내지 12원 헤테로아릴에서 선택되되, C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_{6-12}아릴, 및 5 내지 12원 헤테로아릴은 R^7에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^2는 C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_{6-12}아릴, 및 5 내지 12원 헤테로아릴에서 선택된다. 일부 구현예에서, R^2는 $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, 및 $-C(O)OR^{12}$에서 선택된다.

[0610] 일부 구현예에서, R^{2a}는 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, 및 C_{2-6}알카이닐에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐 및 C_{2-6}알카이닐은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20b}로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^{2a}는 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, 및 C_{2-6}알카이닐에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, 및 C_{2-6}알카이닐은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20b}로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^{2a}는 C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, 및 C_{2-6}알카

이닐에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, 및 C_{2-6}알카이닐은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20b}로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^{2a}는 C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, 및 C_{2-6}알카이닐에서 독립적으로 선택된다.

[0611] 일부 구현예에서, R^{7}은 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)R^{15}$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^{7}은 C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, $R^{7'}$은 C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환된다.

[0612] 일부 구현예에서, 각각의 R^{7}은 할로젠, 옥소, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 각각의 R^{7}은 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 각각의 R^{7}은 C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 각각의 R^{7}은 C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택된다. 일부 구현예에서, 각각의 R^{7}은 할로젠, -CN, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$에서 독립적으로 선택된다.

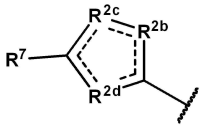
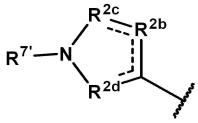
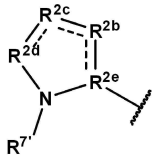
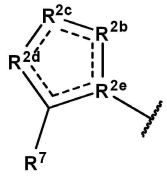
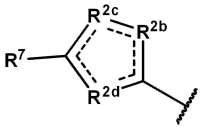
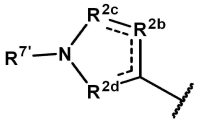
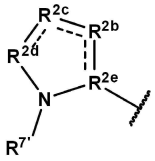
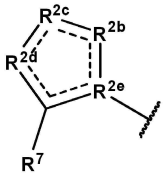
[0613] 일부 구현예에서, 각각의 $R^{7'}$은 -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 각각의 $R^{7'}$은 C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로

아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 각각의 $R^{7'}$은 C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택된다. 일부 구현예에서, 각각의 $R^{7'}$은 독립적으로 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환되는 C_{1-6}알킬이다.

[0614] 일부 구현예에서, R^2는 C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 부분 불포화 헤테로사이클로알킬, 6 내지 12원 포화 헤테로사이클로알킬, C_{7-12}아릴, 및 5 내지 12원 헤테로아릴에서 선택되되, C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 부분 불포화 헤테로사이클로알킬, 6 내지 12원 포화 헤테로사이클로알킬, C_{7-12}아릴, 및 5 내지 12원 헤테로아릴은 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되되, 5 내지 12원 부분 불포화 헤테로사이클로알킬, 6 내지 12원 포화 헤테로사이클로알킬, 및 5 내지 12원 헤테로아릴의 고리 헤테로원자는 C, N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다. 일부 구현예에서, R^2는 C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 부분 불포화 헤테로사이클로알킬, 6 내지 12원 포화 헤테로사이클로알킬, C_{7-12}아릴, 및 5 내지 12원 헤테로아릴에서 선택되되, C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 부분 불포화 헤테로사이클로알킬, 6 내지 12원 포화 헤테로사이클로알킬, C_{7-12}아릴, 및 5 내지 12원 헤테로아릴은 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되되, 5 내지 12원 부분 불포화 헤테로사이클로알킬, 6 내지 12원 포화 헤테로사이클로알킬, 및 5 내지 12원 헤테로아릴의 고리 헤테로원자는 C, N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다. 일부 구현예에서, R^2는 C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 부분 불포화 헤테로사이클로알킬, 6 내지 12원 포화 헤테로사이클로알킬, C_{7-12}아릴, 및 5 내지 12원 헤테로아릴에서 선택되되, C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 부분 불포화 헤테로사이클로알킬, 6 내지 12원 포화 헤테로사이클로알킬, C_{7-12}아릴, 및 5 내지 12원 헤테로아릴은 R^7에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되되, 5 내지 12원 부분 불포화 헤테로사이클로알킬, 6 내지 12원 포화 헤테로사이클로알킬, 및 5 내지 12원 헤테로아릴의 고리 헤테로원자는 C, N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다. 일부 구현예에서, R^2는 C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 부분 불포화 헤테로사이클로알킬, 6 내지 12원 포화 헤테로사이클로알킬, C_{7-12}아릴, 및 5 내지 12원 헤테로아릴에서 선택되되, 5 내지 12원 부분 불포화 헤테로사이클로알킬, 6 내지 12원 포화 헤테로사이클로알킬, 및 5 내지 12원 헤테로아릴의 고리 헤테로원자는 C, N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다.

[0615] 일부 구현예에서, R^2는 C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 부분 불포화 헤테로사이클로알킬, 6 내지 12원 포화 헤테로사이클로알킬, 및 5 내지 12원 헤테로아릴에서 선택되되, C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 부분 불포화 헤테로사이클로알킬, 6 내지 12원 포화 헤테로사이클로알킬, 및 5 내지 12원 헤테로아릴은 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되되, 5 내지 12원 부분 불포화 헤테로사이클로알킬, 6 내지 12원 포화 헤테로사이클로알킬, 및 5 내지 12원 헤테로아릴의 고리 헤테로원자는 C, N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다. 일부 구현예에서, R^2는 C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 부분 불포화 헤테로사이클로알킬, 6 내지 12원 포화 헤테로사이클로알킬, 및 5 내지 12원 헤테로아릴에서 선택되되, C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 부분 불포화 헤테로사이클로알킬, 6 내지 12원 포화 헤테로사이클로알킬, 및 5 내지 12원 헤테로아릴은 R^7에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되되, 5 내지 12원 부분 불포화 헤테로사이클로알킬, 6 내지 12원 포화 헤테로사이클로알킬, 및 5 내지 12원 헤테로아릴의 고리 헤테로원자는 C, N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다. 일부 구현예에서, R^2는 C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 부분 불포화 헤테로사이클로알킬, 6 내지 12원 포화 헤테로사이클로알킬, 및 5 내지 12원 헤테로아릴에서 선택되되, C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 부분 불포화 헤테로사이클로알킬, 6 내지 12원 포화 헤테로사이클로알킬, 및 5 내지 12원 헤테로아릴은 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되되, 5 내지 12원 부분 불포화 헤테로사이클로알킬, 6 내지 12원 포화 헤테로사이클로알킬, 및 5 내지 12원 헤테로아릴의 고리 헤테로원자는 C, N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다. 일부 구현예에서, R^2는 C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 부분 불포화 헤테로사이클로알킬, 6 내지 12원 포화 헤테로사

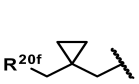
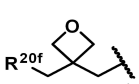
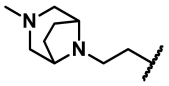
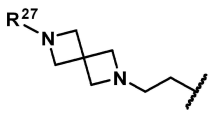
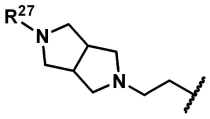
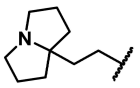
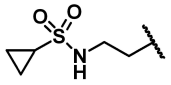
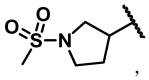
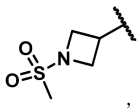
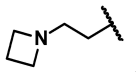
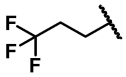
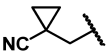
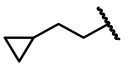
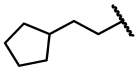
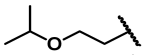
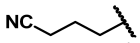
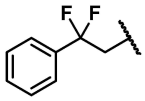
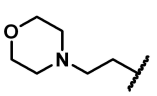
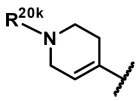
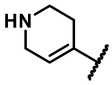
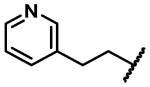
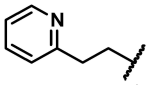
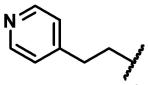
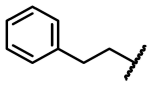
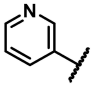
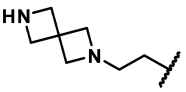
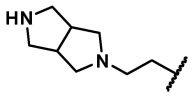
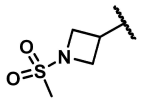
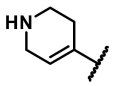
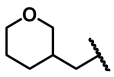
이클로알킬, 및 5 내지 12원 헤테로아릴에서 선택되되, 5 내지 12원 부분 불포화 헤테로사이클로알킬, 6 내지 12원 포화 헤테로사이클로알킬, 및 5 내지 12원 헤테로아릴의 고리 헤테로원자는 C, N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다.

[0616] 구현예에서, R^2는  이되, R^2는 치환된 이미다졸릴이 아니되, R^{2c} 및 R^{2d}는 N이다. 구현예에서, R^2는  이되, R^2는 치환된 피라졸릴 또는 피롤릴이 아니다. 구현예에서, R^2는  이되, R^2는 치환된 피롤릴 또는 이미다졸릴이 아니다. 구현예에서, R^2는  이되, R^2는 치환된 이미다졸릴이 아니되, R^{2d} 및 R^{2e}는 N이고, 또는 R^{2b} 및 R^{2d}는 N 또는 NH이다. 구현예에서, R^2는 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나, 둘, 또는 세 개의 치환기로 임의로 추가 치환되는, 플루오로-치환된 피라졸릴이다. 구현예에서, R^2는 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나, 둘, 또는 세 개의 치환기로 임의로 추가 치환되는, 플루오로-치환된 피라졸릴이다. 구현예에서, R^2는 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나, 둘, 또는 세 개의 치환기로 임의로 추가 치환되는, 플루오로-치환된 피라졸릴이다. 구현예에서, R^2는  이다. 구현예에서, R^2는  이다. 구현예에서, R^2는  이다. 구현예에서, R^2는  이다.

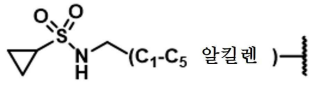
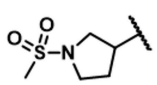
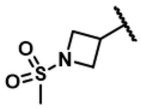
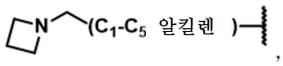
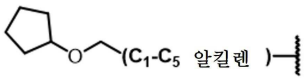
[0617] 일부 구현예에서, R^2는 이환식 C_{4-12}사이클로알킬, 이환식 C_{2-11}헤테로사이클로알킬, 이환식 C_{7-12}아릴, 및 이환식 C_{1-12}헤테로아릴에서 선택되되, 이환식 C_{4-12}사이클로알킬, 이환식 C_{2-11}헤테로사이클로알킬, 이환식 C_{7-12}아릴, 및 이환식 C_{1-12}헤테로아릴은 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환된다. 일부 구현예에서, R^2는 이환식 C_{4-12}사이클로알킬, 이환식 C_{2-11}헤테로사이클로알킬, 이환식 C_{7-12}아릴, 및 이환식 C_{1-12}헤테로아릴에서 선택되되, 이환식 C_{4-12}사이클로알킬, 이환식 C_{2-11}헤테로사이클로알킬, 이환식 C_{7-12}아릴, 및 이환식 C_{1-12}헤테로아릴은 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환된다. 일부 구현예에서, R^2는 이환식 C_{4-12}사이클로알킬, 이환식 C_{2-11}헤테로사이클로알킬, 이환식 C_{7-12}아릴, 및 이환식 C_{1-12}헤테로아릴에서 선택되되, 이환식 C_{4-12}사이클로알킬, 이환식 C_{2-11}헤테로사이클로알킬, 이환식 C_{7-12}아릴, 및 이환식 C_{1-12}헤테로아릴은 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환된다. 일부 구현예에서, R^2는 이환식 C_{4-12}사이클로알킬, 이환식 C_{2-11}헤테로사이클로알킬, 이환식 C_{7-12}아릴, 및 이환식 C_{1-12}헤테로아릴에서 선택된다.

[0618] 일부 구현예에서, R^2는 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피라졸릴이다. 일부 구현예에서, R^2는 R^7에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피라졸릴이다. 일부 구현예에서,

R^2는 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피라졸릴이다. 일부 구현예에서, R^2는 하나의 $R^{7'}$으로 치환되는 피라졸릴이다.

[0619] 일부 구현예에서, R^6, $R^{6'}$, R^7, 및 $R^{7'}$은 C_{1-6}알킬,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 및  에서 독립적으로 선택된다.

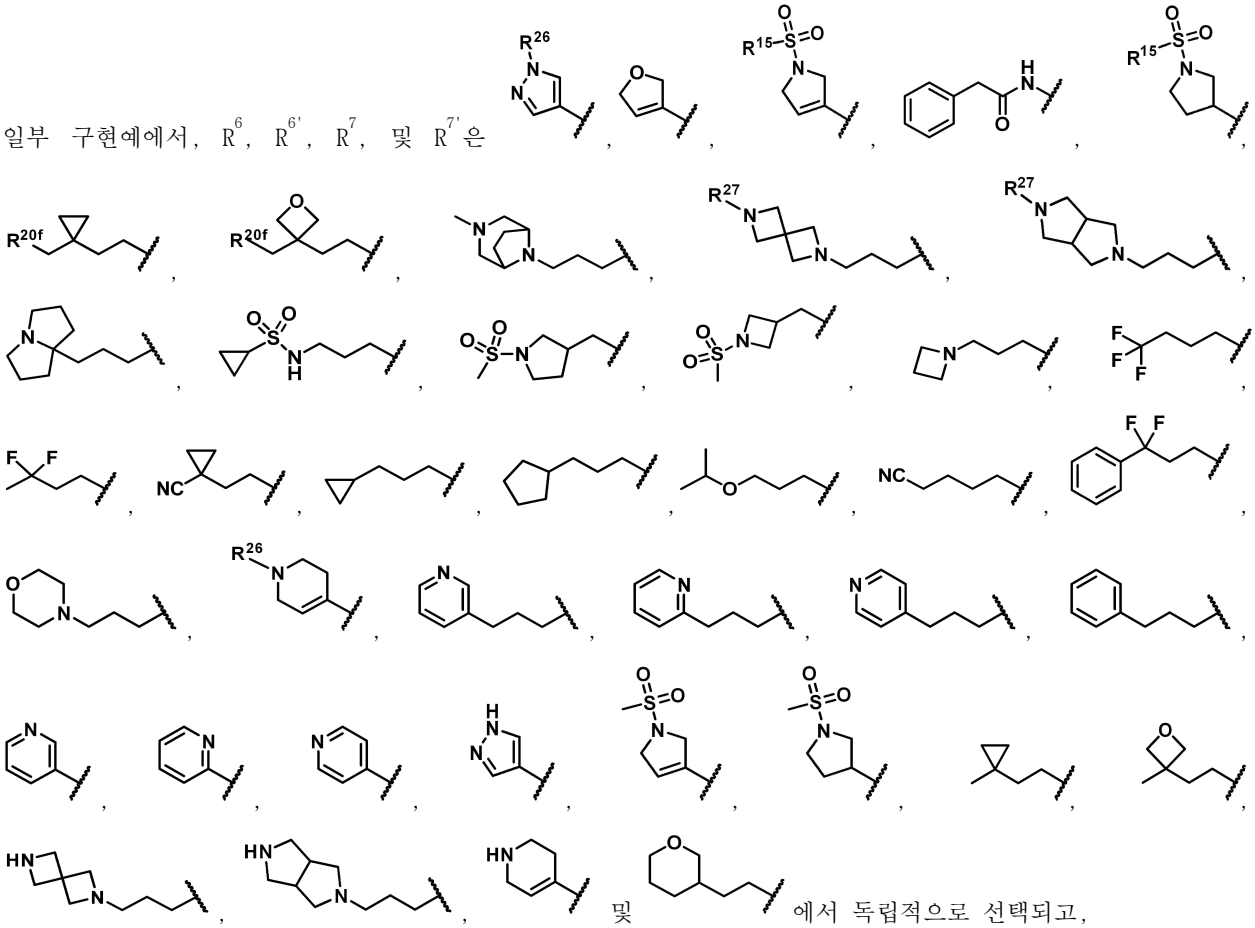
[0620] 일부 구현예에서, R^6, $R^{6'}$, R^7, 및 $R^{7'}$은

 ,  ,  ,  ,  , , , , , , , , , , , , , , , , , , ,

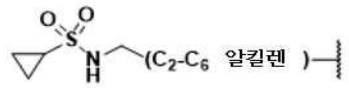
[0621]

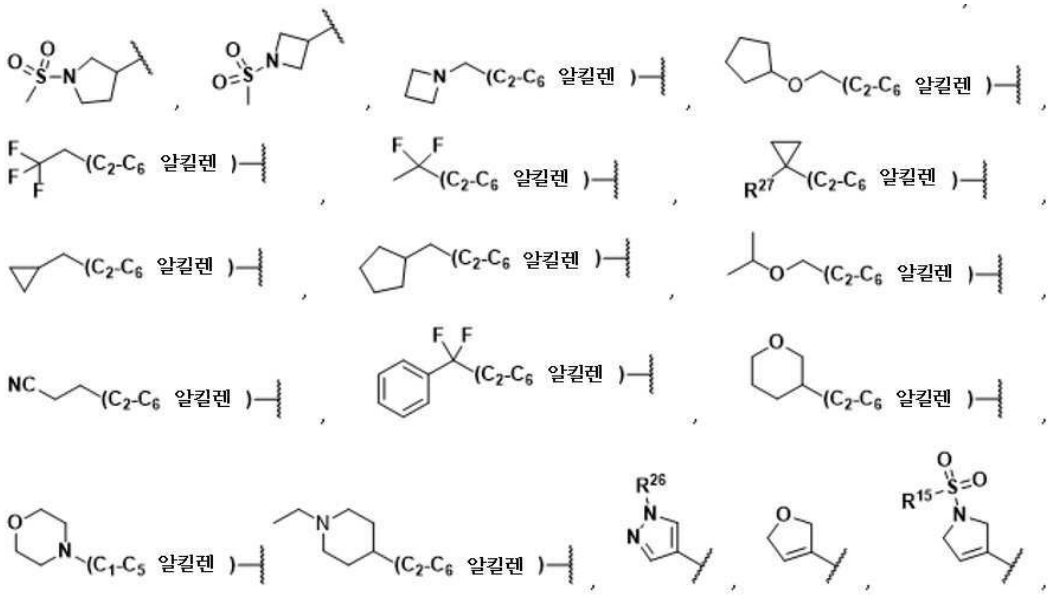
, , 및 에서 독립적으로 선택된다.

[0622]

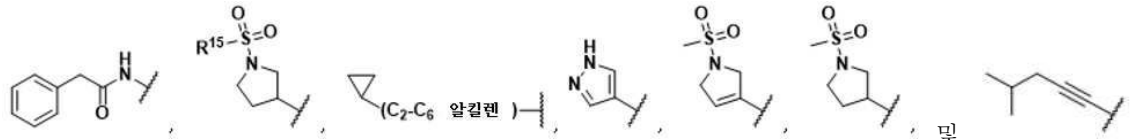
[0623] 일부 구현예에서, R^6, $R^{6'}$, R^7, 및 $R^{7'}$은 
및 에서 독립적으로 선택되고,

[0624] R^{26}은 수소, 할로젠, 옥소, -CN, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{1-6}알콕시, C_{1-6}할로알콕시, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, $-N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)OR^{22}$, $-C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)OR^{25}$, $-N(R^{24})C(O)R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, $-C(O)R^{25}$, $-S(O)_2R^{25}$, $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$, 및 $-OC(O)R^{25}$에서 독립적으로 선택된다.

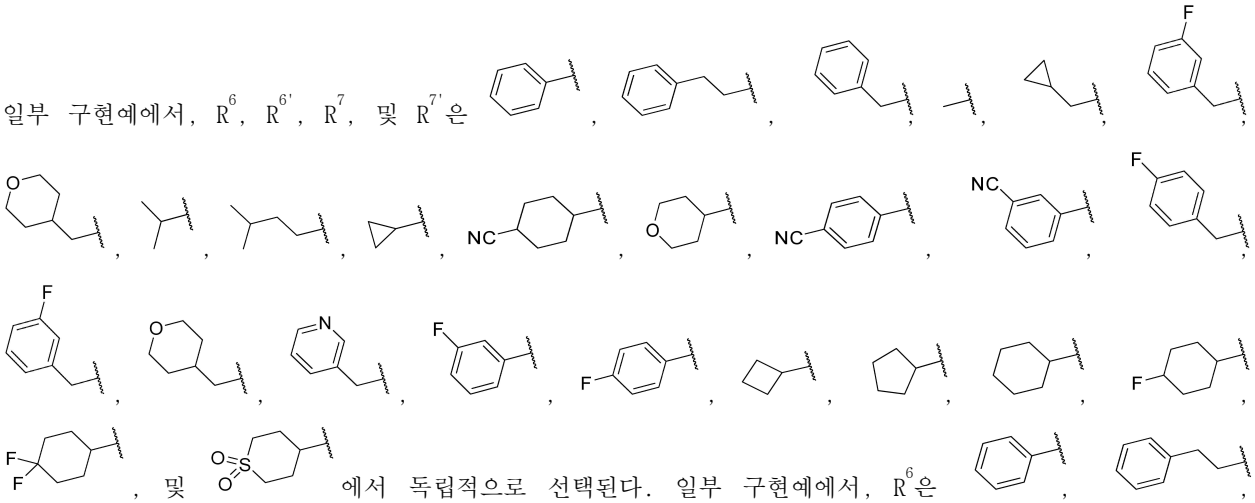
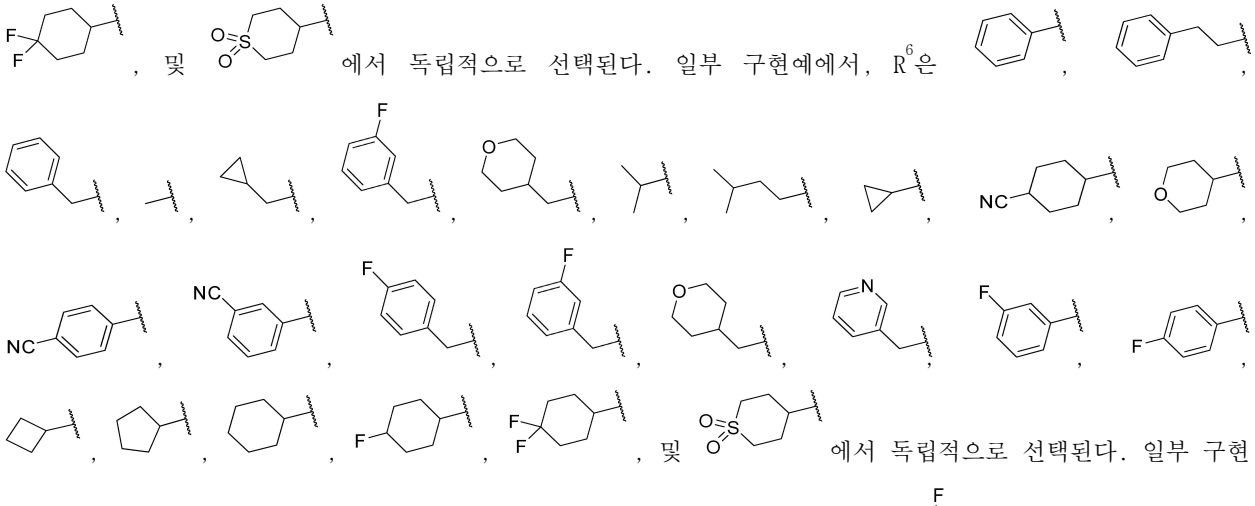
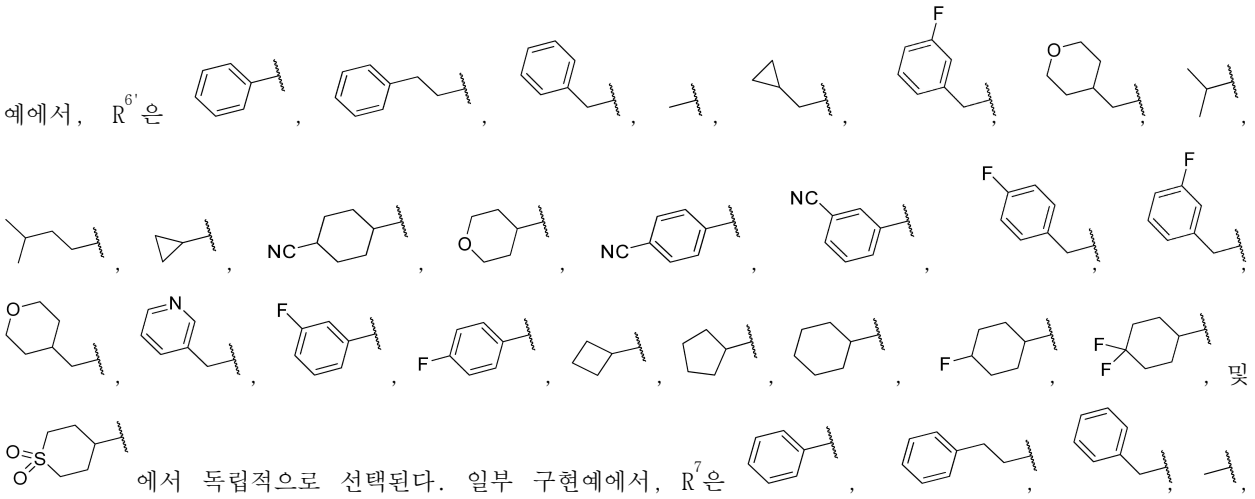
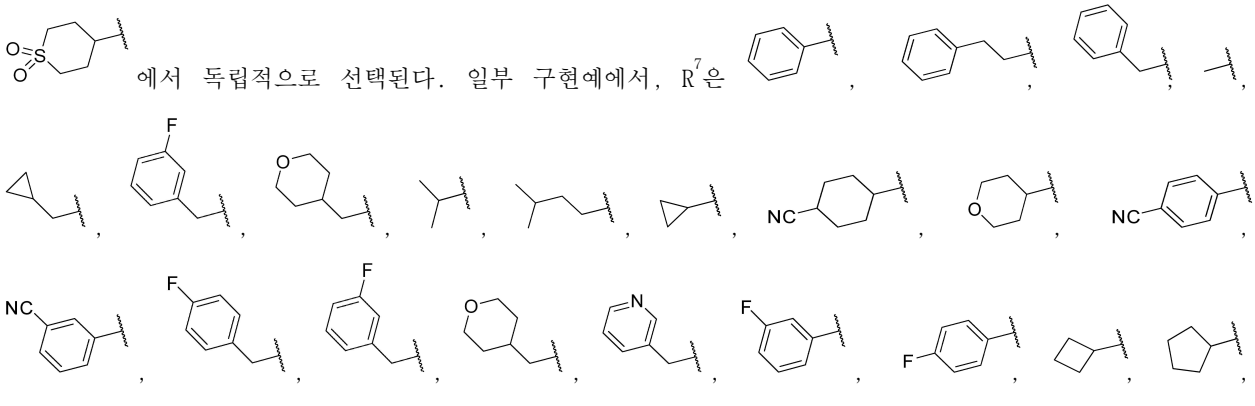
[0625] 일부 구현예에서, R^6, $R^{6'}$, R^7, 및 $R^{7'}$은 
,

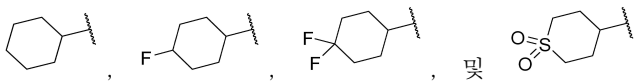


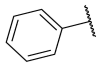
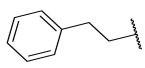
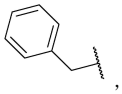
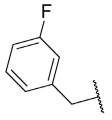
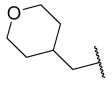
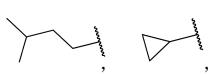
[0626]

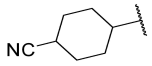
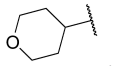
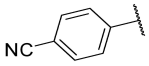
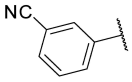
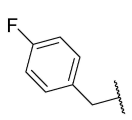
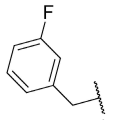
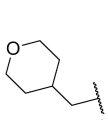
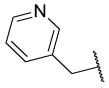
[0627] 

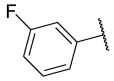
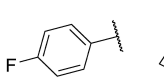
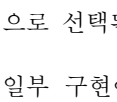
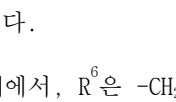
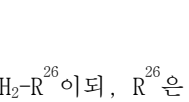
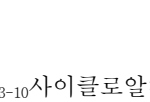
및 에서 독립적으로 선택된다.

[0628] 일부 구현예에서, R^6, $R^{6'}$, R^7, 및 $R^{7'}$은 
, 및 에서 독립적으로 선택된다. 일부 구현예에서, R^6은 
, 및 에서 독립적으로 선택된다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$은 
, 및 에서 독립적으로 선택된다. 일부 구현예에서, R^7은 
, 및 에서 독립적으로 선택된다. 일부 구현예에서, $R^{7'}$은 

 , , , 및 에서 독립적으로 선택된다. 일부 구현예에서, $R^{7'}$은

 ,  ,  , , ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,  , , , , ,

선택되되, C_{6-10}아릴 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{27}로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^{7}은 $-CH_2-R^{26}$이되, R^{26}은 C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택되되, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{27}로 임의로 치환되고, 각각의 R^{27}은 할로젠에서 독립적으로 선택된다. 일부 구현예에서, R^{7}은 $-CH_2-R^{26}$이되, R^{26}은 C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택되되, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나의 R^{27}로 임의로 치환되고, R^{27}은 할로젠에서 독립적으로 선택된다.

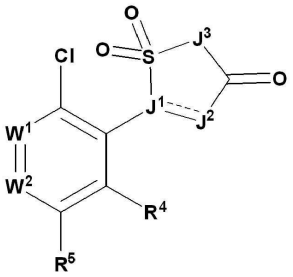
[0632] 일부 구현예에서, $R^{7'}$은 $-CH_2-R^{26}$이되, R^{26}은 C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택되되, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{27}로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, $R^{7'}$은 $-CH_2-R^{26}$이되, R^{26}은 C_{6-10}아릴 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 선택되되, C_{6-10}아릴 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{27}로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, $R^{7'}$은 $-CH_2-R^{26}$이되, R^{26}은 C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택되되, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{27}로 임의로 치환되고, 각각의 R^{27}은 할로젠에서 독립적으로 선택된다. 일부 구현예에서, $R^{7'}$은 $-CH_2-R^{26}$이되, R^{26}은 C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택되되, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나의 R^{27}로 임의로 치환되고, R^{27}은 할로젠에서 독립적으로 선택된다.

[0633] 일부 구현예에서, X, Y, Z, W^1, 및 W^2 중 적어도 하나는 N이다.

[0634] 일부 구현예에서, 각각의 R^{20a}, R^{20b}, R^{20c}, R^{20d}, R^{20e}, R^{20f}, R^{20h}, R^{20i}, R^{20j}, R^{20k}, R^{20l}, R^{20m}, R^{20n}, 및 R^{20o}는 옥소, -CN, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, $-CH_2-C_{3-10}$사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, $-CH_2-C_{2-9}$헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, $-CH_2-C_{6-10}$아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, $-N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)OR^{22}$, $-C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)OR^{22}$, $-N(R^{24})C(O)R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, $-C(O)R^{25}$, $-S(O)_2R^{25}$, $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$, $-OCH_2C(O)OR^{22}$, 및 $-OC(O)R^{25}$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, $-CH_2-C_{3-10}$사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, $-CH_2-C_{2-9}$헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, $-CH_2-C_{6-10}$아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 할로젠, 옥소, -CN, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{1-6}알콕시, C_{1-6}할로알콕시, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, $-N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)OR^{22}$, $-C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)OR^{25}$, $-N(R^{24})C(O)R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, $-C(O)R^{25}$, $-S(O)_2R^{25}$, $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$, 및 $-OC(O)R^{25}$에서 독립적으로 선택되는 하나, 둘, 또는 세 개의 기로 임의로 치환된다.

[0635] 일 양태에서, 하기 화학식 IV의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 제공된다.

[0636] [화학식 IV]

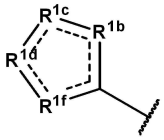


[0637]

[0638] 상기 식에서,

[0639] W^1은 $C(R^1)$이고 W^2는 $C(R^{2a})$이고, 또는 W^1은 $C(R^{1a})$이고 W^2는 $C(R^2)$이고,

[0640] R^1은 C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_{6-12}아릴, 6 내지 12원 헤테로아릴, 및 화학식



을 가지는 5원 헤테로아릴에서 선택되되, C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_{6-12}아릴, 및 6 내지 12원 헤테로아릴은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되되, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬 및 6 내지 12원 헤테로아릴의 고리 헤테로원자는 N, O, 및 S에서 독립적으로 선택되고,

[0641] R^{1b}는 O, S, N, $N(R^{6b''})$, $C(R^{6b})$, 또는 $C(R^{6b})(R^{6b'})$이고,

[0642] R^{1c}는 O, S, N, $N(R^{6c''})$, $C(R^{6c})$, 또는 $C(R^{6c})(R^{6c'})$이고,

[0643] R^{1d}는 O, S, N, $N(R^{6d''})$, $C(R^{6d})$, 또는 $C(R^{6d})(R^{6d'})$이고,

[0644] R^{1f}는 O, S, N, $N(R^{6f''})$, $C(R^{6f})$, 또는 $C(R^{6f})(R^{6f'})$이고,

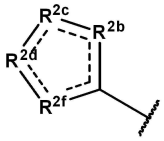
[0645] R^{6b}, $R^{6b'}$, R^{6c}, $R^{6c'}$, R^{6d}, $R^{6d'}$, R^{6f}, 및 $R^{6f'}$은 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴 $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20a}로 임의로 치환되고,

[0646] $R^{6b''}$, $R^{6c''}$, $R^{6d''}$, 및 $R^{6f''}$은 수소, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴 $-OR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20a}로 임의로 치환되고,

[0647] R^{1a}는 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$,

$-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, 및 C_{2-6}알카이닐은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20a}로 임의로 치환되고,

[0648] R^2는 C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_{6-12}아릴, 6 내지 12원 헤테로아릴, 및 화학식



을 가지는 5원 헤테로아릴에서 선택되되, C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_{6-12}아릴, 및 6 내지 12원 헤테로아릴은 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되되, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬 및 6 내지 12원 헤테로아릴의 고리 헤테로원자는 N, O, 및 S에서 독립적으로 선택되고,

[0649] R^{2b}는 O, S, N, $N(R^{7b''})$, $C(R^{7b})$, 또는 $C(R^{7b})(R^{7b'})$이고,

[0650] R^{2c}는 O, S, N, $N(R^{7c''})$, $C(R^{7c})$, 또는 $C(R^{7c})(R^{7c'})$이고,

[0651] R^{2d}는 O, S, N, $N(R^{7d''})$, $C(R^{7d})$, 또는 $C(R^{7d})(R^{7d'})$이고,

[0652] R^{2f}는 O, S, N, $N(R^{7f''})$, $C(R^{7f})$, 또는 $C(R^{7f})(R^{7f'})$이고,

[0653] R^{7b}, $R^{7b'}$, R^{7c}, $R^{7c'}$, R^{7d}, $R^{7d'}$, R^{7f}, 및 $R^{7f'}$은 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴 $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20b}로 임의로 치환되고,

[0654] $R^{7b''}$, $R^{7c''}$, $R^{7d''}$, 및 $R^{7f''}$은 수소, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴 $-OR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20b}로 임의로 치환되고,

[0655] R^{2a}는 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되,

C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, 및 C_{2-6}알카이닐은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20b}로 임의로 치환되고,

[0656] R^4는 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20d}로 임의로 치환되고,

[0657] R^5는 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20e}로 임의로 치환되고,

[0658] 각각의 R^6 및 R^7은 할로젠, 옥소, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환되고,

[0659] 각각의 $R^{6'}$ 및 $R^{7'}$은 -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환되고,

[0660] J^1은 N, C, 또는 $C(R^8)$이고,

[0661] J^2는 N, $N(R^9)$, $C(R^9)$, $C(R^9)(R^{9a})$, 또는 C(O)이고,

[0662] J^3은 $N(R^{10})$ 또는 $C(R^{10})(R^{10a})$이고,

[0663] R^8은 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$,

$-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20h}로 임의로 치환되고,

[0664] R^9 및 R^{9a}는 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20i}로 임의로 치환되고, 또는 R^9 및 R^{9a}는 조합되어 C_{3-6}사이클로알킬 또는 C_{2-9}헤테로사이클로알킬을 형성하되, C_{3-6}사이클로알킬 및 C_{2-9}헤테로사이클로알킬은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20i}로 임의로 치환되고,

[0665] R^{10} 및 R^{10a}는 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-R^{16}$, $-OR^{16}$, $-N(R^{12})(R^{16})$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20j}로 임의로 치환되고, 또는 R^{10} 및 R^{10a}는 조합되어 C_{3-6}사이클로알킬 또는 C_{2-9}헤테로사이클로알킬을 형성하되, C_{3-6}사이클로알킬 및 C_{2-9}헤테로사이클로알킬은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20j}로 임의로 치환되고,

[0666] 각각의 R^{12}는 수소, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, $-CH_2-C_{3-6}$사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, $-CH_2-C_{2-9}$헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, $-CH_2-C_{6-10}$아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, $-CH_2-C_{3-6}$사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, $-CH_2-C_{2-9}$헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, $-CH_2-C_{6-10}$아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20k}로 임의로 치환되고,

[0667] 각각의 R^{13}은 수소, C_{1-6}알킬, 및 C_{1-6}할로알킬에서 독립적으로 선택되고, 또는 R^{12} 및 R^{13}은 이들이 부착되는 질소와 함께, 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20l}로 임의로 치환되는 C_{2-9}헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고,

[0668] 각각의 R^{14}는 수소, C_{1-6}알킬, 및 C_{1-6}할로알킬에서 독립적으로 선택되고,

[0669] 각각의 R^{15}는 C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{1-6}헤테로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{1-6}헤

테로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20m}으로 임의로 치환되고,

[0670] 각각의 R^{16}은 $-C_{1-6}$알킬렌-$OP(O)(OR^{16a})(OR^{16b})$ 및 $-P(O)(OR^{16a})(OR^{16b})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬렌은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20n}으로 임의로 치환되고,

[0671] 각각의 R^{16a} 및 R^{16b}는 수소, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, $-CH_2-C_{3-6}$사이클로알킬, $-CH_2-C_{2-9}$헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, $-CH_2-C_{6-10}$아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, $-CH_2-C_{3-6}$사이클로알킬, $-CH_2-C_{2-9}$헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, $-CH_2-C_{6-10}$아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20o}로 임의로 치환되고,

[0672] 각각의 R^{20a}, R^{20b}, R^{20d}, R^{20e}, R^{20f}, R^{20h}, R^{20i}, R^{20j}, R^{20k}, R^{20l}, R^{20m}, R^{20n}, 및 R^{20o}는 옥소, -CN, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, $-CH_2-C_{3-6}$사이클로알킬, C_{1-6}헤테로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, $-CH_2-C_{2-9}$헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, $-CH_2-C_{6-10}$아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, $-N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)OR^{22}$, $-C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)OR^{22}$, $-N(R^{24})C(O)R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, $-C(O)R^{25}$, $-S(O)_2R^{25}$, $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$, $-OCH_2C(O)OR^{22}$, 및 $-OC(O)R^{25}$에서 각각 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, $-CH_2-C_{3-6}$사이클로알킬, C_{1-6}헤테로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, $-CH_2-C_{2-9}$헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, $-CH_2-C_{6-10}$아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 할로젠, 옥소, -CN, 하나 이상의 R^{26}으로 임의로 치환되는 C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{1-6}알콕시, C_{1-6}할로알콕시, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, $-N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)OR^{22}$, $-C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)OR^{25}$, $-N(R^{24})C(O)R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, $-C(O)R^{25}$, $-S(O)_2R^{25}$, $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$, 및 $-OC(O)R^{25}$에서 독립적으로 선택되는 하나, 둘, 또는 세 개의 기로 임의로 치환되고,

[0673] 각각의 R^{21}은 H, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택되고,

[0674] 각각의 R^{22}는 H, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택되고,

[0675] 각각의 R^{23}은 H 및 C_{1-6}알킬에서 독립적으로 선택되고,

[0676] 각각의 R^{24}는 H 및 C_{1-6}알킬에서 독립적으로 선택되고,

[0677] 각각의 R^{25}는 C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{1-6}헤테로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 선택되고,

[0678] 각각의 R^{26}은 옥소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$,

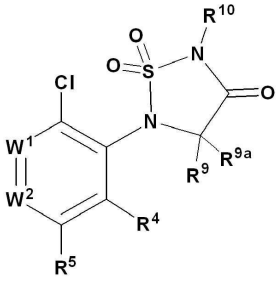
$-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{27}로 임의로 치환되고,

[0679] 각각의 R^{27}은 옥소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20f}로 임의로 치환되고,

[0680] ┅┅은 단일 또는 이중 결합을 나타내어 모든 원자가가 충족된다.

[0681] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 하기 화학식 IVa의 구조를 가진다.

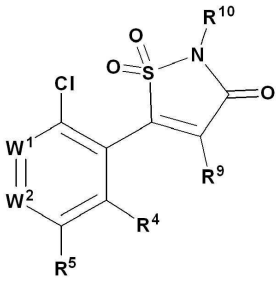
[0682] [화학식 IVa]



[0683] .

[0684] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 하기 화학식 IVb의 구조를 가진다.

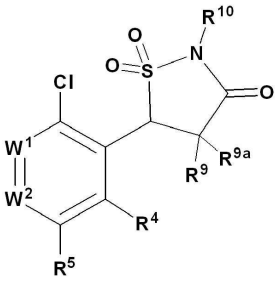
[0685] [화학식 IVb]



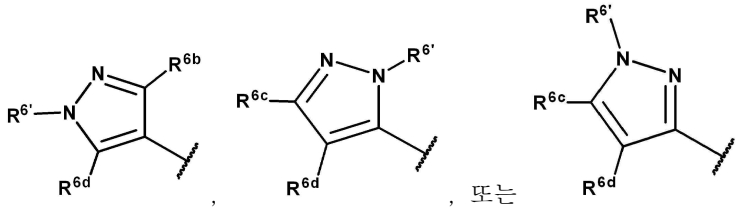
[0686] .

[0687] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 하기 화학식 IVc의 구조를 가진다.

[0688] [화학식 IVc]

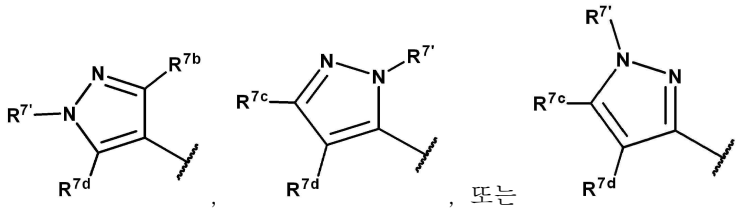
[0689]  .

[0690] 본원에 기재된 화학식 IV, IVa, IVb, 또는 IVc의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 일부 구현예에서, R^1은

[0691]  이되,

[0692] R^{6b}, R^{6c}, 및 R^{6d}는 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴 $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20a}로 임의로 치환되고,

[0693] R^2는

[0694]  이고,

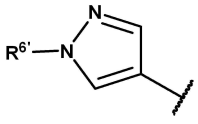
[0695] R^{7b}, R^{7c}, 및 R^{7d}는 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴 $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20b}로 임의로 치환되고,

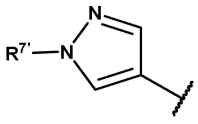
[0696] $R^{6'}$ 및 $R^{7'}$은 -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤

테로아릴, -OR^{12}, -C(O)OR^{12}, -OC(O)N(R^{12})(R^{13}), -C(O)R^{15}, -OC(O)R^{15}, -C(O)N(R^{12})(R^{13}), -C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13}), -CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13}), -CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}, -CH_2S(O)$_2R^{15}$, 및 -CH_2S(O)$_2$N(R^{12})(R^{13})에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환된다.

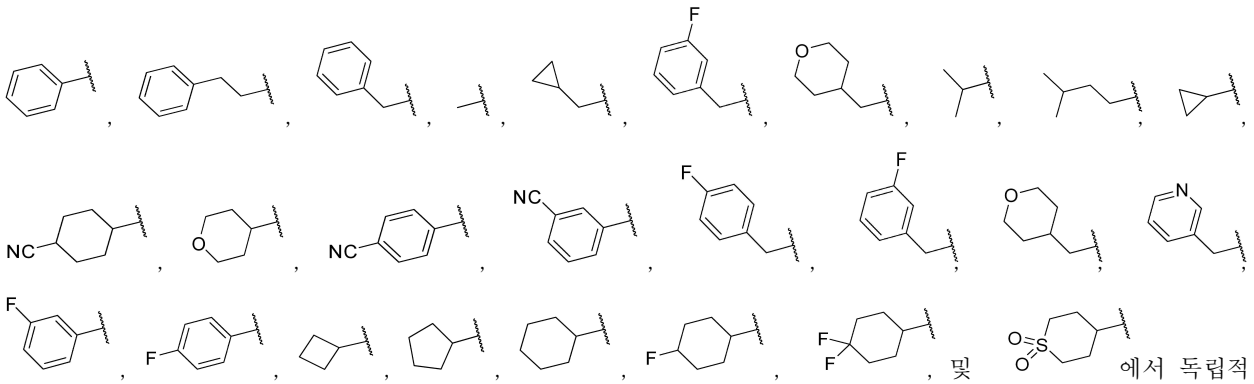
[0697] 본원에 기재된 화학식 IV, IVa, IVb, 또는 IVc의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 일부 구현예에서, R^4는 수소, 할로젠, -OR^{12}, 및 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20d}로 임의로 치환되는 C_{1-6}알킬에서 선택된다. 본원에 기재된 화학식 IV, IVa, IVb, 또는 IVc의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 일부 구현예에서, R^4는 -OH이다.

[0698] 본원에 기재된 화학식 IV, IVa, IVb, 또는 IVc의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 일부 구현예에서, R^5는 수소, 할로젠, 및 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20e}로 임의로 치환되는 C_{1-6}알킬에서 선택된다. 본원에 기재된 화학식 IV, IVa, IVb, 또는 IVc의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 일부 구현예에서, R^5는 수소이다.

[0699] 본원에 기재된 화학식 IV, IVa, IVb, 또는 IVc의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 일부 구현예에서, R^1은  이다.

[0700] 본원에 기재된 화학식 IV, IVa, IVb, 또는 IVc의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 일부 구현예에서, R^2는  이다.

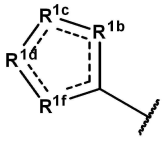
[0701] 본원에 기재된 화학식 IV, IVa, IVb, 또는 IVc의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 일부 구현예에서, R^6, $R^{6'}$, R^7, 및 $R^{7'}$은

[0702]  에서 독립적으로 선택된다.

[0703] 각각의 R^{21}은 H, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택된다.

[0704] 화학식 IV의 화합물의 구현예에서, W^1은 C(R^1)이고 W^2는 C(R^{2a})이다. 화학식 IV의 화합물의 구현예에서, W^1은 C(R^{1a})이고 W^2는 C(R^2)이다.

[0705] 화학식 IV의 화합물의 구현예에서, R^1은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되

는 C_{5-12}사이클로알킬이다. 화학식 IV의 화합물의 구현예에서, R^1은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬이되, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬의 고리 헤테로원자는 N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다. 화학식 IV의 화합물의 구현예에서, R^1은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 C_{6-12}아릴이다. 화학식 IV의 화합물의 구현예에서, R^1은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 6 내지 12원 헤테로아릴이되, 6 내지 12원 헤테로아릴의 고리 헤테로원자는 N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다. 화학식 IV의 화합물의 구현예에서, R^1은 화학식  을 가지는 5원 헤테로아릴이다.

[0706] 화학식 IV의 화합물의 구현예에서, R^{1b}는 O이다. 화학식 IV의 화합물의 구현예에서, R^{1b}는 S이다. 화학식 IV의 화합물의 구현예에서, R^{1b}는 N이다. 화학식 IV의 화합물의 구현예에서, R^{1b}는 $N(R^{6b''})$이다. 화학식 IV의 화합물의 구현예에서, R^{1b}는 $C(R^{6b})$이다. 화학식 IV의 화합물의 구현예에서, R^{1b}는 $C(R^{6b})(R^{6b'})$이다. 화학식 IV의 화합물의 구현예에서, R^{1c}는 O이다. 화학식 IV의 화합물의 구현예에서, R^{1c}는 S이다. 화학식 IV의 화합물의 구현예에서, R^{1c}는 N이다. 화학식 IV의 화합물의 구현예에서, R^{1c}는 $N(R^{6c''})$이다. 화학식 IV의 화합물의 구현예에서, R^{1c}는 $C(R^{6c})$이다. 화학식 IV의 화합물의 구현예에서, R^{1c}는 $C(R^{6c})(R^{6c'})$이다. 화학식 IV의 화합물의 구현예에서, R^{1d}는 O이다. 화학식 IV의 화합물의 구현예에서, R^{1d}는 S이다. 화학식 IV의 화합물의 구현예에서, R^{1d}는 N이다. 화학식 IV의 화합물의 구현예에서, R^{1d}는 $N(R^{6d''})$이다. 화학식 IV의 화합물의 구현예에서, R^{1d}는 $C(R^{6d})$이다. 화학식 IV의 화합물의 구현예에서, R^{1d}는 $C(R^{6d})(R^{6d'})$이다. 화학식 IV의 화합물의 구현예에서, R^{1f}는 O이다. 화학식 IV의 화합물의 구현예에서, R^{1f}는 S이다. 화학식 IV의 화합물의 구현예에서, R^{1f}는 N이다. 화학식 IV의 화합물의 구현예에서, R^{1f}는 $N(R^{6f''})$이다. 화학식 IV의 화합물의 구현예에서, R^{1f}는 $C(R^{6f})$이다. 화학식 IV의 화합물의 구현예에서, R^{1f}는 $C(R^{6f})(R^{6f'})$이다. 화학식 IV의 화합물의 구현예에서, R^{6b}, $R^{6b'}$, R^{6c}, $R^{6c'}$, R^{6d}, $R^{6d'}$, R^{6f}, 및 $R^{6f'}$은 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴 $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20a}로 임의로 치환된다. 화학식 IV의 화합물의 구현예에서, $R^{6b''}$, $R^{6c''}$, $R^{6d''}$, 및 $R^{6f''}$은 수소, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴 $-OR^{12}$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20a}로 임의로 치환된다.

[0707] 화학식 IV의 화합물의 구현예에서, R^1은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 C_{5-12}사이클로알킬이다. 화학식 IV의 화합물의 구현예에서, R^1은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬이되, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬의 고리 헤테로원자는 N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다. 화학식 IV의 화합물의 구현예에서, R^1은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 C_{6-12}아릴이다. 화학식 IV의 화합물의 구현예에서, R^1은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 6 내지 12원 헤테로아릴이되, 6 내지 12원 헤테로아릴의 고리 헤테로원자는 N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다.

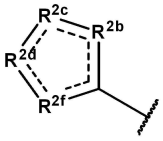
[0708] 화학식 IV의 화합물의 구현예에서, R^1은 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 C_{5-12}사이클

로알킬이다. 화학식 IV의 화합물의 구현예에서, R^1은 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬이되, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬의 고리 헤테로원자는 N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다. 화학식 IV의 화합물의 구현예에서, R^1은 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 C_{6-12}아릴이다. 화학식 IV의 화합물의 구현예에서, R^1은 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 6 내지 12원 헤테로아릴이되, 6 내지 12원 헤테로아릴의 고리 헤테로원자는 N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다.

[0709] 화학식 IV의 화합물의 구현예에서, R^1은 R^6에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 C_{5-12}사이클로알킬이다. 화학식 IV의 화합물의 구현예에서, R^1은 R^6에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬이되, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬의 고리 헤테로원자는 N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다. 화학식 IV의 화합물의 구현예에서, R^1은 R^6에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 C_{6-12}아릴이다. 화학식 IV의 화합물의 구현예에서, R^1은 R^6에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 6 내지 12원 헤테로아릴이되, 6 내지 12원 헤테로아릴의 고리 헤테로원자는 N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다.

[0710] 화학식 IV의 화합물의 구현예에서, R^1은 C_{5-12}사이클로알킬이다. 화학식 IV의 화합물의 구현예에서, R^1은 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬이되, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬의 고리 헤테로원자는 N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다. 화학식 IV의 화합물의 구현예에서, R^1은 C_{6-12}아릴이다. 화학식 IV의 화합물의 구현예에서, R^1은 6 내지 12원 헤테로아릴이되, 6 내지 12원 헤테로아릴의 고리 헤테로원자는 N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다.

[0711] 화학식 IV의 화합물의 구현예에서, R^{1a}는 수소이다.

[0712] 화학식 IV의 화합물의 구현예에서, R^2는 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 C_{5-12}사이클로알킬이다. 화학식 IV의 화합물의 구현예에서, R^2는 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬이되, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬의 고리 헤테로원자는 N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다. 화학식 IV의 화합물의 구현예에서, R^2는 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 C_{6-12}아릴이다. 화학식 IV의 화합물의 구현예에서, R^2는 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 6 내지 12원 헤테로아릴이되, 6 내지 12원 헤테로아릴의 고리 헤테로원자는 N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다. 화학식 IV의 화합물의 구현예에서, R^2는 화학식  을 가지는 5원 헤테로아릴이다.

[0713] 화학식 IV의 화합물의 구현예에서, R^{2b}는 O이다. 화학식 IV의 화합물의 구현예에서, R^{2b}는 S이다. 화학식 IV의 화합물의 구현예에서, R^{2b}는 N이다. 화학식 IV의 화합물의 구현예에서, R^{2b}는 $N(R^{7b''})$이다. 화학식 IV의 화합물의 구현예에서, R^{2b}는 $C(R^{7b})$이다. 화학식 IV의 화합물의 구현예에서, R^{2b}는 $C(R^{7b})(R^{7b'})$이다. 화학식 IV의 화합물의 구현예에서, R^{2c}는 O이다. 화학식 IV의 화합물의 구현예에서, R^{2c}는 S이다. 화학식 IV의 화합물의 구현예에서, R^{2c}는 N이다. 화학식 IV의 화합물의 구현예에서, R^{2c}는 $N(R^{7c''})$이다. 화학식 IV의 화합물의 구현예에서, R^{2c}는 $C(R^{7c})$이다. 화학식 IV의 화합물의 구현예에서, R^{2c}는 $C(R^{7c})(R^{7c'})$이다. 화학식 IV의 화합물의 구현예에서, R^{2d}는 O이다. 화학식 IV의 화합물의 구현예에서, R^{2d}는 S이다. 화학식 IV의 화합물의 구현예에서, R^{2d}는 N이다. 화학식 IV의 화합물의 구현예에서, R^{2d}는 $N(R^{7d''})$이다. 화학식 IV의 화합물의 구현예에서, R^{2d}는 $C(R^{7d})$이다. 화학식 IV의 화합물의 구현예에서, R^{2d}는 $C(R^{7d})(R^{7d'})$이다. 화학식 IV의 화합물의 구현예에서, R^{2f}는 O이다. 화학식 IV의

화합물의 구현예에서, R^{2f}는 S이다. 화학식 IV의 화합물의 구현예에서, R^{2f}는 N이다. 화학식 IV의 화합물의 구현예에서, R^{2f}는 $N(R^{7f''})$이다. 화학식 IV의 화합물의 구현예에서, R^{2f}는 $C(R^{7f})$이다. 화학식 IV의 화합물의 구현예에서, R^{2f}는 $C(R^{7f})(R^{7f'})$이다.

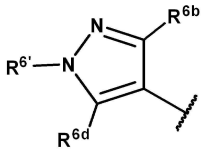
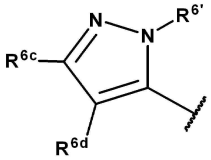
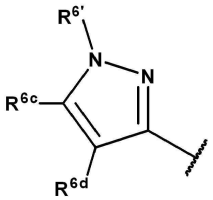
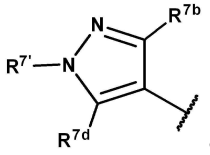
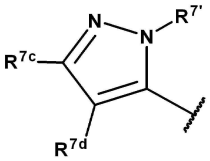
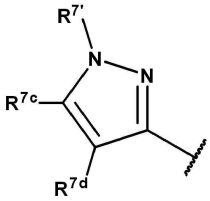
[0714] 화학식 IV의 화합물의 구현예에서, R^2는 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 C_{5-12}사이클로알킬이다. 화학식 IV의 화합물의 구현예에서, R^2는 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬이되, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬의 고리 헤테로원자는 N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다. 화학식 IV의 화합물의 구현예에서, R^2는 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 C_{6-12}아릴이다. 화학식 IV의 화합물의 구현예에서, R^2는 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 6 내지 12원 헤테로아릴이되, 6 내지 12원 헤테로아릴의 고리 헤테로원자는 N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다.

[0715] 화학식 IV의 화합물의 구현예에서, R^2는 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 C_{5-12}사이클로알킬이다. 화학식 IV의 화합물의 구현예에서, R^2는 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬이되, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬의 고리 헤테로원자는 N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다. 화학식 IV의 화합물의 구현예에서, R^2는 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 C_{6-12}아릴이다. 화학식 IV의 화합물의 구현예에서, R^2는 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 6 내지 12원 헤테로아릴이되, 6 내지 12원 헤테로아릴의 고리 헤테로원자는 N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다.

[0716] 화학식 IV의 화합물의 구현예에서, R^2는 R^7에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 C_{5-12}사이클로알킬이다. 화학식 IV의 화합물의 구현예에서, R^2는 R^7에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬이되, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬의 고리 헤테로원자는 N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다. 화학식 IV의 화합물의 구현예에서, R^2는 R^7에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 C_{6-12}아릴이다. 화학식 IV의 화합물의 구현예에서, R^2는 R^7에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 6 내지 12원 헤테로아릴이되, 6 내지 12원 헤테로아릴의 고리 헤테로원자는 N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다.

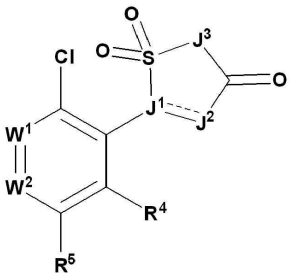
[0717] 화학식 IV의 화합물의 구현예에서, R^2는 C_{5-12}사이클로알킬이다. 화학식 IV의 화합물의 구현예에서, R^2는 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬이되, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬의 고리 헤테로원자는 N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다. 화학식 IV의 화합물의 구현예에서, R^2는 C_{6-12}아릴이다. 화학식 IV의 화합물의 구현예에서, R^2는 6 내지 12원 헤테로아릴이되, 6 내지 12원 헤테로아릴의 고리 헤테로원자는 N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다.

[0718] 화학식 IV의 화합물의 구현예에서, R^4는 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20d}로 임의로 치환된다.

[0719] 본원에 기재된 화학식 IV, IVa, IVb 또는 IVc의 화합물의 일부 구현예에서, R^1은  이다. 본원에 기재된 화학식 IV, IVa, IVb 또는 IVc의 화합물의 일부 구현예에서, R^1은  이다. 본원에 기재된 화학식 IV, IVa, IVb 또는 IVc의 화합물의 일부 구현예에서, R^1은  이다. 본원에 기재된 화학식 IV, IVa, IVb 또는 IVc의 화합물의 일부 구현예에서, R^2는  이다. 본원에 기재된 화학식 IV, IVa, IVb 또는 IVc의 화합물의 일부 구현예에서, R^2는  이다. 본원에 기재된 화학식 IV, IVa, IVb 또는 IVc의 화합물의 일부 구현예에서, R^2는  이다.

[0720] 일 양태에서, 하기 화학식 V의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 제공된다.

[0721] [화학식 V]



[0722]

[0723] 상기 식에서,

[0724] W^1은 $C(R^1)$이고 W^2는 $C(R^{2a})$이고, 또는 W^1은 $C(R^{1a})$이고 W^2는 $C(R^2)$이고,

[0725] R^1은 C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_{6-12}아릴, 및 5 내지 12원 헤테로아릴에서 선택되되, C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_{6-12}아릴 및 5 내지 12원 헤테로아릴은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되되, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬 및 5 내지 12원 헤테

로아릴의 고리 헤테로원자는 N, O 및 S에서 독립적으로 선택되고,

[0726] R^{1a}는 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, 및 C_{2-6}알카이닐은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20a}로 임의로 치환되고,

[0727] R^{2}는 C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_{6-12}아릴, 및 5 내지 12원 헤테로아릴에서 선택되되, C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_{6-12}아릴, 및 5 내지 12원 헤테로아릴은 R^{7} 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되되, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬 및 5 내지 12원 헤테로아릴의 고리 헤테로원자는 N, O, 및 S에서 독립적으로 선택되고,

[0728] R^{2a}는 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, 및 C_{2-6}알카이닐은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20b}로 임의로 치환되고,

[0729] R^{4}는 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20d}로 임의로 치환되고,

[0730] R^{5}는 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20e}로 임의로 치환되고,

[0731] 각각의 R^{6} 및 R^{7}은 할로젠, 옥소, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$,

$-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환되고,

[0732] 각각의 $R^{6'}$ 및 $R^{7'}$은 -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환되고,

[0733] J^1은 N, C, 또는 $C(R^8)$이고,

[0734] J^2는 N, $N(R^9)$, $C(R^9)$, $C(R^9)(R^{9a})$, 또는 C(O)이고,

[0735] J^3은 $N(R^{10})$ 또는 $C(R^{10})(R^{10a})$이고,

[0736] R^8은 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20h}로 임의로 치환되고,

[0737] R^9 및 R^{9a}는 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20i}로 임의로 치환되고, 또는 R^9 및 R^{9a}는 조합되어 C_{3-6}사이클로알킬 또는 C_{2-9}헤테로사이클로알킬을 형성하되, C_{3-6}사이클로알킬 및 C_{2-9}헤테로사이클로알킬은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20i}로 임의로 치환되고,

[0738] R^{10} 및 R^{10a}는 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-R^{16}$, $-OR^{16}$, $-N(R^{12})(R^{16})$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$,

$-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20j}로 임의로 치환되고, 또는 R^{10} 및 R^{10a}는 조합되어 C_{3-6}사이클로알킬 또는 C_{2-9}헤테로사이클로알킬을 형성하되, C_{3-6}사이클로알킬 및 C_{2-9}헤테로사이클로알킬은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20j}로 임의로 치환되고,

[0739] 각각의 R^{12}는 수소, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, $-CH_2-C_{3-6}$사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, $-CH_2-C_{2-9}$헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, $-CH_2-C_{6-10}$아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, $-CH_2-C_{3-6}$사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, $-CH_2-C_{2-9}$헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, $-CH_2-C_{6-10}$아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20k}로 임의로 치환되고,

[0740] 각각의 R^{13}은 수소, C_{1-6}알킬, 및 C_{1-6}할로알킬에서 독립적으로 선택되고, 또는 R^{12} 및 R^{13}은 이들이 부착되는 질소와 함께, 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20l}로 임의로 치환되는 C_{2-9}헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고,

[0741] 각각의 R^{14}는 수소, C_{1-6}알킬, 및 C_{1-6}할로알킬에서 독립적으로 선택되고,

[0742] 각각의 R^{15}는 C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{1-6}헤테로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{1-6}헤테로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20m}으로 임의로 치환되고,

[0743] 각각의 R^{16}은 $-C_{1-6}$알킬렌$-OP(O)(OR^{16a})(OR^{16b})$ 및 $-P(O)(OR^{16a})(OR^{16b})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬렌은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20n}으로 임의로 치환되고,

[0744] 각각의 R^{16a} 및 R^{16b}는 수소, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, $-CH_2-C_{3-6}$사이클로알킬, $-CH_2-C_{2-9}$헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, $-CH_2-C_{6-10}$아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, $-CH_2-C_{3-6}$사이클로알킬, $-CH_2-C_{2-9}$헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, $-CH_2-C_{6-10}$아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20o}로 임의로 치환되고,

[0745] 각각의 R^{20a}, R^{20b}, R^{20d}, R^{20e}, R^{20f}, R^{20h}, R^{20i}, R^{20j}, R^{20k}, R^{20l}, R^{20m}, R^{20n}, 및 R^{20o}는 옥소, -CN, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, $-CH_2-C_{3-6}$사이클로알킬, C_{1-6}헤테로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, $-CH_2-C_{2-9}$헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, $-CH_2-C_{6-10}$아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, $-N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)OR^{22}$, $-C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)OR^{22}$, $-N(R^{24})C(O)R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, $-C(O)R^{25}$, $-S(O)_2R^{25}$, $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$, $-OCH_2C(O)OR^{22}$, 및 $-OC(O)R^{25}$에서 각각 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, $-CH_2-C_{3-6}$사이클로알킬, C_{1-6}헤테로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, $-CH_2-C_{2-9}$헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, $-CH_2-C_{6-10}$아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 할로젠, 옥소, -CN, 하나 이상의 R^{26}으로 임의로 치환되는 C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{1-6}알콕시, C_{1-6}할로알콕시, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, $-N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)OR^{22}$, $-C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)OR^{25}$, $-N(R^{24})C(O)R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, $-C(O)R^{25}$, $-S(O)_2R^{25}$, $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$,

및 -OC(O)R^{25}에서 독립적으로 선택되는 하나, 둘, 또는 세 개의 기로 임의로 치환되고,

[0746] 각각의 R^{21}은 H, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택되고,

[0747] 각각의 R^{22}는 H, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택되고,

[0748] 각각의 R^{23}은 H 및 C_{1-6}알킬에서 독립적으로 선택되고,

[0749] 각각의 R^{24}는 H 및 C_{1-6}알킬에서 독립적으로 선택되고,

[0750] 각각의 R^{25}는 C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{1-6}헤테로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 선택되고,

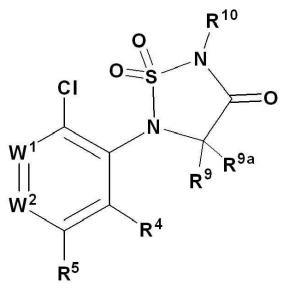
[0751] 각각의 R^{26}은 옥소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{27}로 임의로 치환되고,

[0752] 각각의 R^{27}은 옥소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20f}로 임의로 치환되고,

[0753] ┈┈은 단일 또는 이중 결합을 나타내어 모든 원자가가 충족된다.

[0754] 구현예에서, 본원에 기재된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 하기 화학식 Va의 구조를 가진다.

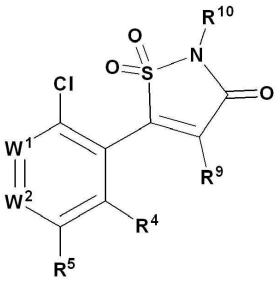
[0755] [화학식 Va]



[0756] .

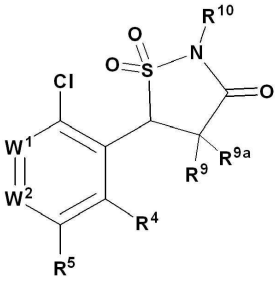
[0757] 구현예에서, 본원에 기재된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 하기 화학식 Vb의 구조를 가진다.

[0758] [화학식 Vb]

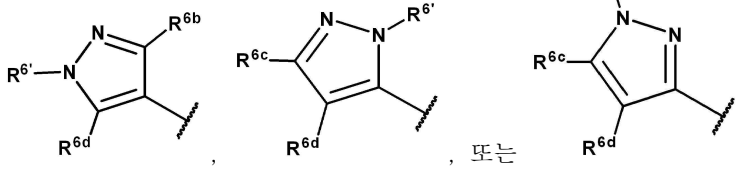
[0759] 
.

[0760] 구현예에서, 본원에 기재된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 하기 화학식 Vc의 구조를 가진다.

[0761] [화학식 Vc]

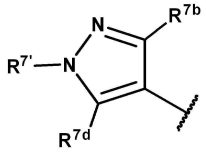
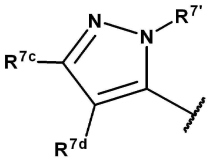
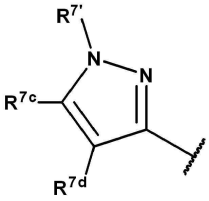
[0762] 
.

[0763] 구현예에서, R^1은

[0764] 
,
, 또는
이되,

[0765] R^{6b}, R^{6c}, 및 R^{6d}는 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴 $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20a}로 임의로 치환되고,

[0766] R^2는

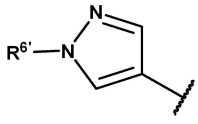
[0767]  ,  , 또는  이고,

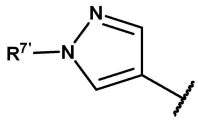
[0768] R^{7b}, R^{7c}, 및 R^{7d}는 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴 $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20b}로 임의로 치환되고,

[0769] $R^{6'}$ 및 $R^{7'}$은 -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환된다.

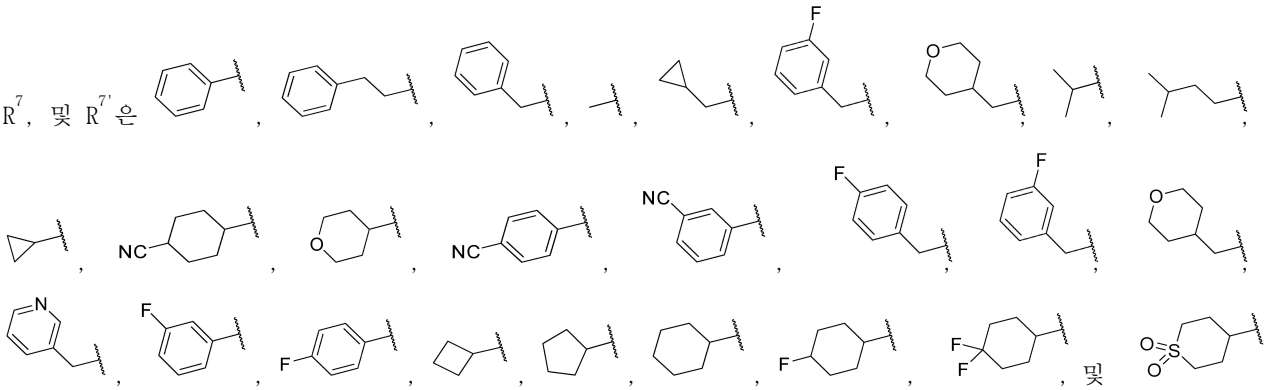
[0770] 본원에 기재된 화학식 V의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 구현예에서, R^4는 수소, 할로젠, $-OR^{12}$, 및 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20d}로 임의로 치환되는 C_{1-6}알킬에서 선택된다. 본원에 기재된 화학식 V의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 구현예에서, R^4는 -OH이다.

[0771] 본원에 기재된 화학식 V의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 구현예에서, R^5는 수소, 할로젠, 및 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20e}로 임의로 치환되는 C_{1-6}알킬에서 선택된다. 본원에 기재된 화학식 V의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 구현예에서, R^5는 수소이다. 본원에 기재된 화학식 V의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 구현예에서, R^5는 -OH이다.

[0772] 본원에 기재된 화학식 V의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 구현예에서, R^1은  이다.

[0773] 본원에 기재된 화학식 V의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 구현예에서, R^2는  이다.

[0774] 본원에 기재된 화학식 V의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 구현예에서, R^6, $R^{6'}$,

R^7, 및 $R^{7'}$은 
에서 독립적으로 선택된다.

[0775] 화학식 V의 화합물의 구현예에서, W^1은 $C(R^1)$이고 W^2는 $C(R^{2a})$이다. 화학식 V의 화합물의 구현예에서, W^1은 $C(R^{1a})$이고 W^2는 $C(R^2)$이다.

[0776] 화학식 V의 화합물의 구현예에서, R^1은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 C_{5-12}사이클로알킬이다. 화학식 V의 화합물의 구현예에서, R^1은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬이되, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬의 고리 헤테로원자는 N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다. 화학식 V의 화합물의 구현예에서, R^1은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 C_{6-12}아릴이다. 화학식 V의 화합물의 구현예에서, R^1은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 5 내지 12원 헤테로아릴이되, 5 내지 12원 헤테로아릴의 고리 헤테로원자는 N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다.

[0777] 화학식 V의 화합물의 구현예에서, R^1은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 C_{5-12}사이클로알킬이다. 화학식 V의 화합물의 구현예에서, R^1은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬이되, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬의 고리 헤테로원자는 N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다. 화학식 V의 화합물의 구현예에서, R^1은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 C_{6-12}아릴이다. 화학식 V의 화합물의 구현예에서, R^1은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 5 내지 12원 헤테로아릴이되, 5 내지 12원 헤테로아릴의 고리 헤테로원자는 N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다.

[0778] 화학식 V의 화합물의 구현예에서, R^1은 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 C_{5-12}사이클로알킬이다. 화학식 V의 화합물의 구현예에서, R^1은 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬이되, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬의 고리 헤테로원자는 N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다. 화학식 V의 화합물의 구현예에서, R^1은 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 C_{6-12}아릴이다. 화학식 V의 화합물의 구현예에서, R^1은 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 5 내지 12원 헤테로아릴이되, 5 내지 12원 헤테로아릴의 고리 헤테로원자는 N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다.

[0779] 화학식 V의 화합물의 구현예에서, R^1은 R^6에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 C_{5-12}사이클로알킬이다. 화학식 V의 화합물의 구현예에서, R^1은 R^6에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬이되, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬의 고리 헤테로원자는 N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다. 화학식 V의 화합물의 구현예에서, R^1은 R^6에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 C_{6-12}아릴이다. 화학식 V의 화합물의 구현예에서, R^1은 R^6에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기

로 치환되는 5 내지 12원 헤테로아릴이되, 5 내지 12원 헤테로아릴의 고리 헤테로원자는 N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다.

[0780] 화학식 V의 화합물의 구현예에서, R^1은 C_{5-12}사이클로알킬이다. 화학식 V의 화합물의 구현예에서, R^1은 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬이되, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬의 고리 헤테로원자는 N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다. 화학식 V의 화합물의 구현예에서, R^1은 C_{6-12}아릴이다. 화학식 V의 화합물의 구현예에서, R^1은 5 내지 12원 헤테로아릴이되, 5 내지 12원 헤테로아릴의 고리 헤테로원자는 N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다.

[0781] 화학식 V의 화합물의 구현예에서, R^{1a}는 수소이다.

[0782] 화학식 V의 화합물의 구현예에서, R^2는 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 C_{5-12}사이클로알킬이다. 화학식 V의 화합물의 구현예에서, R^2는 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬이되, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬의 고리 헤테로원자는 N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다. 화학식 V의 화합물의 구현예에서, R^2는 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 C_{6-12}아릴이다. 화학식 V의 화합물의 구현예에서, R^2는 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 5 내지 12원 헤테로아릴이되, 5 내지 12원 헤테로아릴의 고리 헤테로원자는 N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다.

[0783] 화학식 V의 화합물의 구현예에서, R^2는 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 C_{5-12}사이클로알킬이다. 화학식 V의 화합물의 구현예에서, R^2는 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬이되, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬의 고리 헤테로원자는 N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다. 화학식 V의 화합물의 구현예에서, R^2는 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 C_{6-12}아릴이다. 화학식 V의 화합물의 구현예에서, R^2는 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 5 내지 12원 헤테로아릴이되, 5 내지 12원 헤테로아릴의 고리 헤테로원자는 N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다.

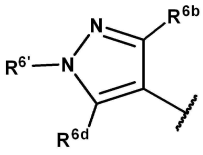
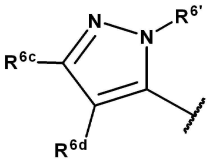
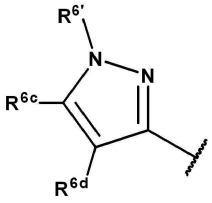
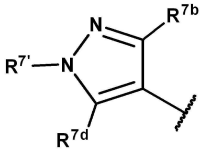
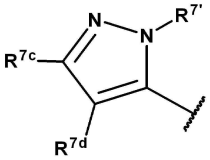
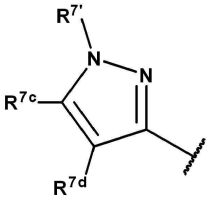
[0784] 화학식 V의 화합물의 구현예에서, R^2는 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 C_{5-12}사이클로알킬이다. 화학식 V의 화합물의 구현예에서, R^2는 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬이되, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬의 고리 헤테로원자는 N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다. 화학식 V의 화합물의 구현예에서, R^2는 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 C_{6-12}아릴이다. 화학식 V의 화합물의 구현예에서, R^2는 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 5 내지 12원 헤테로아릴이되, 5 내지 12원 헤테로아릴의 고리 헤테로원자는 N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다.

[0785] 화학식 V의 화합물의 구현예에서, R^2는 R^7에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 C_{5-12}사이클로알킬이다. 화학식 V의 화합물의 구현예에서, R^2는 R^7에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬이되, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬의 고리 헤테로원자는 N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다. 화학식 V의 화합물의 구현예에서, R^2는 R^7에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 C_{6-12}아릴이다. 화학식 V의 화합물의 구현예에서, R^2는 R^7에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 5 내지 12원 헤테로아릴이되, 5 내지 12원 헤테로아릴의 고리 헤테로원자는 N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다.

[0786] 화학식 V의 화합물의 구현예에서, R^2는 C_{5-12}사이클로알킬이다. 화학식 V의 화합물의 구현예에서, R^2는 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬이되, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬의 고리 헤테로원자는 N, O, 및 S에서 독립적으로

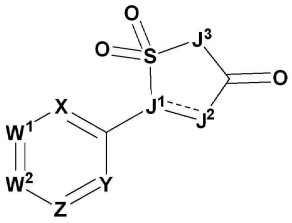
선택된다. 화학식 V의 화합물의 구현예에서, R^2는 C_{6-12}아릴이다. 화학식 V의 화합물의 구현예에서, R^2는 5 내지 12원 헤테로아릴이되, 5 내지 12원 헤테로아릴의 고리 헤테로원자는 N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다.

[0787] 화학식 V의 화합물의 구현예에서, R^{2a}는 수소이다. 화학식 V의 화합물의 구현예에서, R^{2a}는 -OH이다.

[0788] 화학식 V의 화합물의 구현예에서, R^1은  이다. 화학식 V의 화합물의 구현예에서, R^1은  이다. 화학식 V의 화합물의 구현예에서, R^1은  이다. 화학식 V의 화합물의 구현예에서, R^2는  이다. 화학식 V의 화합물의 구현예에서, R^2는  이다. 화학식 V의 화합물의 구현예에서, R^2는  이다.

[0789] 하기 화학식 VI의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물:

[0790] [화학식 VI]

[0791] 

[0792] 상기 식에서,

[0793] W^1은 $C(R^1)$이고 W^2는 $C(R^{2a})$ 또는 N이고, 또는 W^1은 $C(R^{1a})$이고 W^2는 $C(R^2)$ 또는 N이고,

[0794] R^1은 이환식 C_{4-12}사이클로알킬, 이환식 C_{2-11}헤테로사이클로알킬, 이환식 C_{7-12}아릴, 및 이환식 C_{1-12}헤테로아릴에서 선택되되, 이환식 C_{4-12}사이클로알킬, 이환식 C_{2-11}헤테로사이클로알킬, 이환식 C_{7-12}아릴, 및 이환식 C_{1-12}헤테로아릴은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고,

[0795] R^{1a}는 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 선택되되, C_{1-6}알킬,

C_{2-6}알케닐, 및 C_{2-6}알카이닐은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20a}로 임의로 치환되고,

[0796] R^2는 이환식 C_{4-12}사이클로알킬, 이환식 C_{2-11}헤테로사이클로알킬, 이환식 C_{7-12}아릴, 및 이환식 C_{1-12}헤테로아릴에서 선택되되, 이환식 C_{4-12}사이클로알킬, 이환식 C_{2-11}헤테로사이클로알킬, 이환식 C_{7-12}아릴, 및 이환식 C_{1-12}헤테로아릴은 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고,

[0797] R^{2a}는 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, 및 C_{2-6}알카이닐은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20b}로 임의로 치환되고,

[0798] X는 N 또는 $C(R^3)$이고,

[0799] Y는 N 또는 $C(R^4)$이고,

[0800] Z는 N 또는 $C(R^5)$이고,

[0801] R^3은 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20c}로 임의로 치환되고,

[0802] R^4는 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20d}로 임의로 치환되고,

[0803] R^5는 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20e}로 임의로 치환되고,

[0804] 각각의 R^6 및 R^7은 할로젠, 옥소, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환되고,

[0805] 각각의 $R^{6'}$ 및 $R^{7'}$은 -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환된다.

[0806] J^1은 N, C, 또는 $C(R^8)$이고,

[0807] J^2는 N, $N(R^9)$, $C(R^9)$, $C(R^9)(R^{9a})$, 또는 C(O)이고,

[0808] J^3은 $N(R^{10})$ 또는 $C(R^{10})(R^{10a})$이고,

[0809] R^8은 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20h}로 임의로 치환되고,

[0810] R^9 및 R^{9a}는 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20i}로 임의로 치환되고, 또는 R^9 및 R^{9a}는 조합되어 C_{3-6}사이클로알킬 또는 C_{2-9}헤테로사이클로알킬을 형성하되, C_{3-6}사이클로알킬 및 C_{2-9}헤테로사이클로알킬은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20i}로 임의로 치환되고,

[0811] R^{10} 및 R^{10a}는 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬,

C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-R^{16}$, $-OR^{16}$, $-N(R^{12})(R^{16})$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20j}로 임의로 치환되고, 또는 R^{10} 및 R^{10a}는 조합되어 C_{3-6}사이클로알킬 또는 C_{2-9}헤테로사이클로알킬을 형성하되, C_{3-6}사이클로알킬 및 C_{2-9}헤테로사이클로알킬은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20j}로 임의로 치환되고,

[0812] 각각의 R^{12}는 수소, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, $-CH_2-C_{3-6}$사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, $-CH_2-C_{2-9}$헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, $-CH_2-C_{6-10}$아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, $-CH_2-C_{3-6}$사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, $-CH_2-C_{2-9}$헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, $-CH_2-C_{6-10}$아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20k}로 임의로 치환되고,

[0813] 각각의 R^{13}은 수소, C_{1-6}알킬, 및 C_{1-6}할로알킬에서 독립적으로 선택되고, 또는 R^{12} 및 R^{13}은 이들이 부착되는 질소와 함께, 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20l}로 임의로 치환되는 C_{2-9}헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고,

[0814] 각각의 R^{14}는 수소, C_{1-6}알킬, 및 C_{1-6}할로알킬에서 독립적으로 선택되고,

[0815] 각각의 R^{15}는 C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{1-6}헤테로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{1-6}헤테로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20m}으로 임의로 치환되고,

[0816] 각각의 R^{16}은 $-C_{1-6}$알킬렌$-OP(O)(OR^{16a})(OR^{16b})$ 및 $-P(O)(OR^{16a})(OR^{16b})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬렌은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20n}으로 임의로 치환되고,

[0817] 각각의 R^{16a} 및 R^{16b}는 수소, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, $-CH_2-C_{3-6}$사이클로알킬, $-CH_2-C_{2-9}$헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, $-CH_2-C_{6-10}$아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, $-CH_2-C_{3-6}$사이클로알킬, $-CH_2-C_{2-9}$헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, $-CH_2-C_{6-10}$아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20o}로 임의로 치환되고,

[0818] 각각의 R^{20a}, R^{20b}, R^{20c}, R^{20d}, R^{20e}, R^{20f}, R^{20h}, R^{20i}, R^{20j}, R^{20k}, R^{20l}, R^{20m}, R^{20n}, 및 R^{20o}는 옥소, -CN, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, $-CH_2-C_{3-6}$사이클로알킬, C_{1-6}헤테로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, $-CH_2-C_{2-9}$헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, $-CH_2-C_{6-10}$아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, $-N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)OR^{22}$, $-C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)OR^{22}$, $-N(R^{24})C(O)R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, $-C(O)R^{25}$, $-S(O)_2R^{25}$, $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$, $-OCH_2C(O)OR^{22}$, 및 $-OC(O)R^{25}$에서 각각 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, $-CH_2-C_{3-6}$사이클로알킬, C_{1-6}헤테로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, $-CH_2-C_{2-9}$헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, $-CH_2-C_{6-10}$아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 할로젠,

옥소, -CN, 하나 이상의 R^{26}으로 임의로 치환되는 C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{1-6}알콕시, C_{1-6}할로알콕시, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, $-N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)OR^{22}$, $-C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)OR^{25}$, $-N(R^{24})C(O)R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, $-C(O)R^{25}$, $-S(O)_2R^{25}$, $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$, 및 $-OC(O)R^{25}$에서 독립적으로 선택되는 하나, 둘, 또는 세 개의 기로 임의로 치환되고,

[0819] 각각의 R^{21}은 H, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택되고,

[0820] 각각의 R^{22}는 H, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택되고,

[0821] 각각의 R^{23}은 H 및 C_{1-6}알킬에서 독립적으로 선택되고,

[0822] 각각의 R^{24}는 H 및 C_{1-6}알킬에서 독립적으로 선택되고,

[0823] 각각의 R^{25}는 C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{1-6}헤테로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 선택되고,

[0824] 각각의 R^{26}은 옥소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{27}로 임의로 치환되고,

[0825] 각각의 R^{27}은 옥소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20f}로 임의로 치환되고,

[0826] ┅┅은 단일 또는 이중 결합을 나타내어 모든 원자가가 충족된다.

[0827] 본원에 기재된 화학식 VI의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 구현예에서,

[0828] R^1은 인다졸릴, 7-아자인다졸릴, 6-아자인다졸릴, 5-아자인다졸릴, 4-아자인다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈싸이아졸릴, 나프틸, 인덴일, 인돌린일, 인돌릴, 아이소인돌릴, 인돌리진일, 벤즈이미다졸릴, 4-아자인돌릴, 5-아자인돌릴, 6-아자인돌릴, 7-아자인돌릴, 퓨린일, 벤조퓨란일, 아이소벤조퓨란일, 벤조[c]싸이오페닐, 벤조[b]싸이오페닐, 벤조아이소옥사졸릴, 벤조아이소싸이아졸릴, 퀴놀린일, 아이소퀴놀린일, 퀴녹살린일, 프탈라진일, 퀴나졸린일, 신놀린일, 나프티리딘일, 피리도[3,2-d]피리미딘일, 피리도[4,3-d]피리미딘일, 피리도[3,4-d]피라진일, 피리도[2,3-d]피라진일 및 프테리딘일에서 선택되되, 인다졸릴, 7-아자인다졸릴, 6-아자인다졸릴, 5-아자인다졸

릴, 4-아자인다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈싸이아졸릴, 나프틸, 인덴일, 인돌린일, 인돌릴, 아이소인돌릴, 인돌리진일, 벤즈이미다졸릴, 4-아자인돌릴, 5-아자인돌릴, 6-아자인돌릴, 7-아자인돌릴, 퓨린일, 벤조퓨란일, 아이소벤조퓨란일, 벤조[c]싸이오페닐, 벤조[b]싸이오페닐, 벤조아이소옥사졸릴, 벤조아이소싸이아졸릴, 퀴놀린일, 아이소퀴놀린일, 퀴녹살린일, 프탈라진일, 퀴나졸린일, 신놀린일, 나프티리딘일, 피리도[3,2-d]피리미딘일, 피리도[4,3-d]피리미딘일, 피리도[3,4-d]피라진일, 피리도[2,3-d]피라진일 및 프테리딘일은 R^{6} 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고,

[0829] R^{2}는 인다졸릴, 7-아자인다졸릴, 6-아자인다졸릴, 5-아자인다졸릴, 4-아자인다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈싸이아졸릴, 나프틸, 인덴일, 인돌린일, 인돌릴, 아이소인돌릴, 인돌리진일, 벤즈이미다졸릴, 4-아자인돌릴, 5-아자인돌릴, 6-아자인돌릴, 7-아자인돌릴, 퓨린일, 벤조퓨란일, 아이소벤조퓨란일, 벤조[c]싸이오페닐, 벤조[b]싸이오페닐, 벤조아이소옥사졸릴, 벤조아이소싸이아졸릴, 퀴놀린일, 아이소퀴놀린일, 퀴녹살린일, 프탈라진일, 퀴나졸린일, 신놀린일, 나프티리딘일, 피리도[3,2-d]피리미딘일, 피리도[4,3-d]피리미딘일, 피리도[3,4-d]피라진일, 피리도[2,3-d]피라진일 및 프테리딘일에서 선택되되, 인다졸릴, 7-아자인다졸릴, 6-아자인다졸릴, 5-아자인다졸릴, 4-아자인다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈싸이아졸릴, 나프틸, 인덴일, 인돌린일, 인돌릴, 아이소인돌릴, 인돌리진일, 벤즈이미다졸릴, 4-아자인돌릴, 5-아자인돌릴, 6-아자인돌릴, 7-아자인돌릴, 퓨린일, 벤조퓨란일, 아이소벤조퓨란일, 벤조[c]싸이오페닐, 벤조[b]싸이오페닐, 벤조아이소옥사졸릴, 벤조아이소싸이아졸릴, 퀴놀린일, 아이소퀴놀린일, 퀴녹살린일, 프탈라진일, 퀴나졸린일, 신놀린일, 나프티리딘일, 피리도[3,2-d]피리미딘일, 피리도[4,3-d]피리미딘일, 피리도[3,4-d]피라진일, 피리도[2,3-d]피라진일 및 프테리딘일은 R^{7} 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다.

[0830] 화학식 VI의 화합물의 일부 구현예에서, W^{1}은 $C(R^{1})$이고 W^{2}는 $C(R^{2a})$이다. 화학식 VI의 화합물의 일부 구현예에서, W^{1}은 $C(R^{1})$이고 W^{2}는 N이다. 화학식 VI의 화합물의 일부 구현예에서, W^{1}은 $C(R^{1a})$이고 W^{2}는 $C(R^{2})$이다. 화학식 VI의 화합물의 일부 구현예에서, W^{1}은 N이고 W^{2}는 $C(R^{2})$이다.

[0831] 화학식 VI의 화합물의 일부 구현예에서, R^{1}은 R^{6} 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 이환식 C_{4-12}사이클로알킬이다. 화학식 VI의 화합물의 일부 구현예에서, R^{1}은 R^{6} 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 이환식 C_{2-11}헤테로사이클로알킬이다. 화학식 VI의 화합물의 일부 구현예에서, R^{1}은 R^{6} 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 이환식 C_{7-12}아릴이다. 화학식 VI의 화합물의 일부 구현예에서, R^{1}은 R^{6} 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 이환식 C_{1-12}헤테로아릴이다.

[0832] 화학식 VI의 화합물의 일부 구현예에서, R^{1}은 R^{6} 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 이환식 C_{4-12}사이클로알킬이다. 화학식 VI의 화합물의 일부 구현예에서, R^{1}은 R^{6} 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 이환식 C_{2-11}헤테로사이클로알킬이다. 화학식 VI의 화합물의 일부 구현예에서, R^{1}은 R^{6} 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 이환식 C_{7-12}아릴이다. 화학식 VI의 화합물의 일부 구현예에서, R^{1}은 R^{6} 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 이환식 C_{1-12}헤테로아릴이다.

[0833] 화학식 VI의 화합물의 일부 구현예에서, R^{1}은 하나 이상의 $R^{6'}$으로 치환되는 이환식 C_{4-12}사이클로알킬이다. 화학식 VI의 화합물의 일부 구현예에서, R^{1}은 하나 이상의 $R^{6'}$으로 치환되는 이환식 C_{2-11}헤테로사이클로알킬이다. 화학식 VI의 화합물의 일부 구현예에서, R^{1}은 하나 이상의 $R^{6'}$으로 치환되는 이환식 C_{7-12}아릴이다. 화학식 VI의 화합물의 일부 구현예에서, R^{1}은 하나 이상의 $R^{6'}$으로 치환되는 이환식 C_{1-12}헤테로아릴이다.

[0834] 화학식 VI의 화합물의 일부 구현예에서, R^1은 하나 이상의 R^6으로 치환되는 이환식 C_{4-12}사이클로알킬이다. 화학식 VI의 화합물의 일부 구현예에서, R^1은 하나 이상의 R^6으로 치환되는 이환식 C_{2-11}헤테로사이클로알킬이다. 화학식 VI의 화합물의 일부 구현예에서, R^1은 하나 이상의 R^6으로 치환되는 이환식 C_{7-12}아릴이다. 화학식 VI의 화합물의 일부 구현예에서, R^1은 하나 이상의 R^6으로 치환되는 이환식 C_{1-12}헤테로아릴이다.

[0835] 화학식 VI의 화합물의 일부 구현예에서, R^1은 이환식 C_{4-12}사이클로알킬이다. 화학식 VI의 화합물의 일부 구현예에서, R^1은 이환식 C_{2-11}헤테로사이클로알킬이다. 화학식 VI의 화합물의 일부 구현예에서, R^1은 이환식 C_{7-12}아릴이다. 화학식 VI의 화합물의 일부 구현예에서, R^1은 이환식 C_{1-12}헤테로아릴이다.

[0836] 화학식 VI의 화합물의 일부 구현예에서, R^2는 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 이환식 C_{4-12}사이클로알킬이다. 화학식 VI의 화합물의 일부 구현예에서, R^2는 R^7 및$R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 이환식 C_{2-11}헤테로사이클로알킬이다. 화학식 VI의 화합물의 일부 구현예에서, R^2는 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 이환식 C_{7-12}아릴이다. 화학식 VI의 화합물의 일부 구현예에서, R^2는 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 이환식 C_{1-12}헤테로아릴이다.

[0837] 화학식 VI의 화합물의 일부 구현예에서, R^2는 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 이환식 C_{4-12}사이클로알킬이다. 화학식 VI의 화합물의 일부 구현예에서, R^2는 R^7 및$R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 이환식 C_{2-11}헤테로사이클로알킬이다. 화학식 VI의 화합물의 일부 구현예에서, R^2는 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 이환식 C_{7-12}아릴이다. 화학식 VI의 화합물의 일부 구현예에서, R^2는 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 이환식 C_{1-12}헤테로아릴이다.

[0838] 화학식 VI의 화합물의 일부 구현예에서, R^2는 하나 이상의 $R^{7'}$으로 치환되는 이환식 C_{4-12}사이클로알킬이다. 화학식 VI의 화합물의 일부 구현예에서, R^2는 하나 이상의 $R^{7'}$으로 치환되는 이환식 C_{2-11}헤테로사이클로알킬이다. 화학식 VI의 화합물의 일부 구현예에서, R^2는 하나 이상의 $R^{7'}$으로 치환되는 이환식 C_{7-12}아릴이다. 화학식 VI의 화합물의 일부 구현예에서, R^2는 하나 이상의 $R^{7'}$으로 치환되는 이환식 C_{1-12}헤테로아릴이다.

[0839] 화학식 VI의 화합물의 일부 구현예에서, R^2는 하나 이상의 R^7로 치환되는 이환식 C_{4-12}사이클로알킬이다. 화학식 VI의 화합물의 일부 구현예에서, R^2는 하나 이상의 R^7로 치환되는 이환식 C_{2-11}헤테로사이클로알킬이다. 화학식 VI의 화합물의 일부 구현예에서, R^2는 하나 이상의 R^7로 치환되는 이환식 C_{7-12}아릴이다. 화학식 VI의 화합물의 일부 구현예에서, R^2는 하나 이상의 R^7로 치환되는 이환식 C_{1-12}헤테로아릴이다.

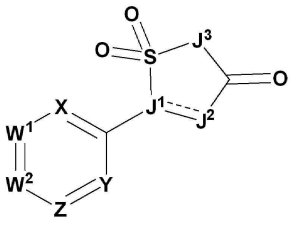
[0840] 화학식 VI의 화합물의 일부 구현예에서, R^2는 이환식 C_{4-12}사이클로알킬이다. 화학식 VI의 화합물의 일부 구현예에서, R^2는 이환식 C_{2-11}헤테로사이클로알킬이다. 화학식 VI의 화합물의 일부 구현예에서, R^2는 이환식 C_{7-12}아릴이다. 화학식 VI의 화합물의 일부 구현예에서, R^2는 이환식 C_{1-12}헤테로아릴이다.

[0841] 화학식 VI의 화합물의 일부 구현예에서, R^{1a}는 수소이다.

[0842] 화학식 VI의 화합물의 일부 구현예에서, R^{2a}는 수소이다.

[0843] 일 양태에서, 하기 화학식 VII의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 제공된다.

[0844] [화학식 VII]

[0845] 

[0846] 상기 식에서,

[0847] W^1은 $C(R^1)$이고, W^2는 $C(R^{2a})$ 또는 N이고, 또는

[0848] W^1은 $C(R^{1a})$ 또는 N이고, W^2는 $C(R^2)$이고,

[0849] R^1은 C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_{6-12}아릴, 및 5 내지 12원 헤테로아릴에서 선택되되, C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_{6-12}아릴 및 5 내지 12원 헤테로아릴은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되되, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬 및 5 내지 12원 헤테로아릴의 고리 헤테로원자는 N, O 및 S에서 독립적으로 선택되고,

[0850] R^{1a}는 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, 및 C_{2-6}알카이닐은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20a}로 임의로 치환되고,

[0851] R^2는 C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_{6-12}아릴, 및 5 내지 12원 헤테로아릴에서 선택되되, C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_{6-12}아릴, 및 5 내지 12원 헤테로아릴은 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되되, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬 및 5 내지 12원 헤테로아릴의 고리 헤테로원자는 N, O, 및 S에서 독립적으로 선택되고,

[0852] R^{2a}는 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, 및 C_{2-6}알카이닐은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20b}로 임의로 치환되고,

[0853] X는 N 또는 $C(R^3)$이고,

[0854] Y는 N 또는 $C(R^4)$이고,

[0855] Z는 N 또는 $C(R^5)$이고,

[0856] R^3은 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20c}로 임의로 치환되고,

[0857] R^4는 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20d}로 임의로 치환되고,

[0858] R^5는 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20e}로 임의로 치환되고,

[0859] 각각의 R^6 및 R^7은 할로젠, 옥소, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환되고,

[0860] 각각의 $R^{6'}$ 및 $R^{7'}$은 -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환되고,

[0861] J^1은 N, C, 또는 $C(R^8)$이고,

[0862] J^2는 N, $N(R^9)$, $C(R^9)$, $C(R^9)(R^{9a})$, 또는 C(O)이고,

[0863] J^3은 $N(R^{10})$ 또는 $C(R^{10})(R^{10a})$이고,

[0864] R^8은 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20h}로 임의로 치환되고,

[0865] R^9 및 R^{9a}는 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20i}로 임의로 치환되고, 또는 R^9 및 R^{9a}는 조합되어 C_{3-6}사이클로알킬 또는 C_{2-9}헤테로사이클로알킬을 형성하되, C_{3-6}사이클로알킬 및 C_{2-9}헤테로사이클로알킬은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20i}로 임의로 치환되고,

[0866] R^{10} 및 R^{10a}는 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-R^{16}$, $-OR^{16}$, $-N(R^{12})(R^{16})$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20j}로 임의로 치환되고, 또는 R^{10} 및 R^{10a}는 조합되어 C_{3-6}사이클로알킬 또는 C_{2-9}헤테로사이클로알킬을 형성하되, C_{3-6}사이클로알킬 및 C_{2-9}헤테로사이클로알킬은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20j}로 임의로 치환되고,

[0867] 각각의 R^{12}는 수소, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, $-CH_2-C_{3-10}$사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, $-CH_2-C_{2-9}$헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, $-CH_2-C_{6-10}$아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, $-CH_2-C_{3-10}$사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, $-CH_2-C_{2-9}$헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, $-CH_2-C_{6-10}$아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20k}로 임의로 치환되고,

[0868] 각각의 R^{13}은 수소, C_{1-6}알킬, 및 C_{1-6}할로알킬에서 독립적으로 선택되고, 또는 R^{12} 및 R^{13}은 이들이 부착되는 질소와 함께, 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{201}로 임의로 치환되는 C_{2-9}헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고,

[0869] 각각의 R^{14}는 수소, C_{1-6}알킬, 및 C_{1-6}할로알킬에서 독립적으로 선택되고,

[0870] 각각의 R^{15}는 C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{1-6}헤테로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{1-6}헤테로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20m}으로 임의로 치환되고,

[0871] 각각의 R^{16}은 -C_{1-6}알킬렌-$OP(O)(OR^{16a})(OR^{16b})$ 및 $-P(O)(OR^{16a})(OR^{16b})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬렌은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20n}으로 임의로 치환되고, 또는 각각의 R^{16}은 -C_{1-6}알킬렌-$OC(O)-R^{16c}$이되, C_{1-6}알킬렌은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20n}으로 임의로 치환되고,

[0872] 각각의 R^{16a} 및 R^{16b}는 수소, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, $-CH_2-C_{3-10}$사이클로알킬, $-CH_2-C_{2-9}$헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, $-CH_2-C_{6-10}$아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, $-CH_2-C_{3-10}$사이클로알킬, $-CH_2-C_{2-9}$헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, $-CH_2-C_{6-10}$아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20o}로 임의로 치환되고,

[0873] R^{16c}는 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, $-CH_2-C_{3-10}$사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, $-CH_2-C_{2-9}$헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, $-CH_2-C_{6-10}$아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-CH_2-C_{1-9}$헤테로아릴, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, $-N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)OR^{22}$, $-C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)OR^{25}$, $-N(R^{24})C(O)R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, $-C(O)R^{25}$, $-S(O)_2R^{25}$, $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$, $-OCH_2C(O)OR^{22}$, 및 $-OC(O)R^{25}$이되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, $-CH_2-C_{3-10}$사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, $-CH_2-C_{2-9}$헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, $-CH_2-C_{6-10}$아릴, $-CH_2-C_{1-9}$헤테로아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20o}로 임의로 치환되고,

[0874] 각각의 R^{20a}, R^{20b}, R^{20c}, R^{20d}, R^{20e}, R^{20f}, R^{20h}, R^{20i}, R^{20j}, R^{20k}, R^{20l}, R^{20m}, R^{20n}, 및 R^{20o}는 옥소, -CN, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, $-CH_2-C_{3-10}$사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, $-CH_2-C_{2-9}$헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, $-CH_2-C_{6-10}$아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, $-N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)OR^{22}$, $-C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)OR^{25}$, $-N(R^{24})C(O)R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, $-C(O)R^{25}$, $-S(O)_2R^{25}$, $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$, $-OCH_2C(O)OR^{22}$, 및 $-OC(O)R^{25}$에서 각각 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, $-CH_2-C_{3-10}$사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, $-CH_2-C_{2-9}$헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, $-CH_2-C_{6-10}$아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 할로젠, 옥소, -CN, 하나 이상의 R^{26}으로 임의로 치환되는 C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{1-6}알콕시, C_{1-6}할로알콕시, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, $-N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)OR^{22}$, $-C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)OR^{25}$, $-N(R^{24})C(O)R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, $-C(O)R^{25}$, $-S(O)_2R^{25}$, $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$, 및 $-OC(O)R^{25}$에서 독립적으로 선택되는 하나, 둘, 또는 세 개의 기로 임의로 치환되고,

[0875] 각각의 R^{21}은 H, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택되고,

[0876] 각각의 R^{22}는 H, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택되고,

[0877] 각각의 R^{23}은 H 및 C_{1-6}알킬에서 독립적으로 선택되고,

[0878] 각각의 R^{24}는 H 및 C_{1-6}알킬에서 독립적으로 선택되고,

[0879] 각각의 R^{25}는 C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{1-6}헤테로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 선택되고,

[0880] 각각의 R^{26}은 옥소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{27}로 임의로 치환되고,

[0881] 각각의 R^{27}은 옥소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20f}로 임의로 치환되고,

[0882] ┅┅은 단일 또는 이중 결합을 나타내어 모든 원자가가 충족된다.

[0883] 본원에 기재된 화학식 VII의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 구현예에서,

[0884] R^1은 C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_{7-12}아릴, 및 5 내지 12원 헤테로아릴에서 선택되되, C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_{7-12}아릴, 및 5 내지 12원 헤테로아릴은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되되, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬 및 5 내지 12원 헤테로아릴의 고리 헤테로원자는 C, N, O, 및 S에서 독립적으로 선택되고,

[0885] R^2는 C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 부분 불포화 헤테로사이클로알킬, 6 내지 12원 포화 헤테로사이클로알킬, C_{7-12}아릴, 및 5 내지 12원 헤테로아릴에서 선택되되, C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 부분 불포화 헤테로사이클로알킬, 6 내지 12원 포화 헤테로사이클로알킬, C_{7-12}아릴, 및 5 내지 12원 헤테로아릴은 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되되, 5 내지 12원 부분 불포화 헤테로사이클로알킬, 6 내지 12원 포화 헤테로사이클로알킬, 및 5 내지 12원 헤테로아릴의 고리 헤테로원자는 C, N, O, 및 S에서 독립적으로

선택된다.

[0886] 본원에 기재된 화학식 VII의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 구현예에서,

[0887] R^1은 트라이아졸릴, 피라졸릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 피리딜, 피리미딘일, 피리다진일, 피라진일 및 트라이아진일에서 선택되되, 트라이아졸릴, 피라졸릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 페닐, 피리딜, 피리미딘일, 피리다진일, 피라진일 및 트라이아진일은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고,

[0888] R^2는 트라이아졸릴, 피라졸릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 피리딜, 피리미딘일, 피리다진일, 피라진일 및 트라이아진일에서 선택되되, 트라이아졸릴, 피라졸릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 페닐, 피리딜, 피리미딘일, 피리다진일, 피라진일 및 트라이아진일은 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다.

[0889] 본원에 기재된 화학식 VII의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 구현예에서,

[0890] R^1은 이환식 C_{4-12}사이클로알킬, 이환식 C_{2-11}헤테로사이클로알킬, 이환식 C_{7-12}아릴, 및 이환식 C_{1-12}헤테로아릴에서 선택되되, 이환식 C_{4-12}사이클로알킬, 이환식 C_{2-11}헤테로사이클로알킬, 이환식 C_{7-12}아릴, 및 이환식 C_{1-12}헤테로아릴은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고,

[0891] R^2는 이환식 C_{4-12}사이클로알킬, 이환식 C_{2-11}헤테로사이클로알킬, 이환식 C_{7-12}아릴, 및 이환식 C_{1-12}헤테로아릴에서 선택되되, 이환식 C_{4-12}사이클로알킬, 이환식 C_{2-11}헤테로사이클로알킬, 이환식 C_{7-12}아릴, 및 이환식 C_{1-12}헤테로아릴은 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다.

[0892] 본원에 기재된 화학식 VII의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 구현예에서,

[0893] R^1은 인다졸릴, 7-아자인다졸릴, 6-아자인다졸릴, 5-아자인다졸릴, 4-아자인다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈싸이아졸릴, 나프틸, 인덴일, 인돌린일, 인돌릴, 아이소인돌릴, 인돌리진일, 벤즈이미다졸릴, 4-아자인돌릴, 5-아자인돌릴, 6-아자인돌릴, 7-아자인돌릴, 퓨린일, 벤조퓨란일, 아이소벤조퓨란일, 벤조[c]싸이오페닐, 벤조[b]싸이오페닐, 벤조아이소옥사졸릴, 벤조아이소싸이아졸릴, 퀴놀린일, 아이소퀴놀린일, 퀴녹살린일, 프탈라진일, 퀴나졸린일, 신놀린일, 나프티리딘일, 피리도[3,2-d]피리미딘일, 피리도[4,3-d]피리미딘일, 피리도[3,4-d]피라진일, 피리도[2,3-d]피라진일 및 프테리딘일에서 선택되되, 인다졸릴, 7-아자인다졸릴, 6-아자인다졸릴, 5-아자인다졸릴, 4-아자인다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈싸이아졸릴, 나프틸, 인덴일, 인돌린일, 인돌릴, 아이소인돌릴, 인돌리진일, 벤즈이미다졸릴, 4-아자인돌릴, 5-아자인돌릴, 6-아자인돌릴, 7-아자인돌릴, 퓨린일, 벤조퓨란일, 아이소벤조퓨란일, 벤조[c]싸이오페닐, 벤조[b]싸이오페닐, 벤조아이소옥사졸릴, 벤조아이소싸이아졸릴, 퀴놀린일, 아이소퀴놀린일, 퀴녹살린일, 프탈라진일, 퀴나졸린일, 신놀린일, 나프티리딘일, 피리도[3,2-d]피리미딘일, 피리도[4,3-d]피리미딘일, 피리도[3,4-d]피라진일, 피리도[2,3-d]피라진일 및 프테리딘일은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고,

[0894] R^2는 인다졸릴, 7-아자인다졸릴, 6-아자인다졸릴, 5-아자인다졸릴, 4-아자인다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈싸이아졸릴, 나프틸, 인덴일, 인돌린일, 인돌릴, 아이소인돌릴, 인돌리진일, 벤즈이미다졸릴, 4-아자인돌릴, 5-아자인돌릴, 6-아자인돌릴, 7-아자인돌릴, 퓨린일, 벤조퓨란일, 아이소벤조퓨란일, 벤조[c]싸이오페닐, 벤조[b]싸이오페닐, 벤조아이소옥사졸릴, 벤조아이소싸이아졸릴, 퀴놀린일, 아이소퀴놀린일, 퀴녹살린일, 프탈라진일, 퀴나졸린일, 신놀린일, 나프티리딘일, 피리도[3,2-d]피리미딘일, 피리도[4,3-d]피리미딘일, 피리도[3,4-d]피라진일, 피리도[2,3-d]피라진일 및 프테리딘일에서 선택되되, 인다졸릴, 7-아자인다졸릴, 6-아자인다졸릴, 5-아자인다졸릴, 4-아자인다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈싸이아졸릴, 나프틸, 인덴일, 인돌린일, 인돌릴, 아이소인돌릴, 인돌리진일, 벤즈이미다졸릴, 4-아자인돌릴, 5-아자인돌릴, 6-아자인돌릴, 7-아자인돌릴, 퓨린일, 벤조퓨란일, 아이소벤조퓨란일, 벤조[c]싸이오페닐, 벤조[b]싸이오페닐, 벤조아이소옥사졸릴, 벤조아이소싸이아졸릴, 퀴놀린일, 아이소퀴놀린일, 퀴녹살린일, 프탈라진일, 퀴나졸린일, 신놀린일, 나프티리딘일, 피리도[3,2-d]피리미딘일, 피리도[4,3-d]피리미딘일, 피리도[3,4-d]피라진일, 피리도[2,3-d]피라진일 및 프테리딘일은 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다.

[0895] 본원에 기재된 화학식 VII의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 구현예에서, R^3은 Cl

이고, R^1은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 피라졸릴이고, R^2는 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 피라졸릴이다.

[0896] 본원에 기재된 화학식 VII의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 구현예에서, R^3은 Cl이고, R^1은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피라졸릴이고, R^2는 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피라졸릴이다.

[0897] 본원에 기재된 화학식 VII의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 구현예에서, R^3은 Cl이고, R^1은 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 피라졸릴이고, R^2는 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 피라졸릴이다.

[0898] 본원에 기재된 화학식 VII의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 구현예에서, R^3은 Cl이고, R^1은 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피라졸릴이고, R^2는 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피라졸릴이다.

[0899] 본원에 기재된 화학식 VII의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 구현예에서, R^3은 Cl이고, R^1은 하나의 $R^{6'}$으로 임의로 치환되는 피라졸릴이고, R^2는 하나의 $R^{7'}$으로 임의로 치환되는 피라졸릴이다.

[0900] 본원에 기재된 화학식 VII의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 구현예에서, R^3은 Cl이고, R^1은 하나의 $R^{6'}$으로 치환되는 피라졸릴이고, R^2는 하나의 $R^{7'}$으로 치환되는 피라졸릴이다.

[0901] 구현예에서, W^1은 $C(R^1)$이고, W^2는 $C(R^{2a})$이다. 구현예에서, W^1은 $C(R^1)$이고, W^2는 N이다. 구현예에서, W^1은 $C(R^{1a})$이고 W^2는 $C(R^2)$이다. 구현예에서, W^1은 N이고 W^2는 $C(R^2)$이다.

[0902] 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, W^1은 $C(R^1)$이고 W^2는 $C(R^{2a})$이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, W^1은 $C(R^{1a})$이고 W^2는 $C(R^2)$이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, W^1은 $C(R^1)$이고 W^2는 N이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, W^1은 N이고 W^2는 $C(R^2)$이다.

[0903] 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^1은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 C_{5-12}사이클로알킬이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^1은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬이되, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬의 고리 헤테로원자는 N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^1은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 C_{6-12}아릴이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^1은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 5 내지 12원 헤테로아릴이되, 5 내지 12원 헤테로아릴의 고리 헤테로원자는 N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다.

[0904] 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^1은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 C_{5-12}사이클로알킬이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^1은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬이되, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬의 고리 헤테로원자는 N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^1은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 C_{6-12}아릴이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^1은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 5 내지 12원 헤테로아릴이되, 5 내지 12원 헤테로아릴의 고리 헤테로원자는 N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다.

[0905] 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^1은 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 C_{5-12}사이

클로알킬이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^1은 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬이되, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬의 고리 헤테로원자는 N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R_1은 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 C_{6-12}아릴이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^1은 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 5 내지 12원 헤테로아릴이되, 5 내지 12원 헤테로아릴의 고리 헤테로원자는 N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다.

[0906] 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^1은 R^6에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 C_{5-12}사이클로알킬이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^1은 R^6에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬이되, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬의 고리 헤테로원자는 N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R_1은 R^6에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 C_{6-12}아릴이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^1은 R^6에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 5 내지 12원 헤테로아릴이되, 5 내지 12원 헤테로아릴의 고리 헤테로원자는 N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다.

[0907] 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^1은 C_{5-12}사이클로알킬이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^1은 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬이되, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬의 고리 헤테로원자는 N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^1은 C_{6-12}아릴이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^1은 5 내지 12원 헤테로아릴이되, 5 내지 12원 헤테로아릴의 고리 헤테로원자는 N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다.

[0908] 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^{1a}는 수소이다.

[0909] 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^2는 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 C_{5-12}사이클로알킬이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^2는 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬이되, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬의 고리 헤테로원자는 N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^2는 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 C_{6-12}아릴이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^2는 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 5 내지 12원 헤테로아릴이되, 5 내지 12원 헤테로아릴의 고리 헤테로원자는 N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다.

[0910] 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^2는 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 C_{5-12}사이클로알킬이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^2는 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬이되, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬의 고리 헤테로원자는 N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^2는 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 C_{6-12}아릴이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^2는 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 5 내지 12원 헤테로아릴이되, 5 내지 12원 헤테로아릴의 고리 헤테로원자는 N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다.

[0911] 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^2는 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 C_{5-12}사이클로알킬이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^2는 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬이되, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬의 고리 헤테로원자는 N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^2는 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의

치환기로 치환되는 C_{6-12}아릴이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^2는 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 5 내지 12원 헤테로아릴이되, 5 내지 12원 헤테로아릴의 고리 헤테로원자는 N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다.

[0912] 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^2는 R^7에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 C_{5-12}사이클로알킬이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^2는 R^7에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬이되, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬의 고리 헤테로원자는 N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^2는 R^7에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 C_{6-12}아릴이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^2는 R^7에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 5 내지 12원 헤테로아릴이되, 5 내지 12원 헤테로아릴의 고리 헤테로원자는 N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다.

[0913] 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^2는 C_{5-12}사이클로알킬이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^2는 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬이되, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬의 고리 헤테로원자는 N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^2는 C_{6-12}아릴이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^2는 5 내지 12원 헤테로아릴이되, 5 내지 12원 헤테로아릴의 고리 헤테로원자는 N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다.

[0914] 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^3은 할로젠 및 C_{1-6}알킬에서 선택되되, C_{1-6}알킬은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20c}로 임의로 치환된다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^3은 할로젠이다.

[0915] 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^4는 $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 선택된다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^4는 $-OR^{12}$이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^4는 -OH이다.

[0916] 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^5는 수소이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^5는 -OH이다.

[0917] 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^1은 C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_{7-12}아릴, 및 5 내지 12원 헤테로아릴에서 선택되되, C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_{7-12}아릴, 및 5 내지 12원 헤테로아릴은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되되, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬 및 5 내지 12원 헤테로아릴의 고리 헤테로원자는 C, N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^1은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 C_{7-12}아릴이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^1은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 C_{7-12}아릴이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^1은 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 C_{7-12}아릴이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^1은 R^6에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 C_{7-12}아릴이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^1은 C_{7-12}아릴이다.

[0918] 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^2는 C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 부분 불포화 헤테로사이클로알킬, 6 내지 12원 포화 헤테로사이클로알킬, C_{7-12}아릴, 및 5 내지 12원 헤테로아릴에서 선택되되, C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 부분 불포화 헤테로사이클로알킬, 6 내지 12원 포화 헤테로사이클로알킬, C_{7-12}아릴, 및 5 내지 12원 헤

테로아릴은 R^{7} 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되되, 5 내지 12원 부분 불포화 헤테로사이클로알킬, 6 내지 12원 포화 헤테로사이클로알킬, 및 5 내지 12원 헤테로아릴의 고리 헤테로원자는 C, N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다.

[0919] 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^{2}는 R^{7} 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 5 내지 12원 부분 불포화 헤테로사이클로알킬이되, 5 내지 12원 부분 불포화 헤테로사이클로알킬의 고리 헤테로원자는 C, N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^{2}는 R^{7} 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 5 내지 12원 부분 불포화 헤테로사이클로알킬이되, 5 내지 12원 부분 불포화 헤테로사이클로알킬의 고리 헤테로원자는 C, N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^{2}는 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 5 내지 12원 부분 불포화 헤테로사이클로알킬이되, 5 내지 12원 부분 불포화 헤테로사이클로알킬의 고리 헤테로원자는 C, N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^{2}는 R^{7}에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 5 내지 12원 부분 불포화 헤테로사이클로알킬이되, 5 내지 12원 부분 불포화 헤테로사이클로알킬의 고리 헤테로원자는 C, N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^{2}는 5 내지 12원 부분 불포화 헤테로사이클로알킬이되, 5 내지 12원 부분 불포화 헤테로사이클로알킬의 고리 헤테로원자는 C, N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다.

[0920] 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^{2}는 R^{7} 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 6 내지 12원 포화 헤테로사이클로알킬이되, 6 내지 12원 포화 헤테로사이클로알킬의 고리 헤테로원자는 C, N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^{2}는 R^{7} 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 6 내지 12원 포화 헤테로사이클로알킬이되, 6 내지 12원 포화 헤테로사이클로알킬의 고리 헤테로원자는 C, N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^{2}는 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 6 내지 12원 포화 헤테로사이클로알킬이되, 6 내지 12원 포화 헤테로사이클로알킬의 고리 헤테로원자는 C, N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^{2}는 R^{7}에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 6 내지 12원 포화 헤테로사이클로알킬이되, 6 내지 12원 포화 헤테로사이클로알킬의 고리 헤테로원자는 C, N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^{2}는 6 내지 12원 포화 헤테로사이클로알킬이되, 6 내지 12원 포화 헤테로사이클로알킬의 고리 헤테로원자는 C, N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다.

[0921] 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^{2}는 R^{7} 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 C_{7-12}아릴이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^{2}는 R^{7} 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 C_{7-12}아릴이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^{2}는 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 C_{7-12}아릴이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^{2}는 R^{7}에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 C_{7-12}아릴이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^{2}는 C_{7-12}아릴이다.

[0922] 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^{1}은 트라이아졸릴, 피라졸릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 피리딜, 피리미딘일, 피리다진일, 피라진일 및 트라이아진일에서 선택되되, 트라이아졸릴, 피라졸릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 페닐, 피리딜, 피리미딘일, 피리다진일, 피라진일 및 트라이아진일은 R^{6} 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^{1}은 트라이아졸릴, 피라졸릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 피리딜, 피리미딘일, 피리다진일, 피라진일 및 트라이아진일에서 선택되되, 트라이아졸릴, 피라졸릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 페닐, 피리딜, 피리미딘일, 피리다진일, 피라진일 및 트라이아진일은 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^{1}은 트라이아졸릴, 피라졸릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 피리딜, 피리미딘일, 피리다진일, 피라진일 및 트라이아진일에서 선택되되, 트라이아졸릴, 피라졸릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 페닐, 피리딜, 피리미딘일, 피리다진일, 피라진일 및 트라이아진일은

R^6에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다.

[0923] 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^2는 트라이아졸릴, 피라졸릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 피리딜, 피리미딘일, 피리다진일, 피라진일 및 트라이아진일에서 선택되되, 트라이아졸릴, 피라졸릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 페닐, 피리딜, 피리미딘일, 피리다진일, 피라진일 및 트라이아진일은 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^2는 트라이아졸릴, 피라졸릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 피리딜, 피리미딘일, 피리다진일, 피라진일 및 트라이아진일에서 선택되되, 트라이아졸릴, 피라졸릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 페닐, 피리딜, 피리미딘일, 피리다진일, 피라진일 및 트라이아진일은 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^2는 트라이아졸릴, 피라졸릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 피리딜, 피리미딘일, 피리다진일, 피라진일 및 트라이아진일에서 선택되되, 트라이아졸릴, 피라졸릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 페닐, 피리딜, 피리미딘일, 피리다진일, 피라진일 및 트라이아진일은 R^7에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다.

[0924] 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^1은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 트라이아졸릴이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^1은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피라졸릴이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^1은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피롤릴이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^1은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 이미다졸릴이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^1은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 페닐이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^1은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피리딜이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^1은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피리미딘일이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^1은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피리다진일이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^1은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피라진일이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^1은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 트라이아진일이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^1은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 퓨란일이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^1은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 싸이엔일이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^1은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 옥사졸릴이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^1은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 아이소옥사졸릴이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^1은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 싸이아졸릴이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^1은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 아이소싸이아졸릴이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^1은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 옥사다이아졸릴이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^1은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 싸이아다이아졸릴이다.

[0925] 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^1은 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 트라이아졸릴이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^1은 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피라졸릴이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^1은 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피롤릴이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^1은 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 이미다졸릴이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^1은 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 페닐이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^1은 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나

이상의 치환기로 치환되는 피리딜이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^1은 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피리미딘일이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^1은 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피리다진일이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^1은 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피라진일이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^1은 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 트라이아진일이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^1은 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 퓨란일이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^1은 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 싸이엔일이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^1은 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 옥사졸릴이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^1은 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 아이소옥사졸릴이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^1은 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 싸이아졸릴이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^1은 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 아이소싸이아졸릴이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^1은 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 옥사다이아졸릴이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^1은 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 싸이아다이아졸릴이다.

[0926] 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^1은 R^6에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 트라이아졸릴이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^1은 R^6에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피라졸릴이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^1은 R^6에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피롤릴이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^1은 R^6에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 이미다졸릴이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^1은 R^6에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 페닐이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^1은 R^6에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피리딜이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^1은 R^6에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피리미딘일이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^1은 R^6에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피리다진일이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^1은 R^6에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피라진일이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^1은 R^6에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 트라이아진일이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^1은 R^6에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 퓨란일이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^1은 R^6에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 싸이엔일이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^1은 R^6에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 옥사졸릴이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^1은 R^6에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 아이소옥사졸릴이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^1은 R^6에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 싸이아졸릴이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^1은 R^6에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 아이소싸이아졸릴이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^1은 R^6에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 옥사다이아졸릴이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^1은 R^6에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 싸이아다이아졸릴이다.

[0927] 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^2는 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 트라이아졸릴이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^2는 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피라졸릴이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^2는 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나

이상의 치환기로 치환되는 피롤릴이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^2는 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 이미다졸릴이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^2는 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 페닐이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^2는 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피리딜이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^2는 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피리미딘일이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^2는 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피리다진일이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^2는 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피라진일이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^2는 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 트라이아진일이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^2는 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 퓨란일이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^2는 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 싸이엔일이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^2는 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 옥사졸릴이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^2는 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 아이소옥사졸릴이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^2는 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 싸이아졸릴이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^2는 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 아이소싸이아졸릴이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^2는 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 옥사다이아졸릴이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^2는 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 싸이아다이아졸릴이다.

[0928] 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^2는 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 트라이아졸릴이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^2는 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피라졸릴이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^2는 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피롤릴이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^2는 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 이미다졸릴이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^2는 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 페닐이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^2는 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피리딜이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^2는 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피리미딘일이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^2는 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피리다진일이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^2는 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피라진일이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^2는 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 트라이아진일이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^2는 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 퓨란일이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^2는 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 싸이엔일이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^2는 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 옥사졸릴이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^2는 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 아이소옥사졸릴이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^2는 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 싸이아졸릴이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^2는 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 아이소싸이아졸릴이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^2는 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 옥사다이아졸릴이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^2는 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나

이상의 치환기로 치환되는 싸이아다이아졸릴이다.

[0929] 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^2는 R^7에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 트라이아졸릴이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^2는 R^7에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피라졸릴이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^2는 R^7에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피롤릴이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^2는 R^7에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 이미다졸릴이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^2는 R^7에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 페닐이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^2는 R^7에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피리딜이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^2는 R^7에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피리미딘일이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^2는 R^7에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피리다진일이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^2는 R^7에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피라진일이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^2는 R^7에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 트라이아진일이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^2는 R^7에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 퓨란일이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^2는 R^7에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 싸이엔일이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^2는 R^7에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 옥사졸릴이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^2는 R^7에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 아이소옥사졸릴이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^2는 R^7에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 싸이아졸릴이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^2는 R^7에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 아이소싸이아졸릴이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^2는 R^7에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 옥사다이아졸릴이다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^2는 R^7에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 싸이아다이아졸릴이다.

[0930] 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^1은 이환식 C_{4-12}사이클로알킬, 이환식 C_{2-11}헤테로사이클로알킬, 이환식 C_{7-12}아릴, 및 이환식 C_{1-12}헤테로아릴에서 선택되되, 이환식 C_{4-12}사이클로알킬, 이환식 C_{2-11}헤테로사이클로알킬, 이환식 C_{7-12}아릴, 및 이환식 C_{1-12}헤테로아릴은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^1은 이환식 C_{4-12}사이클로알킬, 이환식 C_{2-11}헤테로사이클로알킬, 이환식 C_{7-12}아릴, 및 이환식 C_{1-12}헤테로아릴에서 선택되되, 이환식 C_{4-12}사이클로알킬, 이환식 C_{2-11}헤테로사이클로알킬, 이환식 C_{7-12}아릴, 및 이환식 C_{1-12}헤테로아릴은 R^6에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^1은 이환식 C_{4-12}사이클로알킬, 이환식 C_{2-11}헤테로사이클로알킬, 이환식 C_{7-12}아릴, 및 이환식 C_{1-12}헤테로아릴에서 선택되되, 이환식 C_{4-12}사이클로알킬, 이환식 C_{2-11}헤테로사이클로알킬, 이환식 C_{7-12}아릴, 및 이환식 C_{1-12}헤테로아릴은 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다.

[0931] 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^2는 이환식 C_{4-12}사이클로알킬, 이환식 C_{2-11}헤테로사이클로알킬, 이환식 C_{7-12}아릴, 및 이환식 C_{1-12}헤테로아릴에서 선택되되, 이환식 C_{4-12}사이클로알킬, 이환식 C_{2-11}헤테로사이클로알킬, 이환식 C_{7-12}아릴, 및 이환식 C_{1-12}헤테로아릴은 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^2는 이환식 C_{4-12}사이클로알킬, 이환식 C_{2-11}헤테로사이클로알킬, 이환식 C_{7-12}아릴, 및 이환식 C_{1-12}헤테로아릴에서 선택되되, 이환식 C_{4-12}사이클로알킬, 이환식

C_{2-11}헤테로사이클로알킬, 이환식 C_{7-12}아릴, 및 이환식 C_{1-12}헤테로아릴은 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^2는 이환식 C_{4-12}사이클로알킬, 이환식 C_{2-11}헤테로사이클로알킬, 이환식 C_{7-12}아릴, 및 이환식 C_{1-12}헤테로아릴에서 선택되되, 이환식 C_{4-12}사이클로알킬, 이환식 C_{2-11}헤테로사이클로알킬, 이환식 C_{7-12}아릴, 및 이환식 C_{1-12}헤테로아릴은 R^7에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다.

[0932] 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^1은 인다졸릴, 7-아자인다졸릴, 6-아자인다졸릴, 5-아자인다졸릴, 4-아자인다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈싸이아졸릴, 나프틸, 인덴일, 인돌린일, 인돌릴, 아이소인돌릴, 인돌리진일, 벤즈이미다졸릴, 4-아자인돌릴, 5-아자인돌릴, 6-아자인돌릴, 7-아자인돌릴, 퓨린일, 벤조퓨란일, 아이소벤조퓨란일, 벤조[c]싸이오페닐, 벤조[b]싸이오페닐, 벤조아이소옥사졸릴, 벤조아이소싸이아졸릴, 퀴놀린일, 아이소퀴놀린일, 퀴녹살린일, 프탈라진일, 퀴나졸린일, 신놀린일, 나프티리딘일, 피리도[3,2-d]피리미딘일, 피리도[4,3-d]피리미딘일, 피리도[3,4-d]피라진일, 피리도[2,3-d]피라진일 및 프테리딘일에서 선택되되, 인다졸릴, 7-아자인다졸릴, 6-아자인다졸릴, 5-아자인다졸릴, 4-아자인다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈싸이아졸릴, 나프틸, 인덴일, 인돌린일, 인돌릴, 아이소인돌릴, 인돌리진일, 벤즈이미다졸릴, 4-아자인돌릴, 5-아자인돌릴, 6-아자인돌릴, 7-아자인돌릴, 퓨린일, 벤조퓨란일, 아이소벤조퓨란일, 벤조[c]싸이오페닐, 벤조[b]싸이오페닐, 벤조아이소옥사졸릴, 벤조아이소싸이아졸릴, 퀴놀린일, 아이소퀴놀린일, 퀴녹살린일, 프탈라진일, 퀴나졸린일, 신놀린일, 나프티리딘일, 피리도[3,2-d]피리미딘일, 피리도[4,3-d]피리미딘일, 피리도[3,4-d]피라진일, 피리도[2,3-d]피라진일 및 프테리딘일은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^1은 인다졸릴, 7-아자인다졸릴, 6-아자인다졸릴, 5-아자인다졸릴, 4-아자인다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈싸이아졸릴, 나프틸, 인덴일, 인돌린일, 인돌릴, 아이소인돌릴, 인돌리진일, 벤즈이미다졸릴, 4-아자인돌릴, 5-아자인돌릴, 6-아자인돌릴, 7-아자인돌릴, 퓨린일, 벤조퓨란일, 아이소벤조퓨란일, 벤조[c]싸이오페닐, 벤조[b]싸이오페닐, 벤조아이소옥사졸릴, 벤조아이소싸이아졸릴, 퀴놀린일, 아이소퀴놀린일, 퀴녹살린일, 프탈라진일, 퀴나졸린일, 신놀린일, 나프티리딘일, 피리도[3,2-d]피리미딘일, 피리도[4,3-d]피리미딘일, 피리도[3,4-d]피라진일, 피리도[2,3-d]피라진일 및 프테리딘일은 R^6에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^1은 인다졸릴, 7-아자인다졸릴, 6-아자인다졸릴, 5-아자인다졸릴, 4-아자인다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈싸이아졸릴, 나프틸, 인덴일, 인돌린일, 인돌릴, 아이소인돌릴, 인돌리진일, 벤즈이미다졸릴, 4-아자인돌릴, 5-아자인돌릴, 6-아자인돌릴, 7-아자인돌릴, 퓨린일, 벤조퓨란일, 아이소벤조퓨란일, 벤조[c]싸이오페닐, 벤조[b]싸이오페닐, 벤조아이소옥사졸릴, 벤조아이소싸이아졸릴, 퀴놀린일, 아이소퀴놀린일, 퀴녹살린일, 프탈라진일, 퀴나졸린일, 신놀린일, 나프티리딘일, 피리도[3,2-d]피리미딘일, 피리도[4,3-d]피리미딘일, 피리도[3,4-d]피라진일, 피리도[2,3-d]피라진일 및 프테리딘일은 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다.

[0933] 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^2는 인다졸릴, 7-아자인다졸릴, 6-아자인다졸릴, 5-아자인다졸릴, 4-아자인다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈싸이아졸릴, 나프틸, 인덴일, 인돌린일, 인돌릴, 아이소인돌릴, 인돌리진일, 벤즈이미다졸릴, 4-아자인돌릴, 5-아자인돌릴, 6-아자인돌릴, 7-아자인돌릴, 퓨린일, 벤조퓨란일, 아이소벤조퓨란일, 벤조[c]싸이오페닐, 벤조[b]싸이오페닐, 벤조아이소옥사졸릴, 벤조아이소싸이아졸릴, 퀴놀린

일, 아이소퀴놀린일, 퀴녹살린일, 프탈라진일, 퀴나졸린일, 신놀린일, 나프티리딘일, 피리도[3,2-d]피리미딘일, 피리도[4,3-d]피리미딘일, 피리도[3,4-d]피라진일, 피리도[2,3-d]피라진일 및 프테리딘일에서 선택되되, 인다졸릴, 7-아자인다졸릴, 6-아자인다졸릴, 5-아자인다졸릴, 4-아자인다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈싸이아졸릴, 나프틸, 인덴일, 인돌린일, 인돌릴, 아이소인돌릴, 인돌리진일, 벤즈이미다졸릴, 4-아자인돌릴, 5-아자인돌릴, 6-아자인돌릴, 7-아자인돌릴, 퓨린일, 벤조퓨란일, 아이소벤조퓨란일, 벤조[c]싸이오페닐, 벤조[b]싸이오페닐, 벤조아이소옥사졸릴, 벤조아이소싸이아졸릴, 퀴놀린일, 아이소퀴놀린일, 퀴녹살린일, 프탈라진일, 퀴나졸린일, 신놀린일, 나프티리딘일, 피리도[3,2-d]피리미딘일, 피리도[4,3-d]피리미딘일, 피리도[3,4-d]피라진일, 피리도[2,3-d]피라진일 및 프테리딘일은 R^{7} 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^{2}는 인다졸릴, 7-아자인다졸릴, 6-아자인다졸릴, 5-아자인다졸릴, 4-아자인다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈싸이아졸릴, 나프틸, 인덴일, 인돌린일, 인돌릴, 아이소인돌릴, 인돌리진일, 벤즈이미다졸릴, 4-아자인돌릴, 5-아자인돌릴, 6-아자인돌릴, 7-아자인돌릴, 퓨린일, 벤조퓨란일, 아이소벤조퓨란일, 벤조[c]싸이오페닐, 벤조[b]싸이오페닐, 벤조아이소옥사졸릴, 벤조아이소싸이아졸릴, 퀴놀린일, 아이소퀴놀린일, 퀴녹살린일, 프탈라진일, 퀴나졸린일, 신놀린일, 나프티리딘일, 피리도[3,2-d]피리미딘일, 피리도[4,3-d]피리미딘일, 피리도[3,4-d]피라진일, 피리도[2,3-d]피라진일 및 프테리딘일에서 선택되되, 인다졸릴, 7-아자인다졸릴, 6-아자인다졸릴, 5-아자인다졸릴, 4-아자인다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈싸이아졸릴, 나프틸, 인덴일, 인돌린일, 인돌릴, 아이소인돌릴, 인돌리진일, 벤즈이미다졸릴, 4-아자인돌릴, 5-아자인돌릴, 6-아자인돌릴, 7-아자인돌릴, 퓨린일, 벤조퓨란일, 아이소벤조퓨란일, 벤조[c]싸이오페닐, 벤조[b]싸이오페닐, 벤조아이소옥사졸릴, 벤조아이소싸이아졸릴, 퀴놀린일, 아이소퀴놀린일, 퀴녹살린일, 프탈라진일, 퀴나졸린일, 신놀린일, 나프티리딘일, 피리도[3,2-d]피리미딘일, 피리도[4,3-d]피리미딘일, 피리도[3,4-d]피라진일, 피리도[2,3-d]피라진일 및 프테리딘일은 R^{7}에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다. 화학식 VII의 화합물의 구현예에서, R^{2}는 인다졸릴, 7-아자인다졸릴, 6-아자인다졸릴, 5-아자인다졸릴, 4-아자인다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈싸이아졸릴, 나프틸, 인덴일, 인돌린일, 인돌릴, 아이소인돌릴, 인돌리진일, 벤즈이미다졸릴, 4-아자인돌릴, 5-아자인돌릴, 6-아자인돌릴, 7-아자인돌릴, 퓨린일, 벤조퓨란일, 아이소벤조퓨란일, 벤조[c]싸이오페닐, 벤조[b]싸이오페닐, 벤조아이소옥사졸릴, 벤조아이소싸이아졸릴, 퀴놀린일, 아이소퀴놀린일, 퀴녹살린일, 프탈라진일, 퀴나졸린일, 신놀린일, 나프티리딘일, 피리도[3,2-d]피리미딘일, 피리도[4,3-d]피리미딘일, 피리도[3,4-d]피라진일, 피리도[2,3-d]피라진일 및 프테리딘일에서 선택되되, 인다졸릴, 7-아자인다졸릴, 6-아자인다졸릴, 5-아자인다졸릴, 4-아자인다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈싸이아졸릴, 나프틸, 인덴일, 인돌린일, 인돌릴, 아이소인돌릴, 인돌리진일, 벤즈이미다졸릴, 4-아자인돌릴, 5-아자인돌릴, 6-아자인돌릴, 7-아자인돌릴, 퓨린일, 벤조퓨란일, 아이소벤조퓨란일, 벤조[c]싸이오페닐, 벤조[b]싸이오페닐, 벤조아이소옥사졸릴, 벤조아이소싸이아졸릴, 퀴놀린일, 아이소퀴놀린일, 퀴녹살린일, 프탈라진일, 퀴나졸린일, 신놀린일, 나프티리딘일, 피리도[3,2-d]피리미딘일, 피리도[4,3-d]피리미딘일, 피리도[3,4-d]피라진일, 피리도[2,3-d]피라진일 및 프테리딘일은 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다.

[0934] 일부 구현예에서, R^{1}은 R^{6} 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 C_{5-12}사이클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^{1}은 R^{6} 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬이되, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬의 고리 헤테로원자는 N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다. 일부 구현예에서, R^{1}은 R^{6} 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 C_{6-12}아릴이다. 일부 구현예에서, R^{1}은 R^{6} 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 5 내지 12원 헤테로아릴이되, 5 내지 12원 헤테로아릴의 고리 헤테로원자는 N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다.

[0935] 일부 구현예에서, R^{1a}는 수소이다.

[0936] 일부 구현예에서, R^{2}는 R^{7} 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 C_{5-12}사이클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^{2}는 R^{7} 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬이되, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬의 고리 헤테로원자는 N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다. 일부 구현예에서, R^{2}는 R^{7} 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는

C_{6-12}아릴이다. 일부 구현예에서, R^2는 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 5 내지 12원 헤테로아릴이되, 5 내지 12원 헤테로아릴의 고리 헤테로원자는 N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다.

[0937] 일부 구현예에서, R^{2a}는 수소이다.

[0938] 일부 구현예에서, R^3은 할로젠이고 R^4는 $-OR^{12}$이다. 일부 구현예에서, R^3은 할로젠이고 R^4는 -OH이다. 일부 구현예에서, R^3은 F이고 R^4는 -OH이다. 일부 구현예에서, R^3은 Cl이고 R^4는 -OH이다.

[0939] 일부 구현예에서, R^5는 수소이다. 일부 구현예에서, R^5는 할로젠이다. 일부 구현예에서, R^5는 C_{1-6}알킬이다. 일부 구현예에서, R^5는 -OH이다.

[0940] 일부 구현예에서, R^6은 할로젠, 옥소, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환된다.

[0941] 일부 구현예에서, R^6은 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환된다.

[0942] 일부 구현예에서, R^7은 할로젠, 옥소, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환된다.

[0943] 일부 구현예에서, R^7은 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$,

$-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환된다.

[0944] 일부 구현예에서, $R^{6'}$은 -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환된다.

[0945] 일부 구현예에서, $R^{6'}$은 -CN이다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$은 C_{1-6}알킬이다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$은 C_{2-6}알케닐이다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$은 C_{2-6}알카이닐이다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$은 C_{3-10}사이클로알킬이다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$은 C_{2-9}헤테로사이클로알킬이다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$은 C_{6-10}아릴이다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$은 C_{1-9}헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$은 $-OR^{12}$이다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$은 $-C(O)OR^{12}$이다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$은 $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$이다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$은 $-C(O)R^{15}$이다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$은 $-OC(O)R^{15}$이다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$은 $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$이다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$은 $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$이다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$은 $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$이다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$은 $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$이다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$은 $-CH_2S(O)_2R^{15}$이다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환되는 C_{1-6}알킬이다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환되는 C_{2-6}알케닐이다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환되는 C_{2-6}알카이닐이다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환되는 C_{3-10}사이클로알킬이다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환되는 C_{2-9}헤테로사이클로알킬이다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환되는 C_{6-10}아릴이다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환되는 C_{1-9}헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 치환되는 C_{1-6}알킬이다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 치환되는 C_{2-6}알케닐이다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 치환되는 C_{2-6}알카이닐이다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 치환되는 C_{3-10}사이클로알킬이다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 치환되는 C_{2-9}헤테로사이클로알킬이다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 치환되는 C_{6-10}아릴이다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 치환되는 C_{1-9}헤테로아릴이다.

[0946] 일부 구현예에서, $R^{6'}$은 C_{1-6}알킬-R^{26}이다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$은 C_6알킬-R^{26}이다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$은 C_5알킬-R^{26}이다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$은 C_4알킬-R^{26}이다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$은 C_3알킬-R^{26}이다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$은 C_2알킬-R^{26}이다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$은 $-CH_2-R^{26}$이다.

[0947] 일부 구현예에서, $R^{6'}$은 C_{1-6}알킬-C_{3-6}사이클로알킬이되, C_{3-6}사이클로알킬은 하나, 둘, 또는 세 개의 독립적으로 선택되는 R^{27}로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$은 C_6알킬-C_{3-6}사이클로알킬이되, C_{3-6}사이클로알킬은 하나,

둘, 또는 세 개의 독립적으로 선택되는 R^{27}로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$은 C_5알킬-C_{3-6}사이클로알킬이되, C_{3-6}사이클로알킬은 하나, 둘, 또는 세 개의 독립적으로 선택되는 R^{27}로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$은 C_4알킬-C_{3-6}사이클로알킬이되, C_{3-6}사이클로알킬은 하나, 둘, 또는 세 개의 독립적으로 선택되는 R^{27}로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$은 C_3알킬-C_{3-6}사이클로알킬이되, C_{3-6}사이클로알킬은 하나, 둘, 또는 세 개의 독립적으로 선택되는 R^{27}로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$은 C_2알킬-C_{3-6}사이클로알킬이되, C_{3-6}사이클로알킬은 하나, 둘, 또는 세 개의 독립적으로 선택되는 R^{27}로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$은 $-CH_2$-C_{3-6}사이클로알킬이되, C_{3-6}사이클로알킬은 하나, 둘, 또는 세 개의 독립적으로 선택되는 R^{27}로 임의로 치환된다.

[0948] 일부 구현예에서, $R^{6'}$은 C_{1-6}알킬-C_{2-9}헤테로사이클로알킬이되, C_{2-9}헤테로사이클로알킬은 하나, 둘, 또는 세 개의 독립적으로 선택되는 R^{27}로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$은 C_6알킬-C_{2-9}헤테로사이클로알킬이되, C_{2-9}헤테로사이클로알킬은 하나, 둘, 또는 세 개의 독립적으로 선택되는 R^{27}로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$은 C_5알킬-C_{2-9}헤테로사이클로알킬이되, C_{2-9}헤테로사이클로알킬은 하나, 둘, 또는 세 개의 독립적으로 선택되는 R^{27}로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$은 C_4알킬-C_{2-9}헤테로사이클로알킬이되, C_{2-9}헤테로사이클로알킬은 하나, 둘, 또는 세 개의 독립적으로 선택되는 R^{27}로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$은 C_3알킬-C_{2-9}헤테로사이클로알킬이되, C_{2-9}헤테로사이클로알킬은 하나, 둘, 또는 세 개의 독립적으로 선택되는 R^{27}로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$은 C_2알킬-C_{2-9}헤테로사이클로알킬이되, C_{2-9}헤테로사이클로알킬은 하나, 둘, 또는 세 개의 독립적으로 선택되는 R^{27}로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$은 $-CH_2$-C_{2-9}헤테로사이클로알킬이되, C_{2-9}헤테로사이클로알킬은 하나, 둘, 또는 세 개의 독립적으로 선택되는 R^{27}로 임의로 치환된다.

[0949] 일부 구현예에서, $R^{6'}$은 C_{1-6}알킬-C_{6-10}아릴이되, C_{6-10}아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 독립적으로 선택되는 R^{27}로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$은 C_6알킬-C_{6-10}아릴이되, C_{6-10}아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 독립적으로 선택되는 R^{27}로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$은 C_5알킬-C_{6-10}아릴이되, C_{6-10}아릴은1하나, 둘, 또는 세 개의 독립적으로 선택되는 R^{27}로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$은 C_4알킬-C_{6-10}아릴이되, C_{6-10}아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 독립적으로 선택되는 R^{27}로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$은 C_3알킬-C_{6-10}아릴이되, C_{6-10}아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 독립적으로 선택되는 R^{27}로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$은 C_2알킬-C_{6-10}아릴이되, C_{6-10}아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 독립적으로 선택되는 R^{27}로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$은 $-CH_2$-C_{6-10}아릴이되, C_{6-10}아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 독립적으로 선택되는 R^{27}로 임의로 치환된다.

[0950] 일부 구현예에서, $R^{6'}$은 C_{1-6}알킬-C_{1-9}헤테로아릴이되, C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 독립적으로 선택되는 R^{27}로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$은 C_6알킬-C_{1-9}헤테로아릴이되, C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 독립적으로 선택되는 R^{27}로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$은 C_5알킬-C_{1-9}헤테로아릴이되, C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 독립적으로 선택되는 R^{27}로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$은 C_4알

킬-C_{1-9}헤테로아릴이되, C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 독립적으로 선택되는 R^{27}로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$은 C_3알킬-C_{1-9}헤테로아릴이되, C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 독립적으로 선택되는 R^{27}로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$은 C_2알킬-C_{1-9}헤테로아릴이되, C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 독립적으로 선택되는 R^{27}로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$은 $-CH_2$-C_{1-9}헤테로아릴이되, C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 독립적으로 선택되는 R^{27}로 임의로 치환된다.

[0951] 일부 구현예에서, $R^{7'}$은 -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환된다.

[0952] 일부 구현예에서, $R^{7'}$은 -CN이다. 일부 구현예에서, $R^{7'}$은 C_{1-6}알킬이다. 일부 구현예에서, $R^{7'}$은 C_{2-6}알케닐이다. 일부 구현예에서, $R^{7'}$은 C_{2-6}알카이닐이다. 일부 구현예에서, $R^{7'}$은 C_{3-10}사이클로알킬이다. 일부 구현예에서, $R^{7'}$은 C_{2-9}헤테로사이클로알킬이다. 일부 구현예에서, $R^{7'}$은 C_{6-10}아릴이다. 일부 구현예에서, $R^{7'}$은 C_{1-9}헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, $R^{7'}$은 $-OR^{12}$이다. 일부 구현예에서, $R^{7'}$은 $-C(O)OR^{12}$이다. 일부 구현예에서, $R^{7'}$은 $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$이다. 일부 구현예에서, $R^{7'}$은 $-C(O)R^{15}$이다. 일부 구현예에서, $R^{7'}$은 $-OC(O)R^{15}$이다. 일부 구현예에서, $R^{7'}$은 $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$이다. 일부 구현예에서, $R^{7'}$은 $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$이다. 일부 구현예에서, $R^{7'}$은 $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$이다. 일부 구현예에서, $R^{7'}$은 $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$이다. 일부 구현예에서, $R^{7'}$은 $-CH_2S(O)_2R^{15}$이다. 일부 구현예에서, $R^{7'}$은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환되는 C_{1-6}알킬이다. 일부 구현예에서, $R^{7'}$은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환되는 C_{2-6}알케닐이다. 일부 구현예에서, $R^{7'}$은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환되는 C_{2-6}알카이닐이다. 일부 구현예에서, $R^{7'}$은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환되는 C_{3-10}사이클로알킬이다. 일부 구현예에서, $R^{7'}$은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환되는 C_{2-9}헤테로사이클로알킬이다. 일부 구현예에서, $R^{7'}$은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환되는 C_{6-10}아릴이다. 일부 구현예에서, $R^{7'}$은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환되는 C_{1-9}헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, $R^{7'}$은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 치환되는 C_{1-6}알킬이다. 일부 구현예에서, $R^{7'}$은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 치환되는 C_{2-6}알케닐이다. 일부 구현예에서, $R^{7'}$은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 치환되는 C_{2-6}알카이닐이다. 일부 구현예에서, $R^{7'}$은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 치환되는 C_{3-10}사이클로알킬이다. 일부 구현예에서, $R^{7'}$은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 치환되는 C_{2-9}헤테로사이클로알킬이다. 일부 구현예에서, $R^{7'}$은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 치환되는 C_{6-10}아릴이다. 일부 구현예에서, $R^{7'}$은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 치환되는 C_{1-9}헤테로아릴이다.

[0953] 일부 구현예에서, $R^{7'}$은 C_{1-6}알킬-R^{26}이다. 일부 구현예에서, $R^{7'}$은 C_6알킬-R^{26}이다. 일부 구현예에서, $R^{7'}$은 C_5알킬-R^{26}이다. 일부 구현예에서, $R^{7'}$은 C_4알킬-R^{26}이다. 일부 구현예에서, $R^{7'}$은 C_3알킬-R^{26}이다. 일부 구현예에서, $R^{7'}$

은 C_2알킬-R^{26}이다. 일부 구현예에서, $R^{7'}$은 $-CH_2-R^{26}$이다.

[0954] 일부 구현예에서, $R^{7'}$은 C_{1-6}알킬-C_{3-6}사이클로알킬이되, C_{3-6}사이클로알킬은 하나, 둘, 또는 세 개의 독립적으로 선택되는 R^{27}로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, $R^{7'}$은 C_6알킬-C_{3-6}사이클로알킬이되, C_{3-6}사이클로알킬은 하나, 둘, 또는 세 개의 독립적으로 선택되는 R^{27}로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, $R^{7'}$은 C_5알킬-C_{3-6}사이클로알킬이되, C_{3-6}사이클로알킬은 하나, 둘, 또는 세 개의 독립적으로 선택되는 R^{27}로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, $R^{7'}$은 C_4알킬-C_{3-6}사이클로알킬이되, C_{3-6}사이클로알킬은 하나, 둘, 또는 세 개의 독립적으로 선택되는 R^{27}로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, $R^{7'}$은 C_3알킬-C_{3-6}사이클로알킬이되, C_{3-6}사이클로알킬은 하나, 둘, 또는 세 개의 독립적으로 선택되는 R^{27}로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, $R^{7'}$은 C_2알킬-C_{3-6}사이클로알킬이되, C_{3-6}사이클로알킬은 하나, 둘, 또는 세 개의 독립적으로 선택되는 R^{27}로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, $R^{7'}$은 $-CH_2-C_{3-6}$사이클로알킬이되, C_{3-6}사이클로알킬은 하나, 둘, 또는 세 개의 독립적으로 선택되는 R^{27}로 임의로 치환된다.

[0955] 일부 구현예에서, $R^{7'}$은 C_{1-6}알킬-C_{2-9}헤테로사이클로알킬이되, C_{2-9}헤테로사이클로알킬은 하나, 둘, 또는 세 개의 독립적으로 선택되는 R^{27}로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, $R^{7'}$은 C_6알킬-C_{2-9}헤테로사이클로알킬이되, C_{2-9}헤테로사이클로알킬은 하나, 둘, 또는 세 개의 독립적으로 선택되는 R^{27}로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, $R^{7'}$은 C_5알킬-C_{2-9}헤테로사이클로알킬이되, C_{2-9}헤테로사이클로알킬은 하나, 둘, 또는 세 개의 독립적으로 선택되는 R^{27}로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, $R^{7'}$은 C_4알킬-C_{2-9}헤테로사이클로알킬이되, C_{2-9}헤테로사이클로알킬은 하나, 둘, 또는 세 개의 독립적으로 선택되는 R^{27}로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, $R^{7'}$은 C_3알킬-C_{2-9}헤테로사이클로알킬이되, C_{2-9}헤테로사이클로알킬은 하나, 둘, 또는 세 개의 독립적으로 선택되는 R^{27}로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, $R^{7'}$은 C_2알킬-C_{2-9}헤테로사이클로알킬이되, C_{2-9}헤테로사이클로알킬은 하나, 둘, 또는 세 개의 독립적으로 선택되는 R^{27}로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, $R^{7'}$은 $-CH_2-C_{2-9}$헤테로사이클로알킬이되, C_{2-9}헤테로사이클로알킬은 하나, 둘, 또는 세 개의 독립적으로 선택되는 R^{27}로 임의로 치환된다.

[0956] 일부 구현예에서, $R^{7'}$은 C_{1-6}알킬-C_{6-10}아릴이되, C_{6-10}아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 독립적으로 선택되는 R^{27}로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, $R^{7'}$은 C_6알킬-C_{6-10}아릴이되, C_{6-10}아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 독립적으로 선택되는 R^{27}로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, $R^{7'}$은 C_5알킬-C_{6-10}아릴이되, C_{6-10}아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 독립적으로 선택되는 R^{27}로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, $R^{7'}$은 C_4알킬-C_{6-10}아릴이되, C_{6-10}아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 독립적으로 선택되는 R^{27}로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, $R^{7'}$은 C_3알킬-C_{6-10}아릴이되, C_{6-10}아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 독립적으로 선택되는 R^{27}로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, $R^{7'}$은 C_2알킬-C_{6-10}아릴이되, C_{6-10}아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 독립적으로 선택되는 R^{27}로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, $R^{7'}$은 $-CH_2-C_{6-10}$아릴이되, C_{6-10}아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 독립적으로 선택되는 R^{27}로 임의로 치환된다.

[0957] 일부 구현예에서, $R^{7'}$은 C_{1-6}알킬-C_{1-9}헤테로아릴이되, C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 독립적으로 선택

되는 R^{27}로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, $R^{7'}$은 C_6알킬-C_{1-9}헤테로아릴이되, C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 독립적으로 선택되는 R^{27}로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, $R^{7'}$은 C_5알킬-C_{1-9}헤테로아릴이되, C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 독립적으로 선택되는 R^{27}로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, $R^{7'}$은 C_4알킬-C_{1-9}헤테로아릴이되, C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 독립적으로 선택되는 R^{27}로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, $R^{7'}$은 C_3알킬-C_{1-9}헤테로아릴이되, C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 독립적으로 선택되는 R^{27}로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, $R^{7'}$은 C_2알킬-C_{1-9}헤테로아릴이되, C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 독립적으로 선택되는 R^{27}로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, $R^{7'}$은 $-CH_2$-C_{1-9}헤테로아릴이되, C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 독립적으로 선택되는 R^{27}로 임의로 치환된다.

[0958] 일부 구현예에서, J^1은 N이다. 일부 구현예에서, J^1은 C이다. 일부 구현예에서, J^1은 $C(R^8)$이다.

[0959] 일부 구현예에서, J^2는 N이다. 일부 구현예에서, J^2는 $N(R^9)$이다. 일부 구현예에서, J^2는 $C(R^9)$이다. 일부 구현예에서, J^2는 $C(R^9)(R^{9a})$이다. 일부 구현예에서, J^2는 C(O)이다.

[0960] 일부 구현예에서, J^3은 $N(R^{10})$이다. 일부 구현예에서, J^3은 $C(R^{10})(R^{10a})$이다.

[0961] 일부 구현예에서, R^8은 수소이다. 일부 구현예에서, R^8은 할로젠이다. 일부 구현예에서, R^8은 -CN이다. 일부 구현예에서, R^8은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20h}로 임의로 치환되는 C_{1-6}알킬이다. 일부 구현예에서, R^8은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20h}로 임의로 치환되는 C_{3-10}사이클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^8은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20h}로 임의로 치환되는 C_{2-9}헤테로사이클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^8은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20h}로 임의로 치환되는 C_{6-10}아릴이다. 일부 구현예에서, R^8은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20h}로 임의로 치환되는 C_{1-9}헤테로아릴이다.

[0962] 일부 구현예에서, R^9는 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20i}로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^9 및 R^{9a}는 조합되어 C_{3-6}사이클로알킬 또는 C_{2-9}헤테로사이클로알킬을 형성하되, C_{3-6}사이클로알킬 및 C_{2-9}헤테로사이클로알킬은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20i}로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^9는 수소이다. 일부 구현예에서, R^9는 할로젠이다. 일부 구현예에서, R^9는 -CN이다. 일부 구현예에서, R^9는 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20i}로 임의로 치환되는 C_{1-6}알킬이다. 일부 구현예에서, R^9는 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20i}로 임의로 치환되는 C_{3-10}사이클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^9는 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20i}로 임의로 치환되는 C_{2-9}헤테로사이클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^9는 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20i}로 임의로 치환되는 C_{6-10}아릴이다. 일부 구현예에서, R^9는 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20i}로 임의

로 치환되는 C_{1-9}헤테로아릴이다.

[0963] 일부 구현예에서, R^{9a}는 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20i}로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^9 및 R^{9a}는 조합되어 C_{3-6}사이클로알킬 또는 C_{2-9}헤테로사이클로알킬을 형성하되, C_{3-6}사이클로알킬 및 C_{2-9}헤테로사이클로알킬은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20i}로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^{9a}는 수소이다. 일부 구현예에서, R^{9a}는 할로젠이다. 일부 구현예에서, R^{9a}는 -CN이다. 일부 구현예에서, R^{9a}는 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20i}로 임의로 치환되는 C_{1-6}알킬이다. 일부 구현예에서, R^{9a}는 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20i}로 임의로 치환되는 C_{3-10}사이클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^{9a}는 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20i}로 임의로 치환되는 C_{2-9}헤테로사이클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^{9a}는 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20i}로 임의로 치환되는 C_{6-10}아릴이다. 일부 구현예에서, R^{9a}는 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20i}로 임의로 치환되는 C_{1-9}헤테로아릴이다.

[0964] 일부 구현예에서, R^{10}은 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-R^{16}$, $-OR^{16}$, $-N(R^{12})(R^{16})$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20j}로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^{10} 및 R^{10a}는 조합되어 C_{3-6}사이클로알킬 또는 C_{2-9}헤테로사이클로알킬을 형성하되, C_{3-6}사이클로알킬 및 C_{2-9}헤테로사이클로알킬은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20j}로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^{10}은 수소이다. 일부 구현예에서, R^{10}은 할로젠이다. 일부 구현예에서, R^{10}은 -CN이다. 일부 구현예에서, R^{10}은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20j}로 임의로 치환되는 C_{1-6}알킬이다. 일부 구현예에서, R^{10}은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20j}로 임의로 치환되는 C_{3-10}사이클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^{10}은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20j}로 임의로 치환되는 C_{2-9}헤테로사이클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^{10}은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20j}로 임의로 치환되는 C_{6-10}아릴이다. 일부 구현예에서, R^{10}은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20j}로 임의로 치환되는 C_{1-9}헤테로아릴이다.

[0965] 일부 구현예에서, R^{10a}는 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-R^{16}$, $-OR^{16}$, $-N(R^{12})(R^{16})$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$,

$-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20j}로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^{10} 및 R^{10a}는 조합되어 C_{3-6}사이클로알킬 또는 C_{2-9}헤테로사이클로알킬을 형성하되, C_{3-6}사이클로알킬 및 C_{2-9}헤테로사이클로알킬은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20j}로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^{10a}는 수소이다. 일부 구현예에서, R^{10a}는 할로젠이다. 일부 구현예에서, R^{10a}는 -CN이다. 일부 구현예에서, R^{10a}는 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20j}로 임의로 치환되는 C_{1-6}알킬이다. 일부 구현예에서, R^{10a}는 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20j}로 임의로 치환되는 C_{3-10}사이클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^{10a}는 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20j}로 임의로 치환되는 C_{2-9}헤테로사이클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^{10a}는 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20j}로 임의로 치환되는 C_{6-10}아릴이다. 일부 구현예에서, R^{10a}는 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20j}로 임의로 치환되는 C_{1-9}헤테로아릴이다.

[0966] 구현예에서, R^1은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 트라이아졸릴이다. 구현예에서, R^1은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피라졸릴이다. 구현예에서, R^1은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피롤릴이다. 구현예에서, R^1은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 이미다졸릴이다. 구현예에서, R^1은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 페닐이다. 구현예에서, R^1은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피리딜이다. 구현예에서, R^1은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피리미딘일이다. 구현예에서, R^1은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피리다진일이다. 구현예에서, R^1은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피라진일이다. 구현예에서, R^1은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 트라이아진일이다. 구현예에서, R^1은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 퓨란일이다. 구현예에서, R^1은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 싸이엔일이다. 구현예에서, R^1은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 옥사졸릴이다. 구현예에서, R^1은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 아이소옥사졸릴이다. 구현예에서, R^1은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 싸이아졸릴이다. 구현예에서, R^1은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 아이소싸이아졸릴이다. 구현예에서, R^1은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 옥사다이아졸릴이다. 구현예에서, R^1은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 싸이아다이아졸릴이다.

[0967] 구현예에서, R^1은 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 트라이아졸릴이다. 구현예에서, R^1은 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피라졸릴이다. 구현예에서, R^1은 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피롤릴이다. 구현예에서, R^1은 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 이미다졸릴이다. 구현예에서, R^1은 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 페닐이다. 구현예에서, R^1은 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피리딜이다. 구현예에서, R^1은 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피리미딘일이다. 구현예에서, R^1은 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피리다진일이다. 구현예에서, R^1은 $R^{6'}$에

서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피라진일이다. 구현예에서, R^1은 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 트라이아진일이다. 구현예에서, R^1은 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 퓨란일이다. 구현예에서, R^1은 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 싸이엔일이다. 구현예에서, R^1은 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 옥사졸릴이다. 구현예에서, R^1은 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 아이소옥사졸릴이다. 구현예에서, R^1은 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 싸이아졸릴이다. 구현예에서, R^1은 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 아이소싸이아졸릴이다. 구현예에서, R^1은 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 옥사다이아졸릴이다. 구현예에서, R^1은 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 싸이아다이아졸릴이다.

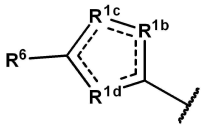
[0968] 구현예에서, R^1은 R^6에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 트라이아졸릴이다. 구현예에서, R^1은 R^6에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피라졸릴이다. 구현예에서, R^1은 R^6에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피롤릴이다. 구현예에서, R^1은 R^6에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 이미다졸릴이다. 구현예에서, R^1은 R^6에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 페닐이다. 구현예에서, R^1은 R^6에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피리딜이다. 구현예에서, R^1은 R^6에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피리미딘일이다. 구현예에서, R^1은 R^6에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피리다진일이다. 구현예에서, R^1은 R^6에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피라진일이다. 구현예에서, R^1은 R^6에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 트라이아진일이다. 구현예에서, R^1은 R^6에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 퓨란일이다. 구현예에서, R^1은 R^6에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 싸이엔일이다. 구현예에서, R^1은 R^6에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 옥사졸릴이다. 구현예에서, R^1은 R^6에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 아이소옥사졸릴이다. 구현예에서, R^1은 R^6에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 싸이아졸릴이다. 구현예에서, R^1은 R^6에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 아이소싸이아졸릴이다. 구현예에서, R^1은 R^6에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 옥사다이아졸릴이다. 구현예에서, R^1은 R^6에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 싸이아다이아졸릴이다.

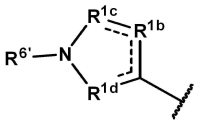
[0969] 구현예에서, R^2는 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 트라이아졸릴이다. 구현예에서, R^2는 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피라졸릴이다. 구현예에서, R^2는 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피롤릴이다. 구현예에서, R^2는 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 이미다졸릴이다. 구현예에서, R^2는 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 페닐이다. 구현예에서, R^2는 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피리딜이다. 구현예에서, R^2는 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피리미딘일이다. 구현예에서, R^2는 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피리다진일이다. 구현예에서, R^2는 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피라진일이다. 구현예에서, R^2는 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 트라이아진일이다. 구현예에서, R^2는 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 퓨란일이다. 구현예에서, R^2는 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 싸이엔일이다. 구현예에서, R^2는 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 옥사졸릴이다. 구현예에서, R^2는 R^7 및 $R^{7'}$에

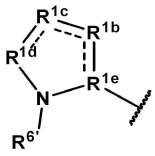
서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 아이소옥사졸릴이다. 구현예에서, R^2는 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 싸이아졸릴이다. 구현예에서, R^2는 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 아이소싸이아졸릴이다. 구현예에서, R^2는 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 옥사다이아졸릴이다. 구현예에서, R^2는 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 싸이아다이아졸릴이다.

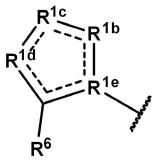
[0970] 구현예에서, R^2는 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 트라이아졸릴이다. 구현예에서, R^2는 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피라졸릴이다. 구현예에서, R^2는 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피롤릴이다. 구현예에서, R^2는 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 이미다졸릴이다. 구현예에서, R^2는 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 페닐이다. 구현예에서, R^2는 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피리딜이다. 구현예에서, R^2는 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피리미딘일이다. 구현예에서, R^2는 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피리다진일이다. 구현예에서, R^2는 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피라진일이다. 구현예에서, R^2는 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 트라이아진일이다. 구현예에서, R^2는 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 퓨란일이다. 구현예에서, R^2는 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 싸이엔일이다. 구현예에서, R^2는 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 옥사졸릴이다. 구현예에서, R^2는 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 아이소옥사졸릴이다. 구현예에서, R^2는 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 싸이아졸릴이다. 구현예에서, R^2는 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 아이소싸이아졸릴이다. 구현예에서, R^2는 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 옥사다이아졸릴이다. 구현예에서, R^2는 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 싸이아다이아졸릴이다.

[0971] 구현예에서, R^2는 R^7에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 트라이아졸릴이다. 구현예에서, R^2는 R^7에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피라졸릴이다. 구현예에서, R^2는 R^7에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피롤릴이다. 구현예에서, R^2는 R^7에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 이미다졸릴이다. 구현예에서, R^2는 R^7에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 페닐이다. 구현예에서, R^2는 R^7에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피리딜이다. 구현예에서, R^2는 R^7에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피리미딘일이다. 구현예에서, R^2는 R^7에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피리다진일이다. 구현예에서, R^2는 R^7에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피라진일이다. 구현예에서, R^2는 R^7에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 트라이아진일이다. 구현예에서, R^2는 R^7에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 퓨란일이다. 구현예에서, R^2는 R^7에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 싸이엔일이다. 구현예에서, R^2는 R^7에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 옥사졸릴이다. 구현예에서, R^2는 R^7에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 아이소옥사졸릴이다. 구현예에서, R^2는 R^7에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 싸이아졸릴이다. 구현예에서, R^2는 R^7에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 아이소싸이아졸릴이다. 구현예에서, R^2는 R^7에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 옥사다이아졸릴이다. 구현예에서, R^2는 R^7에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 싸이아다이아졸릴이다.

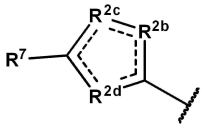
[0972] 구현예에서, R^1은  이다.

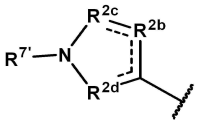
[0973] 구현예에서, R^1은  이되, R^{1b}는 $C(R^{6b})$이고 R^{1d}는 $C(R^{6d})$인 경우, R^{1c}는 N 또는 $N(R^{6c''})$이 아니다.

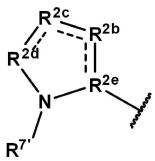
[0974] 구현예에서, R^1은  이되, R^1은 치환된 피롤릴이 아니다.

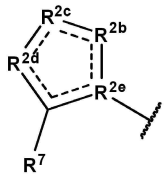
[0975] 구현예에서, R^1은  이되, R^1은 치환된 이미다졸릴이 아니되, R^{1d} 및 R^{1e}는 N이다.

[0976] 구현예에서, R^1은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나, 둘, 또는 세 개의 치환기로 임의로 추가 치환되는, 플루오로-치환된 피라졸릴이다. 구현예에서, R^{1b}는 O이다. 구현예에서, R^{1b}는 S이다. 구현예에서, R^{1b}는 N이다. 구현예에서, R^{1b}는 $N(R^{6b''})$이다. 구현예에서, R^{1b}는 $C(R^{6b})$이다. 구현예에서, R^{1b}는 $C(R^{6b})(R^{6b'})$이다. 구현예에서, R^{1c}는 O이다. 구현예에서, R^{1c}는 S이다. 구현예에서, R^{1c}는 N이다. 구현예에서, R^{1c}는 $N(R^{6c''})$이다. 구현예에서, R^{1c}는 $C(R^{6c})$이다. 구현예에서, R^{1c}는 $C(R^{6c})(R^{6c'})$이다. 구현예에서, R^{1d}는 O이다. 구현예에서, R^{1d}는 S이다. 구현예에서, R^{1d}는 N이다. 구현예에서, R^{1d}는 $N(R^{6d''})$이다. 구현예에서, R^{1d}는 $C(R^{6d})$이다. 구현예에서, R^{1d}는 $C(R^{6d})(R^{6d'})$이다. 구현예에서, R^{1e}는 N이다. 구현예에서, R^{1e}는 $C(R^{6e})$이다.

[0977] 구현예에서, R^2는  이되, R^2는 치환된 이미다졸릴이 아니되, R^{2c} 및 R^{2d}는 N이다.

[0978] 구현예에서, R^2는  이되, R^2는 치환된 피라졸릴 또는 피롤릴이 아니다.

[0979] 구현예에서, R^2는  이되, R^2는 치환된 피롤릴 또는 이미다졸릴이 아니다.

[0980] 구현예에서, R^2는  이되, R^2는 치환된 이미다졸릴이 아니되, R^{2d} 및 R^{2e}는 N이고, 또는 R^{2b} 및 R^{2d}는 N 또는 NH이다.

[0981] 구현예에서, R^2는 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나, 둘, 또는 세 개의 치환기로 임의로 추가 치환되는, 플루오로-치환된 피라졸릴이다.

[0982] 구현예에서, R^2는 R^{2b}는 O이다. 구현예에서, R^2는 S이다. 구현예에서, R^2는 N이다. 구현예에서, R^2는 $N(R^{7b''})$이다. 구현예에서, R^2는 $C(R^{7b})$이다. 구현예에서, R^2는 $C(R^{7b})(R^{7b'})$이다. 구현예에서, R^{2c}는 O이다. 구현예에서, R^{2c}는 S이다. 구현예에서, R^{2c}는 N이다. 구현예에서, R^{2c}는 $N(R^{7c''})$이다. 구현예에서, R^{2c}는 $C(R^{7c})$이다. 구현예에서, R^{2c}는 $C(R^{7c})(R^{7c'})$이다. 구현예에서, R^{2d}는 O이다. 구현예에서, R^{2d}는 S이다. 구현예에서, R^{2d}는 N이다. 구현예에서, R^{2d}는 $N(R^{7d''})$이다. 구현예에서, R^{2d}는 $C(R^{7d})$이다. 구현예에서, R^{2d}는 $C(R^{7d})(R^{7d'})$이다. 구현예에서, R^{2e}는 N이다. 구현예에서, R^{2e}는 $C(R^{7e})$이다.

[0983] 일부 구현예에서, R^1은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 이환식 C_{4-12}사이클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^1은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 이환식 C_{2-11}헤테로사이클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^1은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 이환식 C_{7-12}아릴이다. 일부 구현예에서, R^1은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 이환식 C_{1-12}헤테로아릴이다.

[0984] 일부 구현예에서, R^1은 하나 이상의 $R^{6'}$으로 치환되는 이환식 C_{4-12}사이클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^1은 하나 이상의 $R^{6'}$으로 치환되는 이환식 C_{2-11}헤테로사이클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^1은 하나 이상의 $R^{6'}$으로 치환되는 이환식 C_{7-12}아릴이다. 일부 구현예에서, R^1은 하나 이상의 $R^{6'}$으로 치환되는 이환식 C_{1-12}헤테로아릴이다.

[0985] 일부 구현예에서, R^1은 하나 이상의 R^6으로 치환되는 이환식 C_{4-12}사이클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^1은 하나 이상의 R^6으로 치환되는 이환식 C_{2-11}헤테로사이클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^1은 하나 이상의 R^6으로 치환되는 이환식 C_{7-12}아릴이다. 일부 구현예에서, R^1은 하나 이상의 R^6으로 치환되는 이환식 C_{1-12}헤테로아릴이다.

[0986] 일부 구현예에서, R^1은 이환식 C_{4-12}사이클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^1은 이환식 C_{2-11}헤테로사이클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^1은 이환식 C_{7-12}아릴이다. 일부 구현예에서, R^1은 이환식 C_{1-12}헤테로아릴이다.

[0987] 일부 구현예에서, R^2는 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 이환식 C_{4-12}사이클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^2는 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 이환식 C_{2-11}헤테로사이클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^2는 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 이환식 C_{7-12}아릴이다. 일부 구현예에서, R^2는 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 이환식 C_{1-12}헤테로아릴이다.

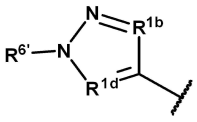
[0988] 일부 구현예에서, R^2는 하나 이상의 $R^{7'}$으로 치환되는 이환식 C_{4-12}사이클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^2는 하나 이상의 $R^{7'}$으로 치환되는 이환식 C_{2-11}헤테로사이클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^2는 하나 이상의 $R^{7'}$으로 치환되는 이환식 C_{7-12}아릴이다. 일부 구현예에서, R^2는 하나 이상의 $R^{7'}$으로 치환되는 이환식 C_{1-12}헤테로아릴이다.

[0989] 일부 구현예에서, R^2는 하나 이상의 R^7로 치환되는 이환식 C_{4-12}사이클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^2는 하나 이

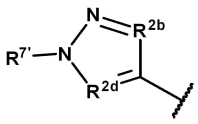
상의 R^7로 치환되는 이환식 C_{2-11}헤테로사이클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^2는 하나 이상의 R^7로 치환되는 이환식 C_{7-12}아릴이다. 일부 구현예에서, R^2는 하나 이상의 R^7로 치환되는 이환식 C_{1-12}헤테로아릴이다.

[0990] 일부 구현예에서, R^2는 이환식 C_{4-12}사이클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^2는 이환식 C_{2-11}헤테로사이클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^2는 이환식 C_{7-12}아릴이다. 일부 구현예에서, R^2는 이환식 C_{1-12}헤테로아릴이다.

[0991] 일부 구현예에서, R^1은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피라졸릴이다. 일부 구현예에서, R^2는 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피라졸릴이다. 일부 구현예에서, R^1은 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피라졸릴이다. 일부 구현예에서, R^2는 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 피라졸릴이다.

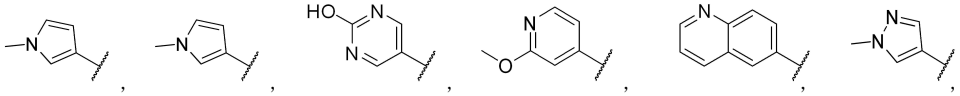
[0992] 일부 구현예에서, R^1은 하나의 $R^{6'}$으로 치환되는 피라졸릴이다. 일부 구현예에서, R^2는 하나의 $R^{7'}$으로 치환되는 피라졸릴이다. 일부 구현예에서, R^1은  이다.

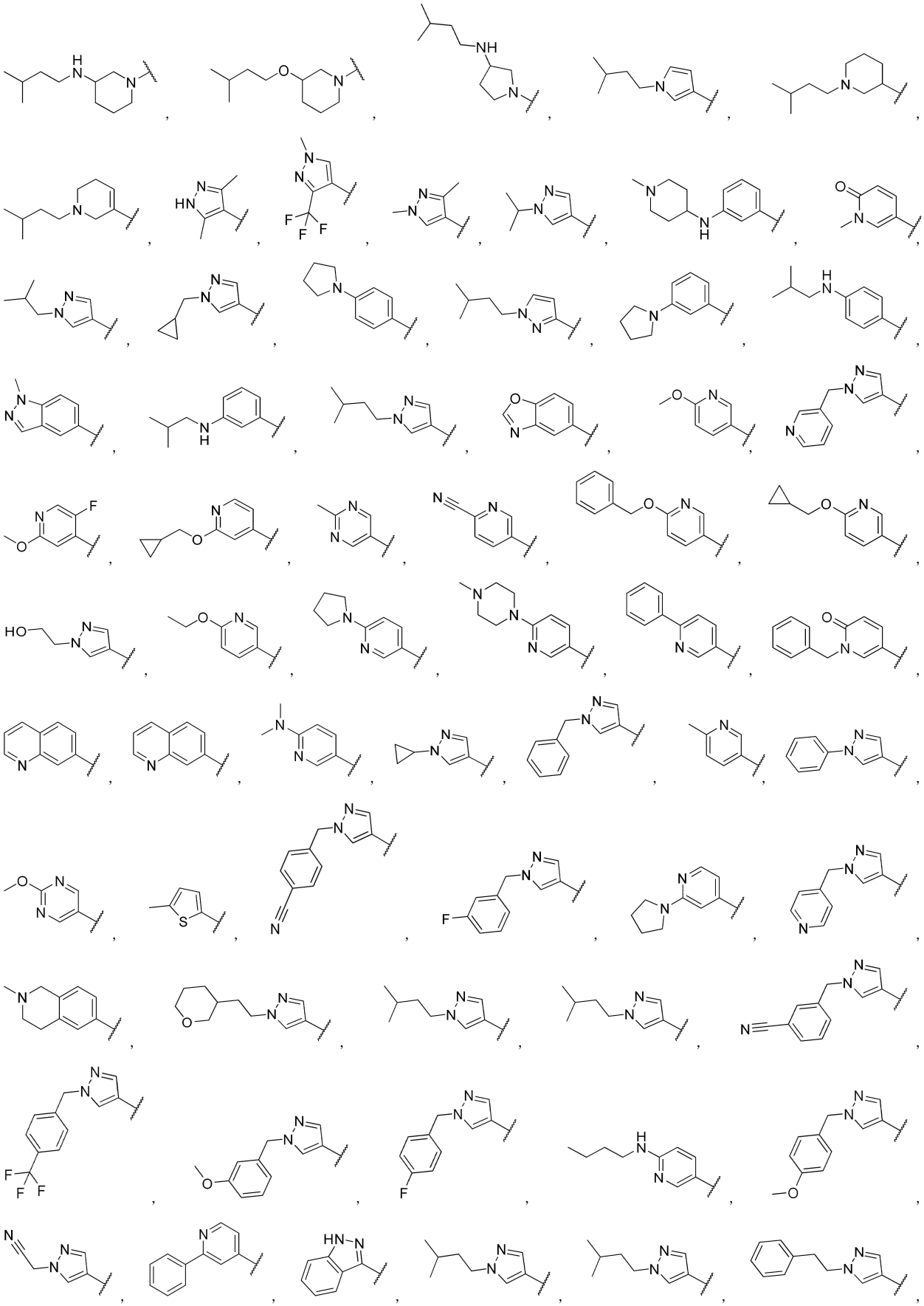
[0993] 일부 구현예에서, R^{1b}는 O이다. 일부 구현예에서, R^{1b}는 S이다. 일부 구현예에서, R^{1b}는 N이다. 일부 구현예에서, R^{1b}는 $N(R^{6b''})$이다. 일부 구현예에서, R^{1b}는 $C(R^{6b})$이다. 일부 구현예에서, R^{1b}는 $C(R^{6b})(R^{6b'})$이다. 일부 구현예에서, R^{1d}는 O이다. 일부 구현예에서, R^{1d}는 S이다. 일부 구현예에서, R^{1d}는 N이다. 일부 구현예에서, R^{1d}는 $N(R^{6d''})$이다. 일부 구현예에서, R^{1d}는 $C(R^{6d})$이다. 일부 구현예에서, R^{1d}는 $C(R^{6d})(R^{6d'})$이다. 일부 구현예에서, R^{6b}, $R^{6b'}$, R^{6d}, 및 $R^{6d'}$은 독립적으로 수소이다. 일부 구현예에서, $R^{6b''}$ 및 $R^{6d''}$은 독립적으로 수소이다.

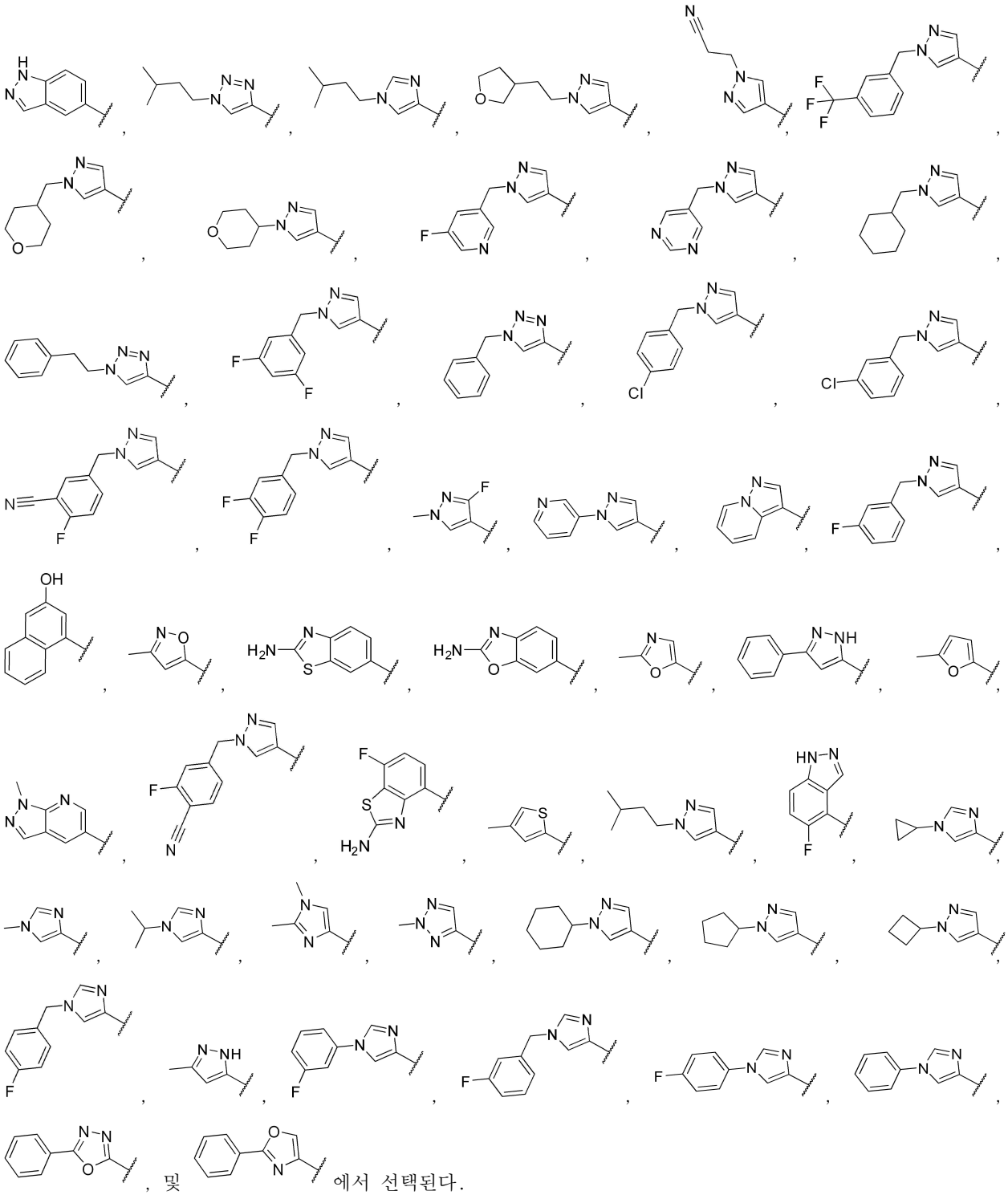
[0994] 일부 구현예에서, R^2는  이다.

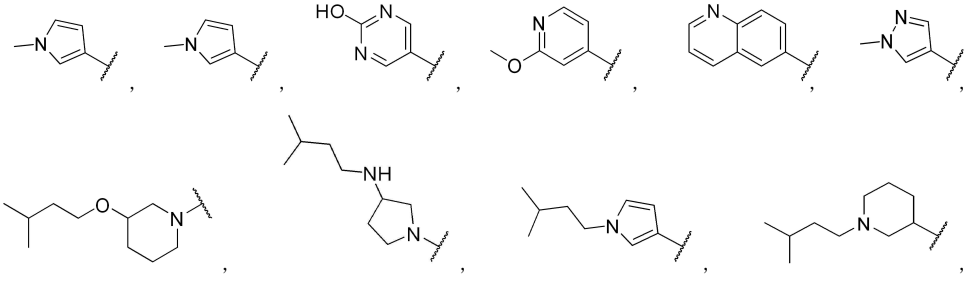
[0995] 일부 구현예에서, R^{2b}는 O이다. 일부 구현예에서, R^{2b}는 S이다. 일부 구현예에서, R^{2b}는 N이다. 일부 구현예에서, R^{2b}는 $N(R^{7b''})$이다. 일부 구현예에서, R^{2b}는 $C(R^{7b})$이다. 일부 구현예에서, R^{2b}는 $C(R^{7b})(R^{7b'})$이다. 일부 구현예에서, R^{2d}는 O이다. 일부 구현예에서, R^{2d}는 S이다. 일부 구현예에서, R^{2d}는 N이다. 일부 구현예에서, R^{2d}는 $N(R^{7d''})$이다. 일부 구현예에서, R^{2d}는 $C(R^{7d})$이다. 일부 구현예에서, R^{2d}는 $C(R^{7d})(R^{7d'})$이다.

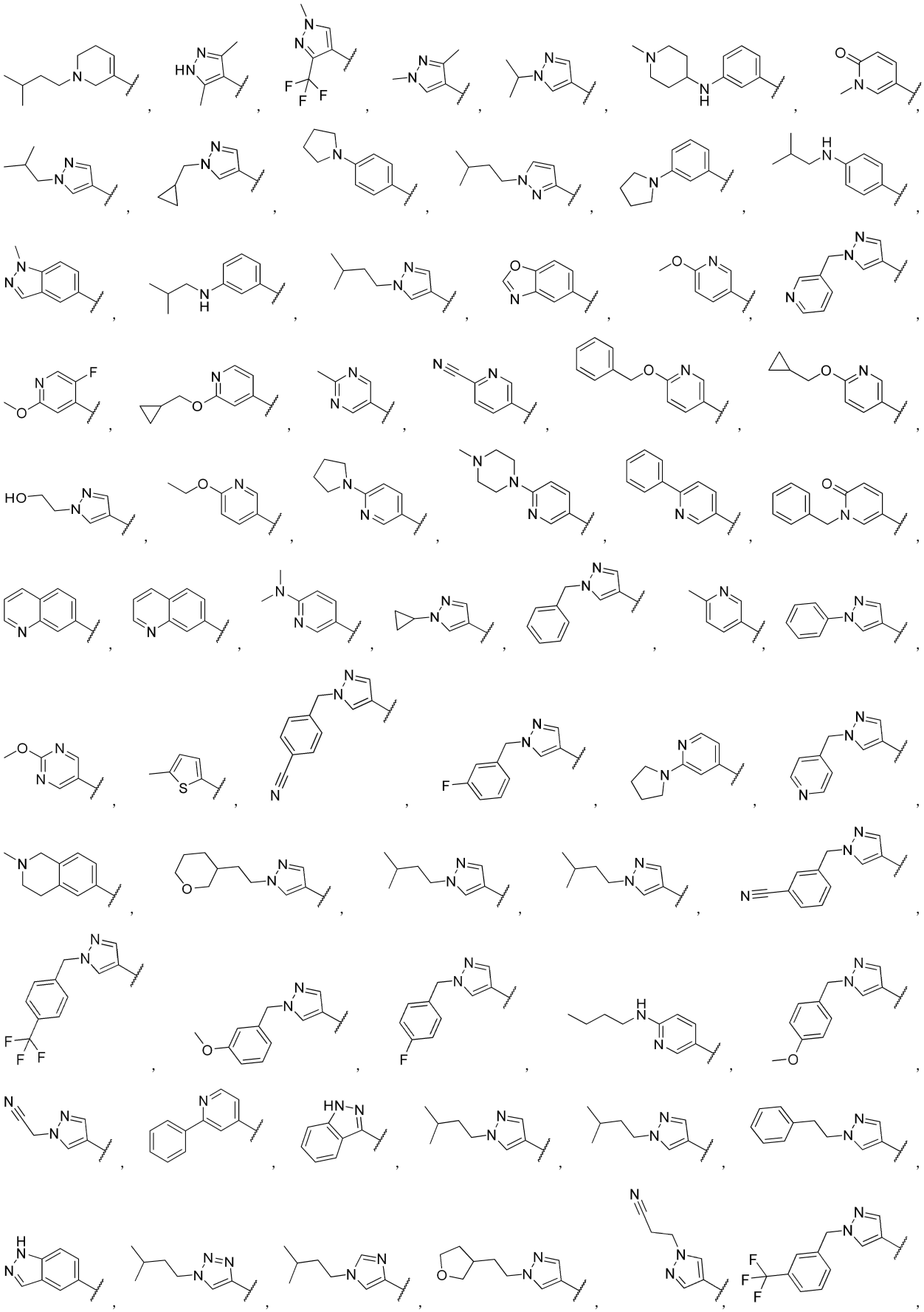
[0996] 일부 구현예에서, R^{16}은 독립적으로 $-C_{1-6}$알킬렌$-OP(O)(OR^{16a})(OR^{16b})$이되, C_{1-6}알킬렌은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20n}으로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^{16}은 독립적으로 $-P(O)(OR^{16a})(OR^{16b})$이다. 일부 구현예에서, R^{16}은 독립적으로 $-C_{1-6}$알킬렌$-OC(O)-R^{16c}$이되, C_{1-6}알킬렌은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20n}으로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^{16}은 독립적으로 $-CH_2-OP(O)(OR^{16a})(OR^{16b})$이다. 일부 구현예에서, R^{16}은 독립적으로 $-CH_2-OP(O)(OH)(OH)$이다. 일부 구현예에서, R^{16}은 독립적으로 $-CH_2-OC(O)-R^{16c}$이다.

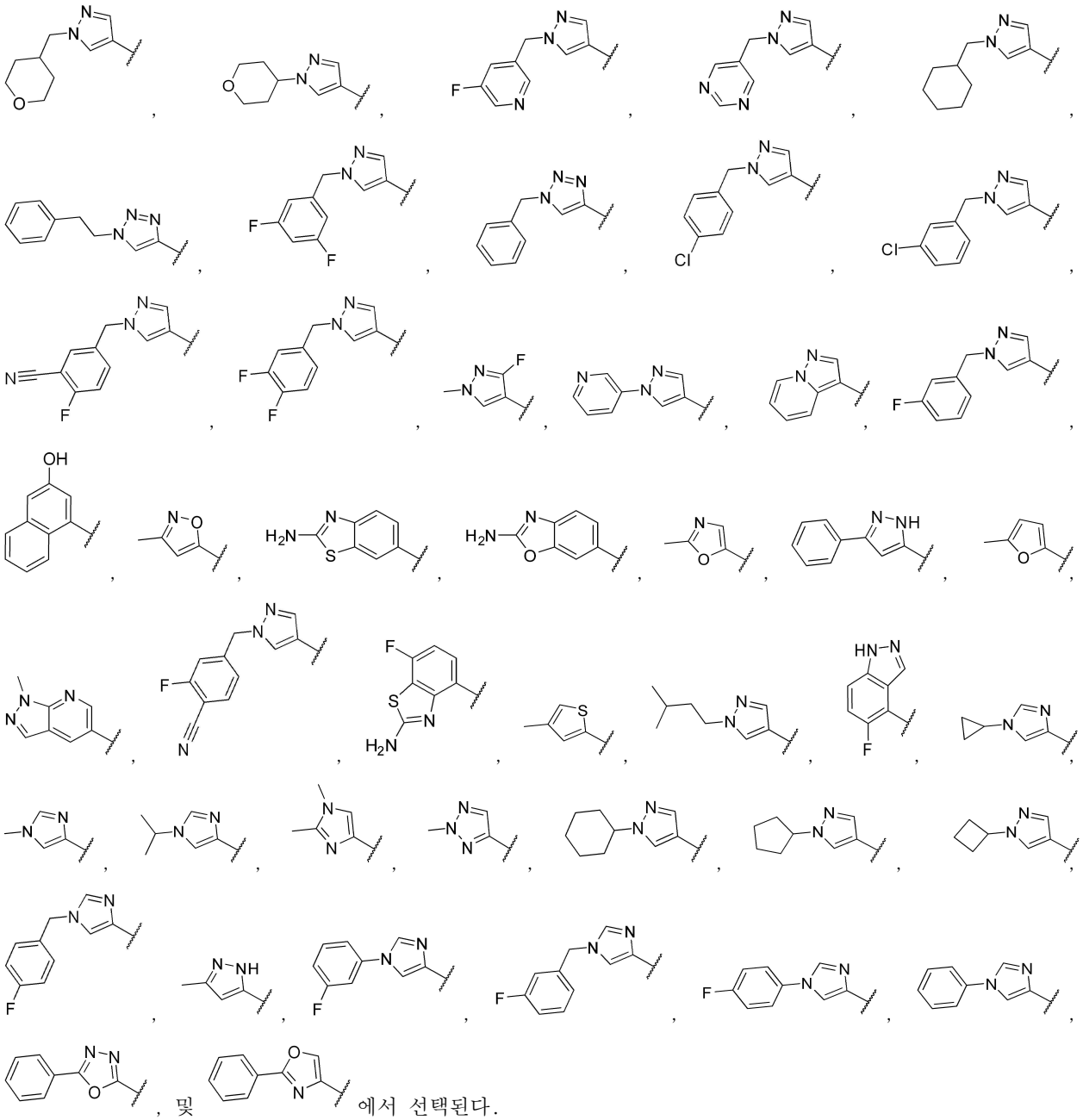
[0997] 일부 구현예에서, R^1은  ,





[0998] 일부 구현예에서, R^2는 





[0999] 구현예에서, R^6은 메틸, -OH, 메톡시, -NH(R^{12}), -OR^{12}, 펜틸, $-CF_3$, 아이소프로필, 옥소, 뷰틸, $-CH_2$-사이클로프로필, 피롤리딘일, -CN, 피페라진일, 메틸-피페라진일, 페닐, 벤질, $-N(CH_3)_2$, 플루오로-치환된 페닐, CN-치환된 페닐, CF_3-치환된 페닐, 메톡시-치환된 페닐, $-CH_2$-CN, -에틸-페닐, 에틸-CN, 피리미딘일, 플루오로-치환된 피리미딘일, 사이클로헥실, 할로-치환된 페닐, 플루오로, 클로로, 피리딜, $-NH_2$, 사이클로펜틸 및 사이클로뷰틸에서 선택된다.

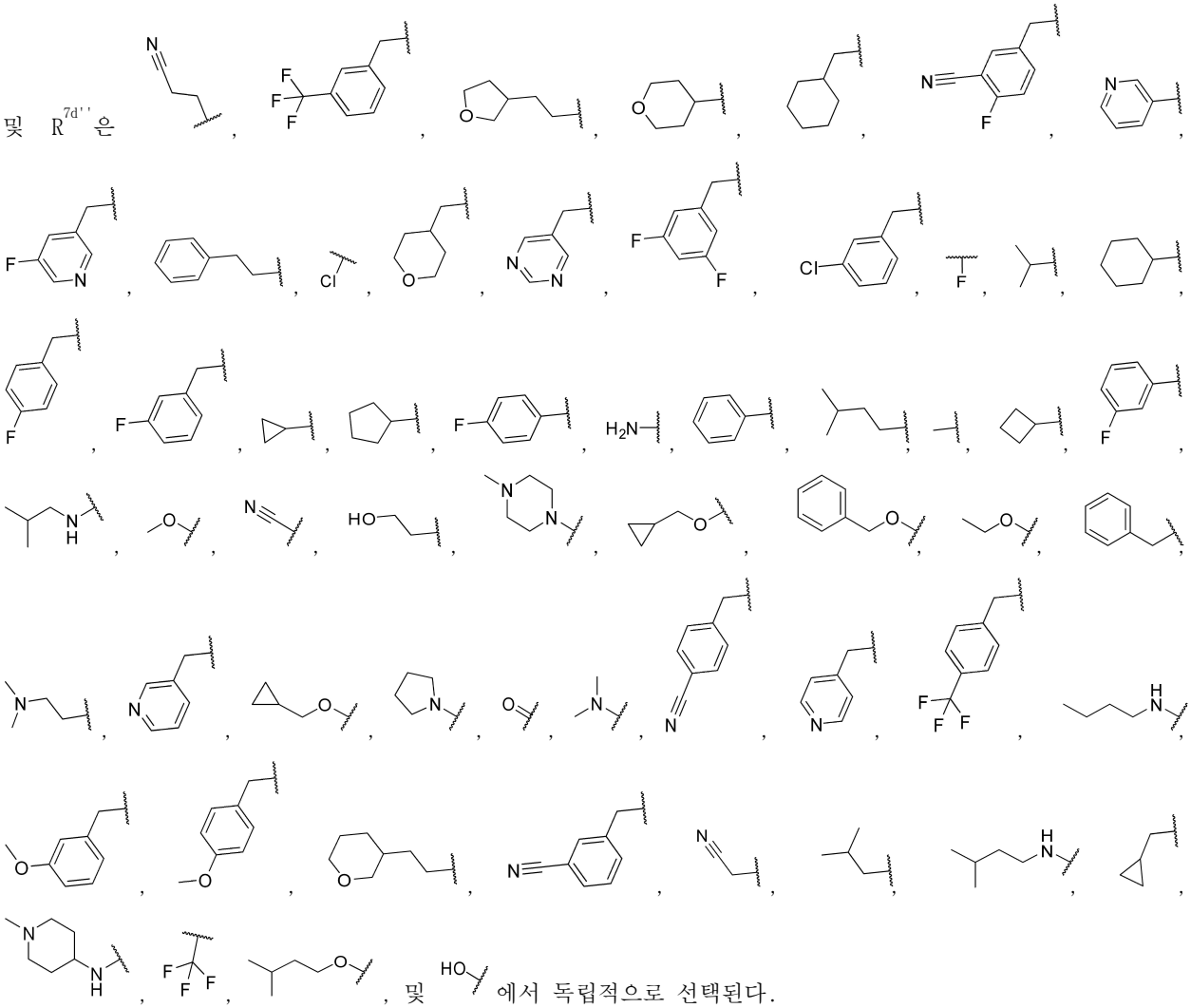
[1000] 구현예에서, $R^{6'}$은 메틸, -OH, 메톡시, -NH(R^{12}), -OR^{12}, 펜틸, $-CF_3$, 아이소프로필, 옥소, 뷰틸, $-CH_2$-사이클로프로필, 피롤리딘일, -CN, 피페라진일, 메틸-피페라진일, 페닐, 벤질, $-N(CH_3)_2$, 플루오로-치환된 페닐, CN-치환된 페닐, CF_3-치환된 페닐, 메톡시-치환된 페닐, $-CH_2$-CN, -에틸-페닐, 에틸-CN, 피리미딘일, 플루오로-치환된 피리미딘일, 사이클로헥실, 할로-치환된 페닐, 플루오로, 클로로, 피리딜, $-NH_2$, 사이클로펜틸 및 사이클로뷰틸에서 선택된다.

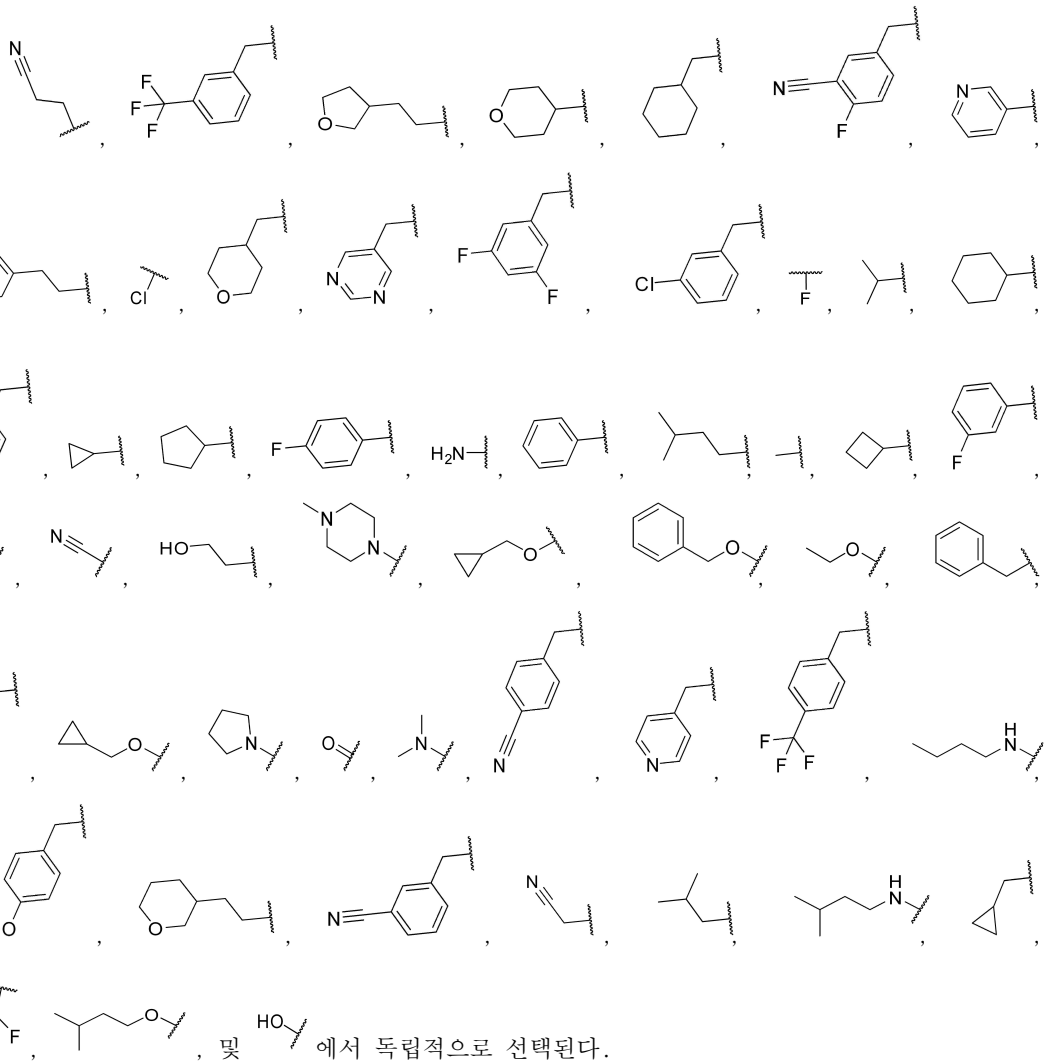
[1001] 구현예에서, R^7은 메틸, -OH, 메톡시, -NH(R^{12}), -OR^{12}, 펜틸, $-CF_3$, 아이소프로필, 옥소, 뷰틸, $-CH_2$-사이클로프

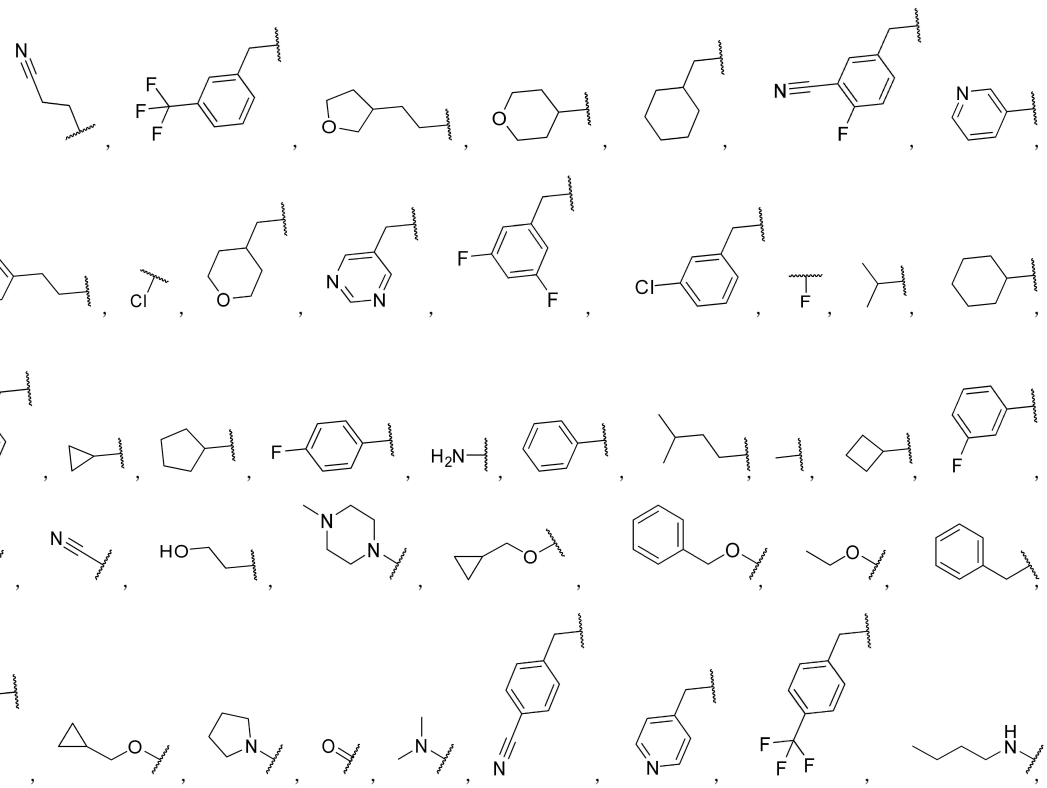
로필, 피롤리딘일, -CN, 피페라진일, 메틸-피페라진일, 페닐, 벤질, $-N(CH_3)_2$, 플루오로-치환된 페닐, CN-치환된 페닐, CF_3-치환된 페닐, 메톡시-치환된 페닐, $-CH_2-CN$, -에틸-페닐, 에틸-CN, 피리미딘일, 플루오로-치환된 피리미딘일, 사이클로헥실, 할로-치환된 페닐, 플루오로, 클로로, 피리딜, $-NH_2$, 사이클로펜틸 및 사이클로뷰틸에서 선택된다.

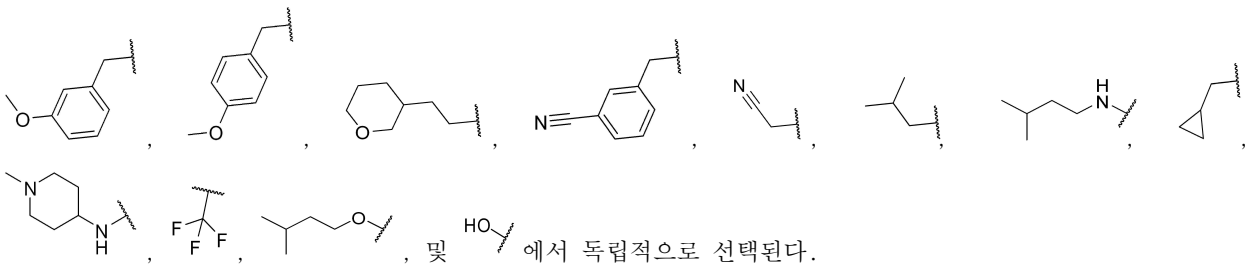
[1002] 구현예에서, $R^{7'}$은 메틸, -OH, 메톡시, $-NH(R^{12})$, $-OR^{12}$, 펜틸, $-CF_3$, 아이소프로필, 옥소, 뷰틸, $-CH_2$-사이클로프로필, 피롤리딘일, -CN, 피페라진일, 메틸-피페라진일, 페닐, 벤질, $-N(CH_3)_2$, 플루오로-치환된 페닐, CN-치환된 페닐, CF_3-치환된 페닐, 메톡시-치환된 페닐, $-CH_2-CN$, -에틸-페닐, 에틸-CN, 피리미딘일, 플루오로-치환된 피리미딘일, 사이클로헥실, 할로-치환된 페닐, 플루오로, 클로로, 피리딜, $-NH_2$, 사이클로펜틸 및 사이클로뷰틸에서 선택된다.

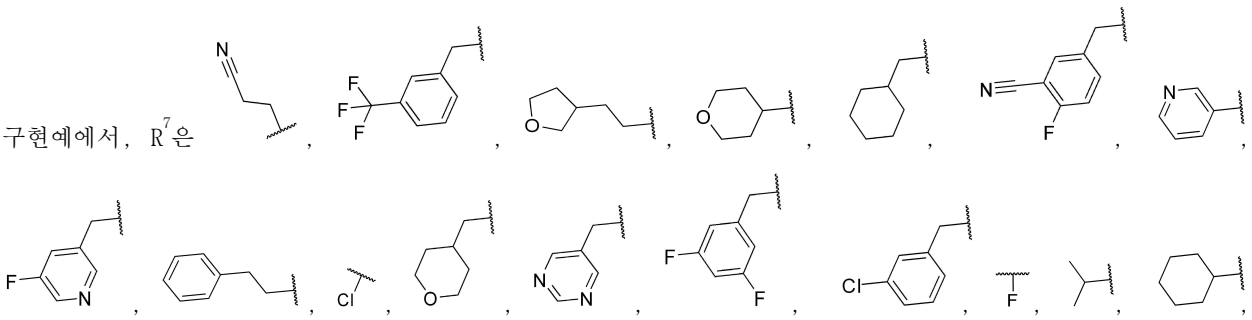
[1003] 구현예에서, R^{6b}, $R^{6b'}$, R^{6c}, $R^{6c'}$, R^{6d}, $R^{6d'}$, R^{6e}, $R^{6b''}$, $R^{6c''}$, $R^{6d''}$, R^{7b}, $R^{7b'}$, R^{7c}, $R^{7c'}$, R^{7d}, $R^{7d'}$, R^{7e}, $R^{7b''}$, $R^{7c''}$, 및 $R^{7d''}$은 메틸, -OH, 메톡시, $-NH(R^{12})$, $-OR^{12}$, 펜틸, $-CF_3$, 아이소프로필, 옥소, 뷰틸, $-CH_2$-사이클로프로필, 피롤리딘일, -CN, 피페라진일, 메틸-피페라진일, 페닐, 벤질, $-N(CH_3)_2$, 플루오로-치환된 페닐, CN-치환된 페닐, CF_3-치환된 페닐, 메톡시-치환된 페닐, $-CH_2-CN$, -에틸-페닐, 에틸-CN, 피리미딘일, 플루오로-치환된 피리미딘일, 사이클로헥실, 할로-치환된 페닐, 플루오로, 클로로, 피리딜, $-NH_2$, 사이클로펜틸 및 사이클로뷰틸에서 독립적으로 선택된다.

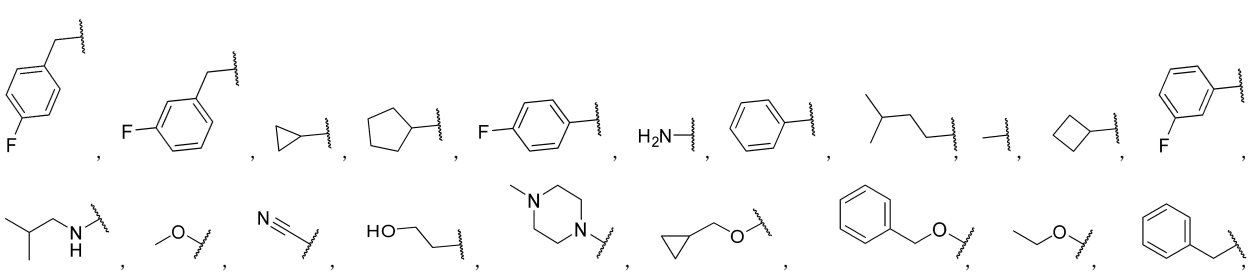
[1004] 구현예에서, R^{6b}, $R^{6b'}$, R^{6c}, $R^{6c'}$, R^{6d}, $R^{6d'}$, R^{6e}, $R^{6b''}$, $R^{6c''}$, $R^{6d''}$, R^{7b}, $R^{7b'}$, R^{7c}, $R^{7c'}$, R^{7d}, $R^{7d'}$, R^{7e}, $R^{7b''}$, $R^{7c''}$, 및 $R^{7d''}$은  , 및 에서 독립적으로 선택된다.

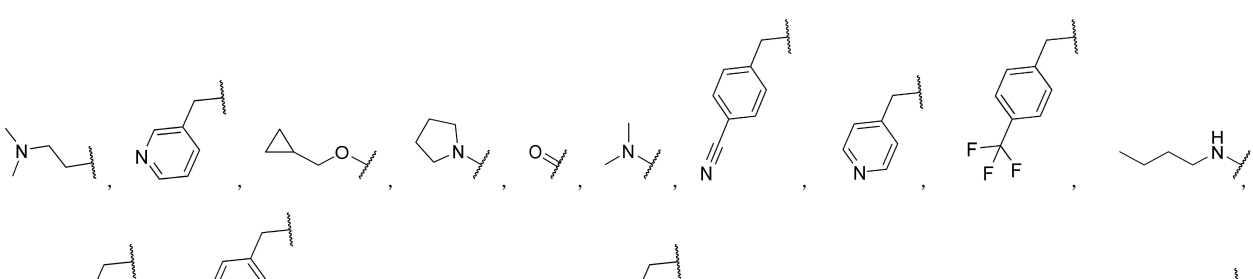
[1005] 구현예에서, R^6은  , 및 에서 독립적으로 선택된다.

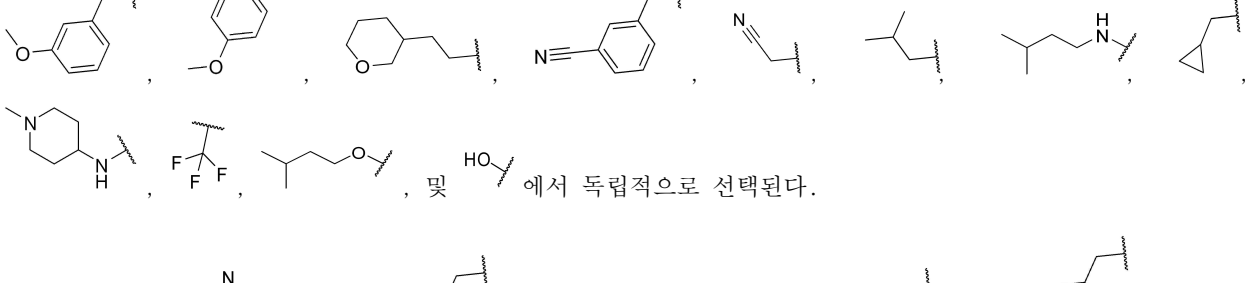
[1006] 구현예에서, $R^{6'}$은 

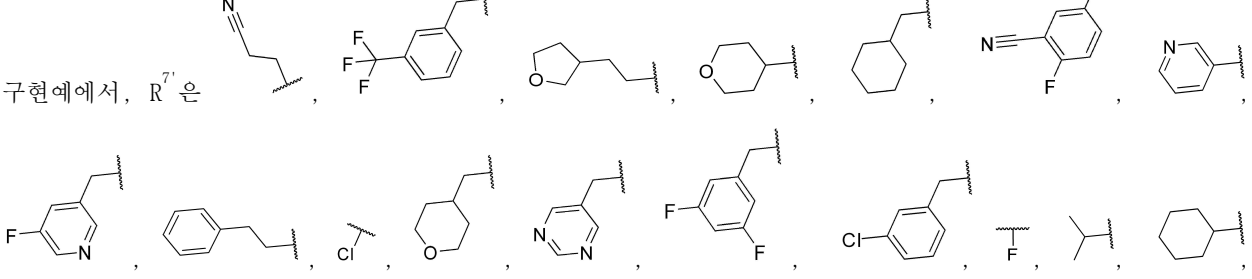


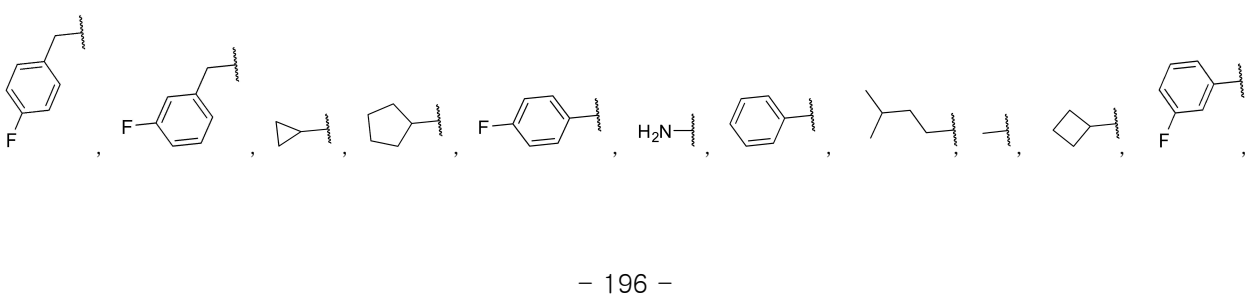
[1007] 구현예에서, R^7은 





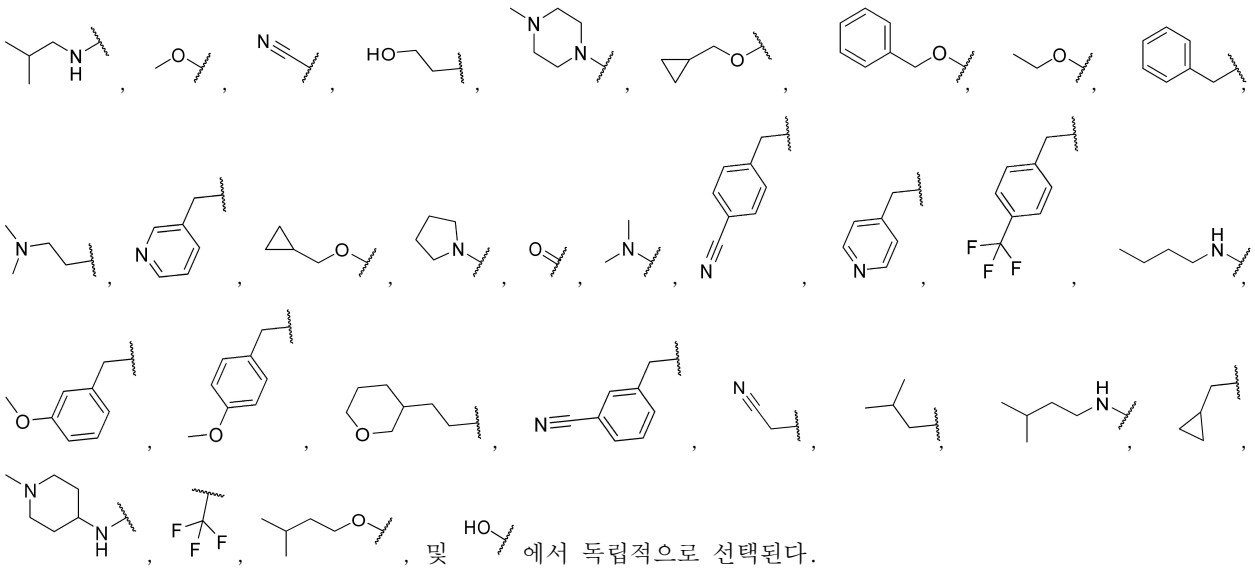




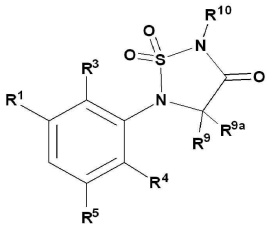




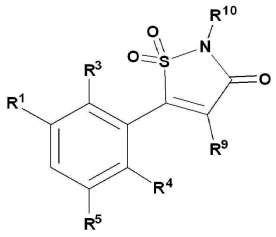
[1008] 구현예에서, $R^{7'}$은



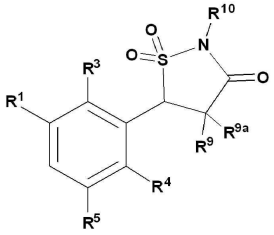
, 및 에서 독립적으로 선택된다.



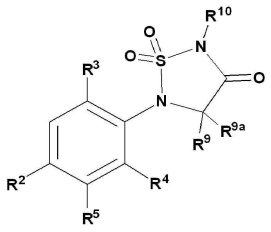
[1009] 구현예에서, 화합물은 화학식 IIa'의 구조 를 가진다. 구현예에서, 화합물은 화학식



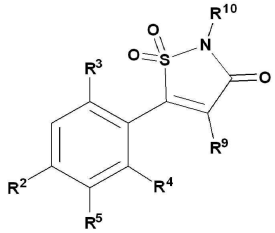
IIb'의 구조 를 가진다. 구현예에서, 화합물은 화학식 IIc'의 구조



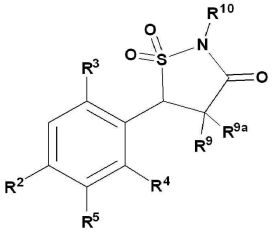
를 가진다. 구현예에서, 화합물은 화학식 IIa''의 구조



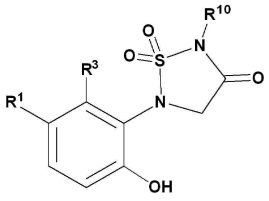
를 가진다. 구현예에서, 화합물은 화학식 IIb''의 구조



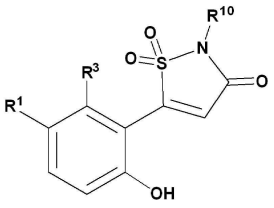
를 가진다. 구현예에서, 화합물은 화학식 IIc''의 구조



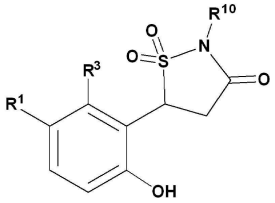
를 가진다. 구현예에서, 화합물은 화학식 IId의 구조



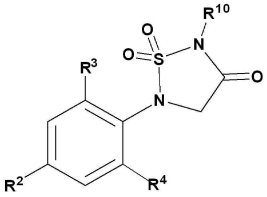
를 가진다. 구현예에서, 화합물은 화학식 IIe의 구조



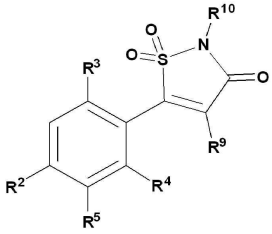
를 가진다. 구현예에서, 화합물은 화학식 IIf의 구조



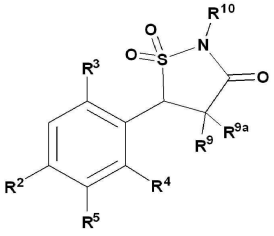
를 가진다. 구현예에서, 화합물은 화학식 IIg의 구조



를 가진다. 구현예에서, 화합물은 화학식 IIh의 구조

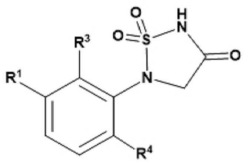


를 가진다. 구현예에서, 화합물은 화학식 IIi의 구조

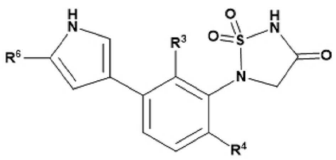


를 가진다.

[화학식 IIa-1]

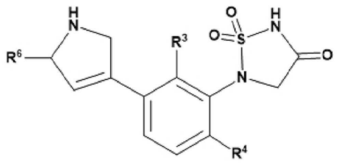


[화학식 IIa-2]



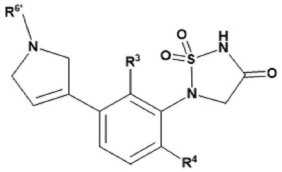
[1010] 구현예에서, 화학식 IIa의 화합물은 , 예컨대 ,

[화학식 II-a3]



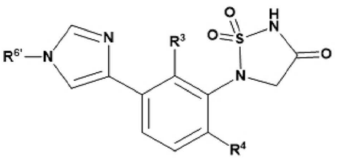
,

[화학식 IIa-4]



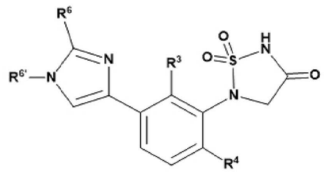
,

[화학식 IIa-5]



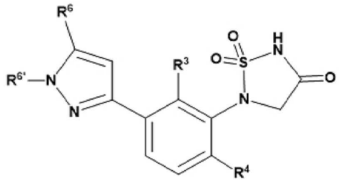
,

[화학식 IIa-6]



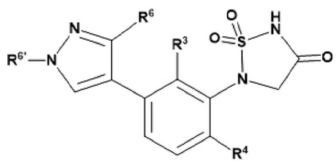
,

[화학식 IIa-7]



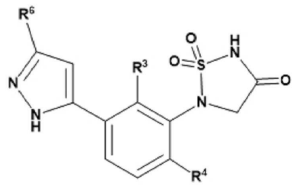
,

[화학식 IIa-8]

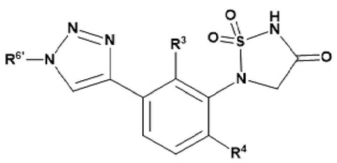


,

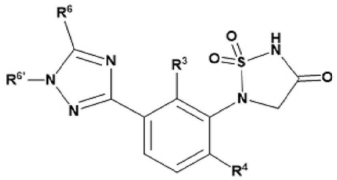
[화학식 IIa-9]



[화학식 IIa-10]

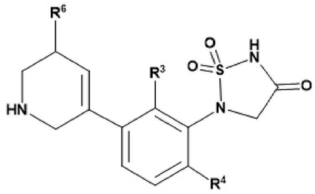


[화학식 IIa-11]



또는

[화학식 IIa-12]



의 구조, 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 가진다. 일부 구현예에서, 화학식 IIa의 화합물은 화학식 IIa-1의 화합물이다. 일부 구현예에서, 화학식 IIa의 화합물은 화학식 IIa-2의 화합물이다. 일부 구현예에서, 화학식 IIa의 화합물은 화학식 IIa-3의 화합물이다. 일부 구현예에서, 화학식 IIa의 화합물은 화학식 IIa-4의 화합물이다. 일부 구현예에서, 화학식 IIa의 화합물은 화학식 IIa-5의 화합물이다. 일부 구현예에서, 화학식 IIa의 화합물은 화학식 IIa-6의 화합물이다. 일부 구현예에서, 화학식 IIa의 화합물은 화학식 IIa-7의 화합물이다. 일부 구현예에서, 화학식 IIa의 화합물은 화학식 IIa-8의 화합물이다. 일부 구현예에서, 화학식 IIa의 화합물은 화학식 IIa-9의 화합물이다. 일부 구현예에서, 화학식 IIa의 화합물은 화학식 IIa-10의 화합물이다. 일부 구현예에서, 화학식 IIa의 화합물은 화학식 IIa-11의 화합물이다. 일부 구현예에서, 화학식 IIa의 화합물은 화학식 IIa-12의 화합물이다.

[1011] 일부 구현예에서, 화학식 IIa-1의 화합물에 있어서, R^1은 C_{5-8}사이클로알킬, 5 내지 8원 헤테로사이클로알킬, C_6아릴 및 5 내지 6원 헤테로아릴에서 선택되되, C_{5-8}사이클로알킬, 5 내지 8원 헤테로사이클로알킬, C_6아릴 및 5 내지 6원 헤테로아릴은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되되, 5 내지 8원 헤테로사이클로알킬 및 5 내지 6원 헤테로아릴의 고리 헤테로원자는 N, O 및 S에서 독립적으로 선택된다. 일부 구현예에서, C_{5-8}사이클로알킬은 포화된다. 일부 구현예에서, C_{5-8}사이클로알킬은 부분적으로 불포화된다. 일부 구현예에서, C_{5-8}사이클로알킬은 하나의 이중 결합을 포함한다. 구현예에서, 5 내지 8원 헤테로사이클로알킬은 포화된다. 일부 구현예에서, 5 내지 8원 헤테로사이클로알킬은 부분적으로 불포화된다. 일부 구현예에서, 5 내지 8원 헤테로사이클로알킬은 하나의 이중 결합을 포함한다. 일부 구현예에서, R^1은 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트라이아졸릴, 피롤린일, 피리딘일, 테트라하이드로피리딘일, 피페리딘일 및 피페라진일에서 선택되고, 이들 각각은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^1은 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트라이아졸릴, 피롤린일, 피리딘일, 테트라하이드로피리딘일, 피페리딘일 및 피페라진일에서 선택되고, 이들 각각은 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, $-OR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-C(NR^{14})N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, 및 $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, 및 C_{6-10}아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 각각의 R^{13}은 수소, -CN, C_{1-6}알킬, 및 C_{1-6}할로알킬에서 독립적으로 선택되고, 또는 R^{12} 및 R^{13}은 이들이 부착되는 질소와 함께 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{201}로 임의로 치환되는 C_{2-9}헤테로알킬 고리를 형성한다. 일부 구현예에서, R^1은 $-C(NR^{14})N(R^{12})(R^{13})$, 예컨대 $-C(NH)NH_2$ 또는 -C(NH)NHCN으로 치환된다.

[1012] 일부 구현예에서, 화학식 IIa-1, IIa-2, IIa-3, IIa-4, IIa-5, IIa-6, IIa-7, IIa-8, IIa-9, IIa-10, IIa-11 또는 IIa-12의 화합물에 있어서, R^3은 할로젠, 예컨대 클로로 또는 플루오로이다. 일부 구현예에서, R^3은 플루오

로이다. 일부 구현예에서, R^4는 할로젠, -OH, 및 C_{1-3} 할로알킬에서 선택된다. 일부 구현예에서, R^4는 할로젠, -OH, 및 $-CHF_2$에서 선택된다. 구현예에서, R^4는 -OH이다.

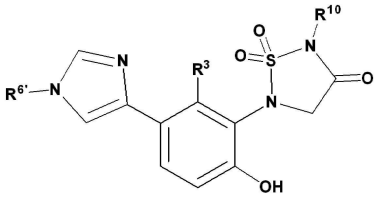
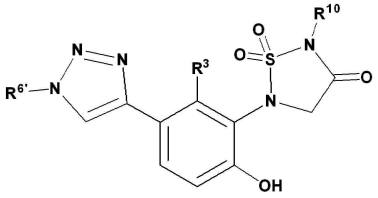
[1013] 일부 구현예에서, 화학식 IIa-1, IIa-2, IIa-3, IIa-4, IIa-5, IIa-6, IIa-7, IIa-8, IIa-9, IIa-10, IIa-11 또는 IIa-12의 화합물에 있어서, R^6은 할로젠, 옥소, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, $-OR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, 및 C_{2-9}헤테로사이클로알킬은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환되고, $R^{6'}$은 -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, $-OR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, 및 C_{2-9}헤테로사이클로알킬은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^6은 할로젠, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{3-10}사이클로알킬, $-OR^{12}$, 및 $-N(R^{12})(R^{13})$에서 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, 및 C_{3-10}사이클로알킬은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환되고, $R^{6'}$은 C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{3-10}사이클로알킬, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)R^{15}$, 및 $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$에서 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, 및 C_{3-10}사이클로알킬은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^{26}은 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{2-6}알케닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_6아릴, $-OR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, 및 $-N(R^{14})C(O)R^{15}$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{2-6}알케닐, C_{3-10}사이클로알킬, 및 C_6아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{27}로 임의로 치환되고, 각각의 R^{27}은 옥소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, $-OR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, 및 $-N(R^{14})C(O)R^{15}$에서 독립적으로 선택된다.

[1014] 일부 구현예에서, 화학식 IIa-1, IIa-2, IIa-3, IIa-4, IIa-5, IIa-6, IIa-7, IIa-8, IIa-9, IIa-10, IIa-11 또는 IIa-12의 화합물에 있어서, R^6은 할로젠, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{3-6}사이클로알킬, -OH, $-OCH_3$, 및 $-NH_2$에서 선택되되, C_{1-6}알킬 및 C_{3-6}사이클로알킬은 할로젠, -CN, C_{1-6}할로알킬, $-(C_{1-6}$알킬$)OH$, C_{3-6}사이클로알킬, C_6아릴, $-O(C_{1-6}$알킬$)$, $-O(C_{1-6}$할로알킬$)$, 및 $-C(O)NH_2$에서 선택되는 하나, 둘, 또는 세 개의 치환기로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^6은 플루오로, 클로로, C_{1-6}알킬, C_{1-6}플루오로알킬, C_{3-6}사이클로알킬, -OH, $-OCH_3$, 및 $-NH_2$에서 선택되되, C_{1-6}알킬 및 C_{3-6}사이클로알킬은 플루오로, 클로로, -CN, C_{1-6}플루오로알킬, $-CH_2OH$, C_{3-6}사이클로알킬, $-OCH_3$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, 및 $-C(O)NH_2$에서 선택되는 하나, 둘, 또는 세 개의 치환기로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^6은 플루오로이다. 일부 구현예에서, R^6은 C_{1-6}알킬이다. 일부 구현예에서, R^6은 C_{1-6}플루오로알킬이다. 일부 구현예에서, R^6은 C_{3-6}사이클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^6은 -OH이다. 일부 구현예에서, R^6은 $-OCH_3$이다. 일부 구현예에서, R^6은 $-NH_2$이다.

[1015] 일부 구현예에서, 화학식 IIa-1, IIa-2, IIa-3, IIa-4, IIa-5, IIa-6, IIa-7, IIa-8, IIa-9, IIa-10, IIa-11 또는 IIa-12의 화합물에 있어서, $R^{6'}$은 C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{3-6}사이클로알킬, $-C(O)O(C_{1-6}$알킬$)$, $-C(O)(C_{3-6}$사이클로알킬$)$, 및 $-SO_2(C_{1-6}$알킬$)$에서 선택되되, C_{1-6}알킬 및 C_{3-6}사이클로알킬은 할로젠, -CN, C_{1-6}할로알킬, $-(C_{1-6}$

알킬)OH, C_{3-6}사이클로알킬, C_6아릴, -O(C_{1-6}알킬), -O(C_{1-6}할로알킬), 및 -C(O)NH_2에서 선택되는 하나, 둘, 또는 세 개의 치환기로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$은 C_{1-6}알킬, C_{1-6}플루오로알킬, 및 C_{3-6}사이클로알킬에서 선택되되, C_{1-6}알킬 및 C_{3-6}사이클로알킬은 플루오로, 클로로, -CN, 및 C_{1-6}할로알킬에서 선택되는 하나, 둘, 또는 세 개의 치환기로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$은 C_{1-6}알킬이다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$은 C_{1-6}할로알킬이다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$은 C_{3-6}사이클로알킬이다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$은 -C(O)O(C_{1-6}알킬)이다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$은 -C(O)(C_{3-6}사이클로알킬)이다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$은 -SO_2(C_{1-6}알킬)이다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$은 -C(NR^{14})N(R^{12})(R^{13}), 예컨대 -C(NH)NH_2 또는 -C(NH)NHCN이다.

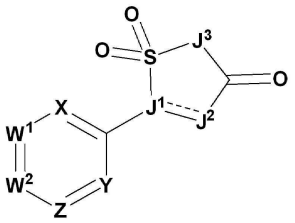
[1016] 일부 구현예에서, 화학식 IIa-1, IIa-2, IIa-3, IIa-4, IIa-5, IIa-6, IIa-7, IIa-8, IIa-9, IIa-10, IIa-11 또는 IIa-12의 화합물에 있어서, R^3은 할로젠이고, R^4는 할로젠, -OH, 및 C_{1-3} 할로알킬에서 선택되고, R^6은 할로젠, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{3-6}사이클로알킬, -OH, -OCH_3, 및 -NH_2에서 선택되되, C_{1-6}알킬 및 C_{3-6}사이클로알킬은 할로젠, -CN, C_{1-6}할로알킬, -(C_{1-6}알킬)OH, C_{3-6}사이클로알킬, C_6아릴, -O(C_{1-6}알킬), -O(C_{1-6}할로알킬), 및 -C(O)NH_2에서 선택되는 하나, 둘, 또는 세 개의 치환기로 임의로 치환되고, $R^{6'}$은 C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{3-6}사이클로알킬, -C(O)O(C_{1-6}알킬), -C(O)(C_{3-6}사이클로알킬), 및 -SO_2(C_{1-6}알킬)에서 선택되되, C_{1-6}알킬 및 C_{3-6}사이클로알킬은 할로젠, -CN, C_{1-6}할로알킬, -(C_{1-6}알킬)OH, C_{3-6}사이클로알킬, C_6아릴, -O(C_{1-6}알킬), -O(C_{1-6}할로알킬), 및 -C(O)NH_2에서 선택되는 하나, 둘, 또는 세 개의 치환기로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^3은 플루오로이고, R^4는 -OH이고, R^6은 할로젠, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{3-6}사이클로알킬, -OH, -OCH_3, 및 -NH_2에서 선택되되, C_{1-6}알킬 및 C_{3-6}사이클로알킬은 할로젠, -CN, C_{1-6}할로알킬, -(C_{1-6}알킬)OH, C_{3-6}사이클로알킬, C_6아릴, -O(C_{1-6}알킬), -O(C_{1-6}할로알킬), 및 -C(O)NH_2에서 선택되는 하나, 둘, 또는 세 개의 치환기로 임의로 치환되고, $R^{6'}$은 C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{3-6}사이클로알킬, -C(O)O(C_{1-6}알킬), -C(O)(C_{3-6}사이클로알킬), 및 -SO_2(C_{1-6}알킬)에서 선택되되, C_{1-6}알킬 및 C_{3-6}사이클로알킬은 할로젠, -CN, C_{1-6}할로알킬, -(C_{1-6}알킬)OH, C_{3-6}사이클로알킬, C_6아릴, -O(C_{1-6}알킬), -O(C_{1-6}할로알킬), 및 -C(O)NH_2에서 선택되는 하나, 둘, 또는 세 개의 치환기로 임의로 치환된다.

[1017] 구현예에서, 화합물은 화학식 IId'의 구조  를 가진다. 구현예에서, 화합물은 화학식 IId''의 구조  를 가진다. 화학식 IId'의 구현예에서, R^3은 F이다. 화학식 IId'의 구현예에서, R^3은 Cl이다. 화학식 IId'의 구현예에서, R^{10}은 H이다. 화학식 IId''의 구현예에서, R^3은 F이다. 화학식 IId''의 구현예에서, R^3은 Cl이다. 화학식 IId''의 구현예에서, R^{10}은 H이다. 화학식 IId'의 구현예에서, $R^{6'}$은 -CH2-페닐-(R^{27})$_{0-3}$이다. 화학식 IId''의 구현예에서, $R^{6'}$은 -CH2-페닐-(R^{27})$_{0-3}$이다. 구현예에서, R^{27}은 독립적으로 할로젠이다. 구현예에서, R^{27}은 독립적으로 -CN이다. 구현예에서, R^{27}은 독립적으로 메틸이다. 구현예에서, R^{27}은 독립적으로 에틸이다. 구현예에서, R^{27}은 독립적으로 CF_3이다. 구현예에서, R^{27}은

독립적으로 $-NH_2$이다.

[1018] 일 양태에서, 하기 화학식 VIII의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 제공된다.

[1019] [화학식 VIII]



[1020]

[1021] 상기 식에서,

[1022] W^1은 $C(R^1)$이고 W^2는 $C(R^{2a})$ 또는 N이고, 또는 W^1은 $C(R^{1a})$이고 W^2는 $C(R^2)$ 또는 N이고,

[1023] R^1은 C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬, 및 5 내지 12원 헤테로아릴에서 선택되되, C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_{6-12}아릴 및 5 내지 12원 헤테로아릴은 R^6 및 $R^{6'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되되, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬 및 5 내지 12원 헤테로아릴의 고리 헤테로원자는 N, O 및 S에서 독립적으로 선택되고,

[1024] R^{1a}는 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, 및 C_{2-6}알카이닐은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20a}로 임의로 치환되고,

[1025] R^2는 C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬, 및 5 내지 12원 헤테로아릴에서 선택되되, C_{5-12}사이클로알킬, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_{6-12}아릴, 및 5 내지 12원 헤테로아릴은 R^7 및 $R^{7'}$에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되되, 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬 및 5 내지 12원 헤테로아릴의 고리 헤테로원자는 N, O, 및 S에서 독립적으로 선택되고,

[1026] R^{2a}는 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, 및 C_{2-6}알카이닐은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20b}로 임의로 치환되고,

[1027] X는 N 또는 $C(R^3)$이고,

[1028] Y는 N 또는 $C(R^4)$이고,

[1029] Z는 N 또는 $C(R^5)$이고,

[1030] R^3은 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}

헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20c}로 임의로 치환되고,

[1031] R^4는 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20d}로 임의로 치환되고,

[1032] R^5는 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20e}로 임의로 치환되고,

[1033] 각각의 R^6 및 R^7은 할로젠, 옥소, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환되고,

[1034] 각각의 $R^{6'}$ 및 $R^{7'}$은 -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{26}으로 임의로 치환되고,

[1035] J^1은 N, C, 또는 $C(R^8)$이고,

[1036] J^2는 N, $N(R^9)$, $C(R^9)$, $C(R^9)(R^{9a})$, 또는 C(O)이고,

[1037] J^3은 $N(R^{10})$ 또는 $C(R^{10})(R^{10a})$이고,

[1038] R^8은 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20h}로 임의로 치환되고,

[1039] R^9 및 R^{9a}는 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20i}로 임의로 치환되고, 또는 R^9 및 R^{9a}는 조합되어 C_{3-6}사이클로알킬 또는 C_{2-9}헤테로사이클로알킬을 형성하되, C_{3-6}사이클로알킬 및 C_{2-9}헤테로사이클로알킬은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20i}로 임의로 치환되고,

[1040] R^{10} 및 R^{10a}는 수소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-R^{16}$, $-OR^{16}$, $-N(R^{12})(R^{16})$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20j}로 임의로 치환되고, 또는 R^{10} 및 R^{10a}는 조합되어 C_{3-6}사이클로알킬 또는 C_{2-9}헤테로사이클로알킬을 형성하되, C_{3-6}사이클로알킬 및 C_{2-9}헤테로사이클로알킬은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20j}로 임의로 치환되고,

[1041] 각각의 R^{12}는 수소, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, $-CH_2-C_{3-10}$사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, $-CH_2-C_{2-9}$헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, $-CH_2-C_{6-10}$아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, $-CH_2-C_{3-10}$사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, $-CH_2-C_{2-9}$헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, $-CH_2-C_{6-10}$아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20k}로 임의로 치환되고,

[1042] 각각의 R^{13}은 수소, C_{1-6}알킬, 및 C_{1-6}할로알킬에서 독립적으로 선택되고, 또는 R^{12} 및 R^{13}은 이들이 부착되는 질소와 함께, 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20l}로 임의로 치환되는 C_{2-9}헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고,

[1043] 각각의 R^{14}는 수소, C_{1-6}알킬, 및 C_{1-6}할로알킬에서 독립적으로 선택되고,

[1044] 각각의 R^{15}는 C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{1-6}헤테로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{1-6}헤테로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20m}으로 임의로 치환되고,

[1045] 각각의 R^{16}은 $-C_{1-6}$알킬렌$-OP(O)(OR^{16a})(OR^{16b})$ 및 $-P(O)(OR^{16a})(OR^{16b})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬렌은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20n}으로 임의로 치환되고, 또는 각각의 R^{16}은 $-C_{1-6}$알킬렌$-OC(O)-R^{16c}$이되, C_{1-6}알킬렌은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20n}으로 임의로 치환되고,

[1046] 각각의 R^{16a} 및 R^{16b}는 수소, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, $-CH_2-C_{3-10}$사이클로알킬, $-CH_2-C_{2-9}$헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, $-CH_2-C_{6-10}$아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, $-CH_2-C_{3-10}$사이클로알킬, $-CH_2-C_{2-9}$헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, $-CH_2-C_{6-10}$아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20o}로 임의로 치환되고,

[1047] R^{16c}는 할로젠, $-CN$, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, $-CH_2-C_{3-10}$사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, $-CH_2-C_{2-9}$헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, $-CH_2-C_{6-10}$아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-CH_2-C_{1-9}$헤테로아릴, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, $-N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)OR^{22}$, $-C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)OR^{25}$, $-N(R^{24})C(O)R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, $-C(O)R^{25}$, $-S(O)_2R^{25}$, $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$, $-OCH_2C(O)OR^{22}$, 및 $-OC(O)R^{25}$이되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, $-CH_2-C_{3-10}$사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, $-CH_2-C_{2-9}$헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, $-CH_2-C_{6-10}$아릴, $-CH_2-C_{1-9}$헤테로아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20o}로 임의로 치환되고,

[1048] 각각의 R^{20a}, R^{20b}, R^{20c}, R^{20d}, R^{20e}, R^{20f}, R^{20h}, R^{20i}, R^{20j}, R^{20k}, R^{20l}, R^{20m}, R^{20n}, 및 R^{20o}는 옥소, $-CN$, 할로젠, $-CN$, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, $-CH_2-C_{3-10}$사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, $-CH_2-C_{2-9}$헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, $-CH_2-C_{6-10}$아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, $-N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)OR^{22}$, $-C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)OR^{22}$, $-N(R^{24})C(O)R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, $-C(O)R^{25}$, $-S(O)_2R^{25}$, $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$, $-OCH_2C(O)OR^{22}$, 및 $-OC(O)R^{25}$에서 각각 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, $-CH_2-C_{3-10}$사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, $-CH_2-C_{2-9}$헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, $-CH_2-C_{6-10}$아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 할로젠, 옥소, $-CN$, 하나 이상의 R^{26}으로 임의로 치환되는 C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{1-6}알콕시, C_{1-6}할로알콕시, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, $-N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)OR^{22}$, $-C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)OR^{25}$, $-N(R^{24})C(O)R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, $-C(O)R^{25}$, $-S(O)_2R^{25}$, $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$, 및 $-OC(O)R^{25}$에서 독립적으로 선택되는 하나, 둘, 또는 세 개의 기로 임의로 치환되고,

[1049] 각각의 R^{21}은 H, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택되고,

[1050] 각각의 R^{22}는 H, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}

$_{10}$아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택되고,

[1051] 각각의 R^{23}은 H 및 C_{1-6}알킬에서 독립적으로 선택되고,

[1052] 각각의 R^{24}는 H 및 C_{1-6}알킬에서 독립적으로 선택되고,

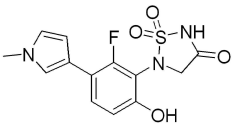
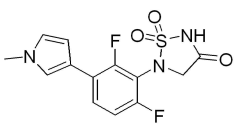
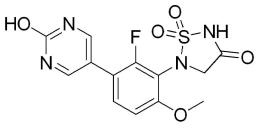
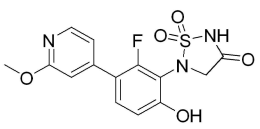
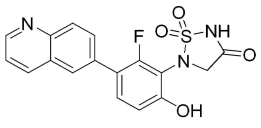
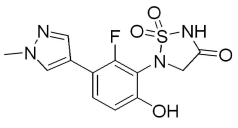
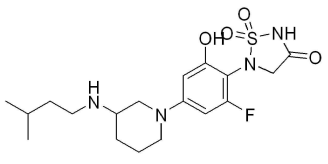
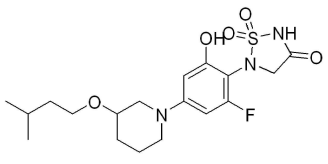
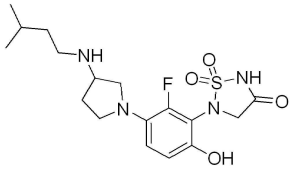
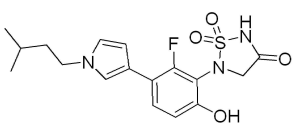
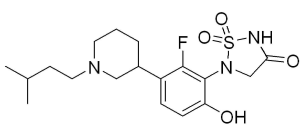
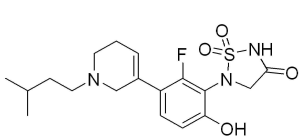
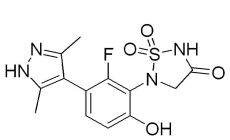
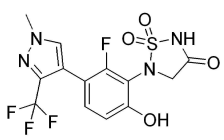
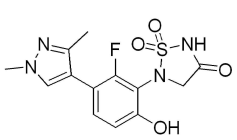
[1053] 각각의 R^{25}는 C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{1-6}헤테로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 선택되고,

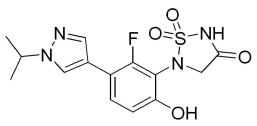
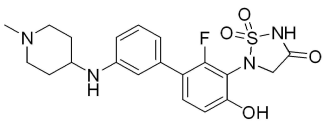
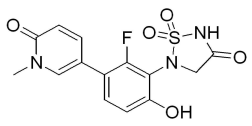
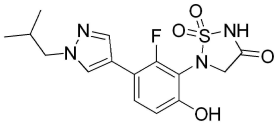
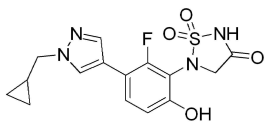
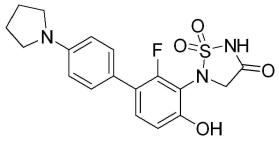
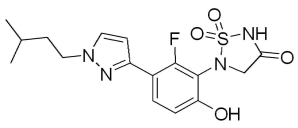
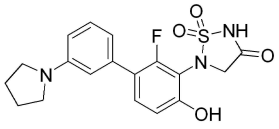
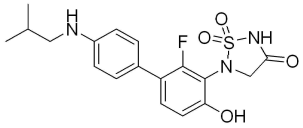
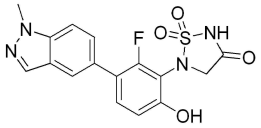
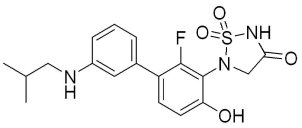
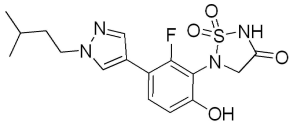
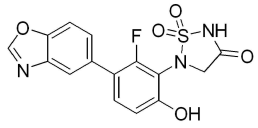
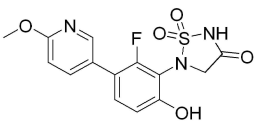
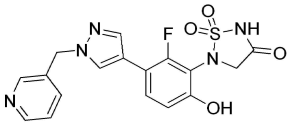
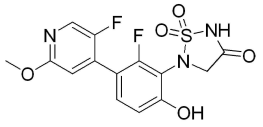
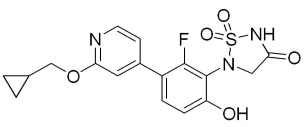
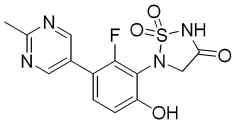
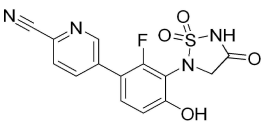
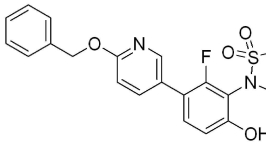
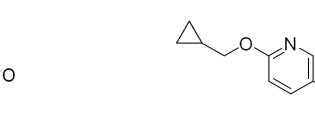
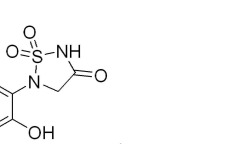
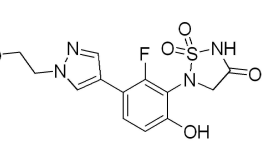
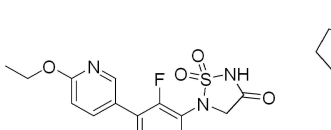
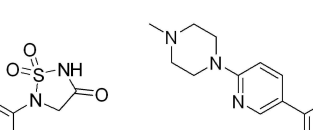
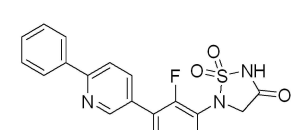
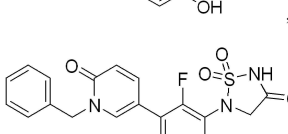
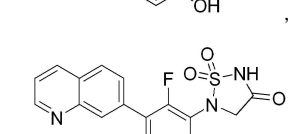
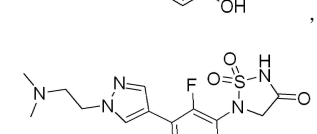
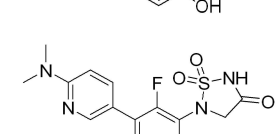
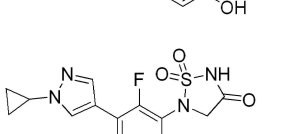
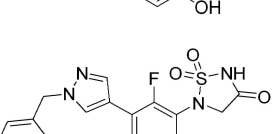
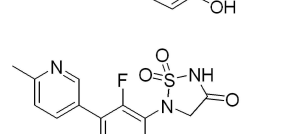
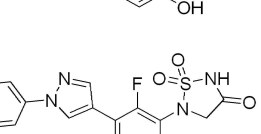
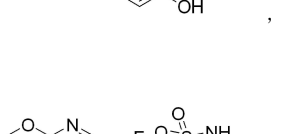
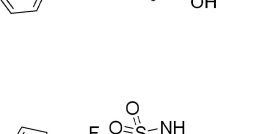
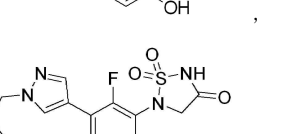
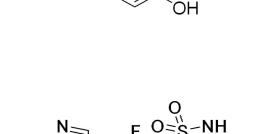
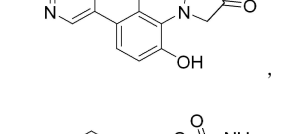
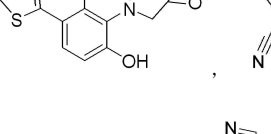
[1054] 각각의 R^{26}은 옥소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{27}로 임의로 치환되고,

[1055] 각각의 R^{27}은 옥소, 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, 및 $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-10}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20f}로 임의로 치환되고,

[1056] ------은 단일 또는 이중 결합을 나타내어 모든 원자가가 충족된다.

[1057] 일 양태에서,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

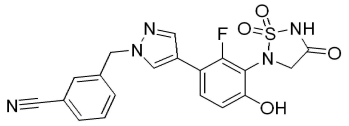
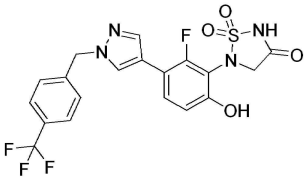
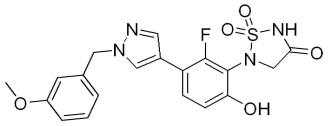
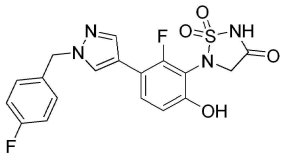
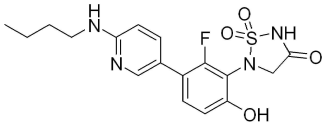
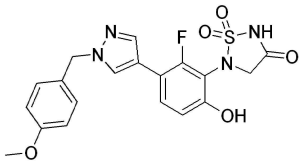
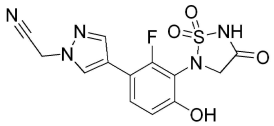
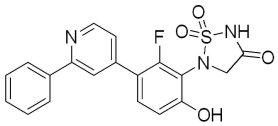
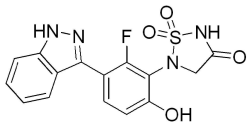
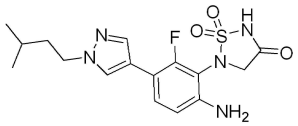
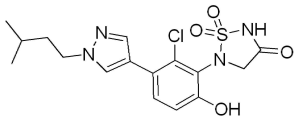
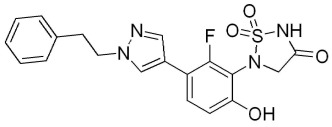
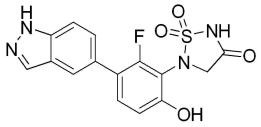
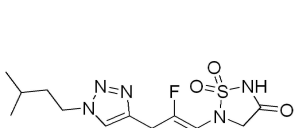
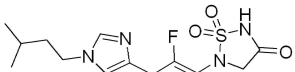
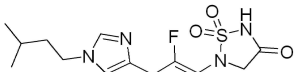
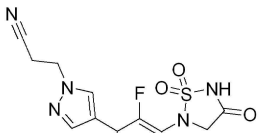
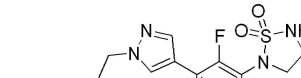
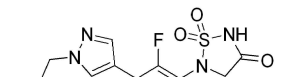
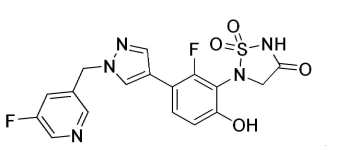
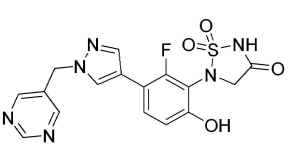
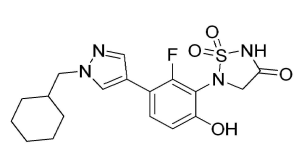
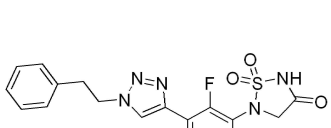
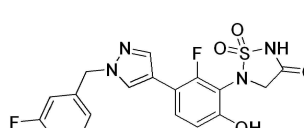
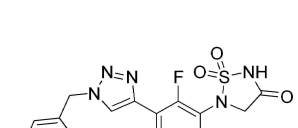
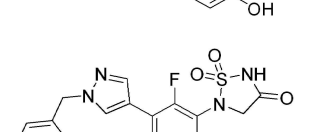
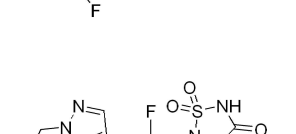
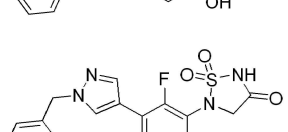
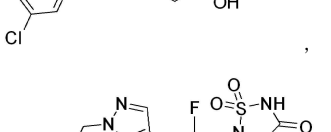
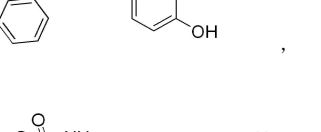
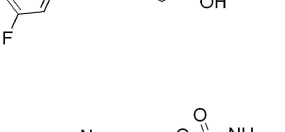
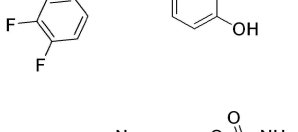
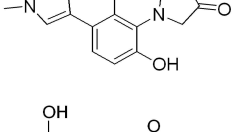
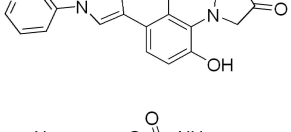
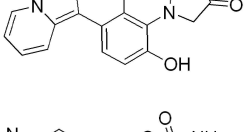
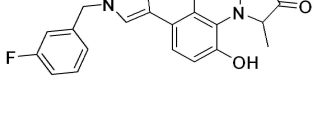
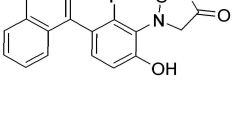
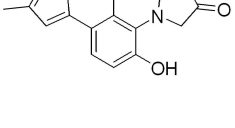
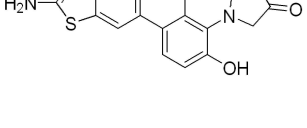
,

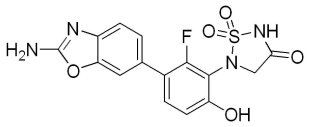
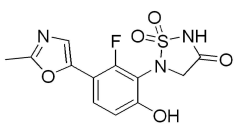
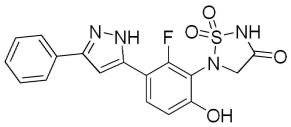
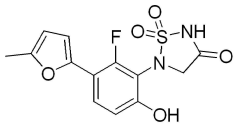
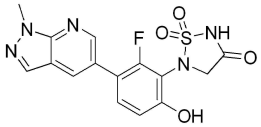
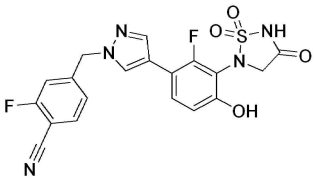
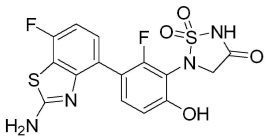
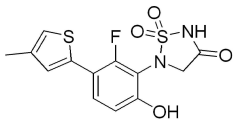
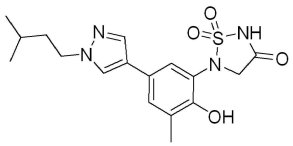
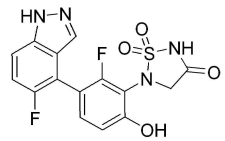
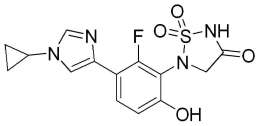
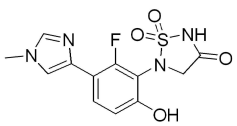
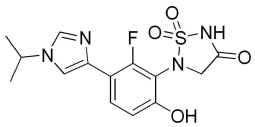
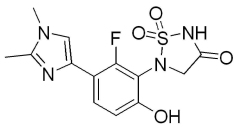
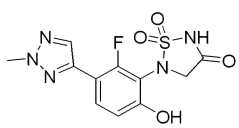
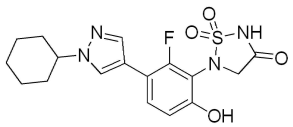
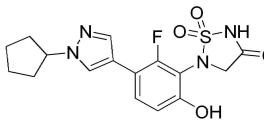
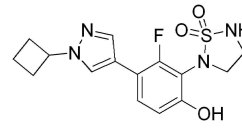
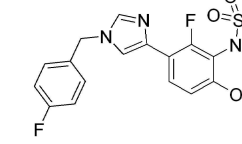
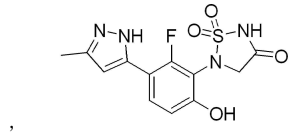
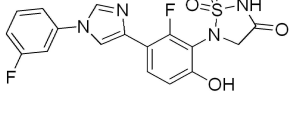
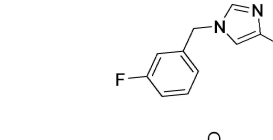
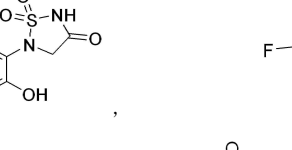
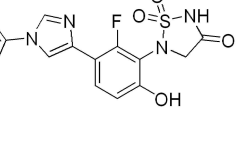
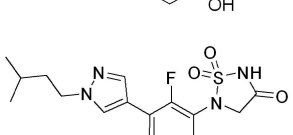
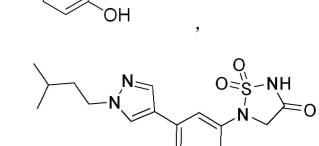
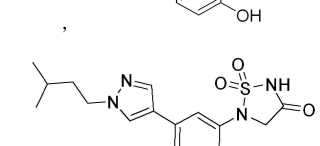
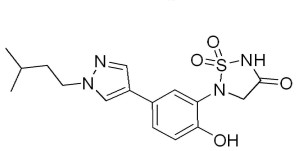
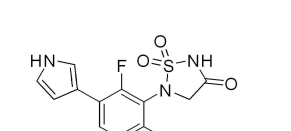
,

,

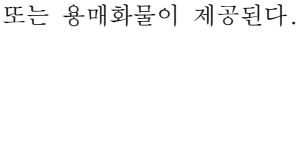
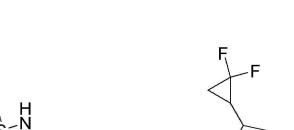
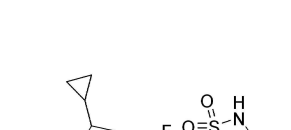
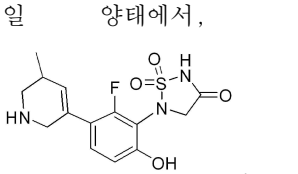
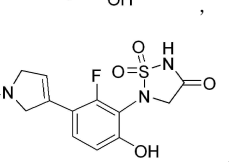
,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

, 및

에서 선택되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 제공된다.

[1058] 일 양태에서,

,

,

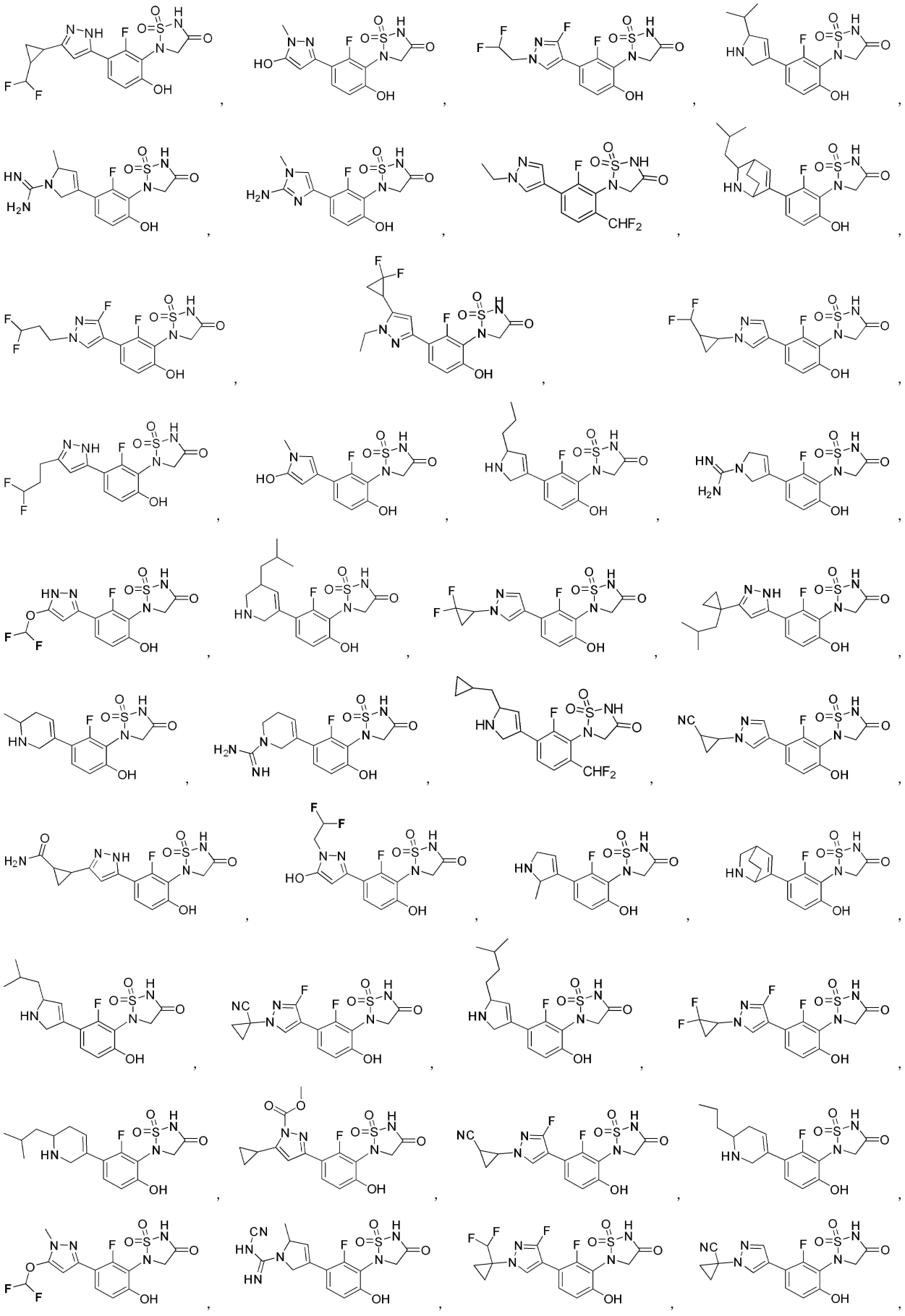
,

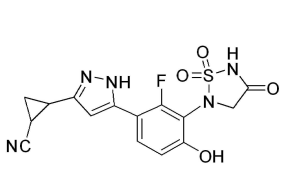
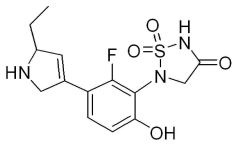
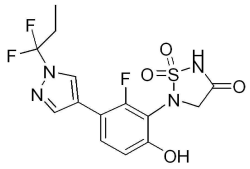
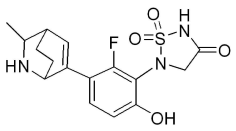
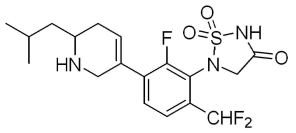
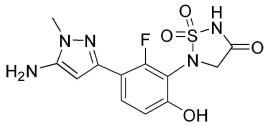
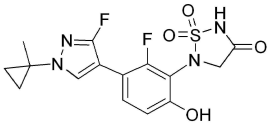
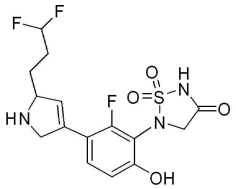
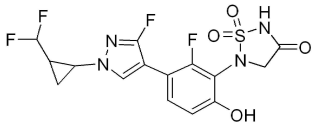
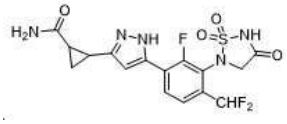
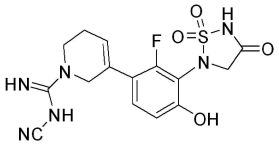
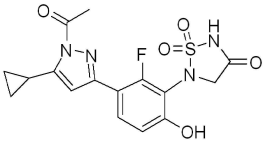
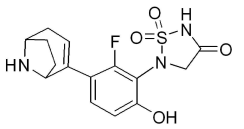
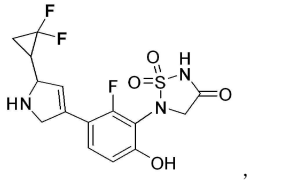
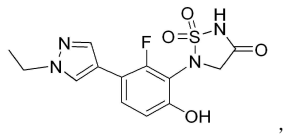
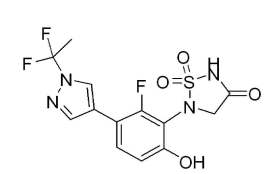
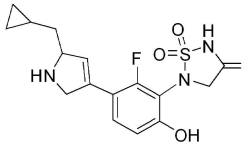
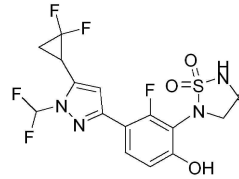
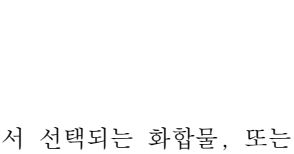
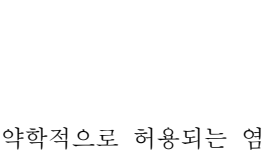
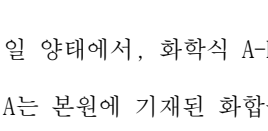
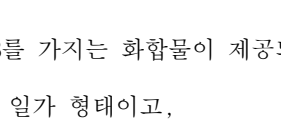
,

,

,

,




,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

에서 선택되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 제공된다.

[1059] 일 양태에서, 화학식 A-L^{AB}-B를 가지는 화합물이 제공되되,

[1060] A는 본원에 기재된 화합물의 일가 형태이고,

[1061] L^{AB}는 A 및 B에 결합된 공유 링커이고,

[1062] B는 분해 인핸서(즉, 분해 태그)의 일가 형태이다.

[1063] '분해 인핸서' 또는 '분해 태그'는 유비퀴틴 연결 효소 단백질(예를 들어, E3 유비퀴틴 연결 효소 단백질)에 결합할 수 있는 화합물 또는 유비퀴틴 연결 효소 단백질에 결합할 수 있는 단백질에 결합하여 유비퀴틴 단백질을 표적 단백질에 접합시킬 수 있는 단백질 복합체를 형성할 수 있는 화합물이다. 구현예에서, 분해 인핸서는 E3 유비퀴틴 연결 효소 단백질 또는 E3 유비퀴틴 연결 효소 단백질을 포함하는 단백질 복합체에 결합할 수 있다. 구현예에서, 분해 인핸서는 E2 유비퀴틴 접합 효소에 결합할 수 있다. 구현예에서, 분해 인핸서는 E2 유비퀴틴 접합 효소 및 E3 유비퀴틴 연결 효소 단백질을 포함하는 단백질 복합체에 결합할 수 있다.

[1064] 구현예에서, 분해 인핸서는 E3A, mdm2, APC, EDD1, SOCS/BC-box/eloBC/CUL5/RING, LNXp80, CBX4, CBLL1, HACE1, HECTD1, HECTD2, HECTD3, HECTD4, HECW1, HECW2, HERC1, HERC2, HERC3, HERC4, HER5, HERC6, HUWE1, ITCH, NEDD4, NEDD4L, PPIL2, PRPF19, PIAS1, PIAS2, PIAS3, PIAS4, RANBP2, RNF4, RBX1, SMURF1, SMURF2, STUB1, TOPORS, TRIP12, UBE3A, UBE3B, UBE3C, UBE3D, UBE4A, UBE4B, UBOX5, UBR5, VHL[폰 히펠-린다우(von-Hippel-Lindau) 유비퀴틴 연결 효소], WWP1, WWP2, 파킨, MKRN1, 샤페론 매개 오토파지[chaperon-mediated autophage, CMA], SCFb-TRCP[Skip-Cullin-F 박스(베타-TRCP) 유비퀴틴 복합체], b-형질도입 반복 함유 단백질[b-transducing repeat-containing protein, b-TRCP], 아포토시스 단백질 1의 세포 억제제[cellular inhibitor of apoptosis protein 1, cIAP1], 후기 촉진 복합체/사이클로솜[anaphase-promoting complex/cyclosome, APC/C], 세레블론(cereblon, CRBN), CUL4-RBX1-DDB1-CRBN($CRL4^{CRBN}$) 유비퀴틴 연결 효소, XIAP, IAP, KEAP1, DCAF15, RNF114, DCAF16, AhR, SOCS2, KLHL12, UBR2, SPOP, KLHL3, KLHL20, KLHDC2, SPSB1, SPSB2, SPSB4,

SOCS6, FBXO4, FBXO31, BTRC, FBW7, CDC20, PML, TRIM21, TRIM24, TRIM33, GID4, 아바도마이드, 이베르도마이드, 및 CC-885에서 선택되는 단백질에 결합할 수 있다.

[1065] 구현예에서, 분해 인핸서는 UBE2A, UBE2B, UBE2C, UBE2D1, UBE2D2, UBE2D3, UBE2DR, UBE2E1, UBE2E2, UBE2E3, UBE2F, UBE2G1, UBE2G2, UBE2H, UBE2I, UBE2J1, UBE2J2, UBE2K, UBE2L3, UBE2L6, UBE2L1, UBE2L2, UBE2L4, UBE2M, UBE2N, UBE2O, UBE2Q1, UBE2Q2, UBE2R1, UBE2R2, UBE2S, UBE2T, UBE2U, UBE2V1, UBE2V2, UBE2W, UBE2Z, ATG3, BIRC6, 및 UFC1에서 선택되는 단백질에 결합할 수 있다.

[1066] 구현예에서, 분해 인핸서는 모든 목적, 예를 들어 VH032, VH101, VH298, 탈리도마이드, 베스타틴, 메틸 베스타틴, 누틀린, 이다사누틀린, 바독솔론, 바독솔론 메틸, 인디술람(E7070), E7820, 클로로퀴녹살린 설폰아마이드(chloroquinoxaline sulfonamide, CQS), 님볼라이드, KB02, ASTX660, 레날리도마이드, 또는 포말리도마이드를 위해 그 전체가 참조로 포함되는 문헌[Ishida and Ciulli, SLAS Discovery 2021, Vol. 25(4) 484-502]에 기재된 화합물이다.

[1067] 구현예에서, 분해 인핸서는 모든 목적을 위해 그 전체가 참조로 포함되는 US20180050021, WO2016146985, WO2018189554, WO2018119441, WO2018140809, WO2018119448, WO2018119357, WO2018118598, WO2018102067, WO201898280, WO201889736, WO201881530, WO201871606, WO201864589, WO201852949, WO2017223452, WO2017204445, WO2017197055, WO2017197046, WO2017180417, WO2017176958, WO201711371, WO2018226542, WO2018223909, WO2018189554, WO2016169989, WO2016146985, CN105085620B, CN106543185B, US10040804, US9938302, US10144745, US10145848, US9938264, US9632089, US9821068, US9758522, US9500653, US9765019, US8507488, US8299057, US20180298027, US20180215731, US20170065719, US20170037004, US20160272639, US20150291562, 또는 US20140356322에 기재된 화합물이다.

[1068] 구현예에서 L^{AB}는 $-L^{AB1}-L^{AB2}-L^{AB3}-L^{AB4}-L^{AB5}-$이고,

[1069] L^{AB1}, L^{AB2}, L^{AB3}, L^{AB4}, 및 L^{AB5}는 독립적으로 결합, -O-, $-N(R^{14})-$, -C(O)-, $-N(R^{14})C(O)-$, $-C(O)N(R^{14})-$, -S-, $-S(O)_2-$, -S(O)-, $-S(O)_2N(R^{14})-$, $-S(O)N(R^{14})-$, $-N(R^{14})S(O)-$, $-N(R^{14})S(O)_2-$, C_{1-6}알킬렌, $(-O-C_{1-6}\text{알킬})_z-$, $(-C_{1-6}\text{알킬}-O)_z-$, C_{2-6}알케닐렌, C_{2-6}알카이닐렌, C_{1-6}할로알킬렌, C_{3-12}사이클로알킬렌, C_{1-11}헤테로사이클로알킬렌, C_{6-12}아릴렌, 또는 C_{1-11}헤테로아릴렌이되, C_{1-6}알킬렌, C_{2-6}알케닐렌, C_{2-6}알카이닐렌, C_{1-6}할로알킬렌, C_{3-12}사이클로알킬렌, C_{1-11}헤테로사이클로알킬렌, C_{6-12}아릴렌, 또는 C_{1-11}헤테로아릴렌은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20j}로 임의로 치환되되, 각각의 $(-O-C_{1-6}\text{알킬})_z-$ 및 $(-C_{1-6}\text{알킬}-O)_z-$의 C_{1-6}알킬은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20j}로 임의로 치환되고,

[1070] z는 독립적으로 0 내지 10의 정수이고,

[1071] 각각의 R^{12}는 수소, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, $-CH_2-C_{3-6}$사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, $-CH_2-C_{2-9}$헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, $-CH_2-C_{6-10}$아릴, $-CH_2-C_{1-9}$헤테로아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, $-CH_2-C_{3-6}$사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, $-CH_2-C_{2-9}$헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, $-CH_2-C_{6-10}$아릴, $-CH_2-C_{1-9}$헤테로아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20d}로 임의로 치환되고,

[1072] 각각의 R^{13}은 수소, C_{1-6}알킬, 및 C_{1-6}할로알킬에서 독립적으로 선택되고, 또는 R^{12} 및 R^{13}은 이들이 부착되는 질소와 함께, 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20e}로 임의로 치환되는 C_{2-9}헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고,

[1073] 각각의 R^{14}는 수소, C_{1-6}알킬, 및 C_{1-6}할로알킬에서 독립적으로 선택되고,

[1074] 각각의 R^{15}는 독립적으로 선택되는 C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴이되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬,

C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 하나, 둘, 또는 세 개의 R^{20f}로 임의로 치환되고,

[1075] 각각의 R^{20d}, R^{20e}, R^{20f}, 및 R^{20j}는 할로젠, -CN, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, $-CH_2-C_{3-6}$사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, $-CH_2-C_{2-9}$헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, $-CH_2-C_{6-10}$아릴, $-CH_2-C_{1-9}$헤테로아릴, C_{1-9}헤테로아릴, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, $-N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)OR^{22}$, $-C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)OR^{25}$, $-N(R^{24})C(O)R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, $-C(O)R^{25}$, $-S(O)_2R^{25}$, $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$, $-OCH_2C(O)OR^{22}$, 및 $-OC(O)R^{25}$에서 각각 독립적으로 선택되되, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, $-CH_2-C_{3-6}$사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, $-CH_2-C_{2-9}$헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, $-CH_2-C_{6-10}$아릴, $-CH_2-C_{1-9}$헤테로아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴은 할로젠, 옥소, -CN, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{1-6}알콕시, C_{1-6}할로알콕시, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, $-N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)OR^{22}$, $-C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)OR^{25}$, $-N(R^{24})C(O)R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, $-C(O)R^{25}$, $-S(O)_2R^{25}$, $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$, 및 $-OC(O)R^{25}$에서 독립적으로 선택되는 하나, 둘, 또는 세 개의 기로 임의로 치환되고,

[1076] 각각의 R^{21}은 H, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택되고,

[1077] 각각의 R^{22}는 H, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 독립적으로 선택되고,

[1078] 각각의 R^{23}은 H 및 C_{1-6}알킬에서 독립적으로 선택되고,

[1079] 각각의 R^{24}는 H 및 C_{1-6}알킬에서 독립적으로 선택되고,

[1080] 각각의 R^{25}는 C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알카이닐, C_{3-6}사이클로알킬, C_{2-9}헤테로사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 및 C_{1-9}헤테로아릴에서 선택된다.

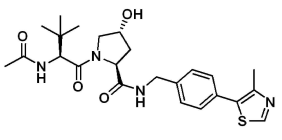
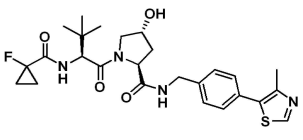
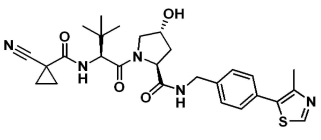
[1081] 구현예에서, L^{AB}는 $-(O-C_2$알킬$)_z-$이고, z는 1 내지 10의 정수이다.

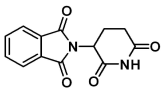
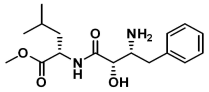
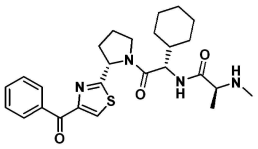
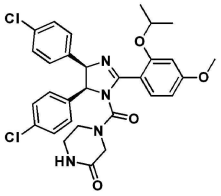
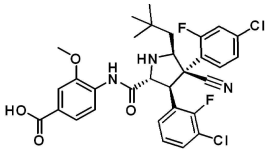
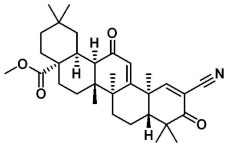
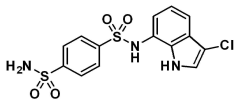
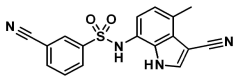
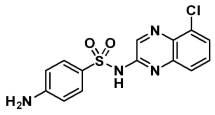
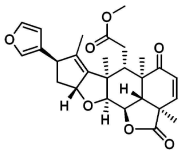
[1082] 구현예에서, L^{AB}는 $-(C_2$알킬$-O-)_z-$이고, z는 1 내지 10의 정수이다.

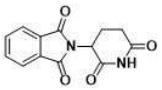
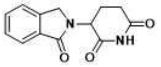
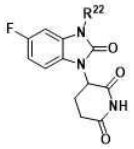
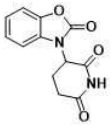
[1083] 구현예에서, L^{AB}는 $-(CH_2)_{zz1}L^{AB2}(CH_2O)_{zz2}-$이되, L^{AB2}는 결합, C_{2-5}헤테로사이클로알킬렌 또는 헤테로아릴렌, 페닐렌, $-(C_2-C_4)$알카이닐렌, $-SO_2-$ 또는 -NH-이고, zz1 및 zz2는 독립적으로 0 내지 10의 정수이다.

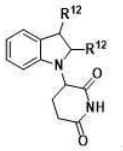
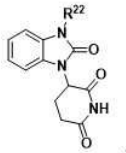
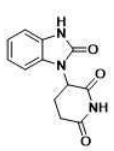
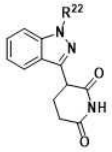
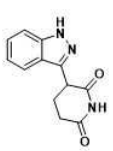
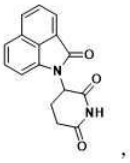
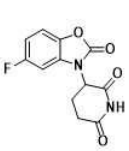
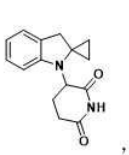
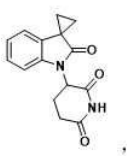
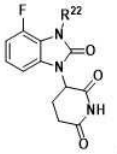
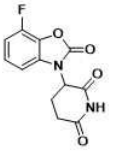
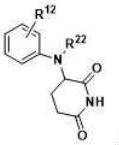
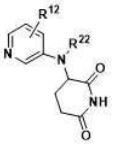
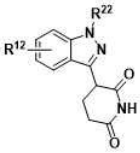
[1084] 구현예에서, L^{AB}는 $-(CH_2)_{zz1}(CH_2O)_{zz2}-$이되, zz1 및 zz2는 각각 독립적으로 0 내지 10의 정수이다.

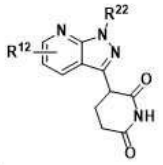
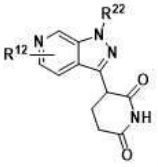
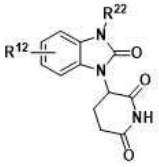
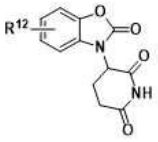
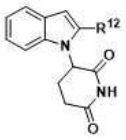
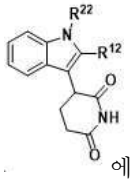
[1085] 구현예에서, L^{AB}는 PEG 링커(예를 들어, 1 내지 10개의 에틸렌 글리콜 하위단위의 이가 링커)이다.

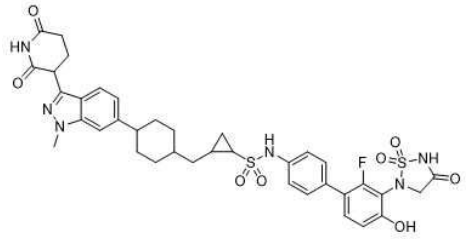
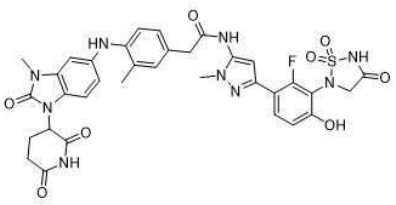
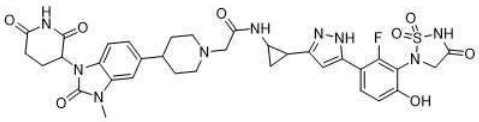
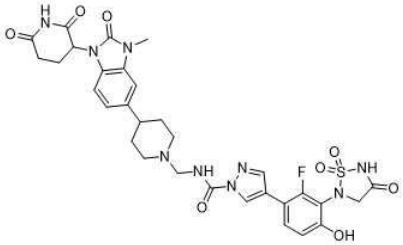
[1086] 구현예에서, B는  ,  ,  ,

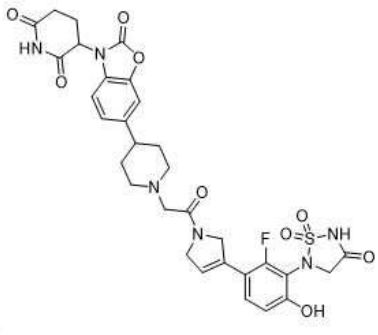
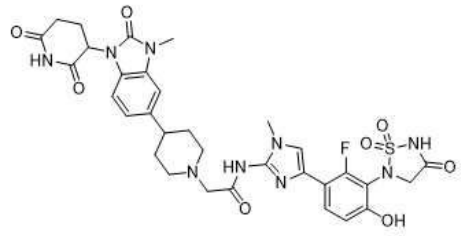

,

,

,

,

,

,

,

,

, 및

에서 선택되는 화합물의 일가 형태이다.

[1087] 구현예에서, B는

,

,

,

,

[1088]

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

[1089]

,

,

,

,

, 및

에서 선택되는 화합물의 일가 형태이다.

[1090] 일부 구현예에서, 화학식 A-L^{AB}-B의 화합물은

,

,

,

,


, 및 
, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물에서 선택된다.

[1091] 본 발명의 상이한 양태는 개별적으로, 집합적으로 또는 서로 조합하여 인식될 수 있음이 이해되어야 한다. 본원에 기재된 본 발명의 다양한 양태는 본원에 개시된 특정 적용 중 임의의 것에 적용될 수 있다. 본 개시의 조성물 섹션에서 본원에 개시된 임의의 화학식의 화합물을 포함하는 조성물은 본원에 개시된 용법 및 생산 방법을 포함하는 방법 섹션에서 사용될 수 있으며, 그 반대도 마찬가지이다.

[1092] **본원에 개시된 화합물의 추가 형태**

[1093] 이성질체

[1094] 또한, 일부 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 기하 이성질체로서 존재한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 하나 이상의 이중 결합을 보유한다. 본원에 제시된 화합물은 모든 시스, 트랜스, 신(syn), 항[anti], 반대쪽[entgegen](*E*) 및 같은쪽[zusammen](*Z*) 이성질체 뿐만 아니라 이들의 상응하는 혼합물도 포함한다. 일부 상황에서, 화합물은 호변이성질체로서 존재한다. 본원에 기재된 화합물은 본원에 기재된 화학식 내에서 가능한 모든 호변이성질체를 포함한다. 일부 상황에서, 본원에 기재된 화합물은 하나 이상의 카이랄 중심을 갖고, 각 중심은 R 배열 또는 S 배열로 존재한다. 본원에 기재된 화합물은 모든 부분입체이성질체, 거울상이성질체 및 에피머 형태, 및 이의 상응하는 혼합물을 포함한다. 본원에 제공된 화합물 및 방법의 추가 구현예에서, 단일 제조 단계, 조합 또는 상호전환에서 생성된 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체의 혼합물은 본원에 기재된 적용에 유용하다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 라세미 혼합물의 카이랄 크로마토그래피 분해에 의해 광학적으로 순수한 거울상이성질체로서 제조된다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 화합물의 라세미 혼합물을 광학 활성 분할제와 반응시켜 부분입체이성질체 화합물 쌍을 형성하고 부분입체이성질체를 분리하고 광학적으로 순수한 거울상이성질체를 회수함으로써, 개별적인 입체이성질체로서 제조된다. 일부 구현예에서, 해리성 복합체(예를 들어, 결정질 부분입체이성질체 염)가 바람직하다. 일부 구현예에서, 부분입체이성질체는 뚜렷한 물리적 특성(예를 들어, 녹는점, 끓는점, 용해도, 반응성 등)을 갖고 이러한 차이점을 이용하여 분리된다. 일부 구현예에서, 부분입체이성질체는 카이랄 크로마토그래피에 의해, 또는 바람직하게는 용해도의 차이에 기초한 분리/분해 기술에 의해 분리된다. 일부 구현예에서, 광학적으로 순수한 거울상이성질체는 이어서 라세미화를 초래하지 않는 임의의 실제 수단에 의해 분할제와 함께 회수된다.

[1095] 표지 화합물

[1096] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 그의 동위원소 표지 형태로 존재한다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 방법은 이러한 동위원소 표지 화합물을 투여함으로써 질환을 치료하는 방법을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 방법은 이러한 동위원소 표지 화합물을 약학적 조성물로서 투여함으로써 질환을 치료하는 방법을 포함한다. 따라서, 일부 구현예에서, 본원에 개시된 화합물은 동위원소 표지 화합물을 포함하고, 이는 하나 이상의 원자가 자연에서 일반적으로 발견되는 원자 질량 또는 질량수와 상이한 원자 질량 또는 질량수를 가지는 원자에 의해 대체된다는 사실을 제외하고는 본원에 인용된 것과 같다. 본원에 기재된 화합물에 포함되는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 플루오린 및 염화물의 동위원소, 예컨대 ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{17}O, ^{18}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, 및 ^{36}Cl 각각을 포함한다. 전술한 동위원소 및/또는 다른 원자의 다른 동위원소를 함유하는 본원에 기재된 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스터, 용매화물, 수화물 또는 유도체는 본 발명의 범위 내에 있다. 특정 동위원소 표지 화합물, 예를 들어 방사성 동위원소, 예컨대 ^{3}H 및 ^{14}C가 포함되는 화합물은 약물 및/또는 기질 조직 분포 검정에서 유용하다. 삼중수소, 즉 ^{3}H, 및 탄소-14, 즉 ^{14}C, 동위원소는 이들의 제조 및 검출의 용이성을 위해 특히 바람직하다. 또한, 중동위원소로, 예컨대 중수소, 즉 ^{2}H로의 치환은 더

큰 대사 안정성, 예를 들어 생체내 반감기 증가 또는 투여량 요건 감소로 인한 특정 치료 이점을 제공한다. 일부 구현예에서, 동위원소 표지 화합물, 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스터, 용매화물, 수화물 또는 유도체는 임의의 적합한 방법에 의해 제조된다.

[1097] 일부 구현예에서, 본원에서 기재된 화합물은 발색단 또는 형광성 모이어티, 생물발광 표지, 또는 화학발광 표지의 사용을 포함하지만 이에 제한되지 않는 다른 수단에 의해 표지된다.

[1098] 약학적으로 허용되는 염

[1099] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 이의 약학적으로 허용되는 염으로서 존재한다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 방법은 이러한 약학적으로 허용되는 염을 투여함으로써 질환을 치료하는 방법을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 방법은 이러한 약학적으로 허용되는 염을 약학적 조성물로서 투여함으로써 질환을 치료하는 방법을 포함한다.

[1100] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 산성기 또는 염기성기를 보유하므로 여러 무기염기 또는 유기염기, 및 무기산 및 유기산과 반응하여 약학적으로 허용되는 염을 형성한다. 일부 구현예에서, 이러한 염은 본원에 기재된 화합물의 최종 단리 및 정제 동안 제자리에서 제조되거나, 그의 유리 형태의 정제된 화합물을 적합한 산 또는 염기와 별도로 반응시켜서 형성된 염을 단리함으로써 제조된다.

[1101] 용매화물

[1102] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 용매화물로서 존재한다. 일부 구현예에서, 이러한 용매화물을 투여함으로써 질환을 치료하는 방법이 있다. 이러한 용매화물을 약학적 조성물로서 투여함으로써 질환을 치료하는 방법이 본원에 추가로 기재되어 있다.

[1103] 용매화물은 화학량론적 또는 비화학량론적 양의 용매를 함유하고, 일부 구현 예에서, 약학적으로 허용되는 용매, 예컨대 물, 에탄올 등과의 결정화의 공정 동안 형성된다. 용매가 물인 경우 수화물이 형성되고, 또는 용매가 알코올인 경우 알콜레이트가 형성된다. 본원에 기재된 화합물의 용매화물은 본원에 기재된 공정 동안 편리하게 제조되거나 형성될 수 있다. 단지 예로서, 본원에 기재된 화합물의 수화물은 다이옥세인, 테트라하이드로퓨란 또는 MeOH를 포함하지만 이에 제한되지 않는 유기 용매를 사용하여 수성/유기 용매 혼합물에서 재결정화함으로써 편리하게 제조된다. 또한, 본원에 제공된 화합물은 용매화된 형태뿐만 아니라 비용매화된 형태로도 존재한다. 일반적으로, 용매화된 형태는 본원에서 제공되는 화합물 및 방법의 목적을 위하여 비용매화된 형태와 균등한 것으로 간주된다.

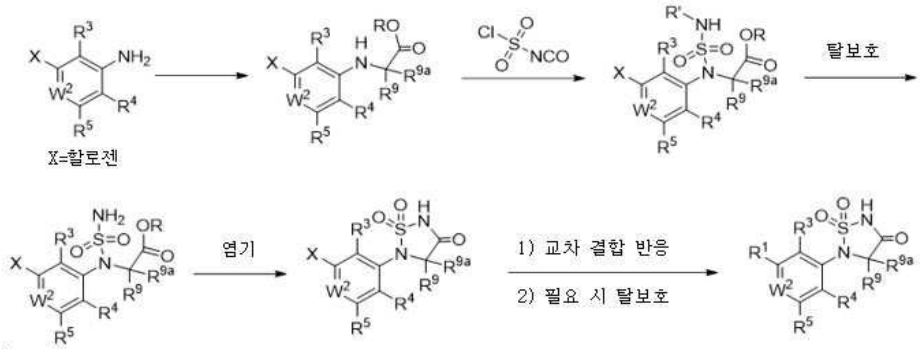
[1104] **화합물의 합성**

[1105] 몇몇 구현예에서, 본원에 기재된 화합물의 합성은 본원에 기재된 방법을 사용한 화학 문헌에 기재된 수단을 이용하여, 또는 이들의 조합에 의하여 달성된다. 또한, 본원에 제시된 용매, 온도 및 다른 반응 조건은 변할 수 있다.

[1106] 다른 구현예에서, 본원에 기재된 화합물의 합성에 사용된 출발 물질 및 시약은 합성되거나, 상업용 공급처, 예컨대 비제한적으로 Sigma-Aldrich, FischerScientific(Fischer Chemicals) 및 AcrosOrganics(이들로 제한되지는 않음)에서 수득한다.

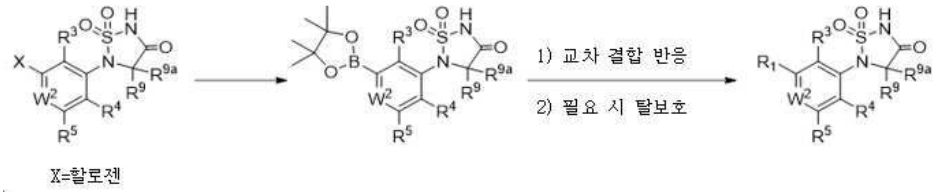
[1107] 추가 구현예에서, 본원에 기재된 화합물, 및 상이한 치환기를 가지는 다른 연관 화합물은, 예를 들어 문헌 [Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989), March, Advanced Organic Chemistry 4th Ed., (Wiley 1992); Carey and Sundberg, Advanced Organic Chemistry 4th Ed., Vols. A and B (Plenum 2000, 2001), 및 Green and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis 3rd Ed., (Wiley 1999)](이들 모두는 이러한 개시를 위해 참조로 포함됨)에 기재된 바와 같은 당업계에서 인식되는 것들뿐만 아니라 본원에 기재된 기술 및 재료를 사용하여 합성된다. 본원에 개시된 바와 같은 화합물의 일반 제조 방법은 반응에서 유래할 수 있고, 반응은 본원에 제공된 바와 같은 화학식에서 발견되는 다양한 모이어티의 도입을 위해 적절한 시약 및 조건의 사용에 의해 변형될 수 있다. 일부 구현예에서, 다음 합성 방법이 사용될 수 있다.

[1108] 일반 합성 방법 1



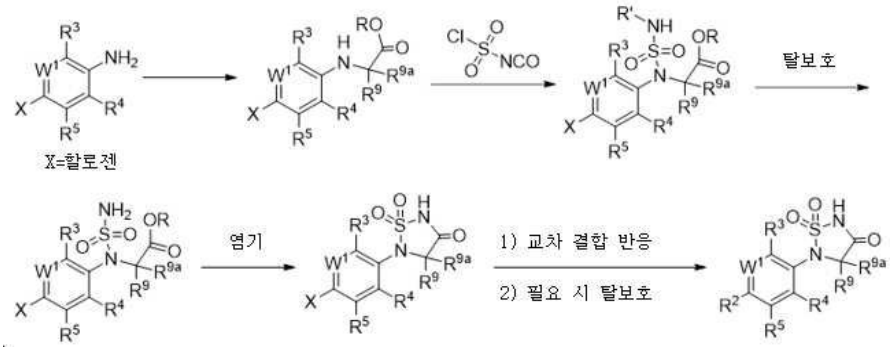
[1109]

[1110] 일반 합성 방법 2



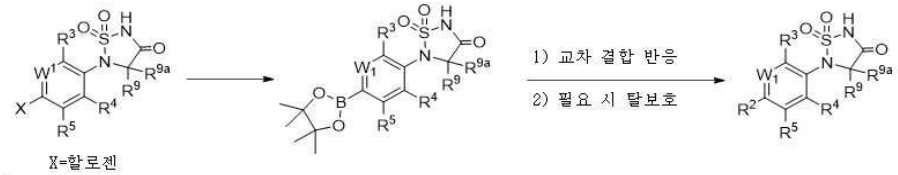
[1111]

[1112] 일반 합성 방법 3



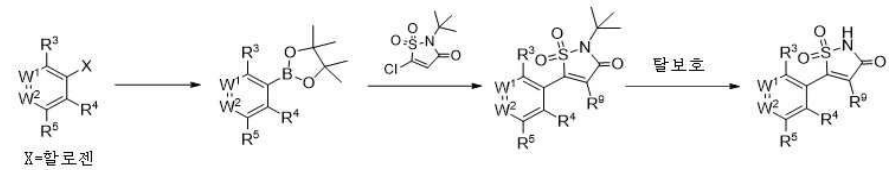
[1113]

[1114] 일반 합성 방법 4



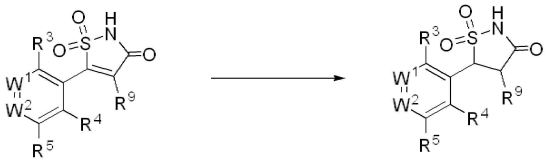
[1115]

[1116] 일반 합성 방법 5



[1117]

[1118] 일반 합성 방법 6

[1119] 

[1120] **약학적 조성물 및 투여 방법**

[1121] 본원에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, 또는 이의 하위화학식의 화합물)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 질환, 장애 또는 병태를 치료하거나 예방하기 위해 투여하기에 적합한 생물학적으로 양립가능한 형태로 대상에게 투여된다. 본원에 기재된 화합물의 투여는 치료 유효량의 본원에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII 또는 이의 하위화학식의 화합물), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 단독 투여 또는 약학적으로 허용되는 담체와의 병용 투여를 포함하는 임의의 약리학적 형태일 수 있다.

[1122] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 순수한 화학물질로서 투여된다. 다른 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은, 예를 들어, 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)]에 기재된 바와 같은 선택된 투여 경로 및 표준 약학적 실시에 기초하여 선택된 약학적으로 적합한 또는 허용되는 담체[또한 약학적으로 적합한(또는 허용되는) 부형제, 생리학적으로 적합한(또는 허용되는) 부형제, 또는 생리학적으로 적합한(또는 허용되는) 담체로도 지칭됨]와 조합된다.

[1123] 따라서, 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제와 함께, 본원에 기재된 적어도 하나의 화합물 또는 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학적 조성물이 본원에 제공된다. 부형제가 조성물의 다른 성분과 양립가능하고 조성물의 수용자(즉, 대상)에게 해롭지 않다면, 부형제(들)[또는 담체(들)]은 허용되거나 적합하다.

[1124] 일부 구현예에서, 약학적으로 허용되는 부형제 및 본원에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, 또는 이의 하위화학식의 화합물), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 포함하는 약학적 조성물이다.

[1125] 본원에 기재된 방법의 일부 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 단독 투여 또는 약학적 조성물에서 약학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제와 병용 투여된다. 본원에 기재된 화합물 및 조성물의 투여는 작용 부위로 화합물의 전달을 가능하게 하는 임의의 방법에 의해 영향을 받을 수 있다. 이러한 방법은 비록 가장 적합한 경로가, 예를 들어 수여자의 병태 및 장애에 의해 좌우될 수 있지만, 장관[enteral] 경로(경구, 위 또는 십이지장 공급 튜브, 직장 좌제 및 직장 관장 포함), 비경구 경로(동맥내, 심장내, 피내, 십이지장내, 골수강내, 근육내, 골수내, 복강내, 척수강내, 혈관내, 정맥내, 유리체내, 경막외 및 피하를 포함하는 주사 또는 주입), 흡입, 경피, 경점막, 설하, 협측 및 국부(표피, 진피, 관장, 안약, 귀약, 비강내, 질 포함) 투여를 통한 전달을 포함하지만 이들에 제한되지 않는다. 단지 예로서, 본원에 기재된 화합물은, 예를 들어 수술 동안 국소 주입, 국부 도포, 예컨대 크림 또는 연고, 주사, 카테터, 또는 임플란트에 의해 치료를 필요로 하는 영역에 국소 투여될 수 있다. 투여는 또한 이환 조직 또는 장기의 부위에 직접 주사에 의해 이루어질 수 있다.

[1126] 본원에 기재된 방법의 일부 구현예에서, 경구 투여에 적합한 약학적 조성물은 별개의 단위, 예컨대 미리 판정된 양의 활성 성분을 각각 함유하는 캡슐, 카세제 또는 정제; 분말 또는 과립; 수성 액체 또는 비수성 액체 중 용액 또는 현탁액; 또는 수중유 액체 에멀전 또는 유중수 액체 에멀전으로서 제공된다. 일부 구현예에서, 활성 성분은 볼루스, 연약 또는 페이스트로 제공된다.

[1127] 경구로 사용할 수 있는 약학적 조성물은 젤라틴 및 가소제, 예컨대 글리세롤 또는 소비톨로 제조된 연질 밀봉 캡슐뿐만 아니라 정제, 젤라틴으로 제조된 푸쉬핏(push-fit) 캡슐을 포함한다. 정제는, 임의로 하나 이상의 보조 성분을 사용하여 압축 또는 성형에 의해 제조될 수 있다. 압축 정제는 적합한 기계에서 자유 유동 형태, 예컨대 결합제, 비활성 희석제, 또는 윤활제, 표면 활성제 또는 분산제와 임의로 혼합된, 분말 또는 과립에서의 활성 성분을 압축하여 제조될 수 있다. 성형된 정제는 비활성 액상 희석제로 습윤된 분말화된 화합물의 혼합물을 적합한 기계에서 성형하여 제조될 수 있다. 일부 구현예에서, 정제는 코팅 또는 스코어링(scoring)되고, 그 안의 활성 성분의 느린 또는 제어된 방출을 제공하기 위해 제형화된다. 모든 경구 투여용 제형은 이러한 투여에 적합한 투여량이어야 한다. 푸쉬핏 캡슐은 락토스와 같은 충전제, 전분과 같은 결합제, 및/또는 탈크 또는 스테아린산마그네슘과 같은 윤활제 및 임의로 안정화제와의 혼합물에서 활성 성분을 함유할 수 있다. 연질

캡슐에서, 활성 화합물은 적합한 액체, 예컨대 지방성 오일, 액체 파라핀 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜에서 용해되거나 현탁될 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 안정화제가 첨가된다. 당의정 코어는 적합한 코팅과 함께 제공된다. 이러한 목적을 위하여, 아라비아 고무, 탈크, 폴리바이닐 피롤리돈, 카보폴 젤, 폴리에틸렌 글라이콜, 및/또는 이산화티타늄, 락커액, 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 임의로 함유할 수 있는 농축 당 용액이 사용될 수 있다. 염료 또는 안료는 활성 화합물 용량의 상이한 조합의 식별 또는 특성 규명을 위하여 정제 또는 당의정 코팅에 첨가될 수 있다.

[1128] 본원에 기재된 방법의 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 주사, 예를 들어 볼루스 주사 또는 연속 주입에 의한 비경구 투여를 위해 제형화된다. 주사용 제형은 단위 투여형, 예를 들어 앰풀(ampoule) 또는 다회 용량 용기에, 보존제를 첨가하여 제공될 수 있다. 조성물은 유성 또는 수성 비히클 중 현탁액, 용액 또는 에멀전과 같은 형태를 취할 수 있고, 제형화제, 예컨대 현탁제, 안정화제 및/또는 분산제를 함유할 수 있다. 조성물은 단위 용량 또는 다회 용량 용기, 예를 들어 밀봉된 앰풀 및 바이알에 제공될 수 있고, 분말 형태로 보관되거나 사용 직전에 멸균 액상 담체, 예를 들어 염수 또는 멸균 발열원 무함유 수[sterile pyrogen-free water]의 첨가만을 요구하는 냉동 건조[freeze-dried](동결건조[lyophilized]) 조건에서 보관될 수 있다. 즉석 주사 용액 및 현탁액은 이전에 기재된 종류의 멸균 분말, 과립 및 정제에서 제조될 수 있다.

[1129] 비경구 투여를 위한 약학적 조성물은 항산화제, 완충액, 정균제 및 제형을 의도되는 수여자의 혈액과 등장성이 되게 하는 용질을 함유할 수 있는 활성 화합물의 수성 및 비수성(유성) 멸균 주사 용액; 및 현탁화제 및 증점제를 포함할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 현탁액을 포함한다. 적합한 친유성 용매 또는 비히클은 지방 오일, 예컨대 참깨유 또는 합성 지방산 에스터, 예컨대 에틸 올레이트 또는 트라이글리세라이드 또는 리포솜을 포함한다. 수성 주사 현탁액은 현탁액의 점도를 증가시키는 물질, 예를 들어 소듐 카복시메틸 셀룰로스, 소르비톨 또는 덱스트란을 함유할 수 있다. 임의로, 현탁액은 또한 화합물의 용해도를 증가시켜 고농축 용액의 제조를 가능하게 하는 적합한 안정화제 또는 제제를 함유할 수 있다.

[1130] 약학적 조성물은 또한 데포 제제로 제형화될 수 있다. 이러한 장기간 작용 제형은 (예를 들어, 피하 또는 근육내) 이식에 의해 또는 근육내 주사에 의해 투여될 수 있다. 따라서, 예를 들어 화합물은 적절한 중합체성 또는 소수성 물질(예를 들어, 허용되는 오일 중 에멀전) 또는 이온 교환 수지로, 또는 난용성인 유도체, 예를 들어, 난용성 염으로서 제형화될 수 있다.

[1131] 방법

[1132] 항-PTPN2 활성을 나타내는 본원에 개시된 화합물은 다양한 치료적 유용성을 구현한다. 일 양태에서, PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)는 암을 치료하기 위해 PTPN2 억제제를 필요로 하는 대상에게 투여할 수 있다. 일부 구현예에서, 대상 PTPN2 억제제는 고형 종양 및 액체 종양을 포함하는 하나 이상의 유형의 암을 치료하기 위해 대상 PTPN2 억제제를 필요로 하는 대상에게 전신적으로 및/또는 일시적(간헐적 포함)으로 투여된다. 또 다른 양태에서, 대상 PTPN2 억제제는 세포 또는 대상에서 항종양, 항암 활성, 항바이러스 감염 활성 및/또는 항박테리아 감염 활성을 포함하는 면역력을 강화하는 데 사용된다. 대상 방법 중 임의의 것을 실시함에 있어서, 본원에 개시된 PTPN2 억제제는 단일 제제로서 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)는 단일 또는 단위 용량으로서, 또는 별개의 용량으로서 또 다른 제제와 병용 투여된다. 일부 구현예에서, 또 다른 제제는 (예를 들어, CAR 및/또는 TCR을 발현하는) 림프계 세포를 포함하지만 이에 제한되지 않는 세포일 수 있다. 일부 구현예에서, 또 다른 제제는 화학치료제, 방사성제, 종양 마커를 표적으로 하는 소분자 제제, 종양 마커에 특이적으로 결합하는 항원 결합제, 면역 조절제, 또는 본원에 개시된 임의의 다른 제2 제제를 포함하지만 이에 제한되지 않는 제2 제제일 수 있다.

[1133] 임의의 특정 이론에 얽매이고자 하는 것은 아니지만, 대상 PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)는 항종양 면역을 자극 및/또는 연장시키는 것(예를 들어, Treg를 불안정화시키는 것, CD4+ 및 CD8+ T 세포 기능을 증대시키는 것, 중심 기억 T 세포의 수 또는 이러한 세포의 반감기를 증가시키는 것), 암 세포의 증식을 억제하는 것, 암 세포의 침입 또는 전이를 억제하는 것, 암 세포를 사멸시키는 것, 제2 항종양제를 사용한 치료에 대한 암 세포의 민감도를 증가시키는 것, 및 암 세포의 존재와 연관된 증상의 중증도 또는 발병률을 감소시키는 것 중 하나 이상에서 효과적일 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 생체내에서 치료 유효량의 PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)를 암 세포에 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 투여는 먼저 효과기 세포 집단에 생체외에서 수행된 후, 하기에 추가로 상세히 설명되는 바와 같이 대상에 PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물) 처리된 효과기 세포를 주입한다.

[1134] 일부 구현예에서, 소분자 PTPN2 억제제는 (i) PTPN2를 암호화하는 유전자 또는 (ii) PTPN2에 작동가능하게 연결

된 추가 유전자(예를 들어, 전사 인자, 인트론 서열, 시작 코돈 등)의 편집에 영향을 미치지 않을 수 있다. 따라서, 유전자 및/또는 추가 유전자는 세포를 소분자 PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)로 처리 시 동일하게 유지될 수 있다. 일부 구현예에서, 소분자 PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)는 PTPN2의 적어도 일부에 결합하도록 구성될 수 있다. 소분자는 PTPRA, PTPRB, PTPRC, PTPRD, PTPRE, PTPRF, PTPRG, PTPRH, PTPRJ, PTPRK, PTPRM, PTPRN, PTPRN2, PTPRO, PTPRQ, PTPRR, PTPRS, PTPRT, PTPRU, PTPRV, PTPRZ, PTPN1, PTPN2, PTPN3, PTPN4, PTPN5, PTPN6, PTPN7, PTPN9, PTPN11, PTPN12, PTPN13, PTPN14, PTPN18, PTPN20, PTPN21, PTPN23, DUSP1, DUSP2, DUSP4, DUSP5, DUSP6, DUSP7, DUSP8, DUSP9, DUSP10, DUSP16, MK-STYX, DUSP3, DUSP11, DUSP12, DUSP13Aa, DUSP13Ba, DUSP14, DUSP15, DUSP18, DUSP19, DUSP21, DUSP22, DUSP23, DUSP24, DUSP25, DUSP26, DUSP27b, EPM2A, RNGTT, STYX, SSH1, SSH2, SSH3, PTP4A1, PTP4A2, PTP4A3, CDC14A, CDC14B, CDKN3, PTP9Q22, PTEN, TPIP, TPTE, TNS, TENC1, MTM1, MTMR1, MTMR2, MTMR3, MTMR4, MTMR5, MTMR6, MTMR7, MTMR8, MTMR9, MTMR10, MTMR11, MTMR12, MTMR13, MTMR14, MTMR15, ACP1, CDC25A, CDC25B, CDC25C, EYA1, EYA1, EYA1 및 EYA1로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 다른 단백질 타이로신 인산염분해효소에 비해 PTPN2에 대한 결합 특이성을 나타낼 수 있다. 일부 구현예에서, 대상 화합물(즉, 본원에 기재된 화합물)은 PTP1B에 비해 PTPN2에 특이적으로 결합한다. 일부 구현예에서, 대상 화합물(즉, 본원에 기재된 화합물)은 PTPN2 및 PTP1B 모두에 결합한다. 일부 구현예에서, 대상 화합물(즉, 본원에 기재된 화합물)은 PTP1B에 비해 PTPN2를 선택적으로 억제한다. 일부 구현예에서, 대상 화합물(즉, 본원에 기재된 화합물)은 PTPN2 및 PTP1B 모두를 선택적으로 억제한다. 일부 경우에, 대상 화합물(즉, 본원에 기재된 화합물)(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)은 PTPN2에 대해 약 10 마이크로몰(μM), 5 μM, 1 μM, 950 나노몰[nanomolar, nM], 900 nM, 850 nM, 800 nM, 750 nM, 700 nM, 650 nM, 600 nM, 550 nM, 500 nM, 450 nM, 400 nM, 350 nM, 300 nM, 250 nM, 200 nM, 150 nM, 100 nM, 50 nM, 10 nM, 9 nM, 8 nM, 7 nM, 6 nM, 5 nM, 4 nM, 3 nM, 2 nM, 1 nM, 0.9 nM, 0.8 nM, 0.7 nM, 0.6 nM, 0.5 nM, 0.4 nM, 0.3 nM, 0.2 nM, 0.1 nM 이하의 반수최대억제농도(즉, IC_{50})를 나타낼 수 있다. 소분자 PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)는 하나 이상의 다른 단백질 타이로신 인산염분해효소보다 PTPN2에 대해 적어도 약 0.1배, 0.2배, 0.3배, 0.4배, 0.5배, 0.6배, 0.7배, 0.8배, 0.9배, 1배, 2배, 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 11배, 12배, 13배, 14배, 15배, 16배, 17배, 18배, 19배, 20배, 30배, 40배, 50배, 60배, 70배, 80배, 90배, 100배 이상 강력한 IC_{50}을 나타낼 수 있다(예를 들어, 또 다른 PTP보다 PTPN2에 대한 IC50 농도의 수치가 더 낮음). 상이한 구현예에서, 소분자 PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)는 INSR, EGFR, CSF1R, PDGFR, JAK1, JAK2, JAK3, Src 계열 인산화효소, STAT1, STAT3, STAT6, FYN, LCK, 이들의 변이체, 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는 PTPN2의 하나 이상의 기질의 적어도 일부에 결합하도록 구성될 수 있다.

[1135] 일부 구현예에서, 대상 화합물(즉, 본원에 기재된 화합물)은 분해 태그(즉, 분해 인핸서)에 접합될 수 있다. 분해 태그는 분해 태그에 의해 결합된 표적 모이어티의 적어도 일부를 분해하는 능력을 가지는 분해 모이어티에 결합하도록 구성될 수 있다. 예를 들어, 표적 모이어티는 PTPN2 또는 PTPN2의 기질이다. 분해 태그는 생물학적 또는 화학적 화합물, 예컨대 단순 또는 복합 유기 또는 무기 분자, 펩타이드, 펩타이드 모방체, 단백질(예를 들어, 항체), 리포솜, 또는 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, 소간섭 RNA, 짧은 헤어핀 RNA, 마이크로RNA, 안티센스, 앱타머, 라이보자임, 삼중 나선)일 수 있다. 대안적으로, 분해 태그는 합성될 수 있다. 일부 경우에, 본원에 기재된 방법 중 어느 하나는 소분자 분해 태그를 사용할 수 있고, 이러한 소분자 분해 태그의 비제한적인 예는 포말리도마이드, 탈리도마이드, 레날리도마이드, VHL-1, 아다만테인, 1-((4,4,5,5,5-펜타플루오로펜틸)설피닐)노네인, 뉴트린-3a, RG7112, RG7338, AMG 232, AA-115, 베스타틴, MV-1, LCL161, 및/또는 이들의 유사체를 포함할 수 있지만 이에 제한되지 않는다. 일부 경우에, 분해 태그는 (i) 분해 모이어티, 예컨대 유비퀴틴 연결 효소(예를 들어, E3 연결 효소, 예컨대 세레블론 E3 연결 효소, VHL E3 연결 효소, MDM2 연결 효소, TRIM21 연결 효소, TRIM24 연결 효소, 및/또는 IAP 연결 효소)에 결합할 수 있고/있거나 (ii) 표적 모이어티, 예를 들어 PTPN2의 단백질 미스폴딩(misfolding)으로 이어지는 소수성 기로서 작용할 수 있다. 표적 모이어티의 미스폴딩은 표적 모이어티의 활성을 방해할 수 있고/있거나, 예를 들어 분해 모이어티에 의한 표적 모이어티의 분해 가능성을 증가시킬 수 있다. 일부 경우에, 소분자 PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)는 링커를 통해 분해 태그에 접합될 수 있다. 이러한 링커의 예는 비환식 또는 환식 포화 또는 불포화 탄소, 에틸렌 글리콜, 아마이드, 아미노, 에터, 요소[urea], 카바메이트, 방향족, 헤테로방향족, 헤테로고리 및/또는 상이한 길이를 가지는 카보닐 함유 기를 포함할 수 있지만 이에 제한되지 않는다. 이러한 분해 태그를 포함하는 예시적인 분자 및 이의 용법은 그 전체가 본원에 참조로 포함되는 미국 특허 공개 제2019/0336503호에 제공되어 있다.

[1136] 일부 구현예에서, 본 개시의 방법은 유효량의 PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)를 제공한다. 유

효량은 암 치료, 항종양 면역 자극 또는 연장을 포함하여 의도된 적용을 수행하기에 충분한 양을 지칭한다. 또한, 대상 방법에서 의도된 질환 병태를 치료하기 위해 치료량 미만의 양의 PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)를 사용하는 것이 고려된다.

[1137] 투여되는 PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)의 양은 의도된 적용(시험관내, 생체외 또는 생체내), 또는 치료되는 대상 및 암 병태, 예를 들어 대상의 체중 및 연령, 암의 중증도, 투여 방식 등에 따라 달라질 수 있다.

[1138] 일부 경우에, PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)는 적어도 약 0.1 밀리그램/킬로그램[milligrams per kilogram, mg/kg], 0.2 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.4 mg/kg, 0.5 mg/kg, 0.6 mg/kg, 0.7 mg/kg, 0.8 mg/kg, 0.9 mg/kg, 1 mg/kg, 2 mg/kg, 3 mg/kg, 4 mg /kg, 5 mg/kg, 6 mg/kg, 7 mg/kg, 8 mg/kg, 9 mg/kg, 10 mg/kg, 11 mg/kg, 12 mg/kg, 13 mg/kg, 14 mg /kg, 15 mg/kg, 16 mg/kg, 17 mg/kg, 18 mg/kg, 19 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg, 35 mg/kg, 40 mg/kg, 45 mg/kg, 50 mg/kg 이상의 용량으로 대상에게 투여(예를 들어, 전신 투여)될 수 있다. 일부 경우에, PTPN2 억제제는 많아도 약 50 mg/kg, 45 mg/kg, 40 mg/kg, 35 mg/kg, 30 mg/kg, 25 mg/kg, 20 mg/kg, 19 mg/kg, 18 mg/kg, 17 mg/kg, 16 mg/kg, 15 mg/kg, 14 mg/kg, 13 mg/kg, 12 mg/kg, 11 mg/kg, 10 mg/kg, 9 mg/kg, 8 mg/kg, 7 mg/kg, 6 mg/kg, 5 mg/kg, 4 mg/kg, 3 mg/kg, 2 mg/kg, 1 mg/kg, 0.9 mg/kg, 0.8 mg/kg, 0.7 mg/kg, 0.6 mg/kg, 0.5 mg/kg, 0.4 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.2 mg/kg, 0.1 mg/kg 이하의 용량으로 대상에게 투여(예를 들어, 전신 투여)될 수 있다.

[1139] 일부 경우에, 투여(예를 들어, 전신 투여) 시, 대상에서 PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)의 평균 혈장 농도는 적어도 약 0.1 마이크로그램/밀리리터[microgram per milliliter, μg/ml], 0.2 μg/ml, 0.3 μg/ml, 0.4 μg/ml, 0.5 μg/ml, 0.6 μg/ml, 0.7 μg/ml, 0.8 μg/ml, 0.9 μg/ml, 1 μg/ml, 2 μg/ml, 3 μg/ml, 4 μg/ml, 5 μg/ml, 6 μg/ml, 7 μg/ml, 8 μg/ml, 9 μg/ml, 10 μg/ml, 11 μg/ml, 12 μg/ml, 13 μg/ml, 14 μg/ml, 15 μg/ml, 16 μg/ml, 17 μg/ml, 18 μg/ml, 19 μg/ml, 20 μg/ml, 25 μg/ml, 30 μg/ml, 35 μg/ml, 40 μg/ml, 45 μg/ml, 50 μg/ml 이상일 수 있다. 일부 경우에, 투여(예를 들어, 전신 투여) 시, 대상에서 PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)의 평균 혈장 농도는 많아도 약 50 μg/ml, 45 μg/ml, 40 μg/ml, 35 μg/ml, 30 μg/ml, 25 μg/ml, 20 μg/ml, 19 μg/ml, 18 μg/ml, 17 μg/ml, 16 μg/ml, 15 μg/ml, 14 μg/ml, 13 μg/ml, 12 μg/ml, 11 μg/ml, 10 μg/ml, 9 μg/ml, 8 μg/ml, 7 μg/ml, 6 μg/ml, 5 μg/ml, 4 μg/ml, 3 μg/ml, 2 μg/ml, 1 μg/ml, 0.9 μg/ml, 0.8 μg/ml, 0.7 μg/ml, 0.6 μg/ml, 0.5 μg/ml, 0.4 μg/ml, 0.3 μg/ml, 0.2 μg/ml, 0.1 μg/ml 이하일 수 있다.

[1140] 일부 구현예에서, PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)는 또 다른 공지된 제제(제2 제제) 또는 요법과 병용될 수 있다. 이러한 제2 제제의 예는 화학요법제, 방사성 제제, 종양 마커를 표적으로 하는 소분자 제제, 종양 마커에 특이적으로 결합하는 항원 결합제 및 면역 조절제로 이루어진 군에서 선택될 수 있다. 면역 조절제는 면역자극제, 관문 면역 차단제, 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택될 수 있다. 일부 구현예에서, 제2 제제는 관문 억제제일 수 있다. 일부 예에서, 제2 제제는 PD1, PD-L1, LAG3, CTLA4, CD160, BTLA, LAIR1, TIM3, 2B4, CD93, OX40, 시글렉-15, 및 TIGIT의 억제제일 수 있다. PTPN2 억제제는 PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)와 동시에 또는 순차적으로 하나 이상의 제2 제제(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5개 이상의 제2 제제)를 투여하는 단계를 포함하는 치료 요법의 일부로서 투여될 수 있다. 순차적으로 투여되는 경우, PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)는 하나 이상의 제2 제제를 투여하기 이전에, 이와 동시에 또는 이 이후에 투여될 수 있다. 동시에 투여되는 경우, PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물) 및 하나 이상의 제2 제제는 동일한 경로(예를 들어, 동일한 위치에 대한 주사; 동시에 경구로 복용하는 정제)에 의해, 상이한 경로(예를 들어, 정맥내 주입을 받는 동안 경구로 복용하는 정제)에 의해, 또는 동일한 조합[예를 들어, PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물) 및 하나 이상의 제2 제제를 포함하는 용액)의 일부로서 투여될 수 있다. 일부 예에서, PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)는 본원에 기재된 TFP- 또는 CAR-발현 세포(예를 들어, TFP- 또는 CAR- 발현 줄기 세포 또는 림프계 세포)를 포함하는 세포 요법과 병용될 수 있다. 다른 예에서, PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)는 비세포 기반 요법, 예컨대 수술, 화학요법, 표적화된 요법(예를 들어, PTPN2 이외의 종양 항원을 표적으로 하는 크거나 작은 약물 분자를 사용함), 방사선 등과 병용될 수 있다.

[1141] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)는 대상에게 인돌아민 2,3-이산소화효소 [indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO] 억제제와 병용 투여된다. IDO는 아미노산, 즉 L-트립토판을 카이뉴레닌으로 분해하는 것을 촉매하는 효소이다. 여러 암, 예를 들어 전립선암, 결장직장암, 췌장암, 자궁경부암, 위암, 난소암, 두부암 및 폐암은 IDO를 과발현한다. pDC, 대식세포 및 수지상 세포[dendritic cells, D

C]는 IDO를 발현할 수 있다. 임의의 특정 이론에 얽매이지 않고, (예를 들어, IDO에 의해 촉매된) L-트립토판의 감소는 T 세포 무반응 및 아포토시스를 유도함으로써 면역억제 환경을 초래하는 것으로 보고되었다. IDO 억제제는 CAR 발현 면역 세포의 억제 또는 사멸을 감소시킴으로써 CAR 발현 세포의 효능을 향상시킬 수 있는 것으로 간주된다. 펨브롤리주맙(항-PD1 항체) 및 에파카도스타트(IDO 억제제)의 조합을 포함하는 임상 시험이 원하는 종말점에 도달하지는 못하였지만, PTPN2 억제제는 IDO 억제제의 치료 효과를 강화할 것으로 예상된다. 특정 이론에 얽매이지 않고, PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)는 이미 활성화된 조절 T 세포의 기능을 불안정하게 하는 반면, IDO 억제제는 새로운 조절 T 세포의 활성화를 방지한다. 병용될 수 있는 IDO의 예시적인 억제제는 1-메틸-트립토판, 인독시모드(NewLink Genetics)(예를 들어, 임상 시험 식별자 제NCT01191216호; 제NCT01792050호 참조), 및 INCB024360(Incyte Corp.)(예를 들어, 임상 시험 식별자 제NCT01604889호; 제NCT01685255호 참조)을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[1142] PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)와 병용될 수 있는 추가 제제는 하기 표 1에 열거된 제제의 다양한 카테고리 및 예를 포함한다.

[1143] [표 1]

[1144]

알킬화제	예는 알트레타민(Hexalen® 또는 헥사메틸멜라민 또는 HMM), 벤다무스틴, 부설판(Busulfex® 또는 Myleran®), 카무스틴(BiCNU® 또는 BCNU®), 클로람부실, 사이클로포스파마이드(Cytoxan® 또는 Neosar®), 다카바진(DTIC-Dome®), 포테무스틴, 이포스파마이드(Ifex®), 임프로설판, 로무스틴(CCNU® 또는 CeeNU®), 메클로레타민 또는 무스틴(Mustargen®), 멜팔란(Alkeran®), 니무스틴, 파이포설판, 라니무스틴, 세무스틴, 스트렙토조신(Zanosar®), 테모졸로마이드(Temodar®), 싸이오테파(Thioplex®), 트로포스파마이드(Ixoten®), 및 우라무스틴 또는 유라실 머스타드를 포함하지만 이에 제한되지 않음
안트라사이클린	예는 아클라루비신, 암루비신, 다우노루비신(Daunomycin®), 다우노루비신(리포솜화), 독소루비신(Adriamycin®), 독소루비신(리포솜화), 에피루비신, 에소루비신, 아이다루비신, 미톡산트론, 피라루비신, 및 발루비신을 포함하지만 이에 제한되지 않음

항혈관신생	예는 애플리버셉트, 액시티닙(Inlyta®), 베바시주맙(Avastin®), 카보잔티닙(Cometriq®), 에베로리무스(Afinitor® 또는 Zortress®), 레날리도마이드(Revlimid®), 파조파닙(Votrient®), 포나티닙, 라무시루맙(Cyramza®), 라니비주맙, 레고라페닙(Stivarga®), 소라페닙(Nexavar®), 수니티닙(Sutent®), 탈리도마이드(Synovir® 또는 Thalomid®) 라파티닙, 및 반데타닙(Caprelsa®)을 포함하지만 이에 제한되지 않음
항엽산제	예는 아미노프테린, 에다트렉세이트, 엽산, GW1843, 로메트렉솔, LY309887, 메토트렉세이트, 놀라트렉시드, OSI-7904(L), 페메트렉시드(Alimta®), 프랄라트렉세이트, 랄티트렉시드, 트라이메트렉세이트, 및 ZD9331을 포함하지만 이에 제한되지 않음
BCL-2 억제제	예는 ABT-199, ABT-263, ABT-737, BH3 모방체, 고시폴, 오바토클락스(GX15-070), 오블리머센(Genasense®; G3139; Augmerosen®), 및 베니토클락스를 포함하지만 이에 제한되지 않음
Bcr-Abl 억제제	예는 바페티닙(INNO-406), 보수티닙(SKI-606), 다사티닙(BMS-354825), 이마티닙(STI-571), 닐로티닙(AMN-107), 및 포나티닙(AP-24534 또는 Iclusig®)을 포함하지만 이에 제한되지 않음
생물학적 제제	예는 BCG(TheraCys®), 사이토카인(예컨대, INF-알파, 알데스류킨, 에리트로포이에틴, GM-CSF, G-CSF), 유전자 요법(예컨대, CT109 또는 Kymriah®), MAbs(예컨대, 리툭시맙, 알렘투주맙, 이필리무맙, 베바시주맙, 오비누투주맙, 브렌툭시맙), 종양붕괴 바이러스(예컨대, T-VEC 또는 Imlygic®, H101), 및 치료 백신(예컨대, 시푸류셀-T 또는 프로벤지®)을 포함하지만 이에 제한되지 않음

[1145]

CDK 억제제	예는 A-674563, 아베마시클립(LY2835219), AT-7519, AZD5438, BMS-265246, BS-181, CYC202(로스코비틴; 셀리시클립), 디나시클립(SCH-727965), 플라보피리돌(알보시딥), 인디루빈, JNJ-7706621, KD3861, 켄파울론, LDC000067, LDC4297(LDC044297), LY2857785, MK-8776(SCH900776), ML167, MSC2530818, NU6027, 올로무신, ON123300, P276-00, 팔보시클립(PD-0332991), PHA-767491, PHA-793887, PHA-848125(밀시클립), 푸발라놀 A, 푸발라놀 B, R547, 리보시클립(LEE011), RO-3306, 세넥신 A, SNS-032(BMS-387032), SU9516, TG003, THZ1, UCN-01(7-하이드록시스타우로스포린; KRX-0601), 우고닌, 및 XL413을 포함하지만 이에 제한되지 않음
COX-2 억제제	예는 셀레콕십(Celebrex®), 에토리콕십, 루미라콕십(Prexige®), 파레콕십(Dynastat®), 로페콕십, 및 발데콕십(Bextra®)을 포함하지만 이에 제한되지 않음
CTLA-4 억제제	예는 이필리무맙(MDX-010), 및 트레멜리무맙(1CD1)을 포함하지만 이에 제한되지 않음
DNA 메틸전이효소 억제제	예는 1-하이드라지노프탈라진, 5,6-다이하이드로-5-아자사이티딘, 5-아자-2'-디옥시사이티딘, 5-아자-C(5-아자사이티딘; 아자사이티딘), 5-플루오로-2'-디옥시사이티딘, 아라비노실-5-아자사이티딘, 데시타빈, 다이설피람, 독소루비신, EGCG, EGX30P, 하이드랄라진, MG98, 나나오마이신 A, 나나오마이신 C, 프로카인아마이드, 프로카인, 프삼마플린 A, RG108, SGI-1027, 신퍼진, 싸이오구아닌, 및 제불라린을 포함하지만 이에 제한되지 않음
ERK 억제제	예는 AG1478, AG99, 안드로그라폴라이드, 아피제닌, BAY 43-9006, CAY10561, DEL-22379, ERK 억제제 III, ERK5-IN-1, FR 180204, GDC0994, GDC-0994, GW5074, 하이퍼리신, ISIS 5132, KO947, MK-8353(SCH900353), ML-9, PD169316, PD173074,

[1146]

	플루리포틴, 푸발라놀, 피라졸릴피롤 ERK 억제제, SB203580, SC-1, SCH772984, SL327, SP600125, SU4984, 울릭세르티닙(BVD-523, VRT752271), VX-11e(ERK-11e; TCS ERK 11e), 및 XMD 8-92를 포함하지만 이에 제한되지 않음
파네실전이효소 억제제	예는 BMS-214662, CP-609754, DKBG557, FTI-277, L744832, L778123, 로나파닙(Sarasar®; SCH66336), 마뉴마이신 A, 및 R115777(Zarnestra®; 티피파닙)을 포함하지만 이에 제한되지 않음
FLT3 억제제	예는 크레놀라닙 베실레이트(CP-868596-26), 길테리티닙(ASP2215), 레스타우티닙(CEP-701), 미도스타우린(Rydapt®, PKC412), 펙시다티닙(PLX3397), 포나티닙(AP24534), 퀴자티닙(AC220), SKLB1028, 소라페닙(Nexavar®), 수니티닙(Sutent®, SU11248), 및 XL999를 포함하지만 이에 제한되지 않음
HDAC 억제제	예는 4SC-202, 아벡시노스타트(PCI-24781), 아피시딘, AR-42, ATRA, 벨리노스타트(PXD101), BG-45, BRD73954, CAY10603, CG200745, 치다마이드, CHR-2845, CHR-3996, 시타리노스타트(ACY-241), CUDC-101, CUDC-907, 커큐민, 다시노스타트(LAQ824), 드록시노스타트, 엔티노스타트(MS-275), FR901228, 기비노스타트(ITF2357), HBI-8000, HPOB, ITSA-1, 케베트린, LAQ824, 라가졸, LMK-235, M344, MC-1568, m-카복시신남산 비스하이드록사마이드, ME-344, 모세티노스타트(MGCD0103), 넥스투라스타트 A, 옥삼플라틴, 파노비노스타트(LBH589), 프라시노스타트(SB939), 파이록사마이드, 퀴시노스타트(JNJ-26481585), 레미노스타트(4SC-201), RG2833(RGFP109), RGFP966, 리콜리노스타트(ACY-1215), 로미뎁신(FK228; 뎁시펩타이드), 로미뎁신(이스토닥스), 산타크루자메이트 A(CAY10683), SB939, SBHA, 스크립에이드, 설포라페인, 타세디날린(CI994) PCI-34051, 타스퀴니모드, TMP-195, TMP-269, 트라폭신 A,

[1147]

	트라이코스타틴 A, 튜바신, 튜바스타틴 A, (Mg 발프로에이트로서) 발프로산, 및 보리노스타트(SAHA)를 포함하지만 이에 제한되지 않음
헤지호그(hedgehog) 신호전달 억제제	예는 AY 9944, BMS-833923(XL139), GANT58, GANT61, HPI-4, JK184, LEQ 506, PF-04449913, SANT-1, SANT-2, 소니데집(LDE-225; Odomzo®), TAK-441, 및 비스모데집(IPI-926; Erivedge®)을 포함하지만 이에 제한되지 않음
HIF 억제제	예는 2-메톡시에스트라다이올, 보테조밉, 캠토테신, 에키노마이신, EnmD-1198, 밀테포신, 페리포신, 로미뎁신, 및 템시롤리무스를 포함하지만 이에 제한되지 않음
호르몬 요법	예는 4(5)-이미다졸, 4-하이드록시타목시펜, 아미노글루테티마이드, 아나스트로졸(Arimidex®), 비칼루타마이드 메제스트롤 아세테이트, 다이에틸스틸베스트롤, 에스트레이스, 엑세메스테인(Aromasin®), 플루옥시메스테론, 플루타마이드, 풀베스트란트(Faslodex®), 고세렐린(Zoladex®), 케옥시펜, 레트로졸(Femara®), 류프로렐린, LY 117018, 메드록시프로제스테론 아세테이트, 닐루타마이드, 옥트레오타이드, 오나프리스톤, 폴리에스트라다이올 포스페이트, 랄록시펜, 타목시펜, 토레미펜, 토레미펜(Fareston®), 및 트라이옥시펜을 포함하지만 이에 제한되지 않음
MEK 억제제	예는 AR-119/RDEA119(BAY 869766), 악티제닌, ARRY-438162, AS-701173, AS-701255, AS703026, AZD6244(ARRY-142886), AZD8330(ARRY-704), 비니메티닙(MEK162), CI-1040(PD184352), E6201, GDC-0623, GDC-0973(XL518; 코비메티닙), 하이포테마이신, PD0325901, PD0325901, PD181461, PD98059, 피마서팁, 레파메티닙, RO09-2210, RO4927350, RO4987655, RO5068760, RO5126766, 셀루메티닙,

[1148]

	TAK-733, 트라메티닙(GSK1120212), UO126, 및 WX-554 를 포함하지만 이에 제한되지 않음
유사분열 억제제	예는 콜키신, 글라지오비아넌 A, 그리세오풀빈, 포도필로톡신, 탁세인, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 및 비노렐빈을 포함하지만 이에 제한되지 않음
mTOR 억제제 - 일반적으로 치료 용량보다 낮은 면역 증강량	예는 ABT578, AZD2014, AZD8055, BEZ235, CC-223, 에베롤리무스(RAD001), GSK2126458, INK128(MLN-0128), Ku-0063794, LY294002, NVP-BEZ235, OSI-027, PI-103, PP242, 라파마이신(Sirolimus®), 리다포롤리무스(Deforolimus®; AP-23573), 템시롤리무스(CCI-779), 및 XL765를 포함하지만 이에 제한되지 않음
다중 인산화효소 억제제	예는 AT9283, 다사티닙, 레스타우티닙, 미도스타우린(Rydapt®), 모테사닙, 네라티닙(HKI-272), 닐로티닙, 파조파닙, 레고라페닙, 소라페닙, 수니티닙, 반데타닙, 및 XL184를 포함하지만 이에 제한되지 않음
질소 머스타드	예는 벤다무스틴, 클로람부실, 클로나파진, 사이클로포스파마이드, 에스트라무스틴, 이포스파마이드, 메클로레타민, 메클로레타민 옥사이드 하이드로클로라이드, 멜팔란, 무스틴, 노벰비친, 페네스테린, 프레드니무스틴, 트로포스파마이드, 유라실 머스타드, 및 유라무스틴을 포함하지만 이에 제한되지 않음
DNA 합성 억제제	예는 3,4-다이하이드록시벤질아민, 5-플루오로디옥시유리딘, 클라드리빈, 사이타라빈, 다우노루비신, 에토포사이드, 플루타라빈, 하이드록시요소, 이다루비신, 메토트렉세이트, 미톡산트론, 및 프랄라트렉세이트를 포함하지만 이에 제한되지 않음
PD-1 억제제	예는 AMP-224, AMP-514, 아테졸리주맙(RG7446; MPDL3280A), BMS-936559, 두발루맙, MAB005, MDX-1106, MEDI4736, MSB0010718C(A09-246-2), 니볼루맙(BMS936558),

[1149]

	펨브롤리주맙(Lambrolizumab®; MK-3475; KEYTRUDA®), 및 피덜리주맙(CT-011)을 포함하지만 이에 제한되지 않음 항 PD-1 항체: 예는 ABCAM®(AB137132), AFFYMETRIX EBIOSCIENCE(J105; J116; M1H4), Amplimimmune(AMP 514), 아벨루맙(Bavencio®), 및 BIOLEGEND®(EH12.2H7; RMPI-14)를 포함하지만 이에 제한되지 않음
RAF 억제제	예는 AZ 628, CCT196969, CEP-32496, 다브라페닙(GSK2118436), 엔코라페닙(LGX818), GDC-0879, GW5074, LY3009120, MLN2480, NVP-BHG712, PLX-4720, PLX-7904, RAF265, RO5126766(CH5126766), SB590885, 소라페닙 토실레이트, TAK-632, 베무라페닙(PLX4032; RG7204), 및 ZM 336372를 포함하지만 이에 제한되지 않음
RAS 억제제	예는 겔타라신, 로나파닙, 레올리신, 살리라십, siG12D LODER, SML-8-73-1, 및 티피파닙을 포함하지만 이에 제한되지 않음
기타	예는 5-아미노레불린산, 아파티닙, 알렉티닙, 알트레타민, 항 CD3 및/또는 항 CD33 항체(예를 들어, 비실리주맙, 젬투주맙, AMG330), 항증식성 항체, 아프레피탄트, 삼산화비소, 벤조도파, 생물학적 반응 조절제, 비스포스포네이트(예를 들어, 에트리돈산, 클로드론산, 틸루드론산, 파미드론산, 알렌드론산, 이반드론산, 리세드론산, 졸레드론산), 블레오마이신, 블리나투모맙(AMG103; Blincyto®), 브리가티닙(Alunbrig®), 부세렐린, 카바지탁셀, 카보쿠온, 세리티닙, 크리조티닙, 닥티노마이신, 데가렐릭스, 데노수맙, 덱사메타손, 다이플루오로메틸오니틴(difluoromethylornithine, DFMO), 드로나비놀, 에나시데닙(AG-221), 에포틸론 A 또는 B, 에리불린, 엘로티닙, 제피티닙, 고나도렐린 작용제, 그라니세트론, 헤파라네이스 억제제, 히스톤 탈아세틸화효소

[1150]

	억제제, 히스트렐린, 이브루티닙, 이노투주맙 오조가미신(Besponsa®), 익사베필론, 렌바티닙, 류프롤라이드, 레보류코보린, 매트릭스 금속단백분해효소 억제제[예를 들어, 마리마스타트(BB-2516), 프리노마스타트(AG3340), BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MMI270B, AAJ996], 메싸이오닌 아미노펩타이드분해효소 억제제, 메투레도파, 미토마이신, 미토테인, 나빌론, 네시투무맙, 니라파립(Zejula®), 올라파립(AZD-2281; Lynparza®), 오시머티닙(Tagrisso®), 팔로노세트론, 파니투무맙, 퍼투주맙, 포피머 소듐, 레블리미드, 탈리도마이드, 티피라실, 트라벡테딘, 트라스투주맙, 트라이에틸렌멜라민, 트라이에틸렌포스포아마이드, 트라이에틸렌싸이오포스포아마이드, 트라이메틸로멜라민, 및 유레도파를 포함하지만 이에 제한되지 않음

[1151]

[1152] 구현예에서, 본원에 기재된 화합물(예를 들어, PTPN2 억제제)은 단독으로 또는 또 다른 요법 또는 또 다른 제제와 병용 또는 함께 투여될 수 있다. '병용'은 (a) 또 다른 제제와 함께 대상 화합물(즉, 본원에 기재된 화합

물)을 함유하는 대상 조성물을 제형화하는 것, 및 (b) 전체 치료 요법으로서 또 다른 제제와 별개인 대상 조성물을 사용하는 것을 포함하는 것을 의미한다. '함께'는 또 다른 요법 또는 제제가 특정 시간 제한 없이 본원에 개시된 화합물을 포함하는 대상 조성물과 동시에, 공동으로 또는 순차적으로 투여되는 것을 의미하되, 이처럼 함께 투여하는 것은 치료 효과를 제공한다.

[1153] 일부 구현예에서, 대상 치료 방법(예를 들어, 본원에 기재된 화합물을 포함하는 방법)은 수술, 세포 요법, 화학요법, 방사선 및/또는 면역억제제와 조합된다. 또한, 본 개시의 조성물(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)은 다른 치료제, 예컨대 다른 항암제, 항알레르기제, 항메스꺼움제(또는 항구토제), 진통제, 세포보호제, 면역자극제, 면역조절제, 및 이들의 조합과 병용될 수 있다.

[1154] 일 구현예에서, 대상 치료 방법(예를 들어, 본원에 기재된 화합물을 포함하는 방법)은 화학요법제와 조합된다.

[1155] 예시적인 화학치료제는 안트라사이클린[예를 들어, 독소루비신(예를 들어, 리포솜화 독소루비신)], 빈카 알칼로이드(예를 들어, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 비노렐빈), 알킬화제(예를 들어, 사이클로포스파마이드, 데카바진, 멜팔란, 이포스파마이드, 테모졸로마이드), 면역 세포 항체(예를 들어, 알렘투자맙, 젬투주맙, 리툭시맙, 오파투무맙, 토시투모맙, 브렌툭시맙), 항대사물질[예를 들어, 엽산 길항제, 피리미딘 유사체, 퓨린 유사체 및 아데노신 탈아미노효소 억제제(예를 들어, 플루다라빈) 포함], TNFR 글루코코르티코이드 유도 TNFR 연관 단백질[glucocorticoid induced TNFR related protein, GITR] 작용제, 프로테아솜 억제제(예를 들어, 아클라시노마이신 A, 글리오톡신 또는 보테조밉), 면역조절제, 예컨대 탈리도마이드 또는 탈리도마이드 유도체(예를 들어, 레날리도마이드)를 포함한다. 병용하기 위해 고려되는 추가 화학요법제는 부설판(Myleran®), 부설판 주사(Busulfex®), 클라드리빈(Leustatin®), 사이클로포스파마이드(Cytoxan® 또는 Neosar®), 사이타라빈, 사이토신 아라비노사이드(Cytosar-U®), 사이타라빈 리포솜 주사(DepoCyt®), 다우노루비신 염산염(Cerubidine®), 다우노루비신 구연산염 리포솜 주사(Daun옥소me®), 덱사메타손, 독소루비신 염산염(Adriamycin®, Rubex®), 에토포사이드(Vepesid®), 플루다라빈 인산염(Fludara®), 하이드록시요소(Hydrea®), 이다루비신(Idamycin®), 미톡산트론(Novantrone®), 젬투주맙 오조가미신(Mylotarg®), 아나스트로졸(Arimidex®), 바이칼루타마이드(Casodex®), 블레오마이신 황산염(Blenoxane®), 부설판 주사(Busulfex®), 카페사이타빈(Xeloda®), N4-펜톡시카보닐-5-디옥시-5-플루오로사이티딘, 카보플라틴(Paraplatin®), 카무스틴(BiCNU®), 클로람부실(Leukeran®), 시스플라틴(Platinol®), 다카바진(DTIC-Dome®), 닥티노마이신(악티노마이신 D, 코스메간), 덱사메타손, 도세탁셀(Taxotere®), 5-플루오로유라실(Adrucil®, Efudex®), 플루타마이드(Eulexin®), 테자시티빈, 젬시타빈(다이플루오로디옥시사이티딘), 이포스파마이드(IFEX®), 이리노테칸(Camptosar®), L-아스파라지네이스(ELSPAR®), 류코보린 칼슘, 멜팔란(Alkeran®), 6-머캅토퓨린(Purinethol®), 메토트렉세이트(Folex®), 미톡산트론(Novantrone®), 마일로타그, 파클리탁셀(Taxol®), 피닉스(Yttrium90/ MX-DTPA), 펜토스타틴, 카무스틴 임플란트 함유 폴리페프로산 20(Gliadel®), 타목시펜 구연산염(Nolvadex®), 테니포사이드(Vumon®), 6-싸이오구아닌, 싸이오테파, 티라파자민(Tirazone®), 주사용 토포테칸 염산염(Hycamptin®), 빈블라스틴(Velban®), 빈크리스틴(Oncovin®) 및 비노렐빈(Navelbine®)을 포함한다.

[1156] 본 발명의 화합물과의 병용에 대한 특히 목적 항암제는 안트라사이클린; 알킬화제; 항대사물질; 칼슘 의존성 인산염분해효소 칼시뉴린 또는 p70S6 인산화효소 FK506을 억제하거나 p70S6 인산화효소를 억제하는 약물; mTOR 억제제; 면역조절제; 안트라사이클린; 빈카 알칼로이드; 프로테오솜 억제제; GITR 작용제; 단백질 타이로신 인산염분해효소 억제제; CDK4 인산화효소 억제제; BTK 억제제; MKN 인산화효소 억제제; DGK 인산화효소 억제제; 또는 종양 용해성 바이러스를 포함한다.

[1157] 예시적인 항대사물질은 피리미딘 유사체, 퓨린 유사체 및 아데노신 탈아미노효소 억제제, 메토트렉세이트(Rheumatrex®, Trexall®), 5-플루오로유라실(Adrucil®, Efudex®, Fluoroplex®), 플록슈리딘(FUDF®), 사이타라빈(Cytosar-U®, 타라빈 PFS), 6-머캅토퓨린(Puri-Nethol®), 6-싸이오구아닌(Thioguanine Tabloid®), 플루다라빈 인산염(Fludara®), 펜토스타틴(Nipent®), 페메트렉시드(Alimta®), 랄티트렉시드(Tomudex ®), 클라드리빈(Leustatin®), 클로파라빈(Clofarex®, Clolar®), 아자사이티딘(Vidaza®), 데시타빈 및 젬시타빈(Gemzar®)을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 바람직한 항대사물질은 사이타라빈, 클로파라빈 및 플루다라빈을 포함한다.

[1158] 예시적인 알킬화제는 질소 머스타드, 에틸렌이민 유도체, 알킬 설포네이트, 나이트로소요소 및 트라이아젠): 유라실 머스타드(Aminouracil Mustard®, Chlorethaminacil®, Demethyldopan®, Desmethyldopan®, Haemanthamine®, Nordopan®, Uracil nitrogen Mustard®, Uracillost®, Uracilmostaza®, Uramustin®, Uramustine®), 클로르메틴(Mustargen®), 사이클로포스파마이드(Cytoxan®, Neosar®, Clafen®, Endoxan®,

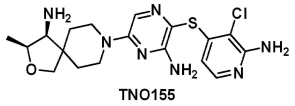
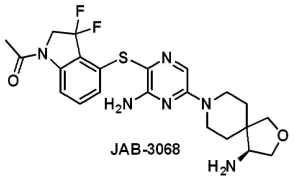
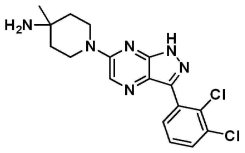
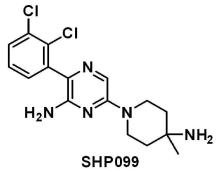
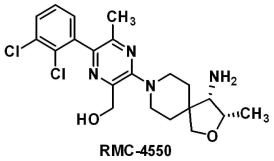
Procytox®, Revimmune™), 이포스파마이드(Mitoxana®), 멜팔란(Alkeran®), 클로람부실(Leukeran®), 피포브로만(Amedel®, Vercyte®), 트라이에틸렌멜라민(Hemel®, Hexalen®, Hexastat®), 트라이에틸렌싸이오포스포라민, 테모졸로마이드(Temodar®), 싸이오테파(Thioplex®), 부설판(Busilvex®, Myleran®), 카무스틴(BiCNU®), 로무스틴(CeeNU®), 스트렙토조신(Zanosar®), 및 다카바진(DTIC-Dome®)을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 추가 예시적인 알킬화제는 옥살리플라틴(Eloxatin®); 테모졸로마이드(Temodar® 및 Temodal®); 닥티노마이신(악티노마이신-D, Cosmegen®으로서 또한 공지됨); 멜팔란(L-PAM, L-사콜리신, 및 페닐알라닌 머스타드, Alkeran®으로서 또한 공지됨); 알트레타민[헥사메틸멜라민(hexamethylmelamine, HMM), Hexalen®으로서 또한 공지됨]; 카무스틴(BiCNU®); 벤다무스틴(Treanda®); 부설판(Busulfex® 및 Myleran®); 카보플라틴(Paraplatin®); 로무스틴(CCNU, CeeNU®로서 또한 공지됨); 시스플라틴(CDDP, Platinol® 및 Platinol®-AQ로서 또한 공지됨); 클로람부실(Leukeran®); 사이클로포스파마이드(Cytoxan® 및 Neosar®); 다카바진(DTIC, DIC 및 이미다졸 카복스아마이드, DTIC-Dome®으로서 또한 공지됨); 알트레타민(헥사메틸멜라민[HMM], Hexalen®으로서 또한 공지됨); 이포스파마이드(Ifex®); 프레드누무스틴; 프로카바진(Matulane®); 메클로레타민(질소 머스타드, 무스틴 및 메클로레타민 염산염, Mustargen®으로서 또한 공지됨); 스트렙토조신(Zanosar®); 싸이오테파(싸이오포스포아마이드, TESPA 및 TSPA, Thioplex®로서 또한 공지됨); 사이클로포스파마이드(Endoxan®, Cytoxan®, Neosar®, Procytox®, Revimmune®); 및 벤다무스틴 HCl(Treanda®)를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[1159] 일 양태에서, 본원에 제공된 조성물은 방사선과 같은 방사선요법과 병용 투여될 수 있다. 전신 방사선은 12 Gy로 투여될 수 있다. 방사선량은 건강한 조직을 포함한 전신에 대한 12 Gy의 누적 선량을 포함할 수 있다. 방사선량은 5 Gy 내지 20 Gy를 포함할 수 있다. 방사선량은 5 Gy, 6 Gy, 7 Gy, 8 Gy, 9 Gy, 10 Gy, 11 Gy, 12, Gy, 13 Gy, 14 Gy, 15 Gy, 16 Gy, 17 Gy, 18 Gy, 19 Gy, 또는 20 Gy 이하일 수 있다. 방사선은 전신 방사선 또는 부분 신체 방사선일 수 있다. 방사선이 전신 방사선인 경우, 이는 균일하거나 균일하지 않을 수 있다. 예를 들어, 방사선이 균일하지 않을 수 있는 경우, 목과 같은 신체의 더 좁은 영역이 엉덩이와 같은 더 넓은 영역보다 더 높은 선량을 받을 수 있다.

[1160] 바람직한 경우, 면역억제제는 대상 치료 방법과 함께 사용될 수 있다. 예시적인 면역억제제는 사이클로스포린, 아자싸이오프린, 메토트렉세이트, 미코페놀레이트, 및 FK506, 항체, 또는 다른 면역절제제, 예컨대 CAMPATH, 항-CD3 항체(예를 들어, 무로모납, 오텔릭시주맙) 또는 다른 항체 요법, 사이톡신, 플루다라빈, 사이클로스포린, FK506, 라파마이신, 마이코페놀산, 스테로이드, FR901228, 사이토카인, 및 방사선 조사, 펩타이드 백신, 및 이들의 임의의 조합을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 본 개시된 주제에 따르면, 전술한 다양한 방법은 적어도 하나의 면역조절제를 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 적어도 하나의 면역조절제는 면역자극제, 관문 면역 차단제(예를 들어, 면역 관문 유전자, 예컨대 PD-1, PD-L1, CTLA-4, IDO, TIM3, LAG3, TIGIT, BTLA, VISTA, ICOS, KIR 및 CD39의 차단제 또는 억제제), 방사선 요법제, 화학요법제, 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 구현예에서, 면역자극제는 IL-12, 작용제 공동자극 단일클론 항체 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택된다. 일 구현예에서, 면역자극제는 IL-12이다. 일부 구현예에서, 작용제 공동자극 단일클론 항체는 항-4-1BB 항체(예를 들어, 유렐루맙, PF-05082566), 항-OX40 항체(포갈리주맙, 타볼릭시주맙, PF-04518600), 항-ICOS 항체(BMS986226, MEDI-570, GSK3359609, JTX-2011), 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택된다. 일 구현예에서, 작용제 공동자극 단일클론 항체는 항-4-1BB 항체이다. 일부 구현예에서, 관문 면역 차단제는 항-PD-L1 항체(아테졸리주맙, 아벨루맙, 두발루맙, BMS-936559), 항-CTLA-4 항체(예를 들어, 트레멜리무맙, 이필리무맙), 항-PD-1 항체(예를 들어, 펨브롤리주맙, 니볼루맙), 항-LAG3 항체(예를 들어, C9B7W, 410C9), 항-B7-H3 항체(예를 들어, DS-5573a), 항-TIM3 항체(예를 들어, F38-2E2) 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택된다. 일 구현예에서, 관문 면역 차단제는 항-PD-L1 항체이다. 일부 경우에, 본 개시의 화합물은 골수 이식, 화학요법제, 예컨대 플루다라빈, 외부 빔 방사선 요법[external-beam radiation therapy, XRT], 사이클로포스파마이드, 또는 항체, 예컨대 OKT3 또는 CAMPATH를 사용하는 T 세포 절제 요법과 함께(예를 들어, 이 이전에, 동시에, 이 이후에) 대상에게 투여될 수 있다. 일부 경우에, 확장된 세포는 수술 전이나 후에 투여될 수 있다. 또는, 본원에 기재된 화합물을 포함하는 조성물은 면역자극제와 투여될 수 있다.면역자극제는 백신, 콜로니 자극제, 인터페론, 인터류킨, 바이러스, 항원, 공동자극제, 면역원성제, 면역조절제 또는 면역치료제일 수 있다. 면역자극제는 사이토카인, 예컨대 인터류킨일 수 있다. 하나 이상의 사이토카인은 본원에 제공된 변형 세포와 도입될 수 있다. 사이토카인은 변형 T 림프구(입양적으로 전달된 종양 특이적 세포독성 T 림프구 포함)의 기능을 강화하여 종양 미세환경 내에서 확장하는 데 사용될 수 있다. 일부 경우에, IL-2는 본원에 기재된 변형 세포의 확장을 촉진하는 데 사용될 수 있다. IL-15와 같은 사이토카인 또한 사용될 수 있다. 면역요법 분야의 다른 연관 사이토카인, 예컨대 IL-2, IL-7, IL-12, IL-15, IL-21, 또는 이들의 임의의 조합 또한 사용될 수

있다. 인터류킨은 IL-2, 또는 알데스큐킨일 수 있다. 알데스류킨은 저용량 또는 고용량으로 투여될 수 있다. 고용량 알데스류킨 요법은 알데스류킨을 약 0.037 mg/kg(600,000 IU/kg)에서의 최대 약 14개의 용량에 대해 용인되는 대로 8시간마다 정맥내로 투여하는 것을 포함할 수 있다. 면역자극제(예를 들어, 알데스류킨)는 세포 투여 후 24시간 내에 투여될 수 있다. 면역자극제(예를 들어, 알데스류킨)는 세포 주입 후 약 4일까지 약 8시간마다 약 15분에 걸쳐 주입으로서 투여될 수 있다. 면역자극제(예를 들어, 알데스류킨)는 약 100,000 IU/kg, 200,000 IU/kg, 300,000 IU/kg, 400,000 IU/kg, 500,000 IU/kg, 600,000 IU/kg, 700,000 IU/kg, 800,000 IU/kg, 900,000 IU/kg, 또는 최대 약 1,000,000 IU/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 일부 경우에, 알데스류킨은 약 100,000 IU/kg 내지 300,000 IU/kg, 300,000 IU/kg 내지 500,000 IU/kg, 500,000 IU/kg 내지 700,000 IU/kg, 700,000 IU/kg 내지 약 1,000,000 IU/kg의 용량으로 투여될 수 있다.

[1161] 일부 다른 구현예에서, PTPN2 단백질을 조절할 수 있는 본원의 화합물 중 임의의 것은 (1) MEK(예를 들어, MEK1, MEK2) 또는 이의 돌연변이체의 억제제(예를 들어, 트라메티닙, 코비메티닙, 비니메티닙, 셀루메티닙, 레파메타닙); (2) 표피 성장 인자 수용체[epidermal growth factor receptor , EGFR] 및/또는 이의 돌연변이의 억제제(예를 들어, 아파티닙, 엘로티닙, 제피티닙, 라파티닙, 세툭시맙 파니투무맙, 오시머티닙, 올뮤티닙, EGF-816); (3) 면역치료제(예를 들어, 본원에 개시된 바와 같은 관문 면역 차단제); (4) 탁세인(예를 들어, 파클리탁셀, 도세탁셀); (5) 항대사물질[예를 들어, 항엽산제, 예컨대 메토트렉세이트, 랄티트렉시드, 피리미딘 유사체, 예컨대 5-플루오로유라실(5-fluorouracil, 5-FU), 리보뉴클레오사이드 및 디옥시리보뉴클레오사이드 유사체, 카페시타빈 및 젬시타빈, 퓨린 및 아데노신 유사체, 예컨대 머캅토퓨린, 싸이오구아닌, 클라드리빈 및 펜토스타틴, 사이타라빈(ara C), 플루다라빈]; (6) FGFR1 및/또는 FGFR2 및/또는 FGFR3 및/또는 이들의 돌연변이의 억제제(예를 들어, 닌테다닙); (7) 유사분열 인산화효소 억제제(예를 들어, CDK4/6 억제제, 예컨대 팔보시클립, 리보시클립, 아베마시클립); (8) 항혈관신생 약물(예를 들어, 항-VEGF 항체, 예컨대 베바시주맙); (9) 토포이성질화효소 억제제(예를 들어, 에피포도필로톡신, 예컨대 에토포사이드 및 에토포포스, 테니포사이드, 암사크린, 토포테칸, 이리노테칸, 미톡산트론); (10) 백금 함유 화합물(예를 들어, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 카보플라틴); (11) ALK 및/또는 이의 돌연변이의 억제제(예를 들어, 크리조티닙, 알렉티닙, 엔트렉티닙, 브리가티닙); (12) c-MET 및/또는 이의 돌연변이의 억제제(예를 들어, K252a, SU11274, PHA665752, PF2341066); (13) BCR-ABL 및/또는 이의 돌연변이의 억제제(예를 들어, 이마티닙, 다사티닙, 닐로티닙); (14) ErbB2(Her2) 및/또는 이의 돌연변이의 억제제(예를 들어, 아파티닙, 라파티닙, 트라스투주맙, 퍼투주맙); (15) AXL 및/또는 이의 돌연변이의 억제제(예를 들어, R428, 아무바티닙, XL-880); (16) NTRK1 및/또는 이의 돌연변이의 억제제(예를 들어, 메레스티닙); (17) RET 및/또는 이의 돌연변이의 억제제(예를 들어, BLU-667, 렌바티닙); (18) A-Raf 및/또는 B-Raf 및/또는 C-Raf 및/또는 이들의 돌연변이의 억제제(RAF-709, LY-3009120); (19) ERK 및/또는 이의 돌연변이의 억제제(예를 들어, 울릭서티닙); (20) MDM2 억제제(예를 들어, HDM-201, NVP-CGM097, RG-71 12, MK-8242, RG-7388, SAR405838, AMG-232, DS-3032, RG-7775, APG-115); (21) mTOR의 억제제(예를 들어, 라파마이신, 템시롤리무스, 에베롤리무스, 리다포롤리무스); (22) BET 억제제(예를 들어, I-BET 151, I-BET 762, OTX-015, TEN-010, CPI-203, CPI-0610, 올리논, RVX-208, ABBC-744, LY294002, AZD5153, MT-1, MS645); (23) IGF1/2 및/또는 IGF1-R의 억제제(예를 들어, 젠투주맙, MEDI-573); (24) CDK9 억제제(예를 들어, DRB, 플라보피리돌, CR8, AZD 5438, 푸발라놀 B, AT7519, 디나시클립, SNS-032); (25) 파네실 전이효소 억제제(예를 들어, 티피파닙); (26) SHIP1 억제제뿐만 아니라 SHIP2 억제제[예를 들어, 6-(4-아미노-4-메틸피페리딘-1-일)-3-(2,3-다이클로로페닐)피라진-2-아민]를 포함하는 SHIP 경로의 억제제; (27) SRC의 억제제(예를 들어, 다사티닙); (28) JAK의 억제제(예를 들어, 토파시티닙); (29) PARP 억제제(예를 들어, 올라파립, 루카파립, 니라파립, 탈라조파립), (30) BTK 억제제(예를 들어, 이브루티닙, 아칼라브루티닙, 자누브루티닙), (31) ROS1 억제제(예를 들어, 엔트렉티닙), (32) FLT3, HDAC, VEGFR, PDGFR, LCK, Bcr-Abl 또는 AKT의 억제제, 또는 (33) KrasG12C 돌연변이의 억제제(예를 들어, AMG510, MRTX849 및 Kras의 12번 시스테인 잔기에 결합하는 임의의 공유 억제제를 포함하지만 이에 제한되지 않고, 이 화합물들의 구조는 공개적으로 공지되어 있음)(예를 들어, 각각이 그 전체가 참조로 포함되는 US20180334454, US20190144444, US20150239900, US10246424, US20180086753, WO2018143315, WO2018206539, WO2019107519, WO2019141250, WO2019150305, US9862701, US20170197945, US20180086753, US10144724, US20190055211, US20190092767, US20180127396, US20180273523, US10280172, US20180319775, US20180273515, US20180282307, US20180282308, WO2019051291, WO2019213526, WO2019213516, WO2019217691, WO2019241157, WO2019217307, WO2020047192, WO2017087528, WO2018218070, WO2018218069, WO2018218071, WO2020027083, WO2020027084, WO2019215203, WO2019155399, WO2020035031, WO2014160200, WO2018195349, WO2018112240, WO2019204442, WO2019204449, WO2019104505, WO2016179558, WO2016176338, 또는 연관 특허 및 출원에 기재된 바와 같은 Ras G12C의 억제제); (34) SHC 억제제(예를 들어, PP2, AID371185), (35) GAB 억제제

(예를 들어, GAB-0001), (36) GRB 억제제, (37) PI-3 인산화효소 억제제(예를 들어, 이델라리십, 코판리십, 두벨리십, 알펠리십, 타셀리십, 페리포신, 부팔리십, 움브랄리십, NVP-BEZ235-AN), (38) MARPK 억제제, (39) CDK4/6(예를 들어, 팔보시클립, 리보시클립, 아베마시클립), 또는 (40) MAPK 억제제(예를 들어, VX-745, VX-702, RO-4402257, SCIO-469, BIRB-796, SD-0006, PH-797804, AMG-548, LY2228820, SB-681323, GW-856553 , RWJ67657, BCT-197), 또는 (41) SHP1 억제제뿐만 아니라 SHP2 억제제[예를 들어, 6-(4-아미노-4-메틸피페리딘-1-일)-3-(2,3-다이클로로페닐)피라진-2-아민, RMC-4630, ERAS-601, 
TNO155
, 
JAB-3068
, 
IACS-13909/BBP-398
, 
SHP099
, 및 
RMC-4550
을 포함하는 SHP 경로의 억제제; 또는 (42) Kras 돌연변이의 억제제(예를 들어, WO2021041671, WO2021107160, WO2021091967, WO2021142252, WO2021150613, WO2021211864, WO2021118877, WO2021081212, WO2021108683에 기재된 화합물을 포함하는 Kras G12D, KRas G12C, KRas G12D, KRas G12S, KRas G12V, KRas G13D, KRas G13C, 또는 KRas G13V)를 포함하지만 이에 제한되지 않는 하나 이상의 약리학적 활성 제제와 병용 또는 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, PTPN2 단백질을 억제할 수 있는 본원의 임의의 화합물 중 임의의 것은 하나 이상의 관문 면역 차단제(예를 들어, 항-PD-1 및/또는 항-PD-L1 항체, 항-CLTA-4 항체)와 병용 또는 함께 투여될 수 있다.

[1162] 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 모두가 모든 목적을 위해 그 전체가 본원에 참조로 포함되는 WO2021173524, WO2021203768, WO2020180770, WO2020180768, WO2021092115, WO2018172250, WO2019201848, WO2018115380, WO2019122129, 또는 WO2021127429에 기재된 화합물을 포함하는 SOS(예를 들어, SOS1) 억제제와 병용 또는 함께 투여될 수 있다.

[1163] 일 양태에서, 본 개시는 면역력의 강화를 필요로 하는 대상의 면역력을 강화하는 방법으로서, 대상에게 PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)를 투여(예를 들어, 전신 투여)함으로써 대상의 면역력을 강화하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[1164] 또 다른 양태에서, 본 개시는 면역력의 강화를 필요로 하는 대상의 면역력을 강화하는 방법으로서, 대상의 세포에서 생체내 PTPN2의 발현 또는 활성을 (예를 들어 일시적으로) 하향조절하여 대상의 면역력을 강화하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[1165] 또 다른 양태에서, 본 개시는 면역력의 강화를 필요로 하는 대상의 면역력을 강화하는 방법으로서, (a) 대상의 세포가 PTPN2의 발현 또는 활성을 나타내는 대상을 선택하는 단계; 및 (b) 대상의 세포에서의 PTPN2의 발현 또는 활성을 하향조절하여 대상의 면역력을 강화하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[1166] 또 다른 양태에서, 본 개시는 면역력의 강화를 필요로 하는 대상의 면역력을 강화하는 방법으로서, (a) 대상에게 림프계 세포를 투여하는 단계로서, 림프계 세포는 (i) T 세포 수용체 융합 단백질[TFP]을 암호화하는 키메라 T 세포 수용체[T-cell receptor, TCR] 서열 및/또는 (ii) 키메라 항원 수용체[CAR]를 암호화하는 CAR 서열을 포함하되, TFP 및 CAR 각각은 항원에 대한 특이적 결합을 나타내는, 단계; 및 (b) 대상에게 PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)를 개별적으로 투여하여 대상의 면역을 강화하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다.

[1167] 또 다른 양태에서, 본 개시는 세포의 면역력을 강화하는 방법으로서, (a) 세포를 PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)와 접촉시키는 단계; 및 (b) (i) T 세포 수용체 융합 단백질[TFP]을 암호화하는 키메라 T 세포 수용체[TCR] 서열 및/또는 (ii) 키메라 항원 수용체[CAR]를 암호화하는 CAR 서열을 세포에 도입하는 단계를 포함하되, TFP 및 CAR 각각은 항원에 대한 특이적 결합을 나타내어 세포의 면역력을 강화하되, (a)는 (b) 이전에 또는 이와 동시에 수행되어 세포의 면역력을 강화하는, 방법을 제공한다.

[1168] 또 다른 양태에서, 본 개시는 세포 요법의 효능 증가 또는 부작용 감소를 필요로 하는 대상에 이를 수행하는 방법으로서, (a) 키메라 항원 수용체[CAR]를 암호화하는 CAR 서열을 포함하는 세포를 대상에게 투여하는 단계로서, CAR은 항원 결합 도메인 및 세포내 신호전달 도메인을 포함하되, 세포내 신호전달 도메인은 항원에

결합 시 CAR의 활성화에 최소한으로 요구되는, 단계; 및 (b) (a) 이전에, 이와 동시에, 또는 이 이후에 상기 대상에 PTNP2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)을 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[1169] 또 다른 양태에서, 본 개시는 세포 요법의 효능 증가 또는 부작용 감소를 필요로 하는 대상에 이를 수행하는 방법으로서, (a) 키메라 항원 수용체[CAR]를 암호화하는 CAR 서열을 포함하는 세포의 치료량 미만의 양을 대상에게 투여하는 단계, 및 (b) (a) 이전에, 이와 동시에, 또는 이 이후에 상기 대상에게 PTNP2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)을 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[1170] 본원에 개시된 임의의 방법을 실시함에 있어서, 세포 또는 복수의 이러한 세포가 대상에게 투여(예를 들어, 전신 투여)될 수 있다. 일부 경우에, 세포는 (i) T 세포 수용체 융합 단백질[TFP]을 암호화하는 키메라 T 세포 수용체 서열[TCR] 및/또는 (ii) 키메라 항원 수용체[CAR]를 암호화하는 CAR 서열을 임의로 포함하는 림프계 세포일 수 있으되, TFP 및 CAR 각각은 항원에 대한 특이적 결합을 나타낸다. 일부 경우에, 세포는 PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)의 투여(예를 들어, 전신 투여)와 순차적으로(예를 들어, 이 이전에 또는 이후에) 또는 동시에 대상에게 투여(예를 들어, 전신 투여)될 수 있다. 세포는 이전에 PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)와 접촉되었을 수 있다. 또는, 세포는 대상에게 세포를 투여하기 이전에 PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)와 접촉되지 않을 수도 있고 접촉될 필요가 없을 수도 있다.

[1171] 일부 구현예에서, (i) 키메라 T 세포 수용체 서열 및/또는 (ii) CAR 서열은 (예를 들어, (i) 키메라 T 세포 수용체 서열 및/또는 (ii) CAR 서열을 포함하는 용액을 통해) 직접, (예를 들어, (i) 키메라 T 세포 수용체 서열 및/또는 (ii) CAR 서열을 포함하는 하나 이상의 핵산 서열의 전달을 위한 리포솜과 같은 하나 이상의 담체를 통한) 화학적 수단에 의해, 및/또는 (예를 들어, (i) 키메라 T 세포 수용체 서열 및/또는 (ii) CAR 서열을 포함하는 하나 이상의 핵산 서열을 전달하는 경우) 바이러스 수단에 의해 세포에 도입될 수 있다. 바이러스 수단의 경우, 하나 이상의 핵산 서열은 핵 염색체 및/또는 미토콘드리아 염색체와 같은 세포의 염색체에 도입될 수 있다. 다른 구현예에서, 하나 이상의 핵산 서열은 세포의 염색체에 도입되지 않을 수도 있고 도입될 필요가 없을 수도 있으며, 따라서 에피염색체 분자(예를 들어, 선형 또는 원형 핵산 분자)로서 세포에 도입될 수 있다. 일부 구현예에서, 세포는 림프계 세포일 수 있다.

[1172] 도입 이후, (i) 키메라 T 세포 수용체 서열 및/또는 (ii) CAR 서열은 적어도 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 11일, 12일, 13일, 14일, 15일, 16일, 17일, 18일, 19일, 20일, 21일, 22일, 23일, 24일, 25일, 26일, 27일, 28일, 29일, 30일, 31일, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 12개월, 13개월, 14개월, 15개월, 16개월, 17개월, 18개월, 19개월, 20개월, 21개월, 22개월, 23개월, 24개월, 3년, 4년, 5년 이상, 또는 그 사이의 임의의 시간 동안 세포에서 지속될 수 있다. 도입 이후, (i) 키메라 T 세포 수용체 서열 및/또는 (ii) CAR 서열은 많아도 5년, 4년, 3년, 24개월, 23개월, 22개월, 21개월, 20개월, 19개월, 18개월, 17개월, 16개월, 15개월, 14개월, 13개월, 12개월, 11개월, 10개월, 9개월, 8개월, 7개월, 6개월, 5개월, 4개월, 3개월, 2개월, 31일, 30일, 29일, 28일, 27일, 26일, 25일, 24일, 23일, 22일, 21일, 20일, 19일, 18일, 17일, 16일, 15일, 14일, 13일, 12일, 11일, 10일, 9일, 8일, 7일, 6일, 5일, 4일, 3일, 2일, 1일 이하 또는 그 사이의 임의의 시간 동안 세포 내에서 지속될 수 있다.

[1173] 일부 구현예에서, 세포에 (i) 키메라 T 세포 수용체 서열 및/또는 (ii) CAR 서열을 도입하는 단계는 세포를 PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)와 접촉시키는 단계와 순차적으로(예를 들어, 이 이전 또는 이후에) 또는 이와 동시에 수행될 수 있다. 순차적으로 도입되는 경우, (i) 키메라 T 세포 수용체 서열 및/또는 (ii) CAR 서열을 도입하는 단계 및 PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)와 접촉시키는 단계는 동일한 경로(예를 들어, 동일한 위치로의 주사; 동시에 경구로 복용하는 정제)에 의해 또는 상이한 경로(예를 들어, 정맥내 주입을 받는 동안 경구로 복용하는 정제)에 의해 수행될 수 있다. 동시에 도입되는 경우, 예를 들어, (i) 키메라 T 세포 수용체 서열 및/또는 (ii) CAR 서열을 포함하는 제1 조성물 및 PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)를 포함하는 제2 조성물은 같은 조성(예를 들어, 같은 조건 배지 또는 치료 요법)의 일부일 수 있다.

[1174] 본 개시에 기재된 바와 같이, 전신적으로 및/또는 일시적으로 세포를 PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)와 접촉시키는 단계는 세포에서의 PTPN2 활성 또는 PTPN2 발현의 감소를 통해 PTPN2 신호전달을 감소시킬 수 있다. 예를 들어, 세포는 PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)가 이러한 감소(또는 억제)를 달성하기에 충분한 기간 동안 도입되는 적합한 배지에서 배양될 수 있다. PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)의 유형 선택에 따라, 접촉 단계는 직접적인 물리적 접촉, (예를 들어, 압착을 통해 세포의 모양을 변화시키는 것에 의한) 압력, 화학적 수단(예를 들어, 핵산 기반 PTPN2 억제제 전달을 위한 리포솜) 또는 (예를

들어, shRNA, siRNA 또는 CRISPR 기반 PTPN2 억제제를 전달하는 경우) 바이러스 수단에 의해 영향을 받을 수 있다. PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)는 생체외 또는 시험관내에서 대상 림프계 세포에 직접 도입될 수 있다. 일부 구현예에서, 세포는 대상 내에 있을 수 있고, PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)는 생체내에서 세포와 접촉하도록 대상에게 투여(예를 들어, 전신 투여)될 수 있다. 이러한 투여 시, PTPN2 억제제의 적어도 일부(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)는 생체내에서 대상의 세포(예를 들어, 림프계 세포, 암 또는 종양 세포 등)와 접촉할 수 있다. PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)를 포함하는 조성물(예를 들어, 치료 요법)은 세포(예를 들어, 세포는 대상의 혈관 또는 림프계, 또는 목적 국소 조직 또는 종양의 일부일 수 있음)를 포함하는 표적 부위에 투여될 수 있다. 대안적으로 또는 추가적으로, PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)를 포함하는 조성물은 표적 부위와는 상이한 부위에 투여될 수 있다. 이러한 투여 시, PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)는 확산을 통해 또는 체액(예를 들어, 혈액)과 같은 배지를 통해 표적 부위 또는 세포로 유도될 수 있다.

[1175] 세포(예를 들어, 림프계 세포)를 PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)와 생체외에서 접촉시키는 경우, 세포는 적어도 1분, 2분, 3분, 4분, 5분, 6분, 7분, 8분, 9분, 10분, 20분, 30분, 40분, 50분, 60분, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간, 6시간, 7시간, 8시간, 9시간, 10시간, 12시간, 16시간, 20시간, 24시간, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 11일, 12일, 13일, 14일, 15일, 16일, 17일, 18일, 19일, 20일, 21일, 22일, 23일, 24일, 25일, 26일, 27일, 28일, 29일, 30일, 31일, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월 이상 또는 그 사이의 임의의 시간 동안 PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)를 포함하는 조성물(예를 들어, 용액)로 처리될 수 있다. 세포는 많아도 6개월, 5개월, 4개월, 3개월, 2개월, 31일, 30일, 29일, 28일, 27일, 26일, 25일, 24일, 23일, 22일, 21일, 20일, 19일, 18일, 17일, 16일, 15일, 14일, 13일, 12일, 11일, 10일, 9일, 8일, 7일, 6일, 5일, 4일, 3일, 24시간, 23시간, 22시간, 21시간, 20시간, 19시간, 18시간, 17시간, 16시간, 15시간, 14시간, 13시간, 12시간, 11시간, 10시간, 9시간, 8시간, 7시간, 6시간, 5시간, 4시간, 3시간, 2시간, 60분, 50분, 40분, 30분, 20분, 10분, 9분, 8분, 7분, 6분, 5분, 4분, 3분, 2분, 1분 이하 또는 그 사이의 임의의 시간 동안 PTPN2 억제제를 포함하는 조성물로 처리될 수 있다. 접촉 기간 동안, 세포는 [예를 들어, 배양 배지에서의 PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)의 제한된 반감기를 보상하기 위해] 추가적인 PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)의 대상일 수 있다. 또는, 접촉 기간 동안, 세포는 임의의 추가적인 PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)의 대상이 아닐 수 있다.

[1176] 세포를 PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)와 접촉시키는 과정[예를 들어, PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)를 포함하는 조성물로 세포를 처리하는 과정]은 적어도 1, 2, 3, 4, 5회 이상 수행될 수 있다. 다른 구현예에서, 이러한 과정은 많아도 5, 4, 3, 2, 또는 1회 수행될 수 있다.

[1177] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 세포는 세포를 PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)와 (예를 들어, 생체내 또는 생체외에서) 접촉시키기 이전에 PTPN2의 발현 또는 활성을 유지할 수 있다. 일부 경우에, 본원에 개시된 방법 중 어느 하나는 세포를 PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)와 접촉시키기 이전에 세포에서 PTPN2의 발현 또는 활성을 평가하는 단계를 포함할 수 있다. 일부 예에서, 세포는, 예를 들어 세포와 같은 기원의 또 다른 세포 또는 세포의 자손에서 유래한 대조군 샘플에 존재하는 것에 비해 PTPN2의 발현 또는 활성의 임의의 손실을 나타내지 않을 수 있다. 다른 예에서, 세포는, 예를 들어 세포와 같은 기원의 또 다른 세포 또는 세포의 자손에서 유래한 대조군 샘플에 존재하는 것의 적어도 약 0.1%, 0.2%, 0.3%, 0.4%, 0.5%, 0.6%, 0.7%, 0.8%, 0.9%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% 이상인 PTPN2의 발현 또는 활성 수준을 나타낼 수 있다. 추가의 여러 예에서, 세포에서 발현된 PTPN2 mRNA 수준, cDNA 수준, 또는 PTPN2 폴리펩타이드 수준은 세포와 같은 기원의 또 다른 세포 또는 세포의 자손에서 유래한 대조군 샘플에 존재하는 것의 적어도 약 0.1%, 0.2%, 0.3%, 0.4%, 0.5%, 0.6%, 0.7%, 0.8%, 0.9%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% 이상일 수 있다. 다른 예에서, 세포는, 예를 들어 세포와 같은 기원의 또 다른 세포 또는 세포의 자손에서 유래한 대조군 샘플에 존재하는 것의 적어도 약 0.1%, 0.2%, 0.3%, 0.4%, 0.5%, 0.6%, 0.7%, 0.8%, 0.9%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% 이상인 PTPN2의 활성 수준(예를 들어, 표적 기질의 탈인산화 정도)을 나타낼 수 있다. 다른 예에서, (예를 들어, 세포가 수득되거나 유래한 대상의 혈장에서의) 세포 공급원 내의 PTPN2 연관 cfDNA 또는 cfRNA 수준의 양은 세포에서 PTPN2의 발현 수준을 나타낼 수 있다. 이와 같이, 세포 공급원 내의 PTPN2-연관 cfDNA 또는 cfRNA 수준의 양은 대조군 샘플, 예를 들어, 목적 병태/질환을 겪고 있지 않거나 겪고 있는 것으로 의심되지 않는 또 다른 건강한 대상에 존재하는 것의 적어도 약 0.1%, 0.2%, 0.3%, 0.4%, 0.5%, 0.6%, 0.7%, 0.8%, 0.9%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%,

20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% 이상일 수 있다.

[1178] 본 개시에 제공된 바와 같이, PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)로 치료되거나 치료되지 않은, 임의의 세포를 필요로 하는 대상에게 투여되는 임의의 세포에 있어서, 세포는 대상에게 자가유래 또는 동종이계일 수 있다. 세포는 대상에서 수득되고 투여 이전에 생체외에서 처리[예를 들어, (i) TFG 및/또는 (ii) CAR 등을 발현하도록 조작된 PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)와의 접촉]되었을 수 있다. 또는, 세포는 대상에서 수득된 세포의 자손일 수 있고, 자손은 투여 이전에 생체외에서 처리[예를 들어, (i) TFG 및/또는 (ii) CAR 등을 발현하도록 조작된 PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)와의 접촉]되었을 수 있다. 상이한 대안으로, 세포는 대상에서 수득된 세포의 자손일 수 있고, 자손은 임의의 조작 또는 변형 없이 대상에게 투여될 수 있다. 다른 구현예에서, 세포는 대상에 이종성일 수 있다. 일부 예에서, 세포는, 예를 들어 또 다른 인간 대상에서 유래한 동종이계 세포일 수 있다.

[1179] 본원에 개시된 대상 방법 중 어느 하나는 대상에게 세포(예를 들어, 림프계 세포)를 투여하는 단계와 순차적으로(예를 들어, 이 이전 또는 이후에) 또는 동시에 대상에게 PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)를 투여하는 단계를 더 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 세포는 적어도 이전에 PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)와 접촉되었을 수 있고, 임의로 TFP 및/또는 CAR을 발현할 수 있다. 다른 구현예에서, 세포는 이전에 PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)와 접촉되지 않았을 수 있고, 임의로 TFP 및/또는 CAR을 발현할 수 있다. 순차적으로 도입되는 경우, PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물) 및 세포는 동일한 경로(예를 들어, 동일한 위치에 대한 주사; 동시에 경구로 복용하는 정제)에 의해 투여될 수 있거나, 상이한 경로(예를 들어, 정맥내 주입을 받는 동안 경구로 복용하는 정제)에 의해 개별적으로 투여될 수 있다.동시에 도입되는 경우, PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물) 및 세포는, 예를 들어 동일한 조성(예를 들어, 같은 조건 배지 또는 치료 요법)의 일부일 수 있다.

[1180] 본원에 개시된 대상 방법 중 어느 하나는 대상에게 PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)를 투여하는 단계와 순차적으로(예를 들어, 이 이전 또는 이후에) 또는 동시에 대상에게 림프계 세포를 투여하는 단계를 더 포함할 수 있다. 림프계 세포는 임의로 (i) 키메라 T 세포 수용체 서열 및/또는 (ii) CAR 서열을 포함할 수 있다. 순차적으로 도입되는 경우, PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물) 및 림프계 세포는 동일한 경로(예를 들어, 동일한 위치에 대한 주사; 동시에 경구로 복용하는 정제)에 의해 투여될 수 있거나, 상이한 경로(예를 들어, 정맥내 주입을 받는 동안 경구로 복용하는 정제)에 의해 투여될 수 있다. 동시에 도입되는 경우, PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물) 및 세포는, 예를 들어 동일한 조성(예를 들어, 같은 조건 배지 또는 치료 요법)의 일부일 수 있다. 본 개시의 다른 곳에 기재된 바와 같이, PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)가 투여되는 대상은 PTPN2 억제제의 투여 이전에 대상의 세포, 예컨대 림프계 세포(예를 들어, T 세포, NK 세포, HKGY 세포, 및 B 세포), 암 세포 또는 종양 세포에서 PTPN2의 발현 또는 활성을 유지할 수 있다.

[1181] 본원에 개시된 방법 중 어느 하나를 실시함에 있어서, 대상을 선택하는 단계는, 효과기 세포, 예컨대 T 세포, NK 세포, HKGY 세포, 및 B 세포, 암 세포, 또는 종양 세포를 포함하지만 이에 제한되지 않는 림프계 세포와 같은 대상의 세포에서 PTPN2의 발현 또는 활성 수준의 하나 이상의 문턱값에 기초할 수 있다. 예를 들어, 대상의 림프계 세포, 암 세포 또는 종양 세포는 대조군 샘플에 존재하는 것의 적어도 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 이상인 이의 림프계 세포, 암 세포 또는 종양 세포에서 PTPN2 발현 또는 활성 수준을 나타낸다. 일부 예에서, 대상의 림프계 세포, 암 세포 또는 종양 세포에서 발현된 PTPN2 mRNA 수준 또는 cDNA 수준은 대조군 샘플에 존재하는 것의 적어도 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 이상이다. 일부 예에서, 대상의 림프계 세포, 암 세포 또는 종양 세포에서의 PTPN2 또는 PTPN2 연관 cfDNA 또는 cfRNA 수준은 대조군 샘플에 존재하는 것의 적어도 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 이상이다. 일부 예에서, 대상의 림프계 세포, 암 세포 또는 종양 세포는 PTPN2 게놈 DNA의 두 개의 복제 또는 적어도 하나의 복제를 보유한다. 일부 예에서, 대상의 림프계 세포에서 발현된 PTPN2 폴리펩타이드 수준은 대조군 샘플에 존재하는 것의 적어도 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 이상이다. 일부 예에서, 대상의 림프계 세포, 암 세포 또는 종양 세포는 대조군 샘플에 비해 정상적인 수준의 PTPN2 발현 또는 활성을 나타낸다. 일부 경우에, PTPN2의 발현 또는 활성을 나타내는 대상을 선택하는 단계는 PTPN2-삭제 표현형인 기능적 PTPN2를 발현 또는 보유하지 않는 대상을 음성 선택하여 PTPN2의 발현 또는 활성을 하향조절(예를 들어, 일시적으로 하향조절 또는 영구적으로 하향조절)하는 단계가 수행되지 않는다.

[1182] PTPN2 발현 수준을 평가하는 데 사용되는 대조군 샘플은 종양 또는 암을 나타내지 않는 대상에서의, 또는 종양 또는 암으로 진단되지 않았고 PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)로 치료되지 않은 대상에서의 생

물학적 샘플일 수 있다. 이러한 대조군 샘플은 이러한 대상의 림프계 세포를 포함하지만 이에 제한되지 않는 이러한 대상의 조직 또는 세포 중 임의의 것에서의 PTPN2 폴리뉴클레오타이드 또는 PTPN2 폴리펩타이드를 포함할 수 있다.

[1183] 일부 구현예에서, 대상의 세포에서의 PTPN2의 발현 또는 활성을 하향조절(예를 들어, 일시적으로 하향조절 또는 영구적으로 하향조절)하는 단계는 생체내에서 수행될 수 있다. 일부 경우에, 본 개시의 다른 곳에 기재된 바와 같이, 세포를 포함하는 대상에게 PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)를 투여함으로써 대상의 세포를 생체내에서 PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)에 의해 접촉시킬 수 있다. 본원에 개시된 대상에게 PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)를 투여하는 단계는 항종양 또는 항암 면역을 자극하거나 연장시킬 수 있다. 다른 구현예에서, 대상의 세포에서의 PTPN2의 발현 또는 활성을 하향조절하는 단계는 생체내에서 수행될 수 있다. 일부 경우에, 본 개시의 다른 곳에 기재된 바와 같이, 대상의 세포는 대상에서 단리될 수 있고, 생체외에서 PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)에 의해 접촉될 수 있고, 예를 들어 PTPN2 억제제를 포함하는 조성물(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)로 처리될 수 있다.

[1184] 본원에 개시된 방법 중 어느 하나를 실시함에 있어서, 세포(예를 들어, TFP 및/또는 CAR을 임의로 발현하는 자가유래 또는 동종이계 림프계 세포)를 대상에게 투여하는 단계는 세포에서 PTPN2의 발현 또는 활성을 하향조절(예를 들어, 일시적으로 하향조절 또는 영구적으로 하향조절)하는 단계와 순차적으로(예를 들어, 이 이전에 또는 이후에) 또는 동시에 수행될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시에 제공된 바와 같이, 하향조절하는 단계는 PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)를 세포에 도입하는 단계[예를 들어, 세포를 PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)와 접촉시키는 단계, 또는 세포가 PTPN2 억제제를 발현하도록 유도하는 단계]를 포함할 수 있다. 순차적으로 수행되는 경우, PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물) 및 세포는 동일한 경로(예를 들어, 동일한 위치에 대한 주사; 동시에 경구로 복용하는 정제) 또는 상이한 경로(예를 들어, 정맥내 주입을 받는 동안 경구로 복용하는 정제)에 의해 대상에 도입될 수 있다. 동시에 수행되는 경우, PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물) 및 세포는, 예를 들어 동일한 조성(예를 들어, 같은 조건 배지 또는 치료요법)의 일부일 수 있다.

[1185] 일부 구현예에서, 대상의 세포(예를 들어, 림프계 세포, 암 또는 종양 세포 등)는 (i) PTPN2를 암호화하는 제1 유전자 또는 (ii) PTPN2에 작동가능하게 연결된 제2 유전자의 유전적 변경(예를 들어, 돌연변이)을 나타내지 않을 수 있으되, 유전적 변경은 PTPN2의 발현 및/또는 활성을 감소(또는 실질적으로 억제)시킨다. 일부 예에서, 제2 유전자는 PTPN2에 작동가능하게 연결된 프로모터 또는 PTPN2의 유전자 생성물에 작동가능하게 연결된 인트론일 수 있다. 유전적 변경은 PTPN2 유전자 생성물을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, DNA 또는 RNA)의 돌연변이를 포함할 수 있다. 돌연변이는 PTPN2 유전자의 임의의 부분에 영향을 미칠 수 있다. 하나 이상의 PTPN2 돌연변이는 단백질에서의 돌연변이를 포함할 수 있다. 하나 이상의 PTPN2 돌연변이는 점 돌연변이, 삽입, 결실, 증폭, 전위, 역위, 또는 이형접합성의 상실일 수 있다. 일부 구현예에서, 돌연변이는 기능의 손실이다. 일부 구현예에서, 기능의 손실은 우성 음성 돌연변이를 초래한다. 돌연변이는 틀 이동[frameshift] 돌연변이일 수 있다. 틀 이동 돌연변이는 해독틀을 파괴하여 원래 서열에 비해 완전히 상이한 번역 단백질을 생성할 수 있다. 돌연변이는 종결 돌연변이일 수 있다. 종결 돌연변이는 조기 정지 코돈을 초래하여, 절두되고 비기능적일 수 있는 단백질 생성물을 암호화할 수 있다. PTPN2 돌연변이는 종결 돌연변이일 수 있으되, 단일 뉴클레오타이드 변경은 번역 단백질에서 아미노산 치환을 유발한다. 돌연변이는 PTPN2 단백질의 하나 이상의 도메인에서 변경을 야기할 수 있다. 돌연변이는 PTPN2 단백질과 PTPN2 기질, 예컨대 INSR, EGFR, CSF1R, PDGFR, JAK1, JAK2, JAK3, Src 계열 인산화효소, STAT1, STAT3, STAT6, FYN, LCK, 이들의 변이체, 또는 이들의 조합의 결합 효능을 감소시킬 수 있다. 돌연변이는 본원에 개시된 기질 중 어느 하나를 탈인산화시키는 PTPN2의 능력을 감소시킬 수 있거나, 그의 상류 또는 하류 신호전달 분자와 상호작용하는 PTPN2의 능력을 감소시킬 수 있다.

[1186] 대상의 면역력을 강화시키는 방법은 PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)로 하향조절하는 단계와 순차적으로(예를 들어, 이 이전에 또는 이후에) 및/또는 이와 동시에 대상에게 림프계 세포를 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 림프계 세포를 PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)와 접촉시키는 단계는, 예를 들어 PTPN2 억제제(예를 들어 본원에 기재된 화합물)를 대상에게 투여함으로써 생체내에서 수행될 수 있다. 일부 경우에, 대상은 PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)가 대상에게 투여되는 경우 림프계 세포를 이미 포함하고 있을 수 있다. 림프계 세포는 대상의 내인성 세포일 수 있다. 또는, 림프계 세포는 이종 림프계 세포(예를 들어, 공여자에서의 동종이계 세포 또는 이종이식 세포)일 수 있다. 다른 경우에, 대상은 PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)가 대상에게 투여되는 경우 림프계 세포를 포함하고 있지 않을 수 있다. 대신, PTPN2 억제제 및 림프계 세포 사이의 접촉은 대상에 PTPN2 억제제를 투여한 이후 대상에 림프계

세포의 투여 시 발생할 수 있다. 일부 구현예에서, 림프계 세포를 PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)와 접촉시키는 단계는 생체외, 예를 들어 시험관내 배양 조성물에서 수행될 수 있다. 대상의 림프계 세포를 PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)에 접촉시키기 이전, 접촉시키는 동안, 또는 이 이후에 생체외에서 확장(또는 세포 증식)될 수 있다. 생성된 림프계 세포 및/또는 이의 자손이 대상에게 투여되는 경우, 림프계 세포 및/또는 이의 자손은 PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)가 실질적으로 없도록 세척될 수 있다. 또는, 림프계 세포 및/또는 자손은 대상에게 투여하기 이전에 임의의 과잉, 사용 또는 발현된 PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)를 제거하기 위해 세척되지 않을 수도 있고 세척될 필요가 없을 수도 있다.

[1187] 일부 구현예에서, 방법은 (i) T 세포 수용체 융합 단백질[TFP]을 암호화하는 키메라 T 세포 수용체 서열 및/또는 (ii) 키메라 항원 수용체[CAR]를 암호화하는 CAR 서열을 림프계 세포에 도입하는 단계를 더 포함하되, TFP 및 CAR 각각은 항원에 대한 특이적 결합을 나타낸다. 일부 경우에, PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)에 의한 림프계 세포를 접촉시키는 단계는 림프계 세포에 키메라 T 세포 수용체 서열 및/또는 CAR 서열을 도입하는 단계와 순차적으로(예를 들어, 이 이전에 또는 이후에) 또는 이와 동시에 수행될 수 있다. 일부 예에서, 림프계 세포는 TFP 및/또는 CAR을 발현하도록 조절되기 이전에 PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)와 접촉될 수 있다. 다른 예에서, 림프계 세포는 TFP 및/또는 CAR을 발현하도록 조절되면서 PTPN2 억제제와 접촉될 수 있다. 상이한 예에서, 림프계 세포는 PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)와 접촉되기 이전에 TFP 및/또는 CAR을 발현하도록 구성될 수 있다.

[1188] 일부 구현예에서, 대상의 림프계 세포에서의 PTPN2의 발현 또는 활성을 하향조절하는 단계는 영구적일 수 있다. 다른 구현예에서, 본원에 개시된 바와 같이, 세포(예를 들어, 대상의 림프계 세포)에서 PTPN2의 발현 또는 활성을 하향조절하는 단계는 PTPN2의 발현 또는 활성을 일시적으로 하향조절하는 단계를 포함할 수 있다.

[1189] 일부 경우에, 림프계 세포에서의 PTPN2의 발현 또는 활성을 하향조절하는 단계는 키메라 T 세포 수용체 서열 및/또는 CAR 서열을 림프계 세포에 도입하는 단계와 순차적으로(예를 들어, 이 이전 또는 이후에) 또는 이와 동시에 수행된다. 일부 예에서, 림프계 세포에서의 PTPN2의 발현 또는 활성은 TFP 및/또는 CAR을 발현하도록 조절되기 이전에 (예를 들어, PTPN2 억제제로) 하향조절될 수 있다. 다른 예에서, 림프계 세포에서의 PTPN2의 발현 또는 활성은 TFP 및/또는 CAR을 발현하도록 조절되는 동안 (예를 들어, PTPN2 억제제로) 하향조절될 수 있다. 상이한 예에서, 림프계 세포는 (예를 들어, PTPN2 억제제를 사용하여) 림프계 세포에서의 PTPN2의 발현 또는 활성을 하향조절하기 이전에 TFP 및/또는 CAR을 발현하도록 구성될 수 있다.

[1190] 일부 구현예에서, 본 개시의 CAR은 (i) CAR이 없고/없거나 (ii) 임의의 CAR 활성화의 부재하에(예를 들어, CAR의 항원 결합 도메인의 임의의 항원의 부재하에) 있는 대조군 세포에 비해 (예를 들어, 림프계 세포에서의) 세포의 신호전달 캐스케이드(예를 들어, 면역수용체 신호전달 캐스케이드)를 활성화할 수 있는 최소한으로 요구되는 세포내 신호전달 도메인을 함유한다. CAR의 최소한으로 요구되는 세포내 신호전달 도메인은 일반적으로 일차 신호전달 도메인으로 이루어지고, 공동자극 신호전달 도메인 서열 또는 기능적 공동자극 신호전달 도메인이 결여되어, 공동자극 신호전달 도메인을 가지는 도메인에 비해 면역 신호전달 케스케이드를 활성화하는 데 있어서 더 적은 효능을 나타낸다. 일부 예에서, 최소한으로 요구되는 세포내 신호전달 도메인을 가지는 CAR은 제1 세대 CAR이다. 일부 예에서, 제1 세대 CAR은 CD3제타, CD28, 4-1BB, OX40, DAP10, ICOS, 및 이들의 변이체로 이루어진 군에서 선택되는 일차 신호전달 도메인만을 함유한다. 일부 예에서, 최소한으로 요구되는 세포내 신호전달 도메인을 가지는 CAR은 제2 세대 CAR이다. 일부 예에서, 제2 세대 CAR은 CD3제타, CD28, 4-1BB, OX40, DAP10, ICOS, 및 이들의 변이체로 이루어진 군에서 선택되는 일차 신호전달 도메인, 및 일차 신호전달 도메인과 상이한 구성원인 공동자극 신호전달 도메인만을 함유한다. 일부 예에서, 최소로 요구되는 세포내 신호전달 도메인을 가지는 CAR을 포함하는 세포는 대조군 세포보다 적어도 약 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80% 이상의 세포의 표적 활성을 유도할 수 있다. 일부 예에서, 최소로 요구되는 세포내 신호전달 도메인을 가지는 CAR을 포함하는 세포는 보다 강력한 세포내 신호전달 도메인을 가지는 CAR을 포함하는 대조군 샘플보다 많아도 약 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 또는 1% 이하의 세포의 표적 활성을 유도할 수 있다. 보다 강력한 세포내 신호전달 도메인은 상이한 폴리펩타이드 서열(예를 들어, 최소로 요구되는 세포내 신호전달 도메인과는 상이한 세포내 단백질에서 유래한 폴리펩타이드 단편) 또는 추가 폴리펩타이드 서열(예를 들어, 최소로 요구되는 세포내 신호전달 도메인과 하나 이상의 추가 세포내 신호전달 도메인)을 포함할 수 있다. 추가 폴리펩타이드 서열은 적어도 1, 2, 3, 4, 5개 이상의 상이한 세포내 신호전달 도메인을 포함할 수 있다. 이론에 얽매이고자 함은 아니지만, 최소로 요구되는 세포내 신호전달 도메인을 가지는 CAR을 사용하면

CAR을 발현하는 세포(예를 들어, 림프구)의 독성을 낮추고/거나 이러한 세포 요법을 필요로 하는 대상의 체내에서 세포의 지속성을 증가시키는 것을 도울 수 있다. 일부 경우에, CAR-T 요법과 PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)을 함께 사용하면 CAR-T 요법에 고유한 독성을 제어하기 위해 다른 CAR-T 세포 증식 억제제를 사용할 필요성이 없어진다. 비제한적인 CAR-T 세포 증식 억제제는 INSR, EGFR, CSF1R, PDGFR, JAK1, JAK2, JAK3, Src 계열 인산화효소, STAT1, STAT3, STAT6, FYN, LCK, 이들의 변형 또는 이들의 조합과 같은 특정 단백질 인산화효소 억제제이다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 방법으로 인해 CAR-T 요법과 닌텐다닙, 다사티닙, 사라카티닙, 포나티닙, 닐로티닙, 다누서팁, AT9283, 데그라신, 바페티닙, KW-2449, NVP-BHG712, DCC-2036, GZD824, GNF-2, PD173955, GNF-5, 보수티닙, 제피티닙, 엘로티닙, 및/또는 수니티닙을 함께 사용할 필요성이 없어진다. CAR-T 요법과 PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)를 함께 사용하는 또 다른 이점은, 비슷한 수준의 생체내 효능을 생성하는데 요구되는 CAR-T 세포의 양이 감소된다는 것이다. 일부 경우에, CAR-T 세포의 치료량 미만의 양이 이를 필요로 하는 대상에 주입된다. 예를 들어, 치료가 필요한 대상을 치료하기 위해, 하나, 둘, 또는 세 자릿수 더 적은 양의 CAR-T 세포가 요구된다. 원하는 경우, PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)를 사용하지 않은 CAR-T 요법과 비교하여 비슷한 수준의 치료 효과를 수득하기 위해 5×10^6, 1×10^6, 5×10^5, 1×10^5, 5×10^4, 1×10^4 미만의 CAR-T 세포가 요구된다.

[1191] 본원에 개시된 방법들 중 어느 하나를 실시함에 있어서, 세포의 표적 활성의 예는 사이토카인 분비, 유전자 발현, 세포 증식, 표적 세포에 대한 세포독성, 세포 사멸, 화학주성, 세포 대사 및/또는 세포 고갈을 포함할 수 있지만 이에 제한되지 않는다.

[1192] 본원에 개시된 방법 중 어느 하나를 실시함에 있어서, 투여(예를 들어, 전신 투여)될 세포는 대상에게 PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)를 투여하기 이전에 PTPN2의 발현 또는 활성을 유지할 수 있다. 일부 예에서, PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)는 세포가 투여되기 이전에 대상에게 투여될 수 있고, 세포는 생체내에서 PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)에 의해 투여되고 접촉되어 생체내에서 세포내 PTPN2의 발현 또는 활성의 하향조절(예를 들어, 일시적인 하향조절)을 초래할 수 있다. 다른 예에서, PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물) 및 세포는 동시에, 예를 들어 동일한 조성물 또는 상이한 조성물로 투여될 수 있고, 세포는 생체외 및/또는 생체내에서 PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)에 의해 접촉되어 세포에서 PTPN2의 발현 또는 활성의 하향조절을 초래할 수 있다. 상이한 예에서, PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)는 대상에게 세포가 투여된 후에 대상에게 투여될 수 있고, 세포는 생체내에서 PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)에 의해 접촉되어 생체내에서 세포내 PTPN2의 발현 또는 활성의 하향조절을 초래할 수 있다.

[1193] 본원에 개시된 방법 중 어느 하나를 실시함에 있어서, 치료량 또는 유효량은 본 개시의 치료 또는 방법에 따라 대상에서 원하는 반응을 초래하기에 충분한 조성물 또는 약학적 제형[예를 들어, 세포, PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물) 등]의 양일 수 있다. 일부 구현예에서, 조성물 또는 약학적 제제의 치료량 미만의 양은 치료량의 단편인 조성물 또는 약학적 제제의 양일 수 있다. 일부 예에서, 세포(예를 들어, CAR을 발현하는 세포)의 치료량 미만의 양은 치료량의 세포 수보다 많아도 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% 이하인 세포 수를 포함할 수 있다. 예를 들어, PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)를 사용하지 않는 경우에 일반적으로 요구되는 CAR-T 세포의 양보다 하나, 둘 또는 세 자릿수 더 적은 양이 이를 필요로 하는 대상에게 투여되는 것이 고려된다. 원하는 경우, PTPN2 억제제를 사용하지 않고 CAR-T 요법과 비슷한 수준의 치료 효과를 수득하기 위해 치료량 미만의 양의 세포, 예컨대 5×10^6, 1×10^6, 5×10^5, 1×10^5, 5×10^4, 또는 1×10^4의 CAR-T 세포가 요구된다.

[1194] 일부 예에서, 약물[예를 들어, PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)]의 치료량 미만의 양은 치료량의 약물 용량보다 많아도 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% 이하인 약물 용량을 포함할 수 있다. 이론에 얽매이고자 함은 아니지만, CAR을 발현하는 세포의 치료량 미만의 양(또는 용량)을 사용하면 이러한 세포 요법의 독성을 낮추고/거나 이러한 세포 요법를 필요로 하는 대상의 체내에서 세포의 지속성을 증가시키는 것을 도울 수 있다.

[1195] 본원에 개시된 방법 중 어느 하나를 실시함에 있어서, 세포 또는 대상의 면역은 항종양, 항암 활성, 항바이러스 감염 활성 및/또는 항박테리아 감염 활성일 수 있다. 일부 구현예에서, 바이러스 감염 및 박테리아 감염의 예는 플라스모디움(*Plasmodium*), 뉴모시스티스(*Pneumocystis*), 허피스 바이러스(CMV, HSV 1, HSV 2, VZV 등), 레트로바이러스, 아데노바이러스 등을 포함하는 미생물 종에 의해 야기되는 인간 박테리아, 인간 기생 원생동물 또

는 인간 바이러스 감염을 포함할 수 있다. 일부 예에서, 본 개시의 대상 방법 중 어느 하나는 HIV 감염 및 연관 병태, 예컨대 결핵, 말라리아, 뉴모시스티스 폐렴, CMV 망막염, AIDS, AIDS 연관 복합체[AIDS-related complex, ARC] 및 진행성 전신 림프절병증[progressive generalized lymphadenopathy, PGL], 및 AIDS 연관 신경학적 병태, 예컨대 다발경화증, 및 열대성 경련 하반신불완전마비를 치료 또는 조절하는 데 사용될 수 있다. 본 개시의 대상 방법 중 어느 하나에 의해 치료되거나 조절될 수 있는 다른 인간 레트로바이러스 감염은 인간 T 세포 림프친화 바이러스 및 HIV-2 감염을 포함한다.

[1196] 구현예에서, 본원에 개시된 방법 중 어느 하나를 실시하는 경우, PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)는 PTPN2를 암호화하는 유전자의 부위 특이적 재조합을 조절하지 않는다. 일부 예에서, PTPN2를 암호화하는 유전자 또는 PTPN2를 암호화하는 유전자에 작동가능하게 연결된 유전자(예를 들어, 전사 인자, 인트론 서열 등)는 재조합효소 부위(예를 들어, Cre 재조합효소 또는 Flp 재조합효소 기질)에 의해 플랭킹되지 않을 수 있다. 일부 예에서, PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)는 재조합효소 부위의 재조합 활성화 인자가 아닐 수 있다. 일 예에서, PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)는 에스트로젠 길항제가 아닐 수 있다.

[1197] 본원에 개시된 방법 중 어느 하나를 실시함에 있어서, PTPN2 발현 또는 활성 수준은 세포 또는 조직에 존재하는 PTPN2 폴리뉴클레오타이드 또는 PTPN2 폴리펩타이드를 검출함으로써 판정될 수 있다. PTPN2 DNA 및 PTPN2 RNA를 포함하여 PTPN2 폴리뉴클레오타이드를 검출 및/또는 정량화하는 데 다양한 핵산 검정이 이용가능하다. 예시적인 핵산 검정은 유전형 검정 및 서열분석 방법을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 서열분석 방법은 차세대 서열분석, 표적화된 서열분석, 엑솜 서열분석, 전체 게놈 서열분석, 대규모 병렬 서열분석 등을 포함할 수 있다.

[1198] 조직 또는 세포내의 PTPN2 폴리뉴클레오타이드의 수준 및/또는 농도를 평가하기 위한 추가 방법은 마이크로어레이 혼성화 검정, (중합효소 사슬 반응[polymerase chain reaction, PCR], 정량적 PCR[quantitative PCR, qPCR], 실시간 PCR[real-time PCR, RT-PCR], 디지털 PCR을 비제한적으로 포함하는) 핵산 증폭 검정, 및 제자리 서열분석[in situ sequencing](본원에 참조로 포함된 US20190024144, US20140349294)을 포함할 수 있지만 이에 제한되지 않는다. 핵산 증폭은 선형 또는 비선형(예를 들어, 지수)일 수 있다. 증폭은 온도의 지향된 변화를 포함할 수 있거나, 등온성일 수 있다. 핵산 증폭 검정에 의한 표적 서열의 증폭에 유리한 조건은 당업계에 공지되어 있고, 과정의 다양한 단계에서 최적화될 수 있고, 반응에서 요소의 특성, 예컨대 표적 유형, 표적 농도, 증폭될 서열 길이, 표적 및/또는 하나 이상의 프라이머의 서열, 프라이머 길이, 프라이머 농도, 사용된 중합효소, 반응 부피, 하나 이상의 요소 대 하나 이상의 다른 요소의 비율에 따라 달라지며, 이들 중 일부 또는 전부는 변경될 수 있다.

[1199] PTPN2 폴리뉴클레오타이드 및 발현 수준을 검출하기 위해 제자리 혼성화[in situ hybridization, ISH], RNase 보호 검정 등의 검정이 또한 사용될 수 있다.

[1200] 일부 구현예에서, 복제 수 PTPN2 유전자는 제자리 혼성화[ISH], 서던 블롯(Southern blot), 면역조직화학[immunohistochemistry, IHC], 중합효소 사슬 반응[PCR], 정량적 PCR[qPCR], 정량적 실시간 PCR[qRT-PCR], 비교 게놈 혼성화[comparative genomic hybridization, CGH], 마이크로어레이 기반 비교 게놈 혼성화, 및 연결효소 사슬 반응[ligase chain reaction, LCR]으로 이루어진 군에서 선택되는 방법에 의해 평가된다. 일부 구현예에서, 제자리 혼성화는 형광 제자리 혼성화[fluorescence in situ hybridization, FISH], 발색성 제자리 혼성화[chromogenic in situ hybridization, CISH] 및 은 제자리 혼성화[silver in situ hybridization, SISH]에서 선택된다. 일부 구현예에서, 복제 수는 게놈 DNA, cDNA, ctDNA, 무세포 DNA, RNA 또는 mRNA와 같은 대상에서의 핵산 샘플을 사용하여 평가된다.

[1201] PTPN2 발현 및/또는 활성 수준은 대상의 조직 또는 세포에서 PTPN2 폴리펩타이드 수준을 검출 및/또는 정량화함으로써 평가될 수도 있다. 단백질 분석을 위해 다양한 기술이 당업계에서 이용가능하다. 이들은 면역조직화학[IHC], 방사선면역검정, 효소 연결 면역흡착 검정[enzyme linked immunosorbent assay, ELISA], '샌드위치' 면역검정, 면역방사선측정 검정, 제자리 면역검정(예를 들어, 콜로이드성 금, 효소 또는 방사성 동위원소 표지를 사용함), 웨스턴 블롯 분석, 면역침전 검정, 면역형광 검정, 유세포 분석법, 공초점 현미경, 효소 검정, 표면 플라스몬 공명 및 PAGE-SDS를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 이러한 단백질 검정 중 하나 이상은 PTPN2 폴리펩타이드에 대한 특이적 결합을 나타내는 항체 또는 이의 단편을 사용한다. Invitrogen, Santa Cruz Biotechnology, OriGene Technologies, MilliporeSigma, Bio-Rad, Abcam, 및 Cell Signaling Technology에 의해 제공되는 것들을 포함하는 여러 항-PTPN2 항체가 이용가능하다.

[1202] 본원에 제공된 바와 같은 대상 방법 중 어느 하나를 실시함에 있어서, 예를 들어 종양 조직, 암 세포 또는 림프

계 세포에서의 PTPN2 발현 또는 활성은 표적 세포(예를 들어, 조사 중인 혈장 세포 또는 종양 부위에서의 세포) 또는 이의 구성성분(예를 들어, 혈장 또는 종양 부위에서의 cfDNA와 같은 구성성분)을 포함하는 임의의 생물학적 샘플을 사용하여 판정될 수 있다. 생물학적 샘플은 조사 또는 치료 중인 대상의 고체 또는 액체 생물학적 샘플일 수 있다. 생물학적 샘플은 고정되거나, 파라핀 포매되거나, 신선하거나, 냉동된 생검 샘플일 수 있다. 생물학적 샘플은 바늘 흡인, 세침 흡인, 중심부 바늘 생검, 진공 보조 생검, 대형 중심부 생검, 절개 생검, 절제 생검, 펀치 생검, 면도 생검, 피부 생검 및 정맥 천자를 포함하지만 이에 제한되지 않는 임의의 적합한 수단에 의해 수득될 수 있다.

[1203] 생물학적 샘플은 피부, 심장, 폐, 신장, 골수, 유방, 췌장, 간, 근육, 평활근, 방광, 담낭, 결장, 장, 뇌, 전립선, 식도, 갑상선, 혈청, 타액, 소변, 위 및 소화액, 눈물, 대변, 정액, 질액, 종양 조직에서 유래한 간질액, 안액, 땀, 점액, 귀납, 오일, 선 분비물, 척수액, 모발, 손톱, 혈장, 비강 면봉 또는 비인두 세척액, 척수액, 뇌척수액, 조직, 인후 면봉, 생검, 태반액, 양수, 제대혈, 강심액, 공동액, 객담, 고름, 미생물군, 태변, 모유, 및/또는 대상의 다른 배설물 또는 신체 조직에서 수득될 수 있지만 이에 제한되지는 않는다. 일부 구현예에서, 생물학적 샘플의 선택은 치료할 대상의 병태에 따라 달라질 수 있다.

[1204] 일부 구현예에서, 생물학적 샘플은 대상의 전혈 또는 혈장에서 유래한 무세포 DNA[cfDNA]를 포함한다. 샘플은 이의 내용물이 직접 분석될 수도 있고, 분석을 위해 이의 내용물 중 하나 이상을 정제하도록 처리될 수도 있다. 샘플의 직접 분석 방법은 당업계에 공지되어 있으며, 질량 분석법 및 조직학적 염색 절차를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 성분은 PTPN2 발현 수준 또는 활성 수준의 검출을 위해 샘플에서 정제된다. 일부 구현예에서, 생물학적 샘플의 정제된 성분은 단백질(예를 들어, 총 단백질, 세포질 단백질 또는 막 단백질)이다. 일부 구현예에서, 샘플의 정제된 성분은 핵산, 예컨대 DNA(예를 들어, 게놈 DNA, cDNA, ctDNA, 또는 cfDNA) 또는 RNA(예를 들어, 총 RNA 또는 mRNA)이다.

[1205] 일부 구현예에서, 전술한 바와 같이 세포를 포함하는 대상에게 PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)를 투여함으로써, 세포는 생체내에서 PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)와 접촉될 수 있다. 본원에 개시된 대상에게 PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)를 투여하는 단계는 항종양 또는 항암 면역을 자극하거나 연장시킬 수 있다. 이론에 얽매이고자 함은 아니지만, PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)는 세포에서 PTPN2 활성을 감소시켜 면역수용체 신호전달 경로를 증가시키고, 이는 결국 종양 또는 암 세포에 대한 적응 면역의 활성화를 초래한다.

[1206] 항종양 또는 항암 면역력의 자극은 림프계 세포 증식(CD4+ 및/또는 CD8+ T 세포와 같은 T 세포의 증식, 및 다른 림프계 세포의 클론성 확장 포함), 사이토카인 분비, 림프계 세포의 효과기 기능의 활성화, T 세포 고갈의 감소, 조절 T 세포[regulatory T cell, Treg] 및/또는 이의 기능의 불안정화, 림프계 세포의 이동 및/또는 트래피킹(trafficking), 다른 세포내 신호전달 분자의 방출, 및 세포내 신호전달 분자의 인산화를 포함하지만 이에 제한되지 않는 당업계에 공지된 판독 중 임의의 것에 의해 확립될 수 있다.

[1207] 일부 구현예에서, 항종양 면역은 항종양 활성을 직접적으로 또는 간접적으로 매개할 수 있는 림프계 세포의 클론성 확장을 포함하는 림프계 세포의 증식을 포함한다. 항종양 림프계 세포의 비제한적인 예는 CD4+ 및/또는 CD8+ T 세포, NK 세포, 종양 침윤 림프구[TIL], 특히 하나 이상의 종양 항원에 특이적으로 결합할 수 있는 T 세포이다. 림프계 세포의 증식은 림프계 세포의 표현형 변화를 초래할 수 있다. PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)의 치료는 림프계 세포 증식을 약 1배, 약 2 내지 약 5배, 약 5 내지 약 10배, 약 10 내지 약 50배, 약 50 내지 약 100배 이상 자극하거나 연장시킬 수 있다. 림프계 세포 증식을 평가하는 것은 세포 염색, 현미경 검사, 유세포 분석법, 세포 분류 및 이들의 조합을 포함하지만 이에 제한되지 않는 당업계에 공지된 다양한 검정에 의해 수행될 수 있다. 다양한 유형의 T 세포 또는 B 세포 증식을 평가하기 위한 여러 상업적 키트(예를 들어, IncuCyte, ThermoFisher에 의해 시판되는 CellTRrace 세포 증식 키트)도 T 세포 또는 B 세포 증식에 대한 PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)의 효과를 평가하는 데 적합하다. 증식은 또한 림프계 세포의 표현형 분석에 의해 판정될 수 있다. 예를 들어, 배양물 중 림프계 세포 덩어리는 PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)로 치료되지 않은 비슷한 림프계 세포와 비교하여 림프계 세포의 증식을 나타낼 수 있다.

[1208] 일부 구현예에서, PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)에 반응하여 자극되거나 연장된 항종양 면역은 림프계 세포에서의 사이토카인 방출에 의해 입증된다. 림프계 세포에 의한 사이토카인 방출은 IFNɣ, TNFα, CSF, TGFβ, IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, IL-17, IL-21, IL-22, 그랜자임 등의 방출을 포함할 수 있다. 림프계 세포는 PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물) 치료에 반응하여, PTPN2 억제제(예를 들어,

본원에 기재된 화합물)에 노출되지 않은 비슷한 림프계 세포에 비해 약 1배, 2배, 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 50배, 100배 이상의 사이토카인 방출을 생성할 수 있다. 사이토카인 방출은 임의의 면역검정, 예컨대 웨스턴 블롯, ELISA, 유세포 분석법 등을 사용하여 측정하고 정량화할 수 있다.

[1209] 일부 구현예에서, 자극되거나 연장된 항종양 면역은 T 세포 활성화에 의해 입증된다. T 세포 활성화는 항원 특이적 TCR의 차등 발현, 특정 세포 표면 마커 및 세포 증식 신호의 유도를 포함할 수 있다. T 세포 활성화는 종양 또는 암 세포에 대한 세포용해 활성, 또는 사이토카인 방출을 포함하는 보조 활성을 포함하는 효과기 기능을 자극하는 것을 포함할 수도 있다. 일부 예에서, T 세포는 PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)의 존재 하에 생체내 또는 시험관내에서 종양 또는 암 세포를 사멸시키기 위해 사용될 수 있다. 세포 사멸은 T 세포에 의한 하나 이상의 세포독성 사이토카인, 예를 들어 IFNɣ 또는 그랜자임의 방출에 의해 매개될 수 있다. 일부 경우에, 대상 방법은 (i) 세포독소, 예컨대 퍼포린, 그랜자임 및 그래뉼라이신의 방출 및/또는 (ii) 예를 들어, T 세포와 종양 또는 암 세포 사이의 Fas-Fas 리간드 상호작용을 통한 아포토시스의 유도를 자극하거나 연장시켜, 표적 세포의 파괴를 촉발시킬 수 있다. 세포독성은 염색, 현미경, 유세포 분석법, 세포 분류, ELISPOT, 크롬 방출 세포독성 검정, 및 본원에 참조로 포함된 WO2011131472A1에 기재된 다른 세포 사멸 검정에 의해 검출될 수 있다.

[1210] 림프계 세포의 세포독성은 PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)를 사용한 치료에 반응하여, 이러한 치료가 결여된 비슷한 림프계 세포에 비해 더 클 수 있다. PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)로 치료된 림프계 세포는 치료가 결여된 비슷한 림프계 세포에 비해 종양 또는 암 세포에 대해 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 100%, 500% 이상의 세포독성을 나타낼 수 있다. 일부 구현예에서, 세포독성의 변화는 림프계 세포를 PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)로 치료하기 이전과 이후에 이러한 활성을 비교하는 것을 포함할 수 있다.

[1211] 일부 예에서, PD1, Foxp3 또는 FoxO3a를 포함하는 이러한 마커의 발현 또는 활성 감소는 Treg 불안정화 및 이에 따른 향상된 항종양 면역을 나타낸다. 또한, 감소된 T 세포 고갈에 의해 반영되는 Treg 불안정화는 향상된 사이토카인 방출, 예를 들어 IL-2, IFNɣ, TNF 및 기타 케모카인의 방출에 의해 입증될 수 있다.

[1212] 항종양 면역은 또한 PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)를 사용한 치료에 대한 반응으로 림프계 세포의 이동 및/또는 트래피킹에 의해 입증될 수 있다. 일부 구현예에서, 이동은 표적 부위, 예컨대 종양 조직에 대한 림프계 세포의 국소화를 정량화함으로써 측정될 수 있다. 예를 들어, 림프계 세포는 PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)의 투여 이전 또는 이후에 표적에서 정량화될 수 있다. 정량화는 병변을 분리하고 다수의 림프계 세포, 예를 들어 종양 침윤 림프구를 정량화함으로써 수행될 수 있다. PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)를 투여한 이후 종양 조직 내의 림프계 세포의 이동 및/또는 트래피킹은 PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)의 투여가 결여된 대조군의 것보다 클 수 있다. 일부 구현예에서, 목적 종양 조직에서 축적된 림프계 세포의 수는 PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)로 치료되지 않은 대조군의 수보다 약 1배, 5배, 10배, 15배, 50배, 100배 이상일 수 있다. 트래피킹은 또한 트랜스웰 이동 검정을 사용하여 시험관내에서 측정될 수 있다. 일부 구현예에서, PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)와 투여된 림프계 세포의 수는 PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)와 투여되지 않은 대조군 림프계 세포의 수에 비해 약 1배, 5배, 10배, 15배, 50배, 100배 이상을 나타낸다.

[1213] 대상에서의 항종양 면역을 자극 및/또는 연장시키는 것은 또한 참조 검사 및/또는 다른 검사의 대체 또는 추가 결과가 이러한 원하는 결과를 입증할 수 있지만, 전술한 결과 중 하나 이상(임의의 조합으로)에 의해 평가될 수 있다. 일부 구현예에서, 적절한 척도(예를 들어, 종양 크기 감소, 종양 크기 안정성의 지속 기간, 전이성 발생에서 자유로운 지속 기간, 무병 생존 지속 기간)를 사용하여 적어도 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 90%, 95%, 100%, 110%, 120%, 150%, 200%, 300%, 400%, 500%, 600%, 700%, 1,000%, 10,000% 이상의 개선이 존재하는 경우 항종양 면역력이 자극된 것으로 고려된다. 일부 구현예에서, 개선된 면역력은 또한 적절한 척도(예를 들어, 종양 크기 감소, 종양 크기 안정성의 지속 기간, 전이성 발생에서 자유로운 지속 기간, 무병 생존 지속 기간)를 사용하여 적어도 약 2배, 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 20배, 30배, 40배, 50배, 60배, 70배, 80배, 90배, 100배, 1,000배, 10,000배 이상과 같은 배수의 개선으로서 나타날 수 있다.

[1214] 자극된 및/또는 연장된 항종양 면역을 측정하기 위해 여러 이차 매개변수가 사용될 수 있다. 이차 매개변수의 예는 새로운 종양의 결여, 순환 종양 항원 또는 마커(예를 들어, CEA, PSA, CA-125, 또는 cfDNA, ctDNA)의 감소, 생검에 의한 검출가능한 암 세포 또는 종양 마커의 결여, 외과적 병기축소(즉, 종양의 외과적 병기의 절제 불가능에서 절제 가능으로의 전환), MRI, 초음파, PET 스캔 및 임의의 다른 검출 수단을 포함하지만 이에 제한

되지 않고, 이들 모두는 대상에서 종양 또는 암에 대한 전체 면역을 가리킬 수 있다. 개선된 면역력의 지표로서 평가될 수 있는 종양 마커 및 종양 연관 항원의 예는 암배아 항원[carcinembryonic antigen, CEA], 전립선 특이적 항원[prostate-specific antigen, PSA], CA-125, CA19-9, 강글리오사이드 분자(예를 들어, GM2, GD2, 및 GD3), MART-1, 열 충격 단백질(예를 들어, gp96), 시알릴 Tn(sialyl Tn, STn), 타이로신분해효소, MUC-1, HER-2/neu, c-erb-B2, KSA, PSMA, p53, RAS, EGF-R, VEGF, MAGE, gp100, Ki-67, STK15, 서바이빈, 사이클린 B1, 스트로멜리신, 카텝신 L2, 3MYBL2, 및 당업계에 공지된 임의의 ctDNA를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 문헌[BMC Med. 16:166, 2018].

[1215] 일부 구현예에서, 연장된 면역은 PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)을 사용한 치료의 결과로서 안정화된 종양(예를 들어, 하나 이상의 종양은 크기가 1%, 5%, 10%, 15% 또는 20% 넘게 증가하지 않고/않거나 전이되지 않음)에 의해 입증된다. 일부 구현예에서, 종양은 적어도 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12주 이상 동안 안정화된다. 일부 구현예에서, 종양은 적어도 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12개월 이상 동안 안정화된다. 일부 구현예에서, 종양은 적어도 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10년 이상 동안 안정화된다. 일부 구현예에서, 종양의 크기 또는 종양 세포의 수는 적어도 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상만큼 감소된다. 일부 구현예에서, 종양은 완전히 제거되거나 검출 수준 미만으로 감소된다. 일부 구현예에서, 대상은 치료 후 적어도 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12주 이상 동안 종양이 없는 상태(예를 들어, 관해 상태)를 유지한다. 일부 구현예에서, 대상은 치료 후 적어도 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12개월 이상 동안 종양이 없는 상태를 유지한다. 일부 구현예에서, 대상은 치료 후 적어도 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10년 이상 동안 종양이 없는 상태를 유지한다.

[1216] 본원에 개시된 방법은 고형종양 혈액암 모두를 포함하는 다양한 암에 대한 면역을 치료, 자극 및/또는 연장시키기 위해 적용될 수 있다. 예를 들어, 대상 방법은 급성 림프모구 백혈병[Acute Lymphoblastic Leukemia, ALL], 급성 골수성 백혈병[Acute Myeloid Leukemia, AML], 부신피질 암종, 소아 부신피질 암종, AIDS 연관 암, 카포시 육종(연조직 육종), AIDS 연관 림프종(림프종), 원발성 CNS 림프종(림프종), 항문암, 충수암, 성상세포종, 소아(뇌암), 비정형 기형/횡문근 종양, 피부 기저세포암종, 담관암, 방광암, 뼈암(유잉 육종, 골육종 및 악성 섬유성 조직구종 포함), 뇌종양, 유방암, 기관지 종양, 버킷 림프종(비호지킨 림프종 참조), 유암종(위장), 소아 유암종, 심(심장) 종양, 비정형 기형/횡문근 종양, 배아성 종양, 생식 세포 종양, 원발성 CNS 림프종, 자궁경부암, 담관암종, 척삭종, 만성 림프구 백혈병[Chronic Lymphocytic Leukemia, CLL], 만성 골수성 백혈병[Chronic Myelogenous Leukemia , CML], 만성 골수 증식성 신생물, 대장암, 두개인두종, 피부 T세포 림프종(균상식육종 및 세자리 증후군), 유방관내 제자리 암종[Ductal Carcinoma In Situ, DCIS], 배아성 종양, 자궁내막암(자궁암), 상의세포종, 식도암, 감각신경모세포종(두경부암), 유잉 육종(뼈암), 두개외 생식 세포 종양, 생식선외 생식 세포 종양, 안암, 소아 안구내 흑색종, 안구내 흑색종, 망막모세포종, 나팔관암, 뼈의 악성 섬유성 조직구종, 및 골육종, 담낭암, 위장(위)암, 위장 유암종, 위장 간질 종양[Gastrointestinal Stromal Tumor, GIST], 생식선외 생식 세포 종양, 난소 생식 세포 종양, 고환암, 임신 융모성 질환, 털 세포 백혈병, 두경부암, 심장 종양, 간세포(간)암, 조직구증, 랑거한스 세포 호지킨 림프종, 하인두암(두경부암), 섬세포종양, 췌장 신경내분비 종양, 카포시 육종(연조직육종), 신장(신장세포)암, 후두암(두경부암), 백혈병, 입술 및 구강암[Lip and Oral Cavity Cancer](두경부암), 간암, 폐암(예를 들어, 비소세포 및 소세포), 림프종, 남성 유방암, 뼈의 악성 섬유성 조직구종 및 골육종, 흑색종, 머켈 세포 암종(피부암), 악성 중피종, 전이암, 잠복 원발 전이성 편평 경부암(두경부암), 정중관 암종, 구강암[Mouth Cancer](두경부암), 다발성 내분비종양증, 다발골수종/형질세포 신생물, 균상 식육종(림프종), 골수형성이상증후군, 골수형성이상/골수증식성 신생물, 골수성 백혈병[Myelogenous Leukemia], CML, 급성 골수성 백혈병[AML], 만성 골수증식성 신생물, 비강 및 부비동암(두경부암), 비인두암(두경부암), 신경모세포종, 비호지킨 림프종, 비소세포폐암, 구강암, 입술 및 구강암 및 구인두암(두경부암), 골육종 및 뼈의 악성 섬유성 조직구종, 난소암, 췌장암, 췌장 신경내분비 종양(섬세포종양), 유두종증(소아 후두), 부신경절종, 부비동 및 비강암(두경부암), 부갑상선암, 음경암, 인두암(두경부암), 갈색세포종, 뇌하수체종양, 형질세포 신생물/다발골수종, 흉막폐아세포종, 임신 및 유방암, 원발성 중추신경계[Primary Central Nervous System, CNS] 림프종, 원발성 복막암, 직장암, 망막모세포종, 횡문근육종, 침샘암(두경부암), 육종, 소아 횡문근육종(연조직육종), 소아 혈관종양(연조직 육종), 유잉 육종(뼈암), 카포시 육종(연조직육종), 골육종(뼈암), 연조직 육종 , 자궁 육종, 세자리 증후군(림프종), 피부암, 소아 피부암, 소세포폐암, 소장암, 연조직 육종, 피부 편평 세포 암종, 잠복 원발 전이성 편평 경부암(두경부암), 위(위장)암, T 세포 림프종, 피부암, 고환암, 인후암(두경부암), 비인두암, 구인두암, 하인두암, 흉선종 및 흉선암종, 갑상선암, 신우 및 수뇨관의 이행세포암[신장(신장세포)암], 수뇨관 및 신우, 이행세포암[신장(신장세포)암],

요도암, 자궁암, 자궁내막암, 자궁육종, 질암, 혈관 종양(연조직 육종), 외음부암, 및 윌름즈 종양 및 기타 소아 신장 종양, 및 암세포에서 PTPN2의 발현 및/또는 활성을 나타내는 전술한 암 중 임의의 것에 적용될 수 있다.

[1217] 특정 구현예에서, PTPN2 발현 또는 활성이 암 세포 또는 종양 조직에서 검출가능한(예를 들어, 비정상적으로 낮은, 정상의 또는 높은) 암과 같은 암 진단을 받은 인간 대상이 고려된다. 특정 다른 구현예에서, 비인간 대상, 예를 들어 비인간 영장류, 예컨대 마카크, 침팬지, 고릴라, 버벳, 오랑우탄, 개코원숭이 또는 기타 비인간 영장류가 고려되는데, 여기에 전임상 모델로서 당업계에 공지될 수 있는 이러한 비인간 대상이 포함되고, 이의 종양 조직 또는 암 세포는 PTPN2의 발현 및/또는 활성을 나타낸다. 특정 다른 구현예에서, 포유동물, 예를 들어, 마우스, 래트, 토끼, 돼지, 양, 말, 소, 염소, 저빌, 햄스터, 기니피그 또는 기타 포유동물인 비인간 대상이 고려된다. 대상 또는 생물학적 공급원이 비포유류 척추동물, 예를 들어 또 다른 고등 척추동물, 또는 조류, 양서류 또는 파충류 종, 또는 또 다른 대상 또는 생물학적 공급원일 수 있는 다른 구현예도 고려된다. 본 개시의 특정 구현예에서, 형질전환 동물이 사용된다. 형질전환 동물은 동물의 세포 중 하나 이상이 비내인성(즉, 이종) 핵산을 포함하고 이의 세포의 일부에 염색체 외 요소로서 존재하거나 이의 생식 계열 DNA(즉, 이의 세포의 대부분 또는 전부의 게놈 서열) 내에 안정하게 통합된, 비인간 동물이다.

[1218] 원하는 경우, 대상의 종양 또는 암 세포에서의 PTPN2의 발현 또는 활성의 존재에 대해 대상이 스크리닝될 수 있다. 대상은 또한 하나 이상의 유형의 대상 림프계 세포에서의 PTPN2 발현 및/또는 활성의 유지에 대해 스크리닝될 수 있다. PTPN2의 발현 또는 활성의 존재 또는 부재에 대한 스크리닝은 본원에 개시된 핵산 또는 단백질 검정 중 임의의 것으로 PTPN2 폴리뉴클레오타이드 또는 PTPN2 폴리펩타이드를 분석함으로써 수행될 수 있다. 스크리닝 단계 중 하나 이상은 대상에게 PTPN2 억제제를 투여하는 단계과 동시에, 이 이후에, 또는 아마도 이 이전에 수행될 수 있다.

[1219] 본 개시는 또한 외인성 서열을 발현하도록 변형 세포(림프계 세포 집단과 같은 세포의 집단 포함)를 제공하고, 상기 세포에서의 PTPN2의 발현 및/또는 활성은 억제(감소 및 제거 포함)되었다. 일 양태에서, 본 개시는 상기 세포에서의 PTPN2의 발현 및/또는 기능이 억제되는 림프계 세포를 제공한다. 이러한 억제는 일시적이거나 영구적일 수 있으며, 시험관내, 생체외, 또는 시험관내에서 발생할 수 있다. 일부 경우에, 본원에 사용된 바와 같이, 표적 분자의 발현 및/또는 기능의 억제는 표적 분자의 발현 및/또는 기능의 하향조절을 의미할 수 있다. 본 개시의 변형 림프계 세포는 (a) T 세포 수용체 융합 단백질[TFP]을 암호화하는 키메라 T 세포 수용체 서열, 및/또는 (b) 키메라 항원 수용체[CAR]를 암호화하는 CAR 서열을 포함한다는 점이 추가로 특성 규명될 수 있으되, TFP 및 CAR 각각은 종양 또는 종양 연관 항원을 포함하지만 이에 제한되지 않는 항원에 대한 특이적 결합을 나타낸다.

[1220] 임의의 특정 이론에 얽매이지 않고, PTPN2 발현 및/또는 이러한 림프계 세포의 활성을 억제하면 면역수용체 신호전달이 증가되어 결과적으로 종양 또는 암 세포에 대한 적응 면역이 활성화될 수 있다. 이의 PTPN2 발현 또는 활성이 억제되는 경우, 변형 림프계 세포는 향상된 세포 증식(CD4+ 및/또는 CD8+ T 세포와 같은 T 세포의 증식, 및 다른 림프계 세포의 클론성 확장 포함), 향상된 세포 활성(예를 들어, 사이토카인 분비, 효과기 기능의 활성화, 종양 부위 또는 암 세포로의 트래피킹), 또는 향상된 장애[예를 들어, T 세포 고갈의 감소, 세포 수 및 세포 기능의 측면에서 조절 T 세포(Treg)의 불안정화]를 나타낼 수 있다.

[1221] 본원에 개시된 방법 중 어느 하나를 실시함에 있어서, 대상 세포(예를 들어, 변형 림프계 세포와 같은 변형 세포)는 세포의 하나 이상의 활성을 향상시킬 수 있는 인핸서 모이어티를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 대상 세포(예를 들어, 변형 림프계 세포)에 혼입시키기에 적합한 인핸서 모이어티는 생체내에서 면역 세포의 성장 자극, 클론성 확장, 및/또는 지속성 향상을 촉진시킬 수 있는 사이토카인 및 성장 인자일 수 있다. 인핸서는 세포 내에 존재하거나, 막에 결합되어 있거나(예를 들어, 수용체 또는 수용체의 어댑터 단백질), 세포에 의해 분비될 수 있다. IL-2, IL-3, IL-4, IL-6, IL-7, IL-10, IL-11, IL-12, IL-15, IL-17, IL-18, IL-21, IL-23, PD-1, PD-L1, CD122, CSF1R, CTAL-4, TIM-3, TGFR 베타, 이들에 대한 수용체, 이들의 기능적 단편, 이들의 기능적 변이체, 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는 인핸서 모이어티가 포함된다. 인핸서 모이어티는 세포의 내인성 유전자에서 발현될 수 있다. 대안적으로 또는 추가적으로, 인핸서 모이어티는 세포에 도입된 이종 유전자에서 발현될 수 있다. 이러한 이종 유전자는 (예를 들어, 핵 염색체 또는 사립체 염색체에서의) 염색체 또는 에피염색체일 수 있다. 일부 예에서, 세포(예를 들어, TFP 및/또는 CAR을 발현하도록 구성된 변형 면역 세포)는 하나 이상의 인핸서 모이어티가 구성적으로 발현 및/또는 활성화되도록 조작될 수 있다. 다른 예에서, 하나 이상의 인핸서 모이어티는 제한된 시간 동안 일시적으로 발현될 수 있다. 상이한 예에서, 하나 이상의 인핸서 모

이어티는, 예를 들어 세포 신호전달의 활성화하에 조건적으로 발현될 수 있다.

[1222] 본원에 개시된 방법 중 어느 하나를 실시함에 있어서, 대상 세포(예를 들어, 변형 림프계 세포와 같은 변형 세포)는 유도성 세포 사멸 모이어티를 포함할 수 있고, 유도성 세포 사멸 모이어티는 세포 사멸 활성화 인자[cell death activator]와 접촉 시 세포의 세포 사멸(예를 들어, 자살)을 초래한다. 원하는 경우, 유도성 세포 사멸 모이어티는 캐스페이스-1 ICE, 캐스페이스-3 YAMA, 유도성 캐스페이스 9[inducible Caspase 9, iCasp9], AP1903, HSV-TK, CD19, RQR8, tBID, CD20, 절두된 EGFR, Fas, FKBP12, CID 결합 도메인[CID-binding domain, CBD], 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군에서 선택된다. 추가 자살 시스템의 예는 그 전체가 본원에 참조로 포함되는 문헌[Jones BS, Lamb LS, Goldman F and Di Stasi A (2014) Improving the safety of cell therapy products by suicide gene transfer. Front. Pharmacol. 5:254. doi: 10.3389/fphar.2014.00254]에 기재된 것들을 포함한다. 원하는 경우, 적합한 유도성 세포 사멸 모이어티는 HSV-TK일 수 있고, 세포 사멸 활성화 인자는 GCV이다. 추가로 원하는 경우, 적합한 유도성 세포 사멸 모이어티는 iCasp9일 수 있고, 세포 사멸 활성화 인자는 AP1903이다.

[1223] 대상 림프계 세포에 포함된 TFP는 일반적으로 (1) 항원 도메인에 특이적으로 결합할 수 있는 TCR 세포외 도메인, 및 (2) 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 TCR 하위단위를 포함한다. TFP의 발현 시, T 세포 수용체[TCR] 복합체가 형성된다.

[1224] 일부 구현예에서, TCR 세포외 도메인은 (1) 항원에 특이적으로 결합할 수 있는 항원 결합 도메인, 및 (2) 예를 들어, T 세포 수용체의 알파, 베타 또는 제타 사슬, 또는 CD3 엡실론, CD3 감마, 또는 CD3 델타, 또는 대안적인 구현예에서, CD28, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, CD154를 포함하는 단백질의 세포외 도메인 또는 이의 일부를 포함한다. 일반적으로, 항원 결합 도메인 및 세포외 도메인은, 예를 들어 같은 해독틀에서 함께 작동가능하게 연결된다.

[1225] 일부 구현예에서, 대상 CAR은 항원 결합 도메인 및 세포내 신호전달 도메인을 포함한다. 일부 예에서, CAR의 항원 결합 도메인 및 세포내 신호전달 도메인은 막횡단 도메인을 통해 연결된다.

[1226] **TFP 또는 CAR의 항원 결합 도메인**

[1227] 본원에 개시된 TFP 또는 CAR의 항원 결합 도메인은 일반적으로 항원 특이적 결합 요소를 포함하고, 이의 선택은 목적 항원의 유형 및 수에 따라 달라진다. 예를 들어, 항원 결합 도메인은 특정 질환 상태와 연관된 표적 세포에서 세포 표면 마커를 인식하도록 선택될 수 있다. 세포 표면 마커의 비제한적인 예는 바이러스, 박테리아 및 기생충 감염, 자가면역 질환, 염증 질환 및 대사 질환과 연관된 마커를 포함한다. 세포 표면 마커는 탄수화물, 당지질, 당단백질; 조혈 계통의 세포상에 존재하는 분화 클러스터[cluster of differentiation, CD] 항원(예를 들어, CD2, CD4, CD8, CD21 등), γ-글루타밀펩타이드전이효소, 부착 단백질(예를 들어, ICAM-1, ICAM-2, ELAM-1, VCAM-1), 호르몬, 성장 인자, 사이토카인 및 다른 리간드 수용체, 이온 채널, 및 면역글로불린 μ. 사슬의 막 결합 형태를 포함할 수 있지만 이에 제한되지 않는다.

[1228] 종양 또는 암, 또는 암의 병기 또는 병태와 연관된 생물학적 마커가 특히 중요하다. 매우 다양한 질환 연관 생물학적 마커가 식별되었고, 상응하는 표적화 모이어티가 생성되었으며, 암 항원-50[cancer antigen-50, CA-50], 난소암 연관 암 항원-125[cancer antigen-125, CA-125], 유방암 연관 암 항원 15-3[cancer antigen 15-3, CA15-3], 위장암 연관 암 항원-19[cancer antigen-19, CA-19] 및 암 항원-242, 암배아 항원[carcinoembryonic antigen, CEA], 암종 연관 항원[carcinoma associated antigen, CAA], 크로모그라닌 A, 상피 뮤신 항원(MC5), 인간 상피 특이적 항원[human epithelium specific antigen, HEA], 루이스(a) 항원, 흑색종 항원, 흑색종 연관 항원 100, 25 및 150, 뮤신 유사 암종 연관 항원, 다약물 저항성 연관 단백질(MRPm6), 다약물 저항성 연관 단백질(MRP41), Neu 종양유전자 단백질(C-erbB-2), 뉴런 특이적 에놀레이스[neuron specific enolase, NSE], P-당단백질(mdr1 유전자 생성물), 다약물 저항성 연관 항원, p170, 다약물 저항성 연관 항원, 전립선 특이적 항원[prostate specific antigen, PSA], CD56 및 NCAM을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[1229] 일부 예에서, 대상 TCR의 항원 결합 도메인은 CD19에 특이적으로 결합한다. 여러 예시적인 항-CD19 항원 결합 도메인 및 이의 작제물은 각각이 그 전체가 참조로 본원에 포함되는 미국 특허 제8,399,645호; 미국 특허 제7,446,190호; WO2012/079000; WO2014/031687; 미국 특허 제7,446,190호에 기재되어 있다.

[1230] 일부 다른 예에서, 대상 TCR의 항원 결합 도메인은 BCMA에 특이적으로 결합한다. 예시적인 항-BCMA 항원 결합 도메인 및 이의의 작제물은, 예를 들어 각각이 그 전체가 참조로 본원에 포함되는 WO2012163805, WO200112812, 및 WO2003062401, WO2016/014565, WO2014/122144, WO2016/014789, WO2014/089335, WO2014/140248에 기재되어

있다.

[1231] 일부 예에서, 대상 TCR의 항원 결합 도메인은 CD123에 특이적으로 결합한다. 예시적인 항-CD123 항원 결합 도메인 및 이의 작제물은, 예를 들어 각각이 그 전체가 참조로 본원에 포함되는 WO2014/130635, WO2016/028896, WO2008/127735, WO2014/138805, WO2014/138819, WO2013/173820, WO2014/144622, WO2001/66139, WO2010/126066, WO2014/144622, 및 US2009/0252742에 기재되어 있다.

[1232] 또 다른 일부 예에서, 대상 TCR의 항원 결합 도메인은 CD38에 특이적으로 결합하고, 예시적인 항-CD38 항원 결합 도메인은 다라투무맙(예를 들어, 문헌[Groen et al., Blood 116(21):1261-1262 (2010)]에 기재됨); MOR202 (예를 들어, 미국 특허 제8,263,746호 참조); US 8,362,211에 기재된 항체에서 구현된다.

[1233] 일부 다른 예에서, 대상 TCR의 항원 결합 도메인은 Tn 항원에 특이적으로 결합한다. 예시적인 항-Tn 항원 결합 도메인 및 이의 작제물은, 예를 들어 US 2014/0178365, 미국 특허 제8,440,798호, 문헌[Brooks et al., PNAS 107(22):10056-10061 (2010)] 및 문헌[Stone et al., Oncolmmunology 1(6):863-873 (2012)]에 기재되어 있다. 또 다른 일부 예에서, 대상 TCR의 항원 결합 도메인은 CS-1에 특이적으로 결합한다. 예시적인 항-CS-1 항원 결합 도메인 및 이의 작제물은 엘로투주맙(BMS)에 기재되어 있고, 예를 들어 문헌[Tai et al., 2008, Blood 112(4):1329-37; Tai et al., 2007, Blood. 110(5):1656-63]을 참조한다. 또 다른 일부 예에서, 대상 TCR의 항원 결합 도메인은 메소텔린에 특이적으로 결합한다. 예시적인 항-메소텔린 항원 결합 도메인은, 예를 들어 각각이 그 전체가 참조로 포함되는 WO2015/090230, WO1997/025068, WO1999/028471, WO2005/014652, WO2006/099141, WO2009/045957, WO2009/068204, WO2013/142034, WO2013/040557, WO2013/063419에 기재되어 있다. 또 다른 일부 예에서, 대상 TCR의 항원 결합 도메인은 CD22에 특이적으로 결합하고, 예시적인 항-CD22 항원 결합 도메인은 각각이 참조로 본원에 포함되는 문헌[Haso et al., Blood, 121(7): 1165-1174 (2013); 문헌[Wayne et al., Clin Cancer Res 16(6): 1894-1903 (2010)]에 기재되어 있다. 또 다른 일부 예에서, 대상 TCR의 항원 결합 도메인은 CLL-1에 특이적으로 결합하고, 예시적인 항-CLL-1 항원 결합 도메인은 참조로 본원에 포함되는 WO2016/014535에 기재되어 있다.

[1234] 또 다른 일부 예에서, 대상 TCR의 항원 결합 도메인은 CD33에 특이적으로 결합하고, 예시적인 항-CD33 항원 결합 도메인은 각각이 그 전체가 참조로 포함되는 WO2016/014576 및 WO2016/014576에 기재되어 있다. 또 다른 일부 예에서, 대상 TCR의 항원 결합 도메인은 GD2에 특이적으로 결합하고, 예시적인 항-GD2 항원 결합 도메인은 각각이 그 전체가 참조로 포함되는 WO2012033885, WO2013040371, WO2013192294, WO2013061273, WO2013123061, WO2013074916, WO201385552, WO 2011160119, 및 US 20100150910에 기재되어 있다. 또 다른 일부 예에서, 대상 TCR의 항원 결합 도메인은 PSMA에 특이적으로 결합하고, 예시적인 항-PSMA 항원 결합 도메인은 각각이 그 전체가 참조로 포함되는 US 20110268656(J591 ScFv); WO 2006125481(mAb 3/A12, 3/E7 및 3/F11)에 기재되어 있으며, 단일 사슬 항체 단편(scFv A5 및 D7)이다. 또 다른 일부 예에서, 대상 TCR의 항원 결합 도메인은 FLT3에 특이적으로 결합하고, 예시적인 항-FLT3 항원 결합 도메인은, 예를 들어 각각이 그 전체가 참조로 포함되는 WO2011076922, US5,777,084, EP0754230, US20090297529에 기재되어 있으며, 몇몇 상업적 카탈로그 항체(R&D, ebiosciences, Abcam)이다. 또 다른 일부 예에서, 대상 TCR의 항원 결합 도메인은 ROR1에 특이적으로 결합하고, 예시적인 항-ROR1 항원 결합 도메인은 각각이 그 전체가 참조로 포함되는 WO 2011159847, US20130101607에 기재되어 있다. 또 다른 일부 예에서, 대상 TCR의 항원 결합 도메인은 TAG72에 특이적으로 결합하고, 예시적인 항-TAG72 항원 결합 도메인은 문헌[Hombach et al., Gastroenterology 113(4):1163-1170 (1997); 및 Abcam ab691]에 기재되어 있다.

[1235] 또 다른 일부 예에서, 대상 TCR의 항원 결합 도메인은 FAP에 특이적으로 결합하고, 예시적인 항-FAP 항원 결합 도메인은 참조로 본원에 포함되는 US 2009/0304718에 기재되어 있다. 또 다른 일부 예에서, 대상 TCR의 항원 결합 도메인은 CD44v6에 특이적으로 결합하고, 예시적인 항-CD44v6 항원 결합 도메인은 문헌[CCasucci et al., Blood 122(20):3461-3472 (2013)]에 기재되어 있다. 또 다른 일부 예에서, CEA에 대한 항원 결합 도메인은, 예를 들어 문헌[Chmielewski et al., Gastoenterology 143(4):1095-1107 (2012)]에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다. 또 다른 일부 예에서, EPCAM에 대한 항원 결합 도메인은 MT110, EpCAM-CD3 이중특이적 Ab(예를 들어, clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00635596 참조); 에드레콜로맙; 3622W94; ING-1; 및 아데카투무맙(MT201)에서 선택된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다. 또 다른 일부 예에서, PRSS21에 대한 항원 결합 도메인은 미국 특허 제8,080,650호에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다. 또 다른 일부 예에서, IL-13Ra2에 대한 항원 결합 도메인은, 예를 들어 WO2008/146911, WO2004087758에 기재된 항체, 몇몇 상업적 카탈로그 항체 및 WO2004087758에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다. 또 다른 일부 예에서, B7H3에 대한 항원 결합 도메인은 항체 MGA271(Macrogenics)의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다. 또 다른

일부 예에서, KIT에 대한 항원 결합 도메인은, 예를 들어 미국 특허 제7,915,391호, US20120288506에 기재된 항체 및 몇몇 상업적 카탈로그 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다. 또 다른 일부 예에서, CD30에 대한 항원 결합 도메인은 예를 들어, 미국 특허 제7,090,843 B1호 및 EP0805871에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다. 또 다른 일부 예에서, GD3에 대한 항원 결합 도메인은 예를 들어, 미국 특허 제7,253,263호; 미국 특허 제8,207,308호; US 20120276046; EP1013761; WO2005035577; 및 미국 특허 제6,437,098호에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다. 또 다른 일부 예에서, CD171에 대한 항원 결합 도메인은, 예를 들어 문헌[Hong et al., J Immunother 37(2):93-104 (2014)]에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다. 또 다른 일부 예에서, IL-11Ra에 대한 항원 결합 도메인은 Abcam(카탈로그 번호 ab55262) 또는 Novus Biologicals(카탈로그 번호 EPR5446)에서 입수가능한 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다. 또 다른 구현예에서, 다시 IL-11Ra에 대한 항원 결합 도메인은 펩타이드이고, 예를 들어 문헌[Huang et al., Cancer Res 72(1):271-281 (2012)]를 참조한다. 또 다른 일부 예에서, PSCA에 대한 항원 결합 도메인은, 예를 들어 문헌[Morgenroth et al., Prostate 67(10):1121-1131 (2007) (scFv 7F5); Nejatollahi et al., J of Oncology 2013 (2013), article ID 839831 (scFv C5-II)]; 및 미국 특허 공개 제20090311181호에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다. 또 다른 일부 예에서, VEGFR2에 대한 항원 결합 도메인은, 예를 들어 문헌[Chinnasamy et al., J Clin Invest 120(11):3953-3968 (2010)]에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다.또 다른 일부 예에서, 루이스Y에 대한 항원 결합 도메인은, 예를 들어 문헌[Kelly et al., Cancer Biother Radiopharm 23(4):411-423 (2008) (hu3S193 Ab (scFvs)); Dolezal et al., Protein Engineering 16(1):47-56 (2003) (NC10 scFv)]에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다. 또 다른 일부 예에서, CD24에 대한 항원 결합 도메인은, 예를 들어 문헌[Maliar et al., Gastroenterology 143(5):1375-1384 (2012)]에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다. 또 다른 일부 예에서, CD20에 대한 항원 결합 도메인은 항체 리툭시맙, 오파투무맙, 오크렐리주맙, 벨투주맙, 또는 GA101의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다. 또 다른 일부 예에서, PDGFR-베타에 대한 항원 결합 도메인은 항체 Abcam ab32570의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다. 또 다른 일부 예에서, SSEA-4에 대한 항원 결합 도메인은 항체 MC813 (세포 신호전달) 또는 다른 시판중인 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다. 또 다른 일부 예에서, 엽산 수용체 알파에 대한 항원 결합 도메인은 항체 IMGN853 또는 US20120009181; 미국 특허 제4,851,332호, LK26: 미국 특허 제5,952,484호에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다. 또 다른 일부 예에서, ERBB2(Her2/neu)에 대한 항원 결합 도메인은 항체 트라스투주맙, 또는 퍼투주맙의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다. 또 다른 일부 예에서, MUC1에 대한 항원 결합 도메인은 항체 SAR566658의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다.또 다른 일부 예에서, EGFR에 대한 항원 결합 도메인은 항체 세툭시맙, 파니투무맙, 잘루투무맙, 니모투주맙 또는 마투주맙의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다. 일 구현예에서, EGFRvIII에 대한 항원 결합 도메인은, 예를 들어 PCT 공개 WO2014/130657에 기재되어 있는 항체, 항원 결합 단편 또는 CAR(일 구현예에서 CAR은 그 내용의 전체가 본원에 포함되는 WO2014/130657에 기재되어 있음)의 항원 결합 도메인, 예를 들어 CDR, scFv, 또는 VH 및 VL이거나 이에서 유래할 수 있다. 또 다른 일부 예에서, NCAM에 대한 항원 결합 도메인은 항체 클론 2-2B: MAB5324(EMD Millipore)의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다. 또 다른 일부 예에서, 에프린 B2에 대한 항원 결합 도메인은, 예를 들어 문헌[Abengozar et al., Blood 119(19):4565-4576 (2012)]에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다. 또 다른 일부 예에서, IGF-I 수용체에 대한 항원 결합 도메인은 예를 들어, 미국 특허 제8,344,112 B2호; EP2322550 A1; WO 2006/138315, 또는 PCT/US2006/022995에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이다.또 다른 일부 예에서, CAIX에 대한 항원 결합 도메인은 항체 클론 303123(R&D Systems)의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다. 또 다른 일부 예에서, LMP2에 대한 항원 결합 도메인은, 예를 들어 미국 특허 제7,410,640호 또는 US20050129701호에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이다. 또 다른 일부 예에서, gp100에 대한 항원 결합 도메인은 항체 HMB45, NKIbetaB, 또는 WO2013165940 또는 US20130295007에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다. 또 다른 일부 예에서, 타이로시네이스에 대한 항원 결합 도메인은, 예를 들어 미국 특허 제5,843,674호; 또는 미국 일련 번호 19/950,504048에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다. 또 다른 일부 예에서, EphA2에 대한 항원 결합 도메인은, 예를 들어 문헌[Yu et al., Mol Ther 22(1):102-111 (2014)]에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다. 또 다른 일부 예에서, GD3에 대한 항원 결합 도메인은 예를 들어, 미국 특허 제7,253,263호; 미국 특허 제8,207,308호; US 20120276046; EP1013761 A3; 20120276046; WO2005035577; 또는 미국 특허 제6,437,098호에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다. 또 다른 일부 예에서, 퓨코실 GM1에 대한 항원 결합 도메인은, 예를 들어 US20100297138; 또는 WO2007/067992에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다. 또 다른 일부 예에서, sLe에 대한 항원 결합 도메인은 또한 문헌[Neeson et al, J Immunol May 2013 190 (Meeting Abstract Supplement) 177.10]에 기재된 바와 같이, (루이스 Y에 대한) 항체 G193(문헌[Scott A M et al, Cancer Res

60: 3254-61 (2000)] 참조)의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다. 또 다른 일부 예에서, GM3에 대한 항원 결합 도메인은 항체 CA 2523449(mAb 14F7)의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다. 또 다른 일부 예에서, HMWMAA에 대한 항원 결합 도메인은, 예를 들어 문헌[Kmiecik et al., Oncoimmunology 3(1):e27185 (2014) (PMID: 24575382) (mAb9.2.27)]; 미국 특허 제6,528,481호; WO2010033866; 또는 US 20140004124에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이다. 또 다른 일부 예에서, o-아세틸-GD2에 대한 항원 결합 도메인은 항체 8B6의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다. 또 다른 일부 예에서, TEM1/CD248에 대한 항원 결합 도메인은 예를 들어, 문헌[Marty et al., Cancer Lett 235(2):298-308 (2006); Zhao et al., J Immunol Methods 363(2):221-232 (2011)]에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다. 또 다른 일부 예에서, CLDN6에 대한 항원 결합 도메인은 항체 IMAB027(Ganymed Pharmaceuticals)의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다(예를 들어, clinicaltrial.gov/show/NCT02054351 참조). 또 다른 일부 예에서, TSHR에 대한 항원 결합 도메인은, 예를 들어 미국 특허 제8,603,466호; 미국 특허 제8,501,415호; 또는 미국 특허 제8,309,693호에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다. 또 다른 일부 예에서, GPRC5D에 대한 항원 결합 도메인은 항체 FAB6300A(R&D Systems); 또는 LS-A4180(Lifespan Biosciences)의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다. 또 다른 일부 예에서, CD97에 대한 항원 결합 도메인은, 예를 들어 미국 특허 제6,846,911호; 문헌[de Groot et al., J Immunol 183(6):4127-4134 (2009)]에 기재된 항체; 또는 R&D:MAB3734에서의 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다. 또 다른 일부 예에서, ALK에 대한 항원 결합 도메인은, 예를 들어 문헌[Mino-Kenudson et al., Clin Cancer Res 16(5):1561-1571 (2010)]에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다. 또 다른 일부 예에서, 폴리시알산에 대한 항원 결합 도메인은, 예를 들어 문헌[Nagae et al., J Biol Chem 288(47):33784-33796 (2013)]에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다. 또 다른 일부 예에서, PLAC1에 대한 항원 결합 도메인은, 예를 들어 문헌[Ghods et al., Biotechnol Appl Biochem 2013 doi:10.1002/bab.1177]에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다. 또 다른 일부 예에서, GloboH에 대한 항원 결합 도메인은 항체 VK9; 또는, 예를 들어 문헌[Kudryashov V et al, Glycoconj J.15(3):243-9 (1998), Lou et al., Proc Natl Acad Sci USA 111(7):2482-2487 (2014); MBr1: Bremer E-G et al. J Biol Chem 259:14773-14777 (1984)]에 기재된 항체의 항원 결합 부분이다. 또 다른 일부 예에서, NY-BR-1에 대한 항원 결합 도메인은, 예를 들어 문헌[Jager et al., Appl Immunohistochem Mol Morphol 15(1):77-83 (2007)]에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다. 또 다른 일부 예에서, WT-1에 대한 항원 결합 도메인은, 예를 들어 문헌[Dao et al., Sci Transl Med 5(176):176ra33 (2013)]; 또는 WO2012/135854에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다. 또 다른 일부 예에서, MAGE-A1에 대한 항원 결합 도메인은, 예를 들어 문헌[Willemsen et al., J Immunol 174(12):7853-7858 (2005) (TCR-like scFv)]에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이다. 또 다른 일부 예에서, 정자 단백질 17에 대한 항원 결합 도메인은, 예를 들어 문헌[Song et al., Target Oncol 2013 Aug. 14 (PMID: 23943313); Song et al., Med Oncol 29(4):2923-2931 (2012)]에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이다. 또 다른 일부 예에서, Tie 2에 대한 항원 결합 도메인은 항체 AB33(Cell Signaling Technology)의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이다. 일 구현예에서, MAD-CT-2에 대한 항원 결합 도메인은, 예를 들어 PMID: 2450952; 미국 특허 제7,635,753호에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다. 또 다른 일부 예에서, Fos-연관 항원 1에 대한 항원 결합 도메인은 항체 12F9(Novus Biologicals)의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다. 또 다른 일부 예에서, MelanA/MART1에 대한 항원 결합 도메인은 EP2514766 A2; 또는 미국 특허 제7,749,719호에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이다. 또 다른 일부 예에서, 육종 전좌 중단점에 대한 항원 결합 도메인은, 예를 들어 문헌[Luo et al, EMBO Mol. Med. 4(6):453-461 (2012)]에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다. 또 다른 일부 예에서, TRP-2에 대한 항원 결합 도메인은, 예를 들어 문헌[Wang et al, J Exp Med. 184(6):2207-16 (1996)]에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다. 또 다른 일부 예에서, CYP1B1에 대한 항원 결합 도메인은, 예를 들어 문헌[Maecker et al, Blood 102 (9): 3287-3294 (2003)]에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이다. 일 구현예에서, RAGE-1에 대한 항원 결합 도메인은 항체 MAB5328(EMD Millipore)의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다. 또 다른 일부 예에서, 인간 끝분절효소 역전사효소에 대한 항원 결합 도메인은 항체 카탈로그 번호 LS-B95-100(Lifespan Biosciences)의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이다. 또 다른 일부 예에서, 장 카복실 에스터가수분해효소에 대한 항원 결합 도메인은 항체 4F12: 카탈로그 번호 LS-B6190-50(Lifespan Biosciences)의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이다. 또 다른 일부 예에서, mut hsp70-2에 대한 항원 결합 도메인은 항체 Lifespan Biosciences: 단일클론: 카탈로그 번호 LS-C133261-100(Lifespan Biosciences)의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다. 또 다른 일부 예에서, CD79a에 대한 항원 결합 도메인은 Abcam에서 입수가능한 항체 항-CD79a 항체 (HM47/A9)(ab3121); Cell Signaling Technology에서 입수가능한 항체(CD79A 항체 번호 3351); 또는 Sigma Aldrich에서 입수가능한 항체 HPA017748(토끼에서 생성된 항-CD79A 항체)의 항원 결합 부분, 예를 들어

CDR이다. 또 다른 일부 예에서, CD79b에 대한 항원 결합 도메인은 항체 폴라투주맙 베도틴, 문헌[Dornan et al., "Therapeutic potential of an anti-CD79b antibody-drug conjugate, anti-CD79b-vc-MMAE, for the treatment of non-Hodgkin lymphoma" Blood. 2009 Sep. 24; 114(13):2721-9. doi: 10.1182/blood-2009-02-205500. Epub 2009 Jul. 24]에 기재된 항-CD79b 또는 문헌["4507 Pre-Clinical Characterization of T Cell-Dependent Bispecific Antibody Anti-CD79b/CD3 As a Potential Therapy for B Cell Malignancies" Abstracts of 56th ASH Annual Meeting and Exposition, San Francisco, Calif. Dec. 6-9, 2014]에 기재된 이중특이적 항체 항-CD79b/CD3의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다. 또 다른 일부 예에서, CD72에 대한 항원 결합 도메인은 문헌[Leuk Lymphoma. 1995 June; 18(1-2):119-22; Cancer Res Mar. 15, 2009 69; 2358]에 기재된 항체 J3-109의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이다. 또 다른 일부 예에서, LAIR1에 대한 항원 결합 도메인은 ProSpec에서 입수가능한 항체 ANT-301 LAIR1 항체; 또는 BioLegend에서 입수가능한 항 인간 CD305(LAIR1) 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다.

[1236] 또 다른 일부 예에서, FCAR에 대한 항원 결합 도메인은 Sino Biological Inc.에서 입수가능한 항체 CD89/FCAR 항체(카탈로그 번호10414-H08H)의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다. 또 다른 일부 예에서, LILRA2에 대한 항원 결합 도메인은 Abnova에서 입수가능한 항체 LILRA2 단일클론 항체(M17), 클론 3C7, 또는 Lifespan Biosciences에서 입수가능한 마우스 항-LILRA2 항체, 단일클론(2D7)의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다. 또 다른 일부 예에서, CD300LF에 대한 항원 결합 도메인은 BioLegend에서 입수가능한 항체 마우스 항-CMRF35-유사 분자 1 항체, 단일클론(UP-D2), 또는 R&D Systems에서 입수가능한 래트 항-CMRF35-유사 분자 1 항체, 단일클론[234903]의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다. 또 다른 일부 예에서, CLEC12A에 대한 항원 결합 도메인은 문헌[Noordhuis et al., "Targeting of CLEC12A In Acute Myeloid Leukemia by Antibody-Drug-Conjugates and Bispecific CLL-1.times.CD3 BiTE Antibody" 53rd ASH Annual Meeting and Exposition, Dec. 10-13, 2011, and MCLA-117 (Merus)]에 기재된 항체 이중특이적 T 세포 관여체[antibody Bispecific T cell Engager, BiTE] scFv-항체 및 ADC의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이다. 또 다른 일부 예에서, BST2(CD317로도 지칭됨)에 대한 항원 결합 도메인은 Antibodies-Online에서 입수가능한 항체 마우스 항-CD317 항체, 단일클론(3H4) 또는 R&D Systems에서 입수가능한 마우스 항-CD317 항체, 단일클론(696739)의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다. 또 다른 일부 예에서, EMR2(CD312로도 지칭됨)에 대한 항원 결합 도메인은 Lifespan Biosciences에서 입수가능한 항체 마우스 항-CD312 항체, 단일클론(LS-B8033), 또는 R&D Systems에서 입수가능한 마우스 항-CD312 항체, 단일클론(494025)의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다. 또 다른 일부 예에서, LY75에 대한 항원 결합 도메인은 EMD Millipore에서 입수가능한 항체 마우스 항-림프구 항원 75 항체, 단일클론(HD30) 또는 Life Technologies에서 입수가능한 마우스 항-림프구 항원 75 항체, 단일클론(A15797)의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이다. 또 다른 일부 예에서, GPC3에 대한 항원 결합 도메인은 문헌[Anticancer Drugs. 2010 November; 21(10):907-916]에 기재된 항체 hGC33, 또는 문헌[FEBS Lett. 2014 Jan. 21; 588(2):377-82]에 셋 다 기재된 MDX-1414, HN3, 또는 YP7의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다. 또 다른 일부 예에서, FCRL5에 대한 항원 결합 도메인은 문헌[Mol Cancer Ther. 2012 October; 11(10):2222-32]에 기재된 항-FcRL5 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이다. 또 다른 일부 예에서, IGLL1에 대한 항원 결합 도메인은 Life Biosciences에서 입수가능한 항체 마우스 항-면역글로불린 람다-유사 폴리펩타이드 1 항체, 단일클론(AT1G4), BioLegendSad에서 입수가능한 마우스 항-면역글로불린 람다-유사 폴리펩타이드 1 항체, 단일클론(HSL11)의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이다.

[1237] 또 다른 일부 예에서, 항원 결합 도메인은 위에서 열거된 항체에서의 하나, 둘, 또는 세 개(예를 들어, 세 개 모두)의 중사슬 CDR, HC CDR1, HC CDR2 및 HC CDR3, 및/또는 위에서 열거된 항체에서의 하나, 둘, 또는 세 개(예를 들어, 세 개 모두)의 경사슬 CDR, LC CDR1, LC CDR2 및 LC CDR3을 포함한다. 일 구현예에서, 항원 결합 도메인은 위에서 열거된 항체의 중사슬 가변 영역 및/또는 가변 경사슬 영역을 포함한다.

[1238] 항원 결합 도메인은 단일클론 항체, 다중클론 항체, 재조합 항체, 인간 항체, 인간화 항체, 및 Fab, Fab', F(ab')$_2$, Fv, 단일 사슬 항체(예를 들어, scFv), 미니바디, 다이아바디, 단일-도메인 항체('sdAb' 또는 '나노바디' 또는 '낙타과[camelids]'), 또는 Fc 결합 도메인을 포함하는 이의 기능적 단편을 포함하지만 이에 제한되지 않는 항원에 결합하는 임의의 도메인일 수 있다.

[1239] 일부 경우에, 항원 결합 도메인은 CAR이 궁극적으로 사용될 같은 종에서 유래하는 것이 유리할 수 있다. 예를 들어, 인간에서 사용하기 위해, CAR의 항원 결합 도메인은 항체 또는 항체 단편의 항원 결합 도메인에 대한 인간 또는 인간화 잔기를 포함하는 것이 유리할 수 있다. 일부 예에서, 항원 결합 도메인은 이러한 동물에서의 항원 결합 도메인의 면역원성의 검사를 용이하게 하기 위해, Callithrix jacchus, Saguinus oedipus 또는

Saimiri sciureus와 같은 비인간 영장류에서 대응 항원에 결합한다는 점에서 '교차 종'이다.

[1240] **TFP 또는 CAR의 세포질 도메인**

[1241] TFP 또는 CAR의 세포질 도메인은 세포내 신호전달 도메인을 포함할 수 있다. 세포내 신호전달 도메인은 일반적으로 CAR이 도입된 면역 세포의 정상 효과기 기능 중 적어도 하나의 활성화를 담당한다. 용어 '효과기 기능'은 세포의 특화된 기능을 지칭한다. 예를 들어, T 세포의 효과기 기능은 사이토카인의 분비를 포함하는 세포용해 활성 또는 보조 활성일 수 있다. 따라서 용어 '세포내 신호전달 도메인'은 효과기 기능 신호를 전달하고 세포가 특화된 기능을 수행하도록 유도하는 단백질의 부분을 지칭한다. 일반적으로 전체 세포내 신호전달 도메인이 사용될 수 있지만, 일부 경우에 전체 사슬을 사용할 필요는 없다. 세포내 신호전달 도메인의 절두된 부분이 사용되는 범위 내에서, 이러한 절두된 부분은 효과기 기능 신호를 전달하는 한 온전한 사슬 대신 사용될 수 있다. 따라서, 용어 세포내 신호전달 도메인은 효과기 기능 신호를 전달하기에 충분한 세포내 신호전달 도메인의 임의의 절두된 부분을 포함하는 것을 의미한다.

[1242] 본 발명의 TFP 또는 CAR에서 사용하기 위한 세포내 세포전달 도메인의 예는 T 세포 수용체[TCR] 및 항원 수용체 결속 후 신호전달을 개시하기 위해 함께 작용하는 공동 수용체의 세포질 서열뿐만 아니라 이들 서열의 임의의 유도체 또는 변이체 및 같은 기능적 역량을 가지는 임의의 재조합 서열을 포함한다.

[1243] TCR만을 통해 생성된 신호는 T 세포의 완전한 활성화에 불충분하고, 이차 및/또는 공동자극 신호도 요구된다는 것이 공지되어 있다. 따라서, T 세포 활성화는 TCR(일차 세포내 신호전달 도메인)을 통해 항원 의존적 일차 활성화를 개시하는 것과 항원 독립적 방식으로 작용하여 이차 또는 공동자극 신호(이차 세포질 도메인, 예를 들어 공동자극 도메인)를 제공하는, 두 가지 별개의 세포질 신호전달 서열 클래스에 의해 매개된다고 할 수 있다.

[1244] 일차 신호전달 도메인은 자극 방식 또는 억제 방식으로 TCR 복합체의 일차 활성화를 조절한다. 자극 방식으로 작용하는 일차 세포내 신호전달 도메인은 면역수용체 타이로신-기반 활성화 모티프 또는 ITAM으로서 공지된 신호전달 모티프를 함유할 수 있다.

[1245] 본 발명에서 특히 사용되는 일차 세포내 신호전달 도메인을 함유하는 ITAM의 예는 CD3 제타, 공통 FcR 감마(FCER1G), Fc 감마 RIIa, FcR 베타(Fc 엡실론 R1b), CD3 감마, CD3 델타, CD3 엡실론, CD79a, CD79b, DAP10, 및 DAP12의 것들을 포함한다. 일 구현예에서, 본 발명의 CAR은 세포내 신호전달 도메인, 예를 들어 CD3-제타의 일차 신호전달 도메인을 포함한다.

[1246] 일 구현예에서, 일차 신호전달 도메인은 천연 ITAM 도메인에 비해 변경된(예컨대, 증가 또는 감소된) 활성을 가지는 변형 ITAM 도메인, 예컨대 돌연변이된 ITAM 도메인을 포함한다. 일 구현예에서, 일차 신호전달 도메인은 변형 ITAM-함유 일차 세포내 신호전달 도메인, 예컨대, 최적화된 및/또는 절두된 ITAM-함유 일차 세포내 신호전달 도메인을 포함한다. 구현예에서, 일차 신호전달 도메인은 1, 2, 3, 4개 이상의 ITAM 모티프를 포함한다.

[1247] TFP 또는 CAR의 세포내 신호전달 도메인은 CD3-제타 신호전달 도메인을 그 자체로 포함할 수 있거나, 본 발명의 CAR의 맥락에서 유용한 임의의 다른 원하는 세포내 신호전달 도메인(들)과 조합될 수 있다. 예를 들어, CAR의 세포내 신호전달 도메인은 CD3 제타 사슬 부분 및 공동자극 신호전달 도메인을 포함할 수 있다. 공동자극 신호전달 도메인은 공동자극 분자의 세포내 도메인을 포함하는 CAR의 일부를 지칭한다. 공동자극 분자는 항원에 대한 림프구의 효율적인 반응에 필요한 항원 수용체 또는 이의 리간드 이외의 세포 표면 분자이다. 이러한 분자의 예는 CD27, CD28, 4-1BB (CD137), OX40, CD30, CD40, PD-1, ICOS, 림프구 기능 연관 항원-1(LFA-1), CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7-H3, 및 CD83에 특이적으로 결합하는 리간드 등을 포함한다. 예를 들어, CD27 공동자극은 시험관내에서 인간 CART 세포의 확장, 효과기 기능 및 생존을 향상시키고 생체내에서 인간 T 세포 지속성 및 항종양 활성을 증대시키는 것으로 입증되었다(문헌[Song et al. Blood. 2012; 119(3):696-706]). 이러한 공동자극 분자의 추가 예는 CDS, ICAM-1, GITR, BAFFR, HVEM(LIGHTR), SLAMF7, NKp80(KLRF1), NKp44, NKp30, NKp46, CD160, CD19, CD4, CD8알파, CD8베타, IL2R 베타, IL2R 감마, IL7R 알파, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1(CD226), SLAMF4(CD244, 2B4), CD84, CD96(Tactile), NKG2D, CEACAM1, CRTAM, Ly9(CD229), CD160(BY55), PSGL1, CD100(SEMA4D), CD69, SLAMF6(NTB-A, Ly108), SLAM(SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME(SLAMF8), SELPLG(CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, 및 CD19a를 포함한다.

[1248] 본 발명의 TFP 또는 CAR의 세포질 부분 내의 세포내 신호전달 서열은 무작위 또는 특이적 순서로 서로 연결될 수 있다. 임의로, 짧은 올리고 링커 또는 폴리펩타이드 링커는, 예를 들어 2 내지 10 개의 아미노산 (예컨대,

2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10 개의 아미노산) 길이일 수 있고 세포내 신호전달 서열 사이의 연결을 형성할 수 있다. 일 구현예에서, 글라이신-세린 이중항은 적합한 링커로서 사용될 수 있다. 일 구현예에서, 단일 아미노산, 예컨대, 알라닌, 글라이신은 적합한 링커로서 사용될 수 있다.

[1249] 일 양태에서, 세포내 신호전달 도메인은 두 개 이상, 예컨대 2, 3, 4, 5개 이상의 공동자극 신호전달 도메인을 포함하도록 설계된다. 구현예에서, 두 개 이상, 예컨대 2, 3, 4, 5개 이상의 공동자극 신호전달 도메인은 링커 분자, 예컨대 본원에 기재된 링커 분자에 의해 분리된다. 일 구현예에서, 세포내 신호전달 도메인은 두 개의 공동자극 신호전달 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 링커 분자는 글라이신 잔기이다. 일부 구현예에서, 링커는 알라닌 잔기이다.

[1250] 일 양태에서, 세포내 신호전달 도메인은 CD3-제타의 신호전달 도메인 및 CD28의 신호전달 도메인을 포함하도록 설계된다. 일 양태에서, 세포내 신호전달 도메인은 CD3-제타의 신호전달 도메인 및 4-1BB의 신호전달 도메인을 포함하도록 설계된다.

[1251] **TFP 또는 CAR의 막관통 도메인**

[1252] 항원 결합 도메인을 포함하는 TFP 또는 CAR의 세포외 영역은, 예를 들어 막횡단 도메인에 의해 세포내 영역에 연결될 수 있다. 막관통 도메인은 막관통 영역에 인접한 하나 이상의 추가적인 아미노산, 예컨대, 막관통이 유래된 단백질의 세포외 영역과 연관된 하나 이상의 아미노산(예컨대, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 또는 15개 이하의 세포외 영역의 아미노산) 및/또는 막관통 단백질이 유래된 단백질의 세포내 영역과 연관된 하나 이상의 추가적인 아미노산(예컨대, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 또는 15개 이하의 세포내 영역의 아미노산)을 포함할 수 있다. 일 양태에서, 막관통 도메인은 사용되는 TFP 또는 CAR의 다른 도메인 중 하나와 회합된 도메인이다. 일부 예에서, 막관통 도메인은, 예컨대 수용체 복합체의 상이한 구성원과의 상호작용을 최소화하기 위해, 같은 또는 다른 표면 막 단백질의 막관통 도메인에 대한 이러한 도메인의 결합을 피하기 위해 아미노산 치환에 의해 선택되거나 변형될 수 있다. 일 양태에서, 막횡단 도메인은 TFP-T 세포 표면상의 또 다른 TFP(또는 CAR-T 세포 표면상의 또 다른 CAR)와 동종이량체화할 수 있다. 상이한 양태에서, 막관통 도메인의 아미노산 서열은 같은 TFP 또는 CAR에 존재하는 천연 결합 파트너의 결합 도메인과의 상호작용을 최소화하도록 변형되거나 치환될 수 있다.

[1253] 막관통 도메인은 자연 또는 재조합 공급원에서 유래할 수 있다. 공급원이 자연인 경우, 도메인은 임의의 막결합 단백질 또는 막관통 단백질에서 유래할 수 있다. 일 양태에서, 막관통 도메인은 TFP 또는 CAR이 표적에 결합할 때마다 세포내 도메인(들)에 신호전달할 수 있다. 본 발명에서 특히 사용되는 막관통 도메인은 적어도, 예를 들어 T 세포 수용체의 알파, 베타 또는 제타 사슬, CD28, CD3 엡실론, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, CD154의 막관통 영역(들)을 포함할 수 있다. 원하는 경우, 힌지 서열 또는 링커를 사용하여 세포외 도메인을 막관통 도메인에 연결할 수 있다. 힌지 서열의 비제한적인 예는 인간 면역글로불린[immunoglobulin, Ig] 힌지, 예를 들어 IgG4 힌지, 또는 CD8a 힌지에서 유래한 힌지 서열이다. 다양한 도메인을 함께 연결하기 위해, 다양한 링커, 올리고 링커 또는 폴리펩타이드 링커가 당업계에서 이용 가능하다. 이들은 길이가 약 2 내지 50개의 아미노산으로 다양할 수 있고, 아미노산 조성이 다양하다. 일반적으로 사용되는 링커는 글라이신이 풍부한 링커, 예를 들어 GGGGSGGGGS의 아미노산 서열 또는 이의 변형이다.

[1254] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 TFP-발현 세포 또는 CAR-발현 세포는 상이한 항원, 또는 동일한 항원상의 상이한 에피토프에 결합할 수 있는 다중 유형의 TFP 또는 CAR을 더 포함할 수 있다. 예를 들어, 본 개시의 TFP-발현 세포 또는 CAR-발현 세포는, 예를 들어 동일한 표적(CD19 또는 BCMA) 또는 상이한 표적(예를 들어, CD123)에 대한 상이한 항원 결합 도메인을 포함하는 제2 TFP 또는 CAR을 포함할 수 있다. 일 구현예에서, TFP-발현 세포가 두 개 이상의 상이한 TFP 또는 CAR을 포함하는 경우, 상이한 TFP 또는 CAR의 항원 결합 도메인은 항원 결합 도메인이 서로 상호작용하지 않도록 할 수 있다. 예를 들어, 제1 및 제2 TFP를 발현하는 세포는, 예를 들어 제2 TFP의 항원 결합 도메인과 회합을 형성하지 않는 단편, 예를 들어 scFv로서 제1 TFP의 항원 결합 도메인을 가질 수 있고, 예를 들어 제2 TFP의 항원 결합 도메인은 V_{HH}이다. 유사하게, 제1 및 제2 CAR을 발현하는 세포는, 예를 들어 제2 CAR의 항원 결합 도메인과 회합을 형성하지 않는 단편, 예를 들어 scFv로서 제1 CAR의 항원 결합 도메인을 가질 수 있고, 예를 들어 제2 CAR의 항원 결합 도메인은 V_{HH}이다.

[1255] 일부 다른 구현예에서, 본원에 기재된 TFP-발현 세포 또는 CAR-발현 세포는 또 다른 제제, 예를 들어 TFP-발현 세포 또는 CAR-발현 세포의 활성을 향상시키는 제제를 추가로 발현할 수 있다. 예를 들어, 일 구현예에서, 제제는 억제 분자를 억제하는 제제일 수 있다. 억제 분자, 예를 들어 PD1은 일부 구현예에서, 면역 효과기 반응을

시작하는 TFP-발현 세포 또는 CAR-발현 세포의 능력을 감소시킬 수 있다. 억제 분자의 예는 PD1, PD-L1, CTLA4, TIM3, LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 및 TGFR 베타를 포함한다. 일 구현예에서, 억제 분자를 억제하는 제제는 세포에 양성 신호를 제공하는 제2 폴리펩타이드, 예를 들어 본원에 기재된 세포내 신호전달 도메인과 회합되는 제1 폴리펩타이드, 예를 들어 억제 분자를 포함한다. 일 구현예에서, 제제는, 예를 들어 억제 분자, 예컨대 PD1, LAG3, CTLA4, CD160, BTLA, LAIR1, TIM3, 2B4, CD93, OX40, 시글렉-15, 및 TIGIT, 또는 이들 중 임의의 것의 단편(예를 들어, 이들 중 임의의 것의 세포외 도메인의 적어도 일부)의 제1 폴리펩타이드, 및 본원에 기재된 세포내 신호전달 도메인[예를 들어, 공동자극 도메인(예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 4-1BB, CD27 또는 CD28) 및/또는 일차 신호전달 도메인(예를 들어, 본원에 기재된 CD3 제타 신호전달 도메인) 포함]인 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일 구현예에서, 제제는 PD1의 또는 이의 단편(예를 들어, PD1의 세포외 도메인의 적어도 일부)의 제1 폴리펩타이드, 및 본원에 기재된 세포내 신호전달 도메인(예를 들어, 본원에 기재된 CD28 신호전달 도메인 및/또는 본원에 기재된 CD3 제타 신호전달 도메인)의 제2 폴리펩타이드를 포함한다. PD1은 CD28, CTLA-4, ICOS, 및 BTLA도 포함하는 수용체의 CD28 계열의 억제 구성원이다. PD-1은 활성화된 B 세포, T 세포 및 골수 세포에서 발현된다(문헌[Agata et al. 1996 Int. Immunol 8:765-75]). PD1, PD-L1 및 PD-L2에 대한 두 리간드는 PD1에 결합 시 T 세포 활성화를 하향조절하는 것으로 나타났다(문헌[Freeman et al. 2000 J Exp Med 192:1027-34; Latchman et al. 2001 Nat Immunol 2:261-8; Carter et al. 2002 Eur J Immunol 32:634-43]). 면역 억제는 PD1과 PD-L1의 국소 상호작용을 억제함으로써 역전될 수 있다.

[1256] 일 구현예에서, 제제는 억제 분자의 세포외 도메인[extracellular domain, ECD]을 포함하고, 예를 들어 프로그래밍된 사멸 1[Programmed Death 1, PD1]은 막횡단 도메인 및 임의로 세포내 신호전달 도메인, 예컨대 41BB 및 CD3 제타(본원에서 PD1 TFP로도 지칭됨)에 융합될 수 있다. 일 구현예에서, PD1 TFP는 본원에 기재된 항-CD19 TFP와 병용되는 경우, T 세포의 지속성을 개선시킨다. 일 구현예에서, TFP 또는 CAR은 PD 1의 세포외 도메인을 포함한다. 또는, 프로그래밍된 사멸-리간드 1[Programmed Death-Ligand 1, PD-L1] 또는 프로그래밍된 사멸-리간드 2[PD-L2]에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항체 단편, 예컨대 scFv를 함유하는 TFP 또는 CAR이 제공된다.

[1257] 일 구현예에서, 본 발명은 PTPN2 발현 또는 활성이 하향조절(예를 들어, 억제)되는, TFP-발현 세포 또는 CAR-발현 세포의 집단 또는 집단의 혼합물을 제공한다. 일부 예에서, TFP-발현 T 세포의 집단은 상이한 TFP를 발현하는 세포의 혼합물을 포함한다. TFP-T-세포의 집단은 본원에 기재된 항-CD19 또는 항-BCMA 결합 도메인을 가지는 TFP를 발현하는 제1 세포, 및 상이한 항-CD19 또는 항-BCMA 결합 도메인, 예를 들어 제1 세포에 의해 발현된 TFP에서 항-CD19 결합 도메인과는 상이한 본원에 기재된 항-CD19 또는 항-BCMA 결합 도메인을 가지는 TFP를 발현하는 제2 세포를 포함할 수 있다. 또 다른 예로서, TFP-발현 세포의 집단은, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 항-CD19 또는 항-BCMA 결합 도메인을 포함하는 TFP를 발현하는 제1 세포, 및 CD19 또는 BCMA 이외의 표적(예를 들어, 또 다른 종양 연관 항원)에 대한 항원 결합 도메인을 포함하는 TFP를 발현하는 제2 세포를 포함할 수 있다. 동일한 접근법이 CAR-발현 세포의 혼합물에 적용될 수 있고, 개별 세포는 동일하거나 상이한 항원을 표적으로 할 수 있다.

[1258] 또한, 분할 CAR, RCAR뿐만 아니라 모두 그 전체가 참조로 본원에 포함되는 WO2016187349, US 9,856,497, WO2017123556에 기재된 다른 TFP 및 CAR 조합을 포함하는, 당업계에 공지된 추가 TFP 또는 CAR 구성이 본원에 포함된다.

[1259] PTPN2의 이의 발현 또는 활성이 억제되는 동종이계 CAR-발현 세포가 추가로 고려된다. 예를 들어, 세포는 동종이계 T 세포, 예를 들어 기능적 T 세포 수용체[TCR] 및/또는 인간 백혈구 항원[human leukocyte antigen, HLA], 예를 들어 HLA 클래스 I 및/또는 HLA 클래스 II의 발현이 결여된 동종이계 T 세포일 수 있다. 특히, 기능적 TCR이 결여된 T 세포는, 예컨대 이의 표면상에 임의의 기능적 TCR을 발현하지 않도록 조작되거나, 기능적 TCR을 포함하는 하나 이상의 하위단위를 발현하지 않도록 조작되거나, 이의 표면상에 매우 적은 기능적 TCR을 생산하도록 조작될 수 있다. 또는, T 세포는, 예컨대 TCR의 하위단위 중 하나 이상의 돌연변이된 또는 절두된 형태의 발현에 의해 실질적으로 손상된 TCR을 발현할 수 있다. 용어 '실질적으로 손상된 TCR'은 이 TCR이 숙주에서 유해한 면역 반응을 실질적으로 초래하지 않을 것임을 의미한다.

[1260] 기능적 TCR 및/또는 HLA의 발현이 결여된 동종이계 T 세포는 TCR 또는 HLA의 하나 이상의 하위단위의 녹아웃 또는 녹다운을 포함하는 임의의 적합한 수단에 의해 수득될 수 있다. 예를 들어, T 세포는 siRNA, shRNA, CRISPR 시스템, 전사활성화 인자 유사 효과기 핵산분해효소[transcription activator like effector nuclease, TALEN] 또는 징크 핑거 핵산내부분해효소[zinc finger endonuclease, ZFN]를 사용하여 TCR 및/또는 HLA의 녹다운을 포함할 수 있다.

[1261] 일부 구현예에서, 동종이계 세포는, 예를 들어 본원에 기재된 임의의 방법에 의해 억제 분자를 발현하지 않거나 낮은 수준으로 발현하는 세포일 수 있다. 예를 들어, 세포는, 예를 들어 면역 효과기 반응을 시작하는 TFP-발현 세포 또는 CAR-발현 세포의 능력을 감소시킬 수 있는 억제 분자를 발현하지 않거나 낮은 수준으로 발현하는 세포일 수 있다. 억제 분자의 예는 PD1, PD-L1, CTLA4, TIM3, CEACAM(예를 들어, CEACAM-1, CEACAM-3 및/또는 CEACAM-5), LAGS, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 및 TGF 베타를 포함한다.

[1262] 원하는 TFP 또는 CAR을 코딩하는 핵산 서열은 당업계에 공지된 재조합 방법을 사용하여, 예를 들어 표준 기술을 사용하여, 유전자를 발현하는 세포에서 라이브러리를 스크리닝하거나, 이를 포함하는 것으로 공지된 벡터에서 유전자를 도출하거나, 이를 함유하는 세포 및 조직에서 직접 단리함으로써 수득될 수 있다. 또는, 목적 유전자는 클로닝보다는 합성적으로 생산될 수 있다. 원하는 경우, 본 발명의 TFP-발현 세포 및 CAR-발현 세포는 렌티바이러스 바이러스 벡터를 사용하여 생성된다.

[1263] 통상적인 바이러스 및 비바이러스 기반 유전자 전달 방법을 사용하여 TFP-암호화 서열 또는 CAR-암호화 서열을 목적 세포, 예를 들어 본원에 개시된 림프계 세포에 도입할 수 있다. 이러한 방법은 TFP-암호화 서열 또는 CAR-암호화 서열을 배양 중인 세포에 도입하고, 이어서 대상에게 투여하는 데 사용될 수 있다. 비바이러스 벡터 전달 시스템은 DNA 플라스미드, RNA(예를 들어, 본원에 기재된 백터의 전사물), 나신 핵산, 그리고 전달 비히클, 예컨대 리포솜과 복합화된 핵산을 포함할 수 있다. 바이러스 벡터 전달 시스템은 DNA 및 RNA 바이러스를 포함할 수 있고, 이는 세포로 전달 후 에피솜 또는 통합된 게놈을 가질 수 있다.

[1264] 바이러스 기반 시스템은 유전자 전달을 위한 레트로바이러스, 렌티바이러스, 아데노바이러스, 아데노 연관 및 단순 허피스 바이러스 벡터를 포함할 수 있다. 숙주 게놈에서의 통합은 레트로바이러스, 렌티바이러스, 및 아데노 연관 바이러스 유전자 전달 방법을 사용하여 발생할 수 있으며, 이로 인해 삽입된 서열이 장기간 발현될 수 있다. 높은 형질도입 효율이 여러 상이한 세포 유형 및 표적 조직에서 관찰되었다.

[1265] PTPN2 발현 및/또는 활성이 하향조절(예를 들어, 억제)되는 대상 림프계 세포는 TFP 또는 CAR이 결합하는 항원과 연관된 다양한 질환을 치료하는 데 유용하게 사용된다. 예를 들어, PTPN2 하향조절(예를 들어, 억제)은 림프계 세포 확장, 효과기 기능, 및 시험관내 인간 TFP-발현 세포 또는 CAR-발현 T 세포의 생존, 및 생체내 인간 T 세포 지속성 및 항종양 활성을 향상시킨다.

[1266] 일 양태에서, 본 개시는 효과기 세포(예를 들어, T 세포, NK 세포, KHYG 세포)의 활성을 증대시키는 방법을 제공한다. 방법은 일반적으로 PTPN2 발현 및 활성이 상기 효과기 세포에서 하향조절(예를 들어, 억제)되도록 상기 효과기 세포를 유효량의 PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)와 접촉시키는 단계를 포함한다. 효과기 활성의 증대는 표적 세포, 예컨대 종양 또는 암 세포에 대한 세포용해 활성, 또는 사이토카인의 방출을 포함하는 보조 활성에 의해 입증될 수 있다. 증대된 효과기 기능을 평가하는 것은 당업계에 공지되어 있거나 본원에 개시된 임의의 방법을 사용하여 수행될 수 있다. 일부 예에서, 본원에 개시된 바와 같은 TFP 또는 CAR을 발현하는 효과기 세포의 세포독성은, 이러한 치료가 결여된 대조군 림프계 세포에 비해 PTPN2-억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물) 치료에 대한 반응이 더 클 수 있다. PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)로 치료된 TFP-발현 효과기 세포 또는 CAR-발현 효과기 세포는, 치료가 결여된 효과기 세포에 비해 종양 또는 암 세포에 대한 세포독성이 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 100%, 500% 이상 높을 수 있다. 일부 구현예에서, 세포독성의 변화는 효과기 세포를 PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)로 치료하기 이전과 이후에 이러한 활성을 비교하는 것을 포함할 수 있다. 일부 다른 경우에서, 본원에 개시된 바와 같은 TFP 또는 CAR을 발현하는 효과기 세포의 세포독성 사이토카인의 방출은, 이러한 치료가 결여된 대조군 림프계 세포에 비해 PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)로 치료하는 것에 대한 반응이 더 클 수 있다. 예시적인 사이토카인은 IFNγ, TNFα, CSF, TGFβ, IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, IL-17, IL-21, IL-22, 그랜자임 등을 포함한다. TFP-발현 효과기 세포 또는 CAR-발현 효과기 세포는, PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)에 노출되지 않은 대조군 림프계 세포에 비해 PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물) 치료에 반응하여 약 1배, 2배, 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 50배, 100배 이상 높은 세포독성 사이토카인의 방출을 생성할 수 있다.

[1267] 또 다른 양태에서, 본 개시는 암 치료가 필요한 대상에서 암을 치료하는 방법으로서, 대상에게 유효량의 림프계 세포를 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공하되, 개별 림프계 세포는 (a) T 세포 수용체 융합 단백질[TFP]을 암호화하는 키메라 T 세포 수용체 서열, 및/또는 (b) 키메라 항원 수용체[CAR]를 암호화하는 CAR 서열을 포함하되, TFP 및 CAR 각각은 존재하는 경우 항원에 특이적 결합을 나타내고, 상기 세포에서 PTPN2의 발현 및/또는 기능은 하향조절(예를 들어, 억제)된다. 본 개시의 일부 구현예에서, PTPN2 발현 및/또는 활성의 하향조절은 본원

에 개시된 하나 이상의 유형의 PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)에 의해 초래될 수 있다. 원하는 경우, PTPN2의 발현 또는 활성의 하향조절은 소분자 PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물) 또는 세포의 게놈에 통합되지 않고 이러한 하향조절을 일시적으로 유발하는 핵산 기반 PTPN2 억제제(예를 들어, siRNA 또는 shRNA)와 세포를 접촉시킴으로써 일시적으로 발생한다. 또는, PTPN2 하향조절은 CRISPR 기반 PTPN2 억제제로 유전자를 절단함으로써 PTPN2 유전자의 발현을 영구적으로 방해하는 PTPN2 억제제와 세포를 접촉시킴으로써 영구적으로 발생할 수 있다.

[1268] 일부 예에서, 대상 방법의 실행은 대상에게 유효량의 PTPN2-치료 림프계 세포(예를 들어, 효과기 세포)를 투여하기 이전에 생체외에서 림프계 세포에서의 PTPN2 발현 및/또는 활성을 하향조절하는 단계를 포함한다. 생체외 억제는 TFP 또는 CAR을 암호화하는 핵산을 림프계 세포에 도입하기 이전, 이와 동시에 또는 이 이후에 수행될 수 있다. 이러한 생체외 치료는 효과기 세포의 확장 및 증식을 촉진하여, 대상에게 투여될 원하는 유효량에 도달하는 세포 수를 수득할 수 있다. 이러한 생체외 치료는 생체내 생존 효과기 세포 지속성 및 항종양 활성을 연장시킬 수도 있다. 예를 들어, 본 발명의 효과기 세포는 대상 내로 주입되는 경우 대상에서 종양 또는 암 세포를 사멸시킬 수 있다. 항체 요법과 달리, TFP-변형 면역 효과기 세포 또는 CAR-변형 면역 효과기 세포(예를 들어, T 세포, NK 세포, KHYG 세포)는 생체내에서 복제할 수 있어 지속적인 종양 제어를 유발할 수 있는 장기간 지속성을 초래할 수 있다. 다양한 양태에서, 대상 또는 이의 자손에 투여된 면역 효과기 세포(예를 들어, T 세포, NK 세포, KHYG 세포)는 대상에게 T 세포, 또는 NK 세포, 또는 KHYG 세포를 투여한 후 적어도 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 12개월, 13개월, 14개월, 15개월, 16개월, 17개월, 18개월, 19개월, 20개월, 21개월, 22개월, 23개월, 2년, 3년, 4년 또는 5년 동안 대상에서 지속된다.

[1269] 따라서, 본 개시는 종양 또는 종양 연관 항원에 관한 TFP-발현 세포 또는 CAR-발현 세포의 치료 효능을 증가시키는 방법도 제공한다. 일부 구현예에서, PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)의 투여는 생체외에서 일어난다. 다른 구현예에서, PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)의 투여는 세포가 대상에게 투여되기 이전에, 이와 동시에 또는 이 이후에 생체내에서 일어나는데, 세포는 생체외에서 PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)에 이전에 노출되었을 수 있거나 노출되지 않았을 수 있다.

[1270] 일 양태에서, 본 발명의 완전 인간 TFP-변형 면역 효과기 세포 또는 CAR-변형 면역 효과기 세포(예를 들어, T 세포, NK 세포, KHGY 세포)는 인간을 포함하는 포유동물에서의 생체외 면역화 및/또는 생체내 요법을 위한 백신의 유형일 수 있다.

[1271] 하나 이상의 종양 항원을 표적으로 하는 TFP-발현 림프계 세포 또는 CAR-발현 림프계 세포(예를 들어, 효과기 세포 포함)를 사용하는 대상 방법은 고형 종양 및 혈액암을 치료하는 데 적용될 수 있다. 예를 들어, 대상 방법은 급성 림프모구 백혈병[ALL], 급성 골수성 백혈병[AML], 부신피질 암종, 소아 부신피질 암종, AIDS 연관 암, 카포시 육종(연조직 육종), AIDS 연관 림프종(림프종), 원발성 CNS 림프종(림프종), 항문암, 충수암, 성상세포종, 소아(뇌암), 비정형 기형/횡문근 종양, 피부 기저세포암종, 담관암, 방광암, 뼈암(유잉 육종, 골육종 및 악성 섬유성 조직구종 포함), 뇌종양, 유방암, 기관지 종양, 버킷 림프종(비호지킨 림프종 참조), 유암종(위장), 소아 유암종, 심(심장) 종양, 비정형 기형/횡문근 종양, 배아성 종양, 생식 세포 종양, 원발성 CNS 림프종, 자궁경부암, 담관암종, 척삭종, 만성 림프구 백혈병[CLL], 만성 골수성 백혈병[CML], 만성 골수 증식성 신생물, 대장암, 두개인두종, 피부 T세포 림프종(균상식육종 및 세자리 증후군), 유방관내 제자리 암종[DCIS], 배아성 종양, 자궁내막암(자궁암), 상의세포종, 식도암, 감각신경모세포종(두경부암), 유잉 육종(뼈암), 두개외 생식 세포 종양, 생식선외 생식 세포 종양, 안암, 소아 안구내 흑색종, 안구내 흑색종, 망막모세포종, 나팔관암, 뼈의 악성 섬유성 조직구종, 및 골육종, 담낭암, 위장(위)암, 위장 유암종, 위장 간질 종양[GIST], 생식선외 생식 세포 종양, 난소 생식 세포 종양, 고환암, 임신 융모성 질환, 털 세포 백혈병, 두경부암, 심장 종양, 간세포(간)암, 조직구증, 랑거한스 세포 호지킨 림프종, 하인두암(두경부암), 섬세포종양, 췌장 신경내분비 종양, 카포시 육종(연조직육종), 신장(신장세포)암, 후두암(두경부암), 백혈병, 입술 및 구강암(두경부암), 간암, 폐암(예를 들어, 비소세포 및 소세포), 림프종, 남성 유방암, 뼈의 악성 섬유성 조직구종 및 골육종, 흑색종, 머켈 세포 암종(피부암), 악성 중피종, 전이암, 잠복 원발 전이성 편평 경부암(두경부암), 정중관 암종, 구강암(두경부암), 다발성 내분비종양증, 다발골수종/형질세포 신생물, 균상 식육종(림프종), 골수형성이상증후군, 골수형성이상/골수증식성 신생물, 골수성 백혈병, CML, 급성 골수성 백혈병[AML], 만성 골수증식성 신생물 , 비강 및 부비동암(두경부암), 비인두암(두경부암), 신경모세포종, 비호지킨 림프종, 비소세포폐암, 구강암, 입술 및 구강암 및 구인두암(두경부암), 골육종 및 뼈의 악성 섬유성 조직구종, 난소암, 췌장암, 췌장 신경내분비 종양(섬세포종양), 유두종증(소아 후두), 부신경절종, 부비동 및 비강암(두경부암), 부갑상선암, 음경암, 인두암(두경부암), 갈색세포종, 뇌하수체종양, 형질세포 신생물/다발골수종, 흉막폐아세포종, 임신 및 유방암 , 원발성

중추신경계[CNS] 림프종, 원발성 복막암, 직장암, 망막모세포종, 횡문근육종, 침샘암(두경부암), 육종, 소아 횡문근육종(연조직육종), 소아 혈관종양(연조직 육종), 유잉 육종(뼈암), 카포시 육종(연조직육종), 골육종(뼈암), 연조직 육종, 자궁 육종, 세자리 증후군(림프종), 피부암, 소아 피부암, 소세포폐암, 소장암, 연조직 육종, 피부 편평 세포 암종, 잠복 원발 전이성 편평 경부암(두경부암), 위(위장)암, T 세포 림프종, 피부암, 고환암, 인후암(두경부암), 비인두암, 구인두암, 하인두암, 흉선종 및 흉선암종, 갑상선암, 신우 및 수뇨관의 이행세포암[신장(신장세포)암], 수뇨관 및 신우, 이행세포암[신장(신장세포)암, 요도암, 자궁암, 자궁내막암, 자궁육종, 질암, 혈관 종양(연조직 육종), 외음부암, 및 윌름즈 종양 및 기타 소아 신장 종양, 및 암세포에서 PTPN2의 발현 및/또는 활성을 나타내는 전술한 암 중 임의의 것을 치료하는 데 사용될 수 있다.

[1272] 본 개시는 TFP-발현 세포 또는 CAR-발현 세포, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 복수의 TFP-발현 세포를 하나 이상의 약학적으로 또는 생리학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제와 조합하여 포함하는 약학적 조성물도 제공한다. 이러한 조성물은 완충액, 예컨대 중성 완충된 식염수, 및 인산염 완충된 식염수 등; 탄수화물, 예컨대 글루코스, 만노스, 수크로스 또는 덱스트란, 만니톨; 단백질; 폴리펩타이드 또는 아미노산, 예컨대 글라이신; 항산화제; 킬레이트제, 예컨대 EDTA 또는 글루타싸이온; 보조제[adjuvant](예컨대, 알루미늄 하이드록사이드); 및 보존제를 포함할 수 있다. 본 발명의 조성물은 일 양태에서 정맥내 투여를 위해 제형화된다.

[1273] 본 발명의 약학적 조성물은 치료될(또는 예방될) 질환에 적절한 방식으로 투여될 수 있다. 투여량은 대상의 병태, 및 대상의 질환의 유형 및 중증도와 같은 인자에 의해 판정될 것이지만, 적절한 투여량은 임상 시험에 의해 판정될 수 있다.

[1274] 일 구현예에서, 약학적 조성물은, 예를 들어 내독소, 마이코플라스마, 복제 가능 렌티바이러스[replication competent lentivirus, RCL], p24, VSV-G 핵산, HIV gag, 잔류 항-CD3/항-CD28 코팅된 비드, 마우스 항체, 모은 인간 혈청, 소 혈청 알부민, 소 혈청, 배양 배지 성분, 벡터 패키징 세포 또는 플라스미드 성분, 박테리움 및 진균으로 이루어진 군에서 선택되는 오염물질이 실질적으로 없고, 예를 들어 검출가능한 수준의 오염 물질이 존재하지 않는다. 일 구현예에서, 박테리움은 알칼리게네스 패칼리스(*Alcaligenes faecalis*), 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*), 대장균, 헤모필루스 인플루엔자(*Haemophilus influenza*), 나이세리아 메닌기티데스(*Neisseria meningitides*), 슈도모나스 아에루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*), 스타필로코커스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*), 스트렙토코커스 뉴모니아(*Streptococcus pneumonia*) 및 스트렙토코커스 파이오게네스(*Streptococcus pyogenes*) 그룹 A로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 하나이다.

[1275] 투여될 본 발명의 조성물의 정확한 유효량은 대상의 연령, 체중, 종양 크기, 감염 또는 전이 정도, 및 병태의 개인차를 고려하여 의사에 의해 판정될 수 있다. 일반적으로 본원에 기재된 T 세포를 포함하는 약학적 조성물은 해당 범위 내의 모든 정수값을 포함하여 1 kg의 체중 당 10^4 내지 10^9개의 세포, 일부 경우에는 1 kg의 체중 당 10^5 내지 10^6개의 세포의 투여량으로 투여될 수 있다고 할 수 있다. T 세포 조성물은 이러한 투여량으로 다회 투여될 수도 있다. 세포는 면역요법에서 통상적으로 공지된 주입 기술을 사용함으로써 투여될 수 있다(예컨대, 문헌[Rosenberg et al., New Eng. J. of Med. 319:1676, 1988] 참조).

[1276] 일부 양태에서, 대상에 활성화된 T 세포를 투여한 후, 후속적으로 혈액을 재채취하고(또는 성분채집술을 수행하고), 본 발명에 따라 이에서부터 T 세포를 활성화하고, 이러한 활성화 및 확장된 T 세포를 환자에 재주입하는 것이 바람직할 수 있다. 이 과정은 몇 주마다 다회 수행될 수 있다. 특정 양태에서, T 세포는 10 cc 내지 400 cc의 혈액 채취에서 활성화될 수 있다. 특정 양태에서, T 세포는 20 cc, 30 cc, 40 cc, 50 cc, 60 cc, 70 cc, 80 cc, 90 cc, 또는 100 cc의 혈액 채취에서 활성화된다. 일부 구현예에서, 본 발명의 T 세포 조성물은 정맥 주사로 투여된다. T 세포의 조성물은 종양, 림프절 또는 감염의 부위에 직접 주사될 수 있다.

[1277] 일부 예에서, 대상은 백혈구성분채집술을 거칠 수 있으되, 백혈구는 목적 세포, 예컨대 T 세포를 선택 및/또는 단리하기 위해 생체외에서 수집, 풍부화 또는 고갈된다. 이러한 T 세포 단리물은 당업계에 공지된 방법에 의해 확장될 수 있고, 본 발명의 하나 이상의 TFP 작제물이 도입되어, 본 발명의 TFP-발현 T 세포 또는 CAR-발현 T 세포를 생성할 수 있도록 처리된다.

[1278] 다음의 실시예는 본 개시의 다양한 구현예를 예시할 목적을 위해 제공되고, 임의의 방식으로 본 개시를 제한하도록 의도되지 않는다. 본 실시예는, 본원에 기재된 방법 및 조성물과 함께, 현재 바람직한 구현예를 대표하고, 예시적이며, 본 개시의 범위의 제한으로서 의도되지 않는다. 청구항의 범위에 의해 규정되는 바와 같이, 본 개시의 사상 내에 포함되는 그의 변화 및 다른 용도는 당업자에 의해 수행될 것이다.

[1279] **실시예**

[1280] 다음의 실시예는 단지 예시적 목적으로만 제공되고, 본원에 제공된 청구항의 범위를 제한하지 않는다.

[1281] 본원에 사용된 바와 같이, 다음의 약어는 달리 명시되지 않는 한, 다음의 의미를 가지는 것으로 이해될 것이다.

[1282]

아세토나이트릴(acetonitrile, ACN 또는 MeCN)	다이아이소프로필에틸아민(Diisopropylethylamine, DIPEA 또는 DIEA)	에탄올(ethanol, EtOH)	질량 분광학[mass spectroscopy, MS]
아세트산[acetic acid, AcOH]	4-(*N,N*-다이메틸아미노)피리딘[4-(*N,N*-dimethylamino)pyridine, DMAP]	아세트산 에틸(ethyl acetate, EtOAc)	메실(Mesyl, Ms)
아세틸(acetyl, Ac)	1,2-다이메톡시에테인(1,2-dimethoxyethane, DME)	고성능 액체 크로마토그래피[high performance liquid chromatography, HPLC]	핵 자기 공명[nuclear magnetic resonance, NMR]
2,2'-비스(다이페닐포스피노)-1,1'-바이나프탈렌[2,2′-bis(diphenylphosphino)-1,1′-binaphthalene, BINAP]	*N,N*-다이메틸폼아마이드(*N,N*-dimethylformamide, DMF)	포타슘 비스(트라이메틸실릴)아마이드[potassium bis(trimethylsilyl)amide, KHMDS]	페닐(Phenyl, Ph)

벤질(Benzyl, Bn)	*N,N*-다이메틸아세트아마이드(*N,N*-dimethylacetamide, DMA)	소듐 비스(트라이메틸실릴)아마이드[sodium bis(trimethylsilyl)amide, NaHMDS]	아이소-프로필(iso-propyl, iPr/i-Pr)
삼차-뷰틸 카바메이트[tert-butyl carbamate, BOC 또는 Boc]	다이메틸설폭사이드(Dimethylsulfoxide, DMSO)	리튬 비스(트라이메틸실릴)아마이드[lithium bis(trimethylsilyl)amide, LiHMDS]	역상 고압 액체 크로마토그래피[reverse-phase high-pressure liquid chromatography, RP-HPLC]
아이소-뷰틸(iso-butyl, i-Bu)	1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센[1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene, Dppf 또는 dppf]	리튬 알루미늄 무수물[lithium aluminum anhydride, LAH]	실온[room temperature, rt]
삼차-뷰틸[tert-butyl, t-Bu]	*N*-(3-다이메틸아미노프로필)-*N'*-에틸카보다이이미드 하이드로염화물[*N*-(3-dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimide hydrochloride, EDC 또는 EDCI]	액체 크로마토그래피 질량 분석법[liquid chromatography mass spectrometry, LCMS]	삼차-뷰틸다이메틸실릴[tert-butyldimethylsilyl, TBS]

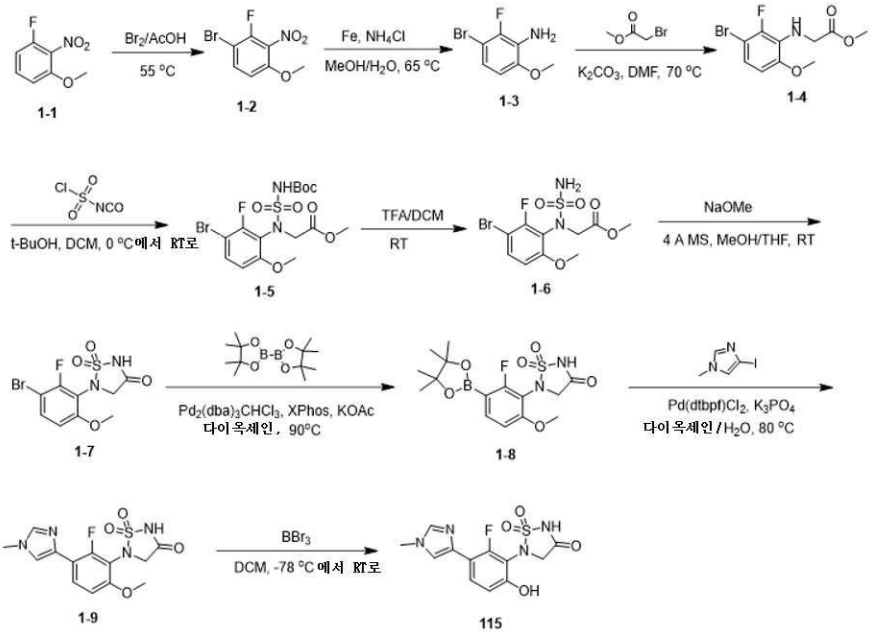
[1283]

다이클로로메테인(CH_2Cl_2)(dichloromethane, DCM)	균등물(들)[equivalent(s), eq]	메틸(methyl, Me)	트라이에틸아민(Triethylamine, TEA)
다이아이소뷰틸알루미늄 하이드라이드(diisobutylaluminum hydride, DIBAL-H)	에틸(ethyl, Et)	메탄올(methanol, MeOH)	트라이플루오로아세트산[trifluoroacetic acid, TFA]
			테트라하이드로퓨란(Tetrahydrofuran, THF)

[1284]

[1285] **실시예 1: 화합물 합성**

[1286] 실시예 1a: 5-(2-플루오로-6-메톡시-3-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드의 합성(화합물 115)



[1287]

[1288] 0 ℃로 냉각된 AcOH(10 mL) 중 화합물 1-1(75 g, 438.6 mmol, 1.0 eq.)의 혼합물에 Br_2(90 mL, 1,754.4 mmol, 4.0 eq.)를 적가하였다. 반응 혼합물을 15시간 동안 55 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하였다. 잔류물을 물(2 L)로 희석하고, EtOAc(2 L x 3)로 추출하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조하고 감압하에 농축하여 화합물 1-2(108 g)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.61 (dd, J = 9.0, 7.7 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 9.2, 1.3 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H).

[1289] MeOH/물(400 mL/400 mL) 중 화합물 1-2(108 g, 432.0 mmol, 1.0 eq.) 및 NH_4Cl(188 g, 3,520 mmol, 8.0 eq.)의 혼합물에 Fe 분말(98 g, 1,760 mmol, 4.0 eq.)을 첨가하고, 혼합물을 3시간 동안 65 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 물(3 L)에 붓고, 석유 에터/아세트산 에틸(3/1, 2.5 L X 3)로 추출하고, 무수 Na_2SO_4상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축하여 화합물 1-3(84 g)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.77 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.80 (s, 3H).

[1290] 무수 DMF 중 화합물 1-3(20 g, 90.9 mmol, 1.0 eq.) 및 K_2CO_3(50 g, 363.6 mmol, 4.0 eq.)의 혼합물에 메틸 2-브로모아세테이트(20 g, 127.3 mmol, 1.4 eq.)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 4시간 동안 Ar하에 70 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 물(700 mL)로 희석하고 석유 에터/아세트산 에틸(3/1, 600 mL X 3)로 추출하고, 무수 Na_2SO_4상에서 건조하고, 여과하고 감압하에 농축하였다. 잔류물을 석유 에터/아세트산 에틸(1/0-10/1)로 용리하는 실리카젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 1-4(13 g)를 수득하였다. LC-MS m/z: 294.1$[M+H]^+$.

[1291] 무수 DCM(150 mL) 중 설퍼아이소사이아네이티드 염화물(50.2 g, 356.0 mmol, 8.0 eq.)의 냉각된(0 ℃) 혼합물에 t-BuOH(26.3 g, 356.0 mmol, 8.0 eq.)를 적가하였다. 반응 혼합물을 0.5시간 동안 0 ℃에서 교반하였다. 이어서, 무수 DCM(150 mL) 중 화합물 1-4(13 g, 44.5 mmol, 1.0 eq.) 및 TEA(72 g, 712.0 mmol, 16.0 eq.)의 용액을 0 ℃에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM(300 mL)으로 희석하고, H_2O(400 mL X 2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4상에서 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 잔류물을 석유 에터/아세트산 에틸(1/0-1/1)로 용리하는 실리카젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 1-5(14.5 g)를 수득하였다. LC-MS m/z: 469.0 $[M-H]^-$.

[1292] 무수 DCM(100 mL) 중 화합물 1-5(14.5 g, 30.8 mmol, 1.0 eq.)의 혼합물에 TFA(10 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 수용액을 사용하여 pH = 8-9로 조정하였다. $NaHCO_3$(포화)을 DCM(150 mL X 3)으로 추출하고, 무수 Na_2SO_4상에서 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축하여 화합물 1-

6(9.0 g)을 수득하고, 이를 추가 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다. LC-MS *m/z*: 368.9 $[M-H]^-$.

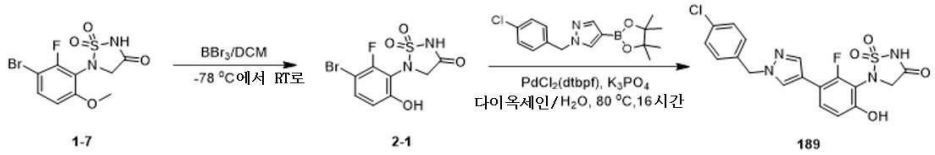
[1293] 무수 MeOH/THF(15 mL/90 mL) 중 화합물 1-6(9.0 g, 24.2 mmol, 1.0 eq.) 및 4A 분자체(10 g)의 혼합물에 Ar하에 NaOMe(22 mL, 121 mmol, MeOH 중 5.4 M, 5.0 eq.)를 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 2시간 동안 Ar하에 실온에서 교반하였다. 혼합물을 감압하에 농축하였다. 잔류물을 MeOH/EtOAc(0-15%)을 사용하여 실리카젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 1-7(7.2 g)을 수득하였다. LC-MS *m/z*: 338.8 $[M-H]^-$.

[1294] 다이옥세인(30 mL) 중 화합물 1-7(2 g, 5.92 mmol, 1.0 eq.) 및 KOAc(1.74 g, 17.75 mmol, 3.0 eq.)의 혼합물에 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-다이옥사보롤레인)(3.76 g, 14.8 mmol, 2.5 eq.), X-phos(1.13 g, 2.37 mmol, 0.4 eq.) 및 $Pd_2(dba)_3CH_3Cl$(1.22 g, 1.18 mmol, 0.2 eq.)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2하에 16시간 동안 90 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하였다. 잔류물을 EtOAc/MeOH = 1/0-4/1로 용리하는 실리카젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 1-8(1.5 g)을 수득하였다. LC-MS *m/z*: 385.1 $[M-H]^-$.

[1295] 다이옥세인(6 mL) 및 H_2O(1.5 mL) 중 화합물 1-8(100 mg, 0.259 mmol, 1.0 eq.), 4-아이오도-1-메틸-1*H*-이미다졸(81 mg, 0.389 mmol, 1.5 eq.) 및 K_3PO_4(165 mg, 0.777 mmol, 3 eq.)의 혼합물에 $Pd(dppf)Cl_2$(17 mg, 0.026 mmol, 0.1 eq.)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 12시간 동안 N_2하에 80 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하였다. 잔류물을 메탄올/아세트산 에틸(0-50%)로 용리하는 실리카젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 1-9(122 mg)를 수득하였다. LC-MS *m/z*: 338.9 $[M-H]^-$.

[1296] 무수 DCM(2.5 mL) 중 화합물 1-9(122 mg, 0.359 mmol, 1.0 eq.)의 냉각된(-78 ℃ 용액에 BBr_3(2.5mL)을 5분 동안 적가하였다. 반응 혼합물을 2.5시간 동안 N_2하에 RT에서 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH(30 mL)로 퀜칭하고 -78 ℃에서 $NH_3 \cdot H_2O$를 사용하여 pH = 8-9로 조정하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여액을 농축하여 조 생성물을 수득하였고, 이를 분취용-HPLC($NH_3 \cdot H_2O$)로 정제하여 화합물 115(3.8 mg)를 수득하였다. LC-MS *m/z*: 325.0 $[M-H]^-$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.41 (s, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 2H), 6.84 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.89 (s, 3H).

[1297] 실시예 1b: 5-(3-(1-(4-클로로벤질)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드의 합성(화합물 189)



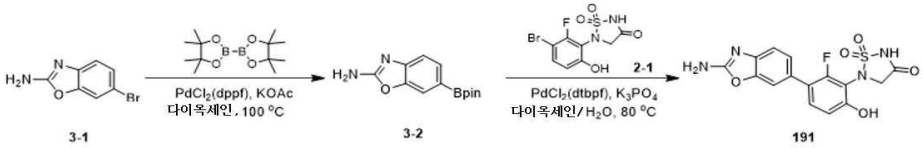
[1298]

[1299] 무수 DCM(35 mL) 중 화합물 1-7(3.0 g, 8.85 mmol, 1.0 eq.)의 냉각된(-78 ℃) 혼합물에 BBr_3(35 mL)을 적가하였다. 첨가 후, 혼합물을 4시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 MeOH로 조심스럽게 퀜칭한 후 $NH_3.H_2O$(28%, 수용액)를 사용하여 pH = 8-9로 조정하였다. 혼합물을 감압하에 농축하였다. 잔류물을 MeOH/EtOAc(0-15%)를 사용하여 실리카젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 2-1(2.0 g)을 수득하였다. LC-MS *m/z*: 324.9 $[M-H]^-$.

[1300] 다이옥세인(2 mL) 및 H_2O(0.5 mL) 중 화합물 2-1(80 mg, 0.246 mmol, 1.0 eq.), 1-(4-클로로벤질)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1*H*-피라졸(118 mg, 0.369 mmol, 1.5 eq.) 및 K_3PO_4(157 mg, 0.738 mmol, 3.0 eq.)의 혼합물에 $PdCl_2(dtbpf)$(24 mg, 0.0369 mmol, 0.15 eq.)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 Ar하에 80 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하였다. 잔류물을 메탄올/아세트산 에틸(0-100%)로 용리하는 실리카젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 조 생성물을 수득하였고, 이를 분취용-HPLC($NH_3 \cdot H_2O$)로 정제하여 화합물 189(22.9 mg)를 수득하였다. LC-MS *m/z*: 435.0 $[M-H]^-$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.04 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.47 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 7.24 (d, *J* =

8.5 Hz, 2H), 6.76 (dd, *J* = 8.7, 1.4 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.30 (s, 2H).

[1301] 실시예 1c: 5-(3-(2-아미노벤조[d]옥사졸-6-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드의 합성(화합물 191)

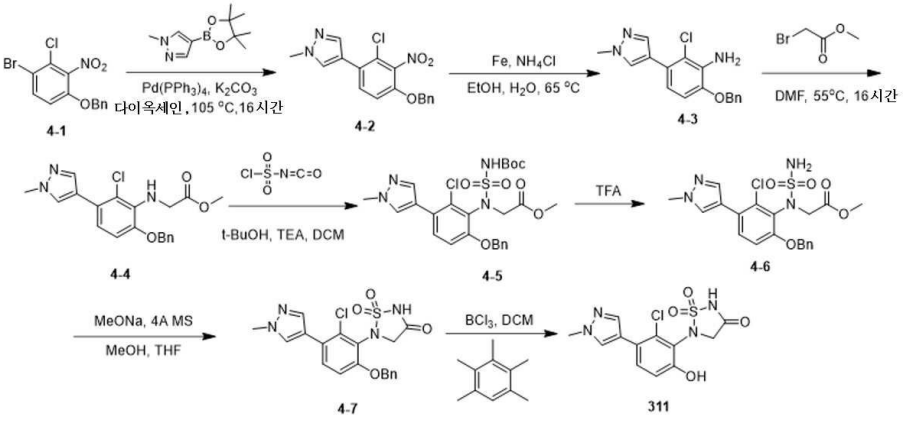


[1302]

[1303] 무수 다이옥세인(3 mL) 중 화합물 3-1(300 mg, 1.48 mmol, 1.0 eq.) 및 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-다이옥사보롤레인)(715 mg, 2.82 mmol, 2.0 eq.)의 혼합물에 KOAc(405 mg, 4.23 mmol, 3.0 eq.) 및 $PdCl_2$(dppf)(115 mg, 0.014 mmol, 0.1 eq.)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 Ar하에 100 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, H_2O(30 mL)로 희석하고 EtOAc(20 mL x 2)로 추출하였다. 유기층을 합하고, 무수 Na_2SO_4상에서 건조하고, 감압하에 농축하였다. 잔류물을 석유 에터/아세트산 에틸(1/0-5/1)로 용리하는 실리카젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 3-2(163 g)를 수득하였다. LC-MS *m/z*: 261.2 $[M+H]^+$.

[1304] 다이옥세인/H_2O(2 mL/0.5 mL) 중 화합물 3-2(53 mg, 0.16 mmol, 1.0 eq.), 화합물 2-1(63 mg, 0.24 mmol, 1.5 eq.) 및 K_3PO_4(103 mg, 0.45 mmol, 3.0 eq.)의 혼합물에 $PdCl_2$(dtbpf)(11 mg, 0.016 mmol, 0.1 eq.)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 Ar하에 80 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 감압하에 농축하였다. 잔류물을 MeOH/아세트산 에틸(0-20%)로 용리하는 실리카젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 조 생성물을 수득하였고, 이를 분취용-HPLC(NH_4HCO_3)로 정제하여 화합물 191(8.9 mg)을 수득하였다. LC-MS *m/z*: 377.0 $[M-H]^-$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.44 (s, 1H), 7.34 - 7.23 (m, 3H), 6.81 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.32 (s, 2H).

[1305] 실시예 1d: 5-(2-클로로-6-하이드록시-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드의 합성(화합물 311)



[1306]

[1307] 다이옥세인(5 mL) 중 화합물 4-1(400 mg, 1.17 mmol, 1.0 eq)의 혼합물에 N_2하에 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(293 mg, 1.41 mmol, 1.2 eq), H_2O(0.5 mL), K_2CO_3(324 mg, 2.34 mmol, 2.0 eq) 및 $Pd(PPh_3)_4$(136 mg, 0.12 mmol, 0.1 eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 N_2하에 105 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하였다. 잔류물을 컬럼(PE/EA = 2:1)으로 정제하여 화합물 4-2(380 mg)를 수득하였다. ESI-MS *m/z*: 344.0 $[M+H]^+$.

[1308] EtOH(10 mL) 중 화합물 4-2(380 mg, 1.11 mmol, 1.0 eq)의 혼합물에 NH_4Cl(475 mg, 8.88 mmol, 8.0 eq), Fe(248 mg, 4.44 mmol, 4.0 eq) 및 H_2O(2 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 N_2하에 65 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였다. 여액을 H_2O(15 mL)로 희석하고, EA(3 X 15 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4상에서 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 잔류물을 컬럼(PE/EA = 2:1)

으로 정제하여 화합물 4-3(175 mg)을 수득하였다. ESI-MS *m/z*: 314.0 $[M+H]^+$.

[1309] DMF(5 mL) 중 화합물 4-3(110 mg, 0.351 mmol, 1.0 eq)의 혼합물에 N_2하에 메틸 2-브로모아세테이트(81 mg, 0.527 mmol, 1.5 eq) 및 K_2CO_3(146 mg, 1.05 mmol, 3.0 eq)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 55 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 EA(20 mL)로 희석하고, 염수(3 X 20 mL)로 세척하였다. 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4상에서 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 잔류물을 PE/EA = (3:1)로 용리하는 실리카젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 4-4(50 mg)를 수득하였다. ESI-MS *m/z*: 386.2 $[M+H]^+$.

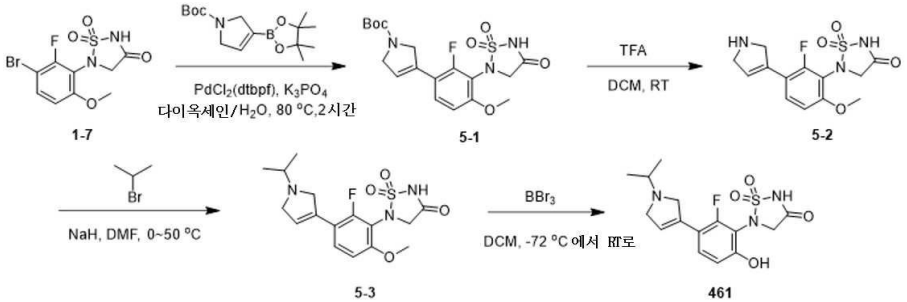
[1310] DCM(5 mL) 중 설퍼아이소사이아네이티드 염화물(184 mg, 1.3 mmol, 10 eq)의 혼합물에 N_2하에 0 ℃에서 t-BuOH(96.2 mg, 1.3 mmol, 10 eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 rt에서 교반하였다. 이어서, 화합물 4-4(50 mg, 0.13 mmol, 1.0 eq) 및 TEA(260.3 mg, 2.6 mmol, 20 eq)를 0 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2하에 밤새 rt에서 교반하였다. 혼합물을 물(20 mL)로 퀜칭하고 DCM(30 mL)으로 추출하였다. 유기층을 분리하고, 무수 Na_2SO_4상에서 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축하여 화합물 4-5(150 mg 조질)를 수득하였고, 이를 추가 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다. ESI-MS *m/z*: 565.2 $[M+H]^+$.

[1311] DCM(5 mL) 중 화합물 4-5(150 mg, 0.266 mmol, 1.0 eq)의 혼합물에 TFA(2 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물을 수용액을 사용하여 pH = 8-9로 조정하였다. $NaHCO_3$ 용액을 DCM(3 X 15 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축하여 화합물 4-6(100 mg 조질)을 수득하였고, 이를 추가 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다. ESI-MS *m/z*: 465.2 $[M+H]^+$.

[1312] THF(2 mL) 및 MeOH(0.5 mL) 중 화합물 4-6(100 mg, 0.215 mmol, 1.0 eq)의 혼합물에 N_2하에 4Å MS(100 mg) 및 MeONa(0.3 mL, 5.4 M)를 첨가하였다. 반응물을 2시간 동안 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하였다. 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EA:MeOH = 4:1)로 정제하여 화합물 4-7(50 mg)을 수득하였다. ESI-MS *m/z*: 431.0 $[M-H]^-$.

[1313] DCM(2 mL) 중 화합물 4-7(50 mg, 0.116 mmol, 1.0 eq)의 혼합물에 N_2하에 -78 ℃에서 1,2,3,4,5-펜타메틸벤젠(51.47 mg, 0.347 mmol, 3.0 eq) 및 BCl_3(0.5 mL)을 첨가하였다. 반응물을 3시간 동안 rt에서 교반하였다. 혼합물을 -78 ℃에서 MeOH(5 mL)로 퀜칭하고 $NH_3{\cdot}H_2O$를 사용하여 pH = 8-9로 조정하였다. 혼합물을 여과하고, 여액을 분취용 HPLC로 정제하여 화합물 311(15 mg)을 수득하였다. ESI-MS *m/z*: $[M-H]^-$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.90 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.93 (s, 3H).

[1314] 실시예 1e: 5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(1-아이소프로필-2,5-다이하이드로-1H-피롤-3-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드의 합성(화합물 461)



[1315]

[1316] 다이옥세인(16 mL) 및 H_2O(4 mL) 중 화합물 1-7(500 mg, 1.47 mmol, 1.0 eq), 삼차-뷰틸 3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-카복실레이트(522 mg, 1.77 mmol, 1.2 eq) 및 K_3PO_4(782 mg, 3.68 mmol, 2.5 eq)의 혼합물에 $PdCl_2$(dtbpf)(96 mg, 0.15 mmol, 0.1 eq)를 첨가하였다. 반응 혼

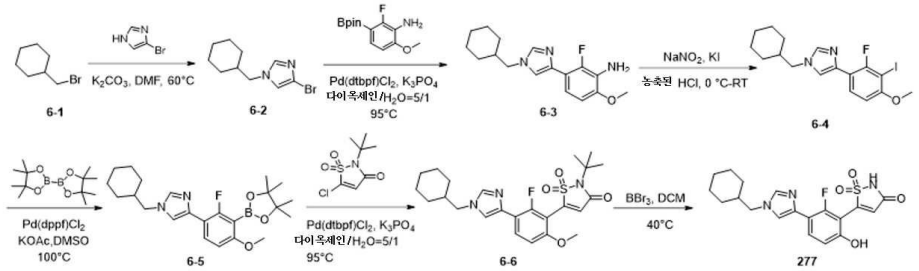
합물을 2시간 동안 Ar하에 80 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하였다. 잔류물을 메탄올/아세트산 에틸(0-100%)로 용리하는 실리카젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 5-1(450 mg)을 수득하였다. ESI-MS *m/z*: 426.1 $[M-H]^-$.

[1317] DCM(9 mL) 중 화합물 5-1(835 mg, 1.95 mmol, 1.0 eq)의 혼합물에 TFA(3 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 RT에서 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 용액으로 중화시킨 후, 감압하에 농축하였다. 잔류물을 역컬럼 크로마토그래피(NH_4HCO_3)로 정제하여 화합물 5-2(534 mg)를 수득하였다. ESI-MS *m/z*: 326.1 $[M-H]^-$.

[1318] 건조 DMF(2 mL) 중 화합물 5-2(150 mg, 0.46 mmol, 1.0 eq)의 혼합물에 Ar하에 NaH(29 mg, 0.73 mmol, 1.6 eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 30 ℃에서 교반하였다. 이어서, DMF(2 mL) 중 2-브로모프로페인의 용액을 0 ℃에서 첨가하고, 생성된 혼합물을 밤새 50 ℃에서 교반하였다. MeOH를 서서히 첨가하여 반응을 퀜칭한 후, 감압하에 농축하였다. 잔류물을 실리카젤상에서 (0% 내지 100%의 아세트산 에틸 중 메탄올로 용리하는) 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 5-3(45 mg)을 수득하였다. ESI-MS *m/z*: 368.1 $[M-H]^-$.

[1319] -72 ℃에서 무수 DCM(1 mL) 중 화합물 5-3(45 g, 0.12 mmol, 1.0 eq)의 혼합물에 아르곤 분위기하에 BBr_3(1 mL)을 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 6시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 -72 ℃에서 조심스럽게 MeOH로 퀜칭한 후 $NH_3{\cdot}H_2O$(28%, 수용액)를 사용하여 pH = 8-9로 조정하였다. 혼합물을 감압하에 농축하였다. 잔류물을 MeOH와 DMF로 처리하고 여과하여 무기염을 제거하였다. 여액을 감압하에 농축하였다. 잔류물을 분취용-HPLC로 정제하여 화합물 461(2.84 mg)을 수득하였다. ESI-MS *m/z*: 354.1 $[M-H]^-$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.31 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.68 - 3.58 (m, 1H), 1.38 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H).

[1320] 실시예 1f: 5-(3-(1-(사이클로헥실메틸)-1H-이미다졸-4-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)아이소싸이아졸-3(2H)-온 1,1-다이옥사이드의 합성(화합물 277)

[1321] 

[1322] DMF(100 mL) 중 화합물 6-1(11 g, 62.5 mmol, 1.0 eq), 4-브로모-1H-이미다졸(9 g, 62.5 mmol, 1.0 eq) 및 K_2CO_3(26 g, 187.5 mmol, 3 eq)의 혼합물을 밤새 60 ℃에서 교반하였다. 이 혼합물을 물(200 mL)로 희석하고 EtOAc(100 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(300 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4상에서 건조하고, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 컬럼(EtOAc/PE = 1/3)으로 정제하여 무색 오일(7.5 g)로서 화합물 6-2를 수득하였다. ESI-MS *m/z*: 245.0 $[M+H]^+$.

[1323] 다이옥세인/H_2O = 5/1(72 mL) 중 화합물 6-2(5 g, 20.66 mmol, 1.0 eq), 2-플루오로-6-메톡시-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)아닐린(5.5 g, 20.66 mmol, 1.0 eq), $Pd(dtbpf)Cl_2$(1.35 g, 2.07 mmol, 0.1 eq) 및 K_3PO_4(13.14 g, 61.98 mmol, 3 eq)의 혼합물을 밤새 95 ℃에서 N_2하에 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축하고 잔류물을 컬럼(EtOAc/PE = 1/2)으로 정제하여 화합물 6-3(2.6 g)을 수득하였다. ESI-MS *m/z*: 304.3 $[M+H]^+$.

[1324] 농축된 HCl(60 mL) 중 화합물 6-3(2.6 g, 8.6 mmol, 1.0 eq)의 용액을 30분 동안 0 ℃에서 교반하였다. KI(7.12 g, 43 mmol, 5 eq) 및 $NaNO_2$(1.78 g, 25.7 mmol, 3 eq)를 위의 용액에 첨가하고 혼합물을 1시간 동안 RT에서 교반하였다. 혼합물을 물(100 mL)로 희석하고 EtOAc(50 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4상에서 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 컬럼(EtOAc/PE = 1/1)으로 정제하여 화합물

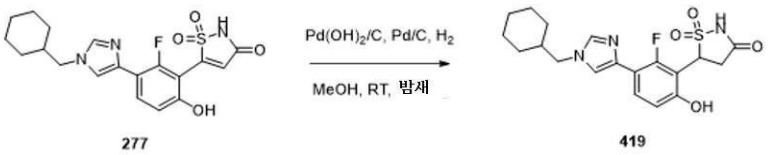
6-4(2.5 g)를 수득하였다. ESI-MS *m/z*: 415.0 $[M+H]^+$.

[1325] DMSO(30 mL) 중 화합물 6-4 (2.5 g, 6.4 mmol, 1.0 eq), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-다이옥사보롤레인)(3.1 g, 12.8 mmol, 2.0 eq), $Pd(dppf)Cl_2$(468 mg, 0.64 mmol, 0.1 eq) 및 KOAc(18.8 g, 19.2 mmol, 3 eq)의 용액을 3시간 동안 100 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 물(60 mL)로 희석하고 EtOAc(30 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4상에서 건조하고, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 컬럼(EtOAc/PE = 1/1)으로 정제하여 화합물 6-5(1.65 g)를 수득하였다. ESI-MS *m/z*: 415.0 $[M+H]^+$.

[1326] 다이옥세인/H_2O = 5/1(25 mL) 중 화합물 6-5(1.65 g, 3.98 mmol, 1.0 eq), 2-(삼차-뷰틸)-5-클로로아이소싸이아졸-3(2H)-온 1,1-다이옥사이드(710 mg, 3.18 mmol, 0.8 eq), $Pd(dtbpf)Cl_2$(261 mg, 0.4 mmol, 0.1 eq) 및 K_3PO_4(2.5 g, 11.94 mmol, 3 eq)의 혼합물을 밤새 95 ℃에서 N_2하에 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축하고 잔류물을 컬럼(EtOAc/PE = 3/1)으로 정제하여 화합물 6-6(770 g)을 수득하였다. ESI-MS *m/z*: 476.2 $[M-H]^-$.

[1327] DCM(2 mL) 중 화합물 6-6(770 mg, 1.62 mmol, 1.0 eq)의 용액을 -60 ℃에서 교반하고, 위의 용액에 BBr_3(10 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 RT에서 교반하였다. 혼합물을 -60 ℃로 냉각히고, 메탄올로 퀜칭하고, 메탄올 중 NH_3을 사용하여 pH = 8로 조정하였다. 혼합물을 여과하고, 여액을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 분취용-HPLC로 정제하여 화합물 277(40.1 mg)을 수득하였다. ESI-MS *m/z*: 404.1 $[M-H]^-$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.86 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 3.90 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.80 - 1.72 (m, 3H), 1.70 - 1.60 (m, 3H), 1.32 - 1.20 (m, 3H), 1.07 - 0.97 (m, 2H).

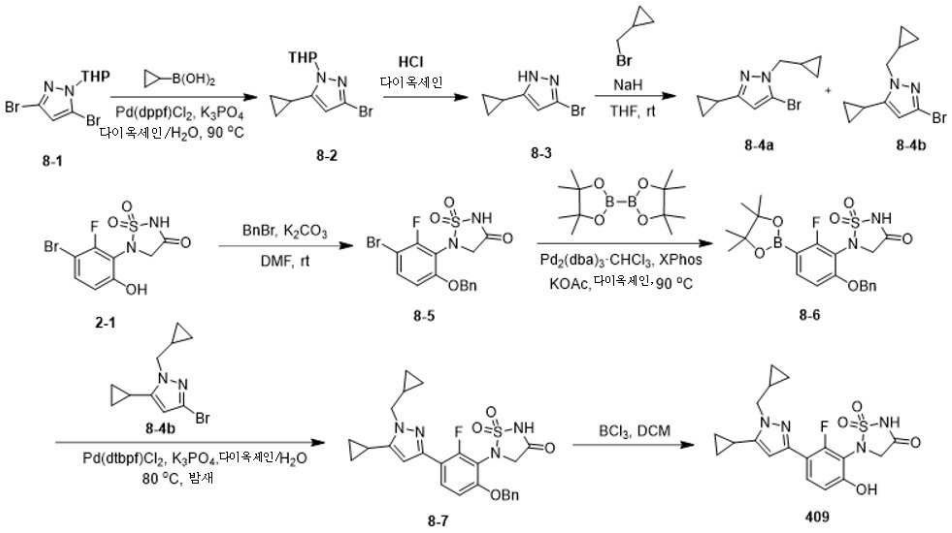
[1328] 실시예 1g: 5-(3-(1-(사이클로헥실메틸)-1H-이미다졸-4-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)아이소싸이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드의 합성(화합물 419)



[1329]

[1330] MeOH(20 mL) 중 화합물 277(800 mg), Pd/C(100 mg) 및 $Pd(OH)_2/C$(100 mg)의 용액을 밤새 RT에서 H_2하에 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여액을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 분취용-HPLC로 정제하여 화합물 419(27.97 mg)를 수득하였다. ESI-MS *m/z*: 406.3 $[M-H]^-$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.35 (s, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 2H), 6.78 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.38 - 5.31 (m, 1H), 3.98 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.91 - 1.80 (m, 1H), 1.80 - 1.61 (m, 6H), 1.38 - 1.16 (m, 4H), 1.07 - 0.97 (m, 2H).

[1331] 실시예 1h: 5-(3-(5-사이클로프로필-1-(사이클로프로필메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드의 합성(화합물 409)



[1332]

[1333] 다이옥세인/H_2O(7.5 mL/1.5 mL) 중 화합물 8-1(2.00 g, 6.47 mmol, 1.0 eq), 사이클로프로필 보론산(631 mg, 7.34 mmol, 1.1 eq), $Pd(dppf)Cl_2$(250 mg, 0.34 mmol, 0.05 eq) 및 K_3PO_4(4.12 g, 19.42 mmol, 3.0 eq)의 혼합물을 밤새 90 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 물(20 mL)로 세척하고 EtOAc(20 mL X 3)로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4상에서 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 컬럼(EtOAc/PE = 0-10%)으로 정제하여 화합물 8-2(900 mg)를 수득하였다.

[1334] DCM(5.0 mL) 중 화합물 8-2(900 mg, 3.33 mmol, 1.0 eq)의 혼합물에 실온에서 HCl/다이옥세인(5.0 mL, 4 M)을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 4시간 동안 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)로 세척하고 EtOAc(20 mL X 3)로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축하여 화합물 8-3(230 mg, 조질)을 수득하였다. ESI-MS *m/z*: 187.2 $[M+H]^+$.

[1335] N_2 분위기하에 0 ℃에서 THF(10 mL) 중 화합물 8-3(230 mg, 1.24 mmol, 1.0 eq)의 혼합물에 NaH(60 mg, 1.96 mmol, 1.5 eq)를 첨가하였다. 30분 동안 교반한 후, (브로모메틸)사이클로프로페인(335 mg, 2.48 mmol, 2.0 eq)을 0 ℃에서 첨가하고 혼합물을 16시간 동안 rt에서 교반하였다. 이 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고 EtOAc(15 mL x 3)로 추출하고, 유기층을 합하였다. 유기층을 포화 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4상에서 건조하고, 진공에서 농축하였다. 조질을 (PE/EA = 5/1)로 용리하는 실리카젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 8-4a를 무색 오일(90 mg) 및 화합물 8-4b(70 mg)로서 수득하였다. 8-4a의 경우: ^{1}H NMR (400 MHz, *CDCl*$_3$): δ 5.91 (s, 1H), 3.95 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.89 (td, *J* = 8.6, 4.6 Hz, 1H), 1.34 - 1.25 (m, 1H), 0.94 - 0.85 (m, 2H), 0.72 - 0.63 (m, 2H), 0.54 (q, *J* = 5.4 Hz, 2H), 0.40 (q, *J* = 5.2 Hz, 2H). 8-4b의 경우: ^{1}H NMR (400 MHz, *CDCl*$_3$) δ 5.82 (s, 1H), 4.01 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.78 - 1.67 (m, 1H), 1.35 - 1.24 (m, 1H), 1.01 - 0.94 (m, 2H), 0.70 - 0.64 (m, 2H), 0.61 - 0.54 (m, 2H), 0.38 (q, *J* = 4.8 Hz, 2H).

[1336] 화합물 2-1(20.7 g, 63.69 mmol, 1.0 eq), K_2CO_3(13.2 g, 95.54 mmol, 1.5 eq) 및 무수 DMF(200 mL)의 혼합물에 Ar하에 BnBr(10.89 g, 63.69 mmol, 1.0 eq)을 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 16시간 동안 Ar하에 실온에서 교반하였다. 혼합물을 감압하에 농축하였다. 잔류물을 MeOH/EtOAc(0-15%)를 사용하여 실리카젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 8-5(11.3 g)를 수득하였다. ESI-MS *m/z*: 412.9 $[M-H]^-$.

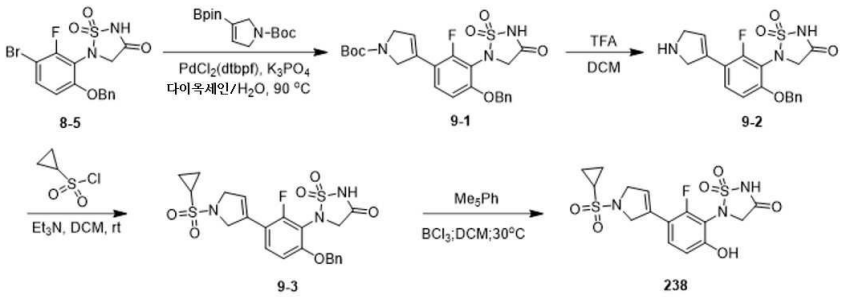
[1337] 무수 다이옥세인(200 mL) 중 화합물 8-5(11.3 g, 27.23 mmol, 1.0 eq), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-다이옥사보롤레인)(17.28 g, 68.07 mmol, 2.5 eq), Xphos(5.19 g, 10.89 mmol, 0.4 eq) 및 KOAc(8.02 g, 81.69 mmol, 3.0 eq)의 혼합물에 Ar하에 $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$(5.64 g, 5.45 mmol, 0.2 eq)을 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 16시간 동안 Ar하에 90 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 감압하에 농축하였다. 잔류물을 MeOH/EtOAc(0-15%)를 사용하여 실리카젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 8-6(9.5 g)을 수득하였다.

ESI-MS *m/z*: 461.2 $[M-H]^-$.

[1338] 다이옥세인/H_2O = 5/1(2.5 mL) 중 화합물 8-4b(70 mg, 0.29 mmol, 1.5 eq), 화합물 8-6(80 mg, 0.17 mmol, 1.0 eq), $Pd(dtbpf)Cl_2$(13 mg, 0.03 mmol, 0.1 eq) 및 K_3PO_4(110 mg, 0.51 mmol, 3 eq)의 혼합물을 질소로 보호하고 밤새 90 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 컬럼(DCM/MeOH = 3/1)으로 정제하여 화합물 8-7(70 mg)을 수득하였다. ESI-MS *m/z*: 495.2 $[M-H]^-$.

[1339] DCM(2 mL) 중 화합물 8-7(70 mg, 0.14 mmol, 1.0 eq) 및 Me_5Ph(63 mg, 0.43 mmol, 3.0 eq)의 혼합물에 -78 ℃에서 BCl_3(2 mL)을 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 N_2 분위기하에 2시간 동안 30 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 약 pH 8까지 -78 ℃에서 NH_3·MeOH로 적가하여 퀜칭하였다. 반응 혼합물을 여과하고 농축시켜 조 생성물을 수득하고, 이를 분취용-HPLC(CAN/H_2O/$NH_3.H_2O$)로 정제하여 화합물 409(9.2 mg)를 수득하였다. ESI-MS *m/z*: 405.0 $[M-H]^-$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.67 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.20 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.14 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.98 - 1.82 (m, 1H), 1.44 - 1.28 (m, 1H), 1.12 - 0.98 (m, 2H), 0.84 - 0.70 (m, 2H), 0.64 - 0.56 (m, 2H), 0.52 - 0.40 (m, 2H).

[1340] 실시예 1i: 5-(3-(1-(사이클로프로필설폰일)-2,5-다이하이드로-1H-피롤-3-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드의 합성(화합물 238)



[1341]

[1342] 다이옥세인(4 mL) 및 H_2O(1.0 mL) 중 화합물 8-5(700 mg, 1.69 mmol, 1.0 eq), 삼차-뷰틸 3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-카복실레이트(550 mg, 1.86 mmol, 1.1 eq) 및 K_3PO_4(1.08 mg, 5.08 mmol, 3.0 eq)의 혼합물에 $PdCl_2(dtbpf)$(110 mg, 0.17 mmol, 0.1 eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 N_2 분위기하에 90 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하였다. 잔류물을 MeOH/DCM(0-30%)으로 용리하는 실리카젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 9-1(780 mg)을 수득하였다. ESI-MS *m/z*: 502.2 $[M-H]^-$.

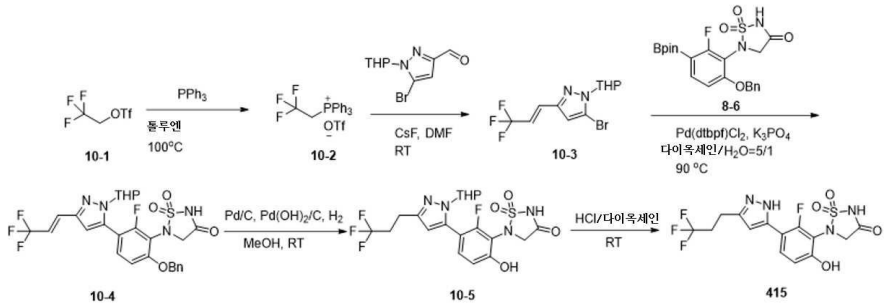
[1343] DCM(3 mL) 중 화합물 9-1(780 mg, 1.55 mmol, 1.0 eq)의 혼합물에 TFA(885 mg, 7.76 mmol, 5.0 eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 화합물 9-2(860 mg)를 수득하였다. ESI-MS *m/z*: 402.2 $[M-H]^-$.

[1344] DCM(2 mL) 중 화합물 9-2(260 mg, 0.65 mmol, 1.0 eq)의 혼합물에 Et_3N(130 mg, 1.29 mmol, 2.0 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 0 ℃에서 교반한 후, 사이클로프로페인설폰일 염화물(110 mg, 0.78 mmol, 1.2 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 N_2하에 rt에서 교반하였다. 잔류물을 MeOH/DCM(0-30%)으로 용리하는 실리카젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 9-3(300 mg)을 수득하였다. ESI-MS *m/z*: 506.1 $[M-H]^-$.

[1345] DCM(2 mL) 중 화합물 9-3(60 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq) 및 Me_5Ph(53 mg, 0.358 mmol, 3.0 eq)의 혼합물에 -78 ℃에서 BCl_3(2 mL)을 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 N_2 분위기하에 2시간 동안 30 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 약 pH 8까지 -78 ℃에서 NH_3·MeOH로 적가하여 퀜칭하였다. 반응 혼합물을 여과하고 농축하였다. 잔류물을 분취용-HPLC(CAN/H_2O/NH_3·H_2O)로 정제하여 화합물 238(7.8 mg)을 수득하였다. ESI-MS *m/z*: 416.1

[M-H]$^-$; ^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d6*): δ 7.19 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 2.84 - 2.72 (m, 1H), 1.02 - 0.95 (m, 4H).

[1346] 실시예 1j: 5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(3-(3,3,3-트라이플루오로프로필)-1H-피라졸-5-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드의 합성(화합물 415)

[1347] 

[1348] 톨루엔(10 mL) 중 화합물 10-1(1.0 g, 4.3 mmol, 1.0 eq) 및 PPh_3(1.7 g, 1.7 mmol, 1.5 eq)의 혼합물을 밤새 100 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축하여 화합물 10-2(3 g)를 수득하였고, 이를 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

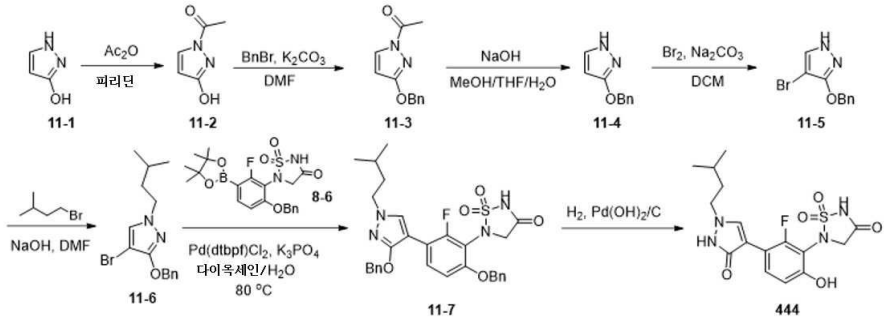
[1349] DMF(15 mL) 중 화합물 10-2(2 g, 조질), 5-브로모-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-3-카브알데하이드(500 mg, 1.94 mmol, 1.0 eq) 및 CsF(1.48 g, 9.70 mmol, 5 eq)의 혼합물을 1.5 시간 동안 RT에서 N_2하에 교반하였다. 혼합물을 물(50 mL)로 희석하고 EtOAc(30 mL x 3)로 추출하고, 유기상을 합하였다. 유기상을 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4상에서 건조하고 진공에서 농축하였다. 잔류물을 컬럼(EtOAc/PE = 1/10)으로 정제하여 화합물 10-3(130 mg)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.20 (ddd, *J* = 16.0, 4.0, 2.0 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.17 - 6.08 (m, 1H), 5.40 (dd, *J* = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 4.06 - 3.95 (m, 1H), 4.05 - 3.96 (m, 1H), 2.41 - 2.27 (m, 1H), 2.19 - 2.06 (m, 1H), 2.06 - 1.97 (m, 1H), 1.76 - 1.58 (m, 3H).

[1350] 다이옥세인/H_2O = 5/1(3 mL) 중 화합물 10-3(112 mg, 0.34 mmol, 2.0 eq), 화합물 8-6(80 mg, 0.17 mmol, 1.0 eq), Pd(dtbpf)Cl_2(13 mg, 0.02 mmol, 0.1 eq) 및 K_3PO_4(108 mg, 0.51 mmol, 3 eq)의 혼합물을 밤새 90 ℃에서 질소하에 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축하고 잔류물을 컬럼(DCM/MeOH = 3/1)으로 정제하여 화합물 10-4(100 mg)를 수득하였다. ESI-MS *m/z*: 579.2 [M-H]$^-$.

[1351] MeOH(5 mL) 중 화합물 10-4(100 mg, 0.17 mmol, 1.0 eq), Pd/C(10 mg) 및 Pd(OH)$_2$/C(10 mg)의 혼합물을 3시간 동안 H_2(30 psi)하에 RT에서 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여액을 진공에서 농축하여 화합물 10-5(50 mg)를 수득하였다. ESI-MS *m/z*: 491.2 [M-H]$^-$.

[1352] 다이옥세인(3 mL) 중 화합물 10-5(50 mg, 0.1 mmol, 1.0 eq) 및 4 M의 HCl의 혼합물을 1시간 동안 RT에서 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축하고 분취용-HPLC로 정제하여 화합물 415(12.6 mg)를 수득하였다. ESI-MS *m/z*: 407.2 [M-H]$^-$; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.58 (s, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.03 - 2.86 (m, 2H), 2.66 - 2.51 (m, 2H).

[1353] 실시예 1k: 5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(1-아이소펜틸-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-피라졸-4-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드의 합성(화합물 444)



[1354]

[1355] 1H-피라졸-5-올(11-1)(5.00 g, 59.11 mmol) 및 피리딘(25 mL, 309.1 mmol)의 혼합물을 95 ℃에서 교반한 후, 피리딘(10 mL, 123.6 mmol) 중 아세트산 무수물(5.6 mL, 59.35 mmol)의 용액을 3분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 이어서 추가 3시간 동안 95 ℃에서 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하였다. 고체 잔류물을 40 mL의 다이에틸 에터에 연화하고, 여과하고, 다이에틸 에터로 세척하고 건조하여 화합물 11-2(7.1 g)를 수득하였다. ESI-MS *m/z*: 127.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ 10.95 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.01 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H).

[1356] DMF(70 mL) 중 화합물 11-2(7.1 g, 56.29 mmol, 1.0 eq) 및 K_2CO_3(12 g, 84.44 mmol, 1.5 eq)의 혼합물에 RT에서 BnBr(14.85 g, 84.44 mmol, 1.5 eq)을 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 Ar하에 16시간 동안 RT에서 교반하였다. 반응 혼합물을 EA(100 mL)로 희석하고 H_2O(100 mL x 3)로 세척한 후, 염수(100 mL x 3)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고 농축하였다. 잔류물을 PE/EA(0-20%)로 용리하는 실리카젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 11-3(7.5 g)을 수득하였다. ESI-MS *m/z*: 217.1 $[M+H]^+$.

[1357] THF(45 mL) 및 MeOH(30 mL) 중 화합물 11-3(7.5 g, 34.68 mmol, 1.0 eq)의 혼합물에 10% NaOH 용액(15 mL)을 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 Ar하에 16시간 동안 RT에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 EtOH(20 mL) 및 H_2O(50 mL)로 희석한 후, EA(50 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축하여 화합물 11-4(5.6g)를 수득하였다. ESI-MS *m/z*: 175.2 $[M+H]^+$.

[1358] DCM(10 mL) 중 화합물 11-4(1.05 g, 6.14 mmol, 1.0 eq) 및 Na_2CO_3(640 mg, 6.14 mmol, 1.0 eq) 혼합물에 0 ℃에서 Br_2(0.31 mL, 6.14 mmol, 1.0 eq)를 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 Ar하에 1시간 동안 0 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 $Na_2S_2O_3$ 수용액(20 mL)으로 퀜칭하고, H_2O(20 mL)로 희석한 후, DCM(30 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고 농축하였다. 잔류물을 PE/EA(0-20%)로 용리하는 실리카젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 11-5(1 g)를 수득하였다. ESI-MS *m/z*: 255.0 $[M+H]^+$.

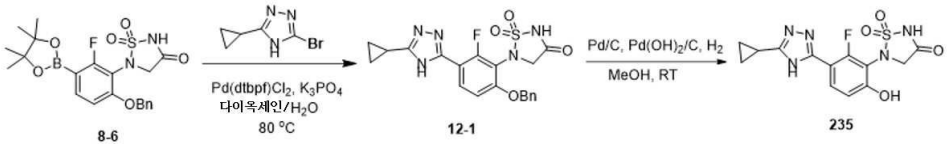
[1359] DMF(7 mL) 중 화합물 11-5(500 mg, 1.98 mmol, 1.0 eq), 1-브로모-3-메틸뷰테인(597 mg, 3.95 mmol, 2.0 eq) 및 NaOH(158 mg, 3.95 mmol, 2.0 eq)의 혼합물을 Ar하에 16시간 동안 RT에서 교반하였다. 반응 혼합물을 EA(30 mL)로 희석하고, 염수(10 mL X 3)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 잔류물을 PE/EA(0-20%)로 용리하는 실리카젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 11-6(580 mg)을 수득하였다. ESI-MS *m/z*: 325.0 $[M+H]^+$.

[1360] 다이옥세인(2 mL) 및 H_2O(0.5 mL) 중 화합물 11-6(126 mg, 0.39 mmol, 1.5 eq), 화합물 8-6(120 mg, 0.26 mmol, 1.0 eq), $PdCl_2$(dtbpf)(26 mg, 0.039 mmol, 0.15 eq), 및 K_3PO_4(165 mg, 0.78 mmol, 3.0 eq)의 혼합물을 16시간 동안 Ar하에 80 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 EA/MeOH(0-100%)로 용리하는 실리카젤 컬럼 크로마토그래피로 직접 정제하여 화합물 11-7(120 mg)을 수득하였다. ESI-MS *m/z*: 577.2 $[M-H]^-$.

[1361] MeOH 중 화합물 11-7(120 mg, 0.21 mmol, 1.0 eq)의 혼합물에 $Pd(OH)_2$(6 mg, 0.04 mmol, 0.2 eq)를 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 2시간 동안 RT에서 H_2(30 psi)하에 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축하고 잔류물을 분취용-HPLC(CAN/H_2O/$NH_3.H_2O$)로 정제하여 화합물 444(26.0 mg)를 수득하였다. ESI-MS *m/z*:

397.0 [M-H]$^-$; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.76 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 6.73 (dd, *J* = 8.8, 1.5 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.99 - 3.94 (m, 2H), 1.73 - 1.67 (m, 2H), 1.60 - 1.51 (m, 1H), 0.96 - 0.93 (m, 6H).

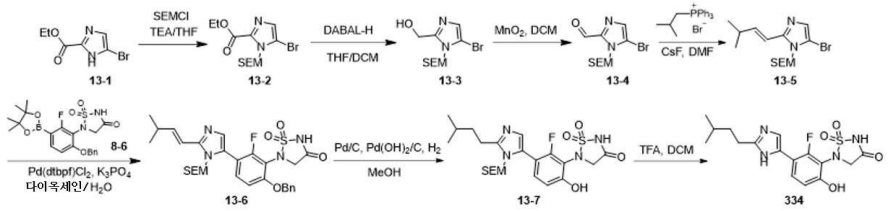
[1362] 실시예 11: 5-(3-(5-사이클로프로필-4H-1,2,4-트라이아졸-3-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드의 합성(화합물 235)

[1363] 

[1364] 다이옥세인/H_2O = 5/1(3 mL) 중 화합물 8-6(100 mg, 0.53 mmol, 1.0 eq), 3-브로모-5-사이클로프로필-4H-1,2,4-트라이아졸(123 mg, 0.26 mmol, 0.5 eq), Pd(dtbpf)Cl_2(35 mg, 0.053 mmol, 0.1 eq) 및 K_3PO_4(337 mg, 1.59 mmol, 3 eq)의 혼합물을 밤새 80 ℃에서 질소하에 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축하고 잔류물을 컬럼(DCM/MeOH = 3/1)으로 정제하여 화합물 12-1(70 mg)을 수득하였다. ESI-MS *m/z*: 442.1 [M-H]$^-$.

[1365] MeOH(5 mL) 중 화합물 12-1(60 mg, 0.14 mmol, 1.0 eq), Pd/C(15 mg) 및 Pd(OH)$_2$/C(15 mg)의 용액을 3시간 동안 RT에서 H_2(30 psi)하에 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여액을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 분취용-HPLC로 정제하여 화합물 235(2.30 mg)를 수득하였다. ESI-MS *m/z*: 352.1 [M-H]$^-$; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ 7.75 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J* = 8.8, 1.2 Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 2.11 - 2.03 (m, 1H), 1.07 - 0.99 (m, 4H).

[1366] 실시예 1m: 5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(2-아이소펜틸-1H-이미다졸-5-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드의 합성(화합물 334)

[1367] 

[1368] THF(10 mL) 중 화합물 13-1(700 mg, 3.2 mmol, 1.0 eq), SEMCl1(1.07 g, 6.4 mmol, 2 eq) 및 TEA(970 mg, 9.6 mmol, 3 eq)의 혼합물을 밤새 RT에서 교반하였다. 혼합물을 물(40 mL)로 희석하고 EtOAc(20 mL x 3)로 추출하고, 유기상을 합하였다. 유기상을 염수(60 mL)로 세척하고 무수 Na_2SO_4로 건조하고 진공에서 농축하여 화합물 13-2(1.3 g)를 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[1369] DCM(10 mL) 중 화합물 13-2(300 m)의 혼합물에 N_2하에 0 ℃에서 THF(1 mL, 1 mmol, 1 eq) 중 1 M의 DABAL-H를 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 RT에서 교반하였다. 혼합물을 빙수(10 mL)로 퀜칭하고 여과하였다. 여액을 DCM(3 X 10 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4상에서 건조하고 진공에서 농축하여 화합물 13-3(250 mg)을 수득하였고, 이를 추가 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

[1370] DCM(10 mL) 중 화합물 13-3(250 mg)의 혼합물에 MnO_2(710 mg, 8.2 mmol, 10 eq)를 RT에서 첨가하였다. 혼합물을 밤새 40 ℃에서 교반하였다. 이 혼합물을 여과하고, 여액을 진공에서 농축하여 화합물 13-4(113 mg)를 수득하였고, 이를 추가 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.74 (d, *J* = 18.4 Hz, 1H), 7.43 - 7.26 (m, 1H), 5.81 (d, *J* = 30.4 Hz, 2H), 3.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 1.12 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 0.02 (d, *J* = 1.2 Hz, 9H).

[1371] DMF(3 mL) 중 화합물 13-4(110 mg, 0.36 mmol, 1 eq), 아이소뷰틸트라이페닐포스포늄 브로마이드(287 mg, 0.72 mmol, 2 eq) 및 CsF (164 mg, 1.08 mmol, 3 eq)의 혼합물을 2시간 동안 RT에서 질소하에 교반하였다. 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고 EtOAc(10 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(30 mL)로 세척하고 무수 Na_2SO_4상에

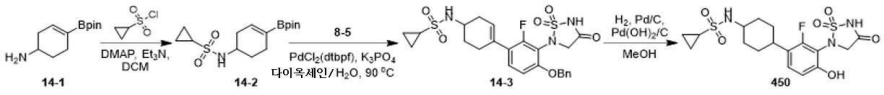
서 건조하고 진공에서 농축하여 화합물 13-5(85 mg)를 수득하였고, 이를 추가 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

[1372] 다이옥세인/H_2O = 5/1(3 mL) 중 화합물 13-5(85 mg, 0.25 mmol, 1.0 eq), 화합물 8-6(116 mg, 0.25 mmol, 1.0 eq), Pd(dtbpf)Cl_2(16 mg, 0.025 mmol, 0.1 eq) 및 K_3PO_4(159 mg, 0.75 mmol, 3 eq)의 혼합물을 밤새 90 ℃에서 질소하에 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축하고 잔류물을 컬럼(DCM/MeOH = 3/1)으로 정제하여 화합물 13-6(80 mg)을 수득하였다. ESI-MS *m/z*: 599.4 $[M-H]^-$.

[1373] MeOH(5 mL) 중 화합물 13-6(80 mg, 0.13 mmol, 1.0 eq), Pd/C(15 mg) 및 Pd(OH)$_2$/C(15 mg)의 용액을 3시간 동안 RT에서 H_2(30 psi)하에 교반하였다. 혼합물을 여과하고 여액을 진공에서 농축하여 화합물 13-7(50 mg)을 수득하였다. ESI-MS *m/z*: 511.3 $[M-H]^-$.

[1374] DCM(1 mL) 중 화합물 13-7(50 mg, 0.1 mmol, 1.0 eq)의 혼합물에 TFA(1 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 RT에서 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축하고 잔류물을 분취용-HPLC로 정제하여 화합물 334(6.2 mg)를 수득하였다. ESI-MS *m/z*: 381.0 $[M-H]^-$; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.55 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 2.98 - 2.91 (m, 2H), 1.74 - 1.60 (m, 3H), 0.99 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H).

[1375] 실시예 1n: N-(4-(3-(1,1-다이옥사이도-4-옥소-1,2,5-싸이아디아졸리딘-2-일)-2-플루오로-4-하이드록시페닐)사이클로헥실)사이클로프로페인설폰아마이드의 합성(화합물 450)

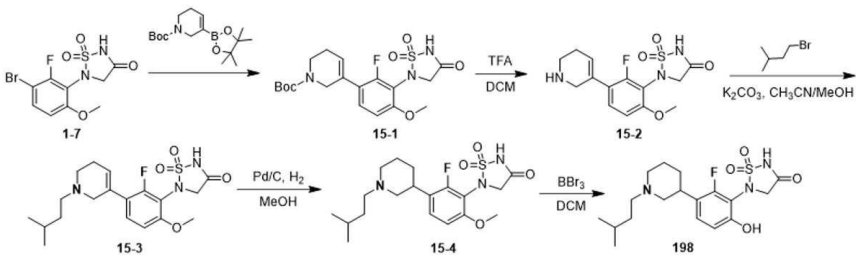
[1376] 

[1377] DCM(5 mL) 중 화합물 **14-1**(200 mg, 0.90 mmol, 1.0 eq.), DMAP(11 mg, 0.090 mmol, 0.1 eq.) 및 Et_3N(0.4 mL, 0.27 mmol, 3.0 eq.)의 냉각된(0 ℃) 혼합물에 DCM(1 mL) 중 사이클로프로페인설폰일 염화물(152 mg, 1.10 mmol, 1.2 eq.)의 용액을 적가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)로 처리하고 DCM(10 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(15 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 농축하였다. 잔류물을 DCM(0-5%) 중 MeOH로 용리하는 실리카젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **14-2**(158 mg)를 수득하였다. ESI-MS *m/z*: 328.0 $[M+H]^+$.

[1378] 다이옥세인(4 mL) 및 H_2O(1 mL) 중 화합물 **14-2**(158 mg, 0.39 mmol, 2.0 eq.), 화합물 **8-5**(80 mg, 0.19 mmol, 1.0 eq.), 및 K_3PO_4(121 mg, 0.57 mmol, 3.0 eq.)의 혼합물에 $PdCl_2$(dtbpf)(12 mg, 0.019 mmol, 0.1 eq.)를 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 Ar하에 90 ℃에서 교반한 후, 냉각하고 진공에서 농축하였다. 잔류물을 EtOAc(0-30%) 중 MeOH로 용리하는 실리카젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **14-3**(109 mg)을 수득하였다. ESI-MS *m/z*: 534.2 $[M-H]^-$.

[1379] MeOH(30 mL) 중 화합물 **14-3**(89 mg, 0.17 mmol, 1.0 eq.)의 용액에 Pd/C(15 mg, 10wt%) 및 Pd(OH)$_2$(15 mg, 20wt%)를 첨가하고, 혼합물을 밤새 H_2하에 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여액을 농축하여 조생성물을 수득하였고, 이를 분취용-HPLC(CH_3CN + 0.1% $NH_3{\cdot}H_2O$)로 정제하여 화합물 **450**(19.62 mg)을 수득하였다. ESI-MS *m/z*: 446.2 $[M-H]^-$; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4): δ 7.19 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.74 - 6.64 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 2.81 (dd, *J* = 31.4, 10.0 Hz, 1H), 2.55 (td, *J* = 7.4, 3.9 Hz, 1H), 2.27 - 1.32 (m, 9H), 1.10 - 0.95 (m, 4H).

[1380] 실시예 1o: 5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(1-아이소펜틸피페리딘-3-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드의 합성(화합물 198)



[1381]

[1382] 다이옥세인(5 mL) 및 H_2O(1 mL)중 화합물 **1-7**(150 mg, 0.443 mmol, 1.0 eq.), 삼차-뷰틸 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,6-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트(274 mg, 0.887 mmol, 2.0 eq.), $Pd(dtbpf)Cl_2$(29 mg, 0.0443 mmol, 0.1 eq.) 및 K_3PO_4(282 mg, 1.329 mmol, 0.1 eq.)의 반응 혼합물을 16시간 동안 N_2하에 90 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축한 후, MeOH/EA(0/1-1/3)로 용리하는 실리카젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **15-1**(160 mg)을 수득하였다. ESI-MS *m/z*: 440.2 $[M-H]^-$.

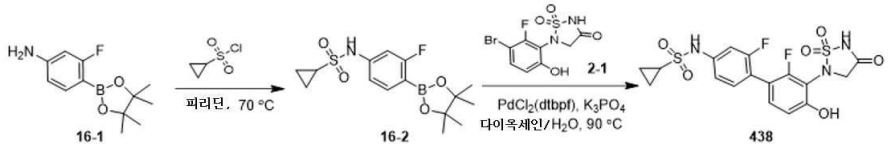
[1383] DCM(1.5 ml) 및 TFA(0.5 ml) 중 화합물 **15-1**(160 mg, 0.363 mmol, 1.0 eq.)의 용액을 1시간 동안 rt에서 교반한 후, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 암모니아로 pH 8-9로 조정하고 감압하에 농축하였다. 잔류물을 MeOH/아세트산 에틸(0/1-1/3)로 용리하는 실리카젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **15-2**(130 mg)를 수득하였다. ESI-MS *m/z*: 340.2 $[M-H]^-$.

[1384] MeOH/MeCN(2 mL/2 mL) 중 화합물 **15-2**(130 mg, 0.381 mmol, 1.0 eq.)의 용액에 1-브로모-3-메틸뷰테인(229 mg, 1.525 mmol, 4.0 eq.) 및 K_2CO_3(315 mg, 2.286 mmol, 6.0 eq.)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2하에 16시간 동안 70 ℃에서 교반한 후, 감압하에 농축하였다. 잔류물을 MeOH/아세트산 에틸(0/1-1/3)로 용리하는 실리카젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **15-3**(140 mg)을 수득하였다. ESI-MS *m/z*: 410.2 $[M-H]^-$.

[1385] MeOH(5 mL) 중 화합물 **15-3**(140 mg, 0.34 mmol, 1.0 eq.)의 용액에 Pd/C(30 mg, 10wt%, 습윤)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 H_2(30 psi)하에 3시간 동안 rt에서 교반한 후, 여과하고 여과 케이크를 MeOH(50 mL)로 세척하였다. 여액을 감압하에 농축하여 조화합물 **15-4**(130 mg)를 수득하였고, 이를 추가 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다. ESI-MS *m/z*: 412.3 $[M-H]^-$.

[1386] DCM(1 mL) 중 화합물 **15-4**(130 mg, 0.315 mmol, 1.0 eq.)의 용액에 N_2하에 -78 ℃에서 BBr_3(1 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2하에 2시간 동안 실온에서 교반한 후, MeOH로 퀜칭하고 -78 ℃에서 수용액 NH_4OH를 사용하여 pH = 8-9로 조정하였다. 혼합물을 감압하에 농축하고 잔류물을 DMF(3 ml)에 용출하고 여과하였다. 여액을 분취용-HPLC 분리로 정제하여 화합물 **198**(21.92 mg)을 수득하였다. ESI-MS *m/z*: 398.3 $[M-H]^-$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ 9.46 (s, 1H), 9.18 (br s, 1H), 7.09 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.60 - 3.35 (m, 2H), 3.18 - 2.85 (m, 5H), 1.98 - 1.51 (m, 7H), 0.90 (d, J = 6.0 Hz, 6H).

[1387] 실시예 1p: N-(3'-(1,1-다이옥사이도-4-옥소-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-2-일)-2,2'-다이플루오로-4'-하이드록시-[1,1'-바이페닐]-4-일)사이클로프로페인설폰아마이드의 합성(화합물 438)



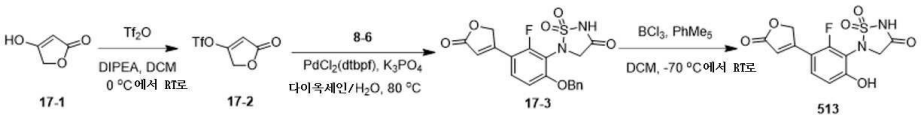
[1388]

[1389] 피리딘(10 mL) 중 화합물 **16-1**(250 mg, 1.05 mmol, 1.0 eq) 및 사이클로프로페인설폰일 염화물(294 mg, 2.10 mmol, 2.0 eq)의 혼합물을 밤새 Ar하에 70 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하고 잔류물을 석유 에터 중 EtOAc(0-30%)로 용리하는 실리카젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물 **16-2**(200 mg)를 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.25 (s, 1H), 7.58 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J* = 11.2, 1.6 Hz, 1H), 2.75 (tt, *J* = 7.2, 5.2 Hz, 1H), 1.28 (s, 12H), 1.01 - 0.95

(m, 4H).

[1390] 다이옥세인/H_2O(5 mL/1 mL) 중 화합물 **16-2**(85 mg, 0.25 mmol, 1.0 eq.), 화합물 **2-1**(80 mg, 0.25 mmol, 1.0 eq.) 및 K_3PO_4(159 mg, 0.75 mmol, 3.0 eq.)의 혼합물에 $PdCl_2$(dtbpf)(16 mg, 0.025 mmol, 0.1 eq.)를 첨가하였다. 혼합물을 밤새 Ar하에 90 ℃에서 교반한 후, 진공에서 농축하고 잔류물을 분취용-HPLC(CH_3CN/H_2O + 0.1% NH_4HCO_3)로 정제하여 화합물 **438**(39.13 mg)을 수득하였다. ESI-MS *m/z*: 458.1 $[M-H]^-$; ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.33 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.16 - 7.09 (m, 2H), 6.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 2.70 - 2.56 (m, 1H), 1.15 - 0.95 (m, 4H).

[1391] 실시예 1q: 5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(5-옥소-2,5-다이하이드로퓨란-3-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드의 합성(화합물 513)

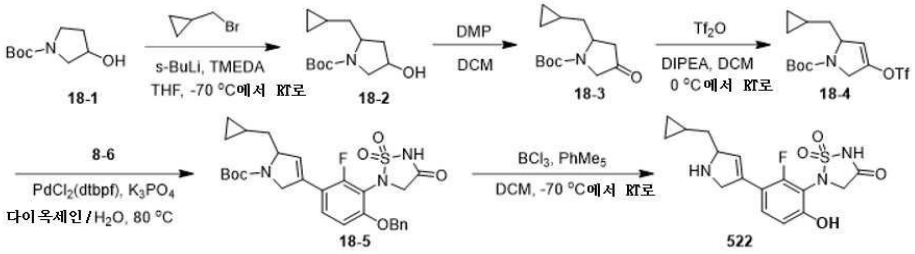
[1392] 

[1393] DCM(5 mL) 중 화합물 **17-1**(350 mg, 3.5 mmol, 1.0 eq.) 및 DIPEA(542 mg, 4.2 mmol, 1.2 eq)의 냉각된(0 ℃) 용액에 Ar하에 DCM(1 mL) 중 Tf_2O(1.18 g, 4.2 mmol, 1.2 eq)의 용액을 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 1시간 동안 Ar하에 RT에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하였다. 잔류물을 석유 에터 중 EtOAc(0-10%)로 용리하는 실리카젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **17-2**(400 mg)를 수득하였다. ESI-MS *m/z*: 233.0 $[M+H]^+$.

[1394] 다이옥세인(20 mL) 및 H_2O(5 mL) 중 화합물 **17-2**(400 mg, 1.7 mmol, 1.5 eq.), 화합물 **8-6**(554 mg, 1.2 mmol, 1.0 eq.) 및 K_3PO_4(636 mg, 3.0 mmol, 2.5 eq.)의 혼합물에 $PdCl_2$(dtbpf) (118 mg, 0.18 mmol, 0.15 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 Ar하에 80 ℃에서 교반한 후, 냉각하고 진공에서 농축하였다. 잔류물을 EtOAc(0-30%) 중 MeOH로 용리하는 실리카젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **17-3**(540 mg)을 수득하였다. ESI-MS *m/z*: 417.0 $[M-H]^-$.

[1395] DCM(1.5 mL) 중 화합물 **17-3**(45 mg, 0.108 mmol, 1.0 eq.)의 냉각된(-70 ℃) 용액에 $PhMe_5$(47 mg, 0.323 mmol, 3.0 eq.)를 첨가한 후, Ar하에 BCl_3(1 mL, DCM 중 1 M)을 적가하였다. 첨가 후, 혼합물을 3시간 동안 RT에서 교반하였다. 반응물을 -70 ℃에서 MeOH(10 mL)로 퀜칭하고 $NH_3{\cdot}H_2O$를 사용하여 pH = 8-9로 조정한 후, 감압하에 농축 건조하였다. 잔류물을 분취용-HPLC(CH_3CN/H_2O + 0.1% NH_4HCO_3)로 정제하여 화합물 **513**(2.97 mg)을 수득하였다. ESI-MS *m/z*: 327.2 $[M-H]^-$; ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4): δ 7.53 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.29 (s, 2H).

[1396] 실시예 1r: 5-(3-(5-(사이클로프로필메틸)-2,5-다이하이드로-1H-피롤-3-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드의 합성(화합물 522)

[1397] 

[1398] THF(15 mL) 중 화합물 **18-1**(1.00 g, 5.35 mmol, 1.0 eq.) 및 TMEDA(1.24 g, 10.7 mmol, 2.0 eq.)의 냉각된(-70 ℃) 용액에 Ar하에 s-BuLi(16.5 mL, 21.4 mmol, 헥세인 중 1.3 M)를 적가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 대략 -65 ℃에서 교반한 후, THF(5 mL) 중 (브로모메틸)사이클로프로페인(2.14 g, 11.76 mmol, 2.2 eq)의 용액

을 적가하였다. 첨가 후, 반응물을 실온[RT]으로 자연 가온하고 16시간 동안 이 온도에서 교반하였다. 반응물을 수용액 NH_4Cl(포화 120 mL)로 퀜칭하고 EtOAc(80 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4상에서 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 석유 에터 중 EtOAc(0-30%)로 용리하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **18-2**(550 mg)를 수득하였다.

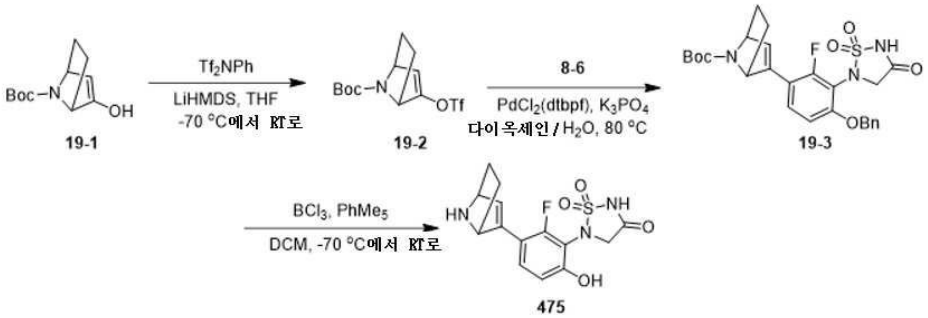
[1399] DCM(5 mL) 중 화합물 **18-2**(150 mg, 0.622 mmol, 1.0 eq.)의 혼합물에 0 ℃에서 데스-마틴 시약[Dess-Martin Reagent, DMP](792 mg, 1.87 mmol, 3.0 eq.)을 나누어 첨가하였다. 생성된 혼합물을 3시간 동안 RT에서 교반한 후, 수용액 $NaHCO_3$(포화 50 mL)으로 처리하고 DCM(25 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(40 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4상에서 건조하고, 여과하고 농축하였다. 잔류물을 석유 에터 중 EtOAc(0-20%)로 용리하는 실리카젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **18-3**(125 mg)을 수득하였다.

[1400] DCM(5 mL) 중 화합물 **18-3**(125 mg, 0.523 mmol, 1.0 eq.) 및 DIPEA(675 mg, 5.23 mmol, 10.0 eq.)의 냉각된(0 ℃) 용액에 Ar하에 Tf_2O(737 mg, 2.62 mmol, 5.0 eq.)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 16시간 동안 RT에서 교반한 후, 물(40 mL)로 처리하고 DCM(20 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(40 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4상에서 건조하고, 여과하고 농축하였다. 잔류물을 석유 에터 중 EtOAc(0-20%)로 용리하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **18-4**(60 mg)를 수득하였다.

[1401] 다이옥세인(2 mL) 및 H_2O(0.5 mL) 중 화합물 **18-4**(125 mg, 0.337 mmol, 1.0 eq.), 화합물 **8-6**(171 mg, 0.370 mmol, 1.1 eq) 및 K_3PO_4(214 mg, 1.01 mmol, 3.0 eq.)의 혼합물에 $PdCl_2$(dtbpf)(22 mg, 0.034 mmol, 0.1 eq.)를 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 Ar하에 80 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 EtOAc(0-20%) 중 MeOH로 용리하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **18-5**(60 mg)를 수득하였다. ESI-MS *m/z*: 556.2 $[M-H]^-$.

[1402] DCM(1 mL) 중 화합물 **18-5**(90 mg, 0.161 mmol, 1.0 eq.) 및 $PhMe_5$(72 mg, 0.484 mmol, 3.0 eq.)의 냉각된(-70 ℃) 혼합물에 Ar하에 BCl_3(1 mL, DCM 중 1 M)을 적가하였다. 첨가 후, 혼합물을 2시간 동안 RT에서 교반하였다. 반응 혼합물을 -70 ℃에서 MeOH(10 mL)로 퀜칭하고 $NH_3{\cdot}H_2O$를 사용하여 pH = 8-9로 조정한 후, 농축 건조하였다. 잔류물을 분취용-HPLC(CH_3CN/H_2O + 0.1% NH_4HCO_3)로 정제하여 화합물 **522**(1.28 mg)를 수득하였다. ESI-MS *m/z*: 366.0 $[H-M]^-$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.26 (s, 1H), 6.73 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 1.87 - 1.49 (m, 2H), 0.84 (s, 1H), 0.49 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 0.18 (s, 2H).

[1403] 실시예 1s: 5-(3-(7-아자바이사이클로[2.2.1]헵트-2-엔-2-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드의 합성(화합물 475)



[1404]

[1405] THF(10 mL) 중 화합물 **19-1**(300 mg, 1.4 mmol, 1.0 eq.)의 냉각된(-70 ℃) 용액에 Ar하에 LiHMDS(THF 중 1 M, 2.8 mL, 2.8 mmol, 2 eq.)를 적가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 대략 -65 ℃에서 교반한 후, THF(5 mL) 중 Tf_2NPh(762 mg, 2.1 mmol, 1.5 eq.)의 용액을 적가하였다. 첨가 후, 반응물을 1시간 동안 RT에서 교반한 후, NH_4Cl(포화 40 mL)로 퀜칭하고 EtOAc (20 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4상에서 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 석유 에터 중 EtOAc(0-30%)로 용리하는 컬럼

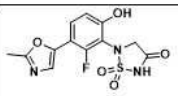
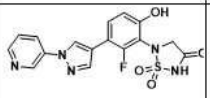
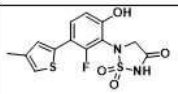
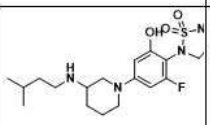
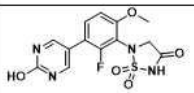
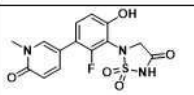
크로마토그래피로 정제하여 화합물 **19-2**(710 mg, 조질)를 황색 고체로서 수득하였고, 이를 추가 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

[1406] 다이옥세인(5 mL) 및 H_2O(1 mL) 중 화합물 **19-2**(97 mg, 0.28 mmol, 1.0 eq.), 화합물 **8-6**(130 mg, 0.28 mmol, 1.0 eq.) 및 K_3PO_4(178 mg, 0.84 mmol, 3.0 eq.)의 혼합물에 $PdCl_2$(dtbpf)(18 mg, 0.03 mmol, 0.1 eq.)를 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 Ar하에 80 ℃에서 교반한 후, 진공에서 농축하고 잔류물을 EtOAc(0-30%) 중 MeOH로 용리하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물 화합물 **19-3**(130 mg)을 수득하였다. ESI-MS *m/z*: 528.3 $[M-H]^-$.

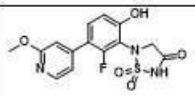
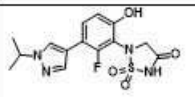
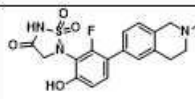
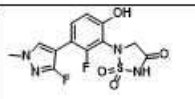
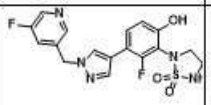
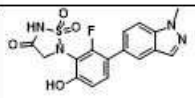
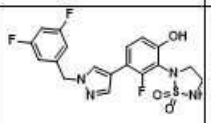
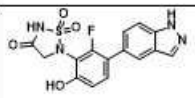
[1407] DCM(2 mL) 중 화합물 **19-3**(130 mg, 0.25 mmol, 1.0 eq.) 및 $PhMe_5$(109 mg, 0.74 mmol, 3.0 eq.)의 냉각된(-70 ℃) 혼합물에 Ar하에 BCl_3(2 mL, DCM 중 1 M)을 적가하였다. 첨가 후, 혼합물을 2시간 동안 RT에서 교반하였다. 반응 혼합물을 -70 ℃에서 MeOH(12 mL)로 퀜칭하고 $NH_3 \cdot H_2O$를 사용하여 pH = 8-9로 조정한 후, 농축 건조하였다. 잔류물을 분취용-HPLC(CH_3CN/H_2O + 0.1% NH_4HCO_3)로 정제하여 화합물 **475**(1.90 mg)를 수득하였다. ESI-MS *m/z*: 338.0 $[M-H]^-$; ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4): δ 7.37 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.28 (s, 2H), 2.18 (dd, J = 6.7, 2.5 Hz, 2H), 1.68 - 1.57 (m, 2H).

[1408] 표 2에 열거된 다음 화합물은, 위에서 예시된 특정 실시예에 따라 위의 것들을 포함한 본원에 개시된 하나 이상의 일반 반응식을 사용하여 합성하거나, 당업계에 일반적으로 공지된 방법에 의해 합성하였다.

표 2

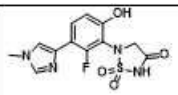
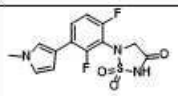
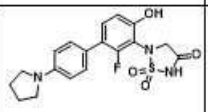
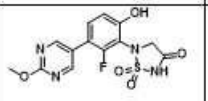
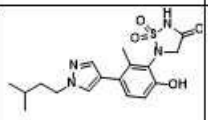
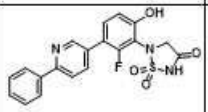
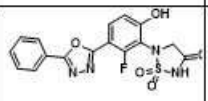
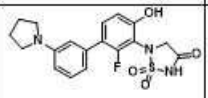
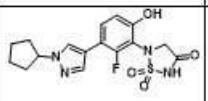
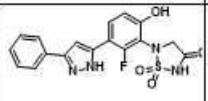
번호	구조	화학명	$[M-H]^-$
101		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(2-메틸옥사졸-5-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	326.0
102		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	388.2
103		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(4-메틸싸이오펜-2-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	341.0
104		5-(2-플루오로-6-하이드록시-4-(3-(아이소펜틸아미노)피페리딘-1-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	413.4
105		5-(2-플루오로-3-(2-하이드록시피리미딘-5-일)-6-메톡시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	353.2
106		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(1-메틸-6-옥소-1,6-다이하이드로피리딘-3-일)페닐)-	352.0

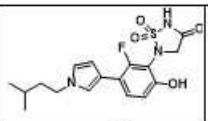
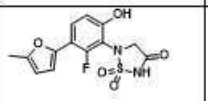
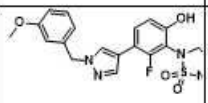
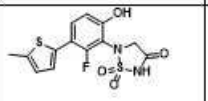
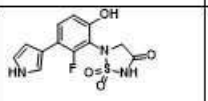
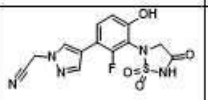
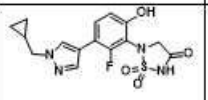
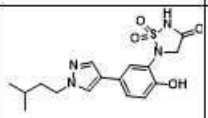
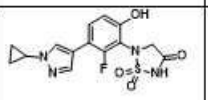
[1409]

		1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	
107		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(2-메톡시피리딘-4-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	352.2
108		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(1-아이소프로필-1H-피라졸-4-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	352.9
109		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	390.2
110		5-(2-플루오로-3-(3-플루오로-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	343.2
111		5-(2-플루오로-3-(1-((5-플루오로피리딘-3-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	420.0
112		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(1-메틸-1H-인다졸-5-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	375.0
113		5-(3-(1-(3,5-다이플루오로벤질)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	437.1
114		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(1H-인다졸-5-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	361.1

[1410]

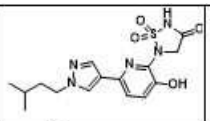
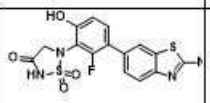
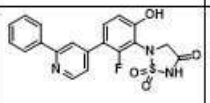
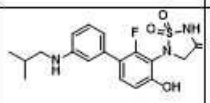
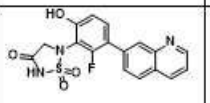
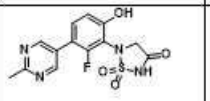
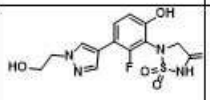
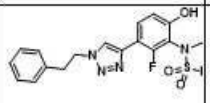
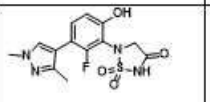
[1411]

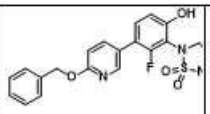
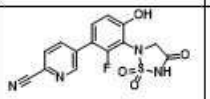
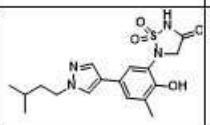
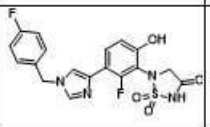
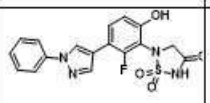
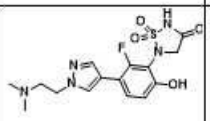
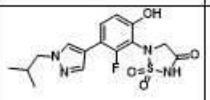
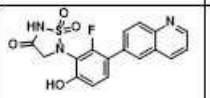
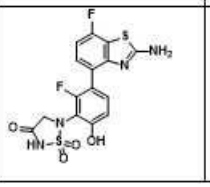
115		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	325.0
116		5-(2,6-다이플루오로-3-(1-메틸-1H-피롤-3-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	325.9
117		5-(2-플루오로-4-하이드록시-4'-(피롤리딘-1-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	390.0
118		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(2-메톡시피리미딘-5-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	353.0
119		5-(6-하이드록시-3-(1-아이소펜틸-1H-피라졸-4-일)-2-메틸페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	377.2
120		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(6-페닐피리딘-3-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	398.1
121		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(5-페닐-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	389.0
122		5-(2-플루오로-4-하이드록시-3'-(피롤리딘-1-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	390.0
123		5-(3-(1-사이클로펜틸-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	379.0
124		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(3-페닐-1H-피라졸-5-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	387.0

125		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(1-아이소펜틸-1H-피롤-3-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	380.3
126		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(5-메틸퓨란-2-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	325.0
127		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(1-(3-메톡시벤질)-1H-피라졸-4-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	431.2
128		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(5-메틸싸이오펜-2-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	340.9
129		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(1H-피롤릴-3-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	310.2
130		2-(4-(3-(1,1-다이옥사이도-4-옥소-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-2-일)-2-플루오로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸-1-일)아세토나이트릴	350.1
131		5-(3-(1-(사이클로프로필메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	365.0
132		5-(2-하이드록시-5-(1-아이소펜틸-1H-피라졸-4-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	363.2
133		5-(3-(1-사이클로프로필-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	351.1

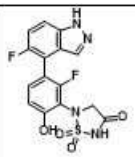
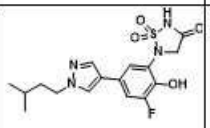
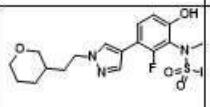
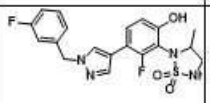
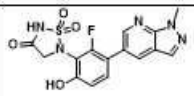
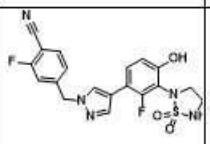
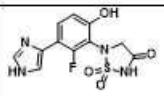
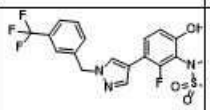
[1412]

[1413]

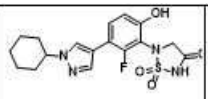
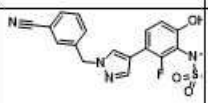
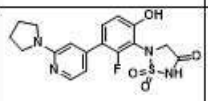
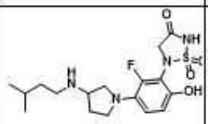
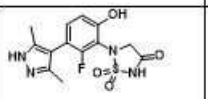
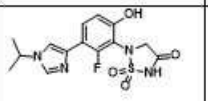
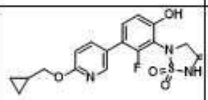
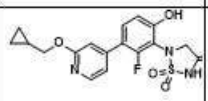
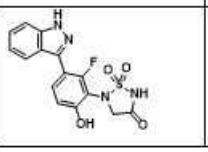
134		5-(3-하이드록시-6-(1-아이소펜틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	364.3
135		5-(3-(2-아미노벤조[d]싸이아졸-6-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	393.0
136		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(2-페닐피리딘-4-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	398.2
137		5-(2-플루오로-4-하이드록시-3'-(아이소뷰틸아미노)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	392.0
138		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(퀴놀린-7-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	372.0
139		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(2-메틸피리미딘-5-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	337.0
140		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(1-(2-하이드록시에틸)-1H-피라졸-4-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	355.1
141		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(1-펜에틸-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	416.1
142		5-(3-(1,3-다이메틸-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	339.2

143		5-(3-(6-(벤질옥시)피리딘-3-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	428.0
144		5-(3-(1,1-다이옥사이도-4-옥소-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-2-일)-2-플루오로-4-하이드록시페닐)피콜리노나이트릴	347.0
145		5-(2-하이드록시-5-(1-아이소펜틸-1H-피라졸-4-일)3-메틸페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	377.2
146		5-(2-플루오로-3-(1-(4-플루오로벤질)-1H-이미다졸-4-일)-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	419.2
147		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(1-페닐-1H-피라졸-4-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	387.0
148		5-(3-(1-(2-(다이메틸아미노)에틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	382.0
149		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(1-아이소뷰틸-1H-피라졸-4-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	366.9
150		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(퀴놀린-6-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	372.3
151		5-(3-(2-아미노-7-플루오로벤조[d]싸이아졸-4-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	411.0

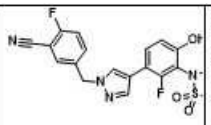
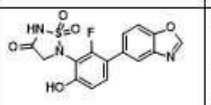
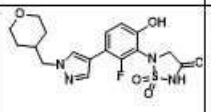
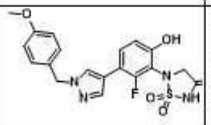
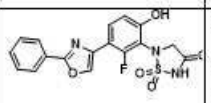
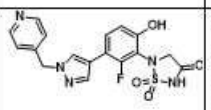
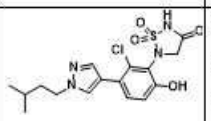
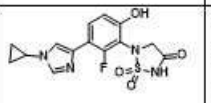
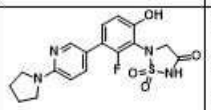
[1414]

152		5-(2-플루오로-3-(5-플루오로-1H-인다졸-4-일)-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	378.9
153		5-(3-플루오로-2-하이드록시-5-(1-아이소펜틸-1H-피라졸-4-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	381.1
154		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-3-일)에틸)-1H-피라졸-4-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	423.0
155		5-(2-플루오로-3-(1-(3-플루오로벤질)-1H-피라졸-4-일)-6-하이드록시페닐)-4-메틸-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	433.0
156		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(1-메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	376.0
157		4-((4-(3-(1,1-다이옥사이도-4-옥소-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-2-일)-2-플루오로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸-1-일)메틸)-2-플루오로벤조나이트릴	444.0
158		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(1H-이미다졸-4-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	310.9
159		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(1-(3-(트라이플루오로메틸)벤질)-1H-피라졸-4-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	469.1

[1415]

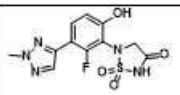
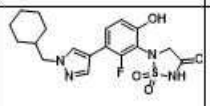
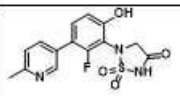
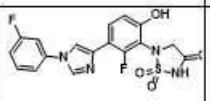
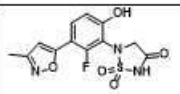
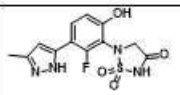
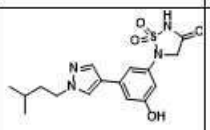
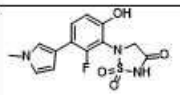
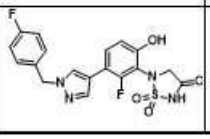
160		5-(3-(1-사이클로헥실-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	392.9
161		3-((4-(3-(1,1-다이옥사이도-4-옥소-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-2-일)-2-플루오로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸-1-일)메틸)벤조나이트릴	426.0
162		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(2-(피롤리딘-1-일)피리딘-4-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	391.2
163		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(3-(아이소펜틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	399.1
164		5-(3-(3,5-다이메틸-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	339.1
165		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(1-아이소프로필-1H-이미다졸-4-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	353.2
166		5-(3-(6-(사이클로프로필메톡시)피리딘-3-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	392.0
167		5-(3-(2-(사이클로프로필메톡시)피리딘-4-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	392.1
168		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(1H-인다졸-3-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	361.1

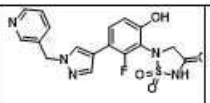
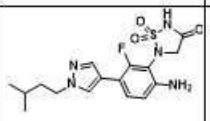
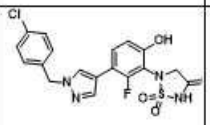
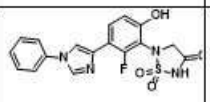
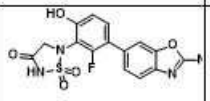
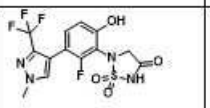
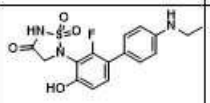
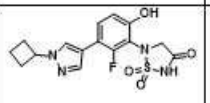
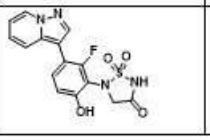
[1416]

169		5-((4-(3-(1,1-다이옥사이도-4-옥소-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-2-일)-2-플루오로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸-1-일)메틸)-2-플루오로벤조나이트릴	444.0
170		5-(3-(벤조[d]옥사졸-5-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	361.9
171		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	409.2
172		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸-4-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	431.1
173		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(2-페닐옥사졸-4-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	388.0
174		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(1-(피리딘-4-일메틸)-1H-피라졸-4-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	404.0 [M+H]+
175		5-(2-클로로-6-하이드록시-3-(1-아이소펜틸-1H-피라졸-4-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	397.1
176		5-(3-(1-사이클로프로필-1H-이미다졸-4-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	351.0
177		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(6-(피롤리딘-1-일)피리딘-3-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	391.0

[1417]

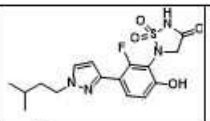
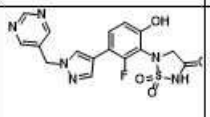
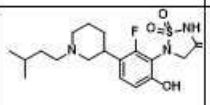
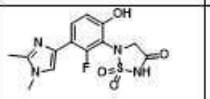
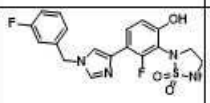
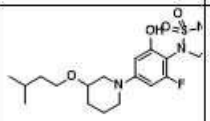
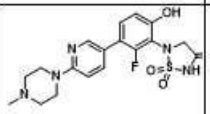
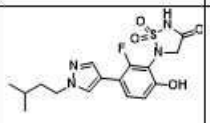
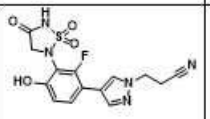
[1418]

178		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(2-메틸-2H-1,2,3-트라이아졸-4-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	325.9
179		5-(3-(1-(사이클로헥실메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	407.3
180		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(6-메틸피리딘-3-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	336.1
181		5-(2-플루오로-3-(1-(3-플루오로페닐)-1H-이미다졸-4-일)-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	405.1
182		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(3-메틸아이소옥사졸-5-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	326.1
183		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(3-메틸-1H-피라졸-5-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	325.1
184		5-(3-하이드록시-5-(1-아이소펜틸-1H-피라졸-4-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	363.2
185		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(1-메틸-1H-피롤릴-3-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	323.9
186		5-(2-플루오로-3-(1-(4-플루오로벤질)-1H-피라졸-4-일)-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	419.2

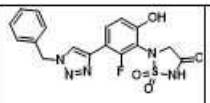
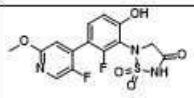
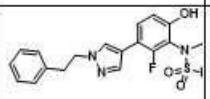
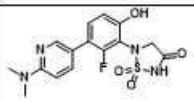
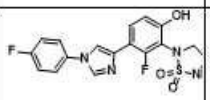
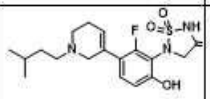
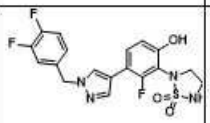
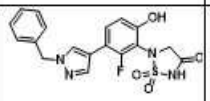
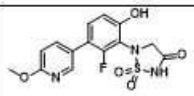
187		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(1-(피리딘-3-일메틸)-1H-피라졸-4-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	402.1
188		5-(6-아미노-2-플루오로-3-(1-아이소펜틸-1H-피라졸-4-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	380.2
189		5-(3-(1-(4-클로로벤질)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	435.0
190		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(1-페닐-1H-이미다졸-4-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	387.0
191		5-(3-(2-아미노벤조[d]옥사졸-6-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	377.0
192		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(1-메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	393.1
193		5-(2-플루오로-4-하이드록시-4'-(아이소뷰틸아미노)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	392.0
194		5-(3-(1-사이클로뷰틸-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	365.0
195		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	361.2

[1419]

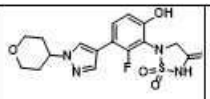
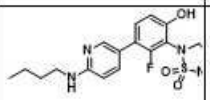
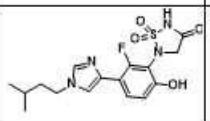
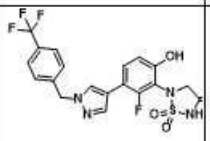
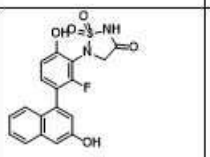
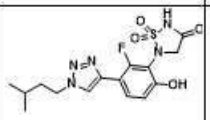
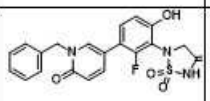
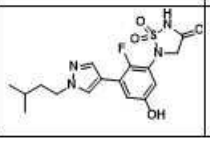
[1420]

196		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(1-아이소펜틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	381.0
197		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(1-(피리미딘-5-일메틸)-1H-피라졸-4-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	403.1
198		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(1-아이소펜틸피페리딘-3-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	398.3
199		5-(3-(1,2-다이메틸-1H-이미다졸-4-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	339.0
200		5-(2-플루오로-3-(1-(3-플루오로벤질)-1H-이미다졸-4-일)-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	419.1
201		5-(2-플루오로-6-하이드록시-4-(3-(아이소펜틸옥시)피페리딘-1-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	414.1
202		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	420.1
203		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(1-아이소펜틸-1H-피라졸-4-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	381.1
204		3-(4-(3-(1,1-다이옥사이도-4-옥소-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-2-일)-2-플루오로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸-1-일)프로페인나이트릴	364.0

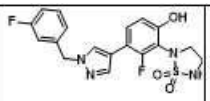
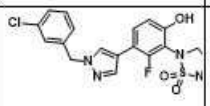
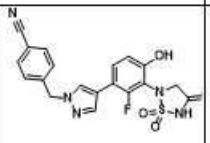
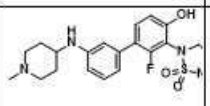
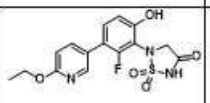
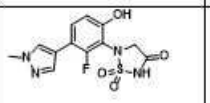
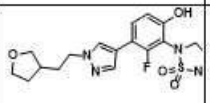
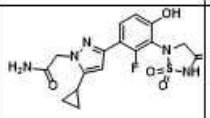
[1421]

205		5-(3-(1-벤질-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	402.1
206		5-(2-플루오로-3-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-4-일)-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	370.1
207		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(1-페네틸-1H-피라졸-4-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	415.0
208		5-(3-(6-(다이메틸아미노)피리딘-3-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	365.1
209		5-(2-플루오로-3-(1-(4-플루오로페닐)-1H-이미다졸-4-일)-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	405.1
210		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(1-아이소펜틸-1,2,5,6-테트라하이드로피리딘-3-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	396.2
211		5-(3-(1-(3,4-다이플루오로벤질)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	437.2
212		5-(3-(1-벤질-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	401.2
213		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(6-메톡시피리딘-3-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	352.1

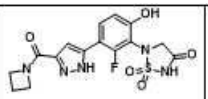
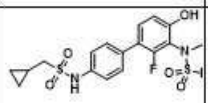
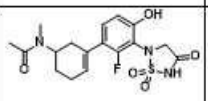
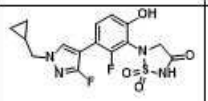
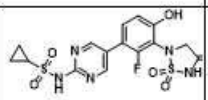
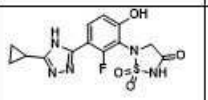
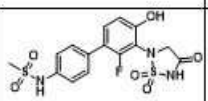
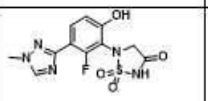
[1422]

214		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	397.1 [M+H]+
215		5-(3-(6-(뷰틸아미노)피리딘-3-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	393.2
216		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(1-아이소펜틸-1H-이미다졸-4-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	381.1 [M+H]+
217		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(1-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)-1H-피라졸-4-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	469.1
218		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(3-하이드록시나프탈렌-1-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	387.1
219		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(1-아이소펜틸-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	382.1
220		5-(3-(1-벤질-6-옥소-1,6-다이하이드로피리딘-3-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	428.0
221		5-(2-플루오로-5-하이드록시-3-(1-아이소펜틸-1H-피라졸-4-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	381.1

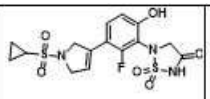
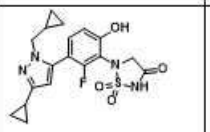
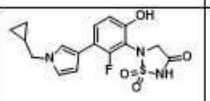
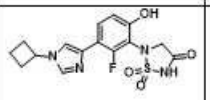
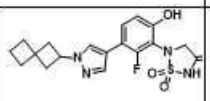
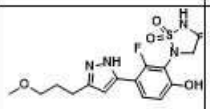
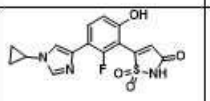
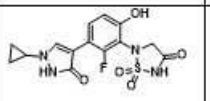
[1423]

222		5-(2-플루오로-3-(1-(3-플루오로벤질)-1H-피라졸-4-일)-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	419.0
223		5-(3-(1-(3-클로로벤질)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	435.0
224		4-((4-(3-(1,1-다이옥사이도-4-옥소-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-2-일)-2-플루오로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸-1-일)메틸)벤조나이트릴	426.2
225		5-(2-플루오로-4-하이드록시-3'-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	433.0
226		5-(3-(6-에톡시피리딘-3-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	366.1
227		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	327.0 [M+H]+
228		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(1-(2-(테트라하이드로퓨란-3-일)에틸)-1H-피라졸-4-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	411.1 [M+H]+
229		2-(5-사이클로프로필-3-(3-(1,1-다이옥사이도-4-옥소-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-2-일)-2-플루오로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸-1-일)아세트아마이드	408.2

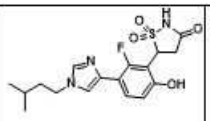
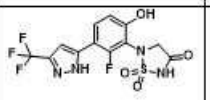
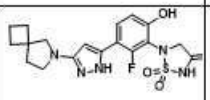
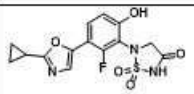
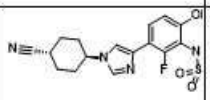
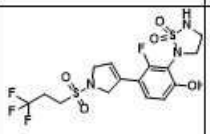
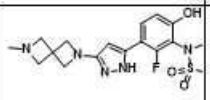
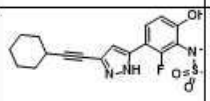
[1424]

230		5-(3-(3-(아제티딘-1-카보닐)-1H-피라졸-5-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	394.2
231		1-사이클로프로필-N-(3'-(1,1-다이옥사이도-4-옥소-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-2-일)-2'-플루오로-4'-하이드록시-[1,1'-바이페닐]-4-일)메테인설폰아마이드	454.1
232		N-(3'-(1,1-다이옥사이도-4-옥소-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-2-일)-2'-플루오로-4'-하이드록시-2,3,4,5-테트라하이드로-[1,1'-바이페닐]-3-일)-N-메틸아세트아마이드	396.2
233		5-(3-(1-(사이클로프로필메틸)-3-플루오로-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	383.0
234		N-(5-(3-(1,1-다이옥사이도-4-옥소-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-2-일)-2-플루오로-4-하이드록시페닐)피리미딘-2-일)사이클로프로페인설폰아마이드	441.9
235		5-(3-(5-사이클로프로필-4H-1,2,4-트라이아졸-3-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	352.1
236		N-(3'-(1,1-다이옥사이도-4-옥소-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-2-일)-2'-플루오로-4'-하이드록시-[1,1'-바이페닐]-4-일)메테인설폰아마이드	414.0
237		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트라이아졸-3-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	326.0

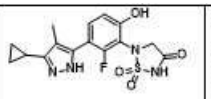
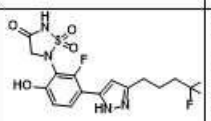
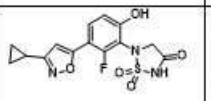
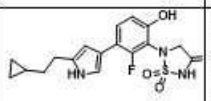
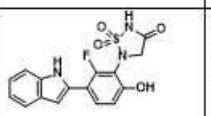
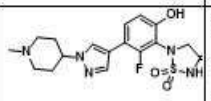
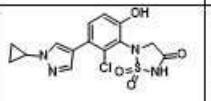
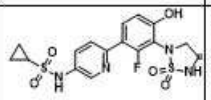
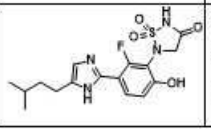
[1425]

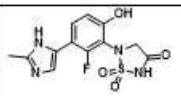
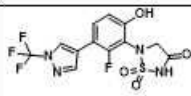
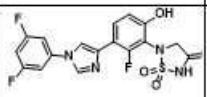
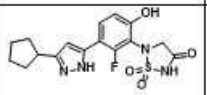
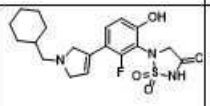
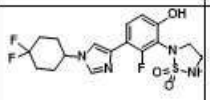
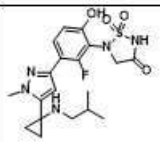
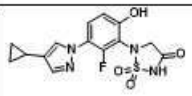
238		5-(3-(1-(사이클로프로필설폰일)-2,5-다이하이드로-1H-피롤-3-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	416.1
239		5-(3-(3-사이클로프로필-1-(사이클로프로필메틸)-1H-피라졸-5-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	404.9
240		5-(3-(1-(사이클로프로필메틸)-1H-피롤-3-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	363.9
241		5-(3-(1-사이클로뷰틸-1H-이미다졸-4-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	365.2
242		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(1-(스파이로[3,3]헵탄-2-일)-1H-피라졸-4-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	405.3
243		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(3-(3-메톡시프로필)-1H-피라졸-5-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	383.2
244		5-(3-(1-사이클로프로필-1H-이미다졸-4-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)아이소싸이아졸-3(2H)-온 1,1-다이옥사이드	348.1
245		5-(3-(1-사이클로프로필-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	367.1

[1426]

246		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(1-아이소펜틸-1H-이미다졸-4-일)페닐)아이소싸이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	380.3
247		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	378.9
248		5-(3-(3-(6-아자스파이로[3.4]옥탄-6-일)-1H-피라졸-5-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	420.2
249		5-(3-(2-사이클로프로필옥사졸-5-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	352.3
250		(1r,4r)-4-(4-(3-(1,1-다이옥사이도-4-옥소-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-2-일)-2-플루오로-4-하이드록시페닐)-1H-이미다졸-1-일)사이클로헥세인-1-카보나이트릴	418.0
251		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(1-((3,3,3-트라이플루오로프로필)설폰일)-2,5-다이하이드로-1H-피롤-3-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	472.0
252		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(3-(6-메틸-2,6-다이아자스파이로[3.3]헵탄-2-일)-1H-피라졸-5-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	420.9
253		5-(3-(3-(사이클로헥실에타인일)-1H-피라졸-5-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	417.1

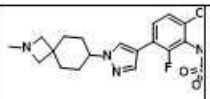
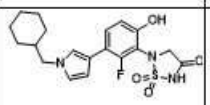
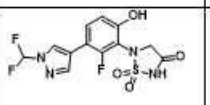
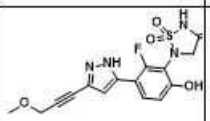
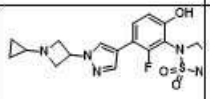
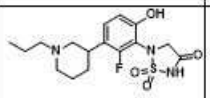
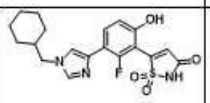
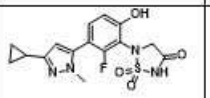
[1427]

254		5-(3-(3-사이클로프로필-4-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	365.0
255		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(3-(4,4,4-트라이플루오로뷰틸)-1H-피라졸-5-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	420.9
256		5-(3-(3-사이클로프로필아이소옥사졸-5-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	352.2
257		5-(3-(5-(2-사이클로프로필에틸)-1H-피롤-3-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	378.2
258		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(1H-인돌-2-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	360.1
259		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(1-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	410.0
260		5-(2-클로로-3-(1-사이클로프로필-1H-피라졸-4-일)-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	367.0
261		N-(6-(3-(1,1-다이옥사이도-4-옥소-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-2-일)-2-플루오로-4-하이드록시페닐)피리딘-3-일)사이클로프로페인설폰아마이드	441.1
262		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(5-아이소펜틸-1H-이미다졸-2-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	381.0

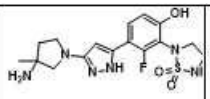
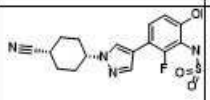
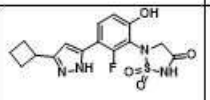
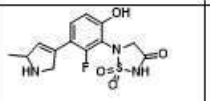
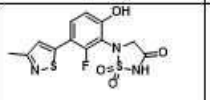
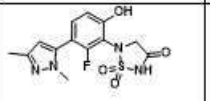
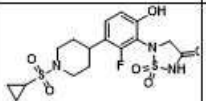
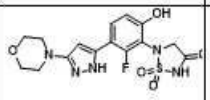
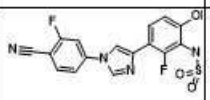
263		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(2-메틸-1H-이미다졸-5-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	324.9
264		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(1-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	379.1
265		5-(3-(1-(3,5-다이플루오로페닐)-1H-이미다졸-4-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	423.2
266		5-(3-(3-사이클로펜틸-1H-피라졸-5-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	379.1
267		5-(3-(1-(사이클로헥실메틸)-2,5-다이하이드로-1H-피롤-3-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	408.0
268		5-(3-(1-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)-1H-이미다졸-4-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	431.2
269		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(5-(1-(아이소뷰틸아미노)사이클로프로필)-1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	435.9
270		5-(3-(4-사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	353.2 $[M+H]^+$

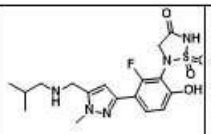
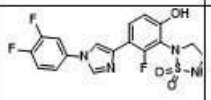
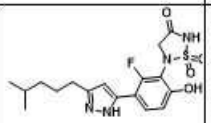
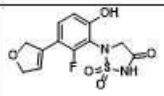
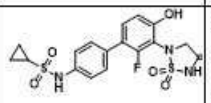
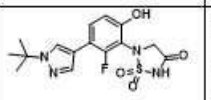
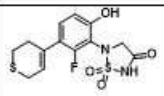
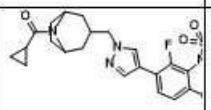
[1428]

[1429]

271		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(1-(2-메틸-2-아자스파이로[3.5]노난-7-일)-1H-피라졸-4-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	448.1
272		5-(3-(1-(사이클로헥실메틸)-1H-피롤-3-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	406.0
273		5-(3-(1-(다이플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	361.2
274		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(3-(3-메톡시프로프-1-아민-1-일)-1H-피라졸-5-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	379.0
275		5-(3-(1-(1-사이클로프로필아제티딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	406.3
276		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(1-프로필피페리딘-3-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	370.2
277		5-(3-(1-(사이클로헥실메틸)-1H-이미다졸-4-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)아이소싸이아졸-3(2H)-온 1,1-다이옥사이드	404.1
278		5-(3-(3-사이클로프로필-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	365.2

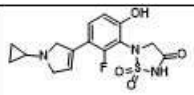
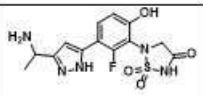
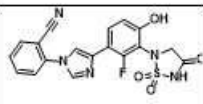
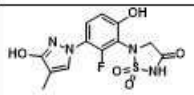
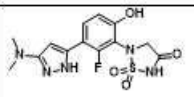
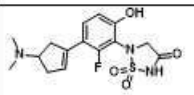
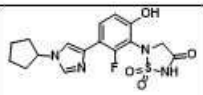
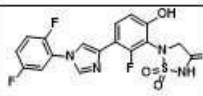
[1430]

279		5-(3-(3-(3-아미노-3-메틸피롤리딘-1-일)-1H-피라졸-5-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	409.1
280		(1s,4s)-4-(4-(3-(1,1-다이옥사이도-4-옥소-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-2-일)-2-플루오로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸-1-일)사이클로헥세인-1-카보나이트릴	418.1
281		5-(3-(3-사이클로뷰틸-1H-피라졸-5-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	367.2 [M+H]+
282		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(5-메틸-2,5-다이하이드로-1H-피롤-3-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	326.0
283		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(3-메틸아이소싸이아졸-5-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	342.2
284		5-(3-(1,3-다이메틸-1H-피라졸-5-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	339.0
285		5-(3-(1-(사이클로프로필설폰일)피페리딘-4-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	432.1
286		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(3-모폴리노-1H-피라졸-5-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	396.2
287		4-(4-(3-(1,1-다이옥사이도-4-옥소-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-2-일)-2-플루오로-4-하이드록시페닐)-1H-이미다졸-1-일)-2-플루오로벤조나이트릴	430.1

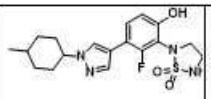
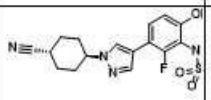
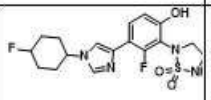
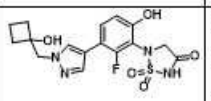
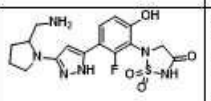
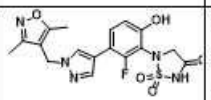
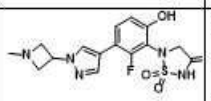
288		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(5-((아이소뷰틸아미노)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	410.1
289		5-(3-(1-(3,4-다이플루오로페닐)-1H-이미다졸-4-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	423.1
290		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(3-(4-메틸펜틸)-1H-피라졸-5-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	395.3
291		5-(3-(2,5-다이하이드로퓨란-3-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	313.0
292		N-(3'-(1,1-다이옥사이도-4-옥소-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-2-일)-2'-플루오로-4'-하이드록시-[1,1'-바이페닐]-4-일)사이클로프로페인설폰아마이드	440.1
293		5-(3-(1-(삼차-뷰틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	367.0
294		5-(3-(3,6-다이하이드로-2H-싸이오피란-4-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	343.3
295		5-(3-(1-((8-(사이클로프로페인카보닐)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	502.3

[1431]

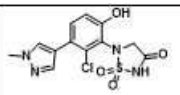
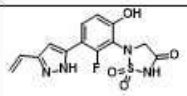
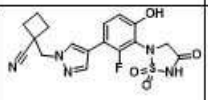
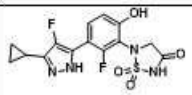
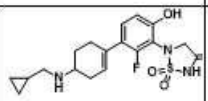
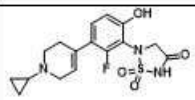
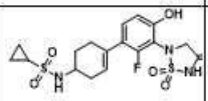
[1432]

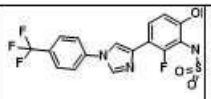
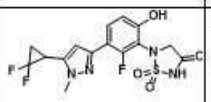
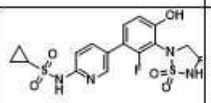
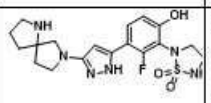
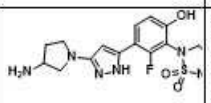
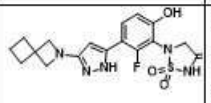
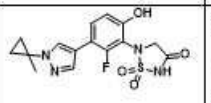
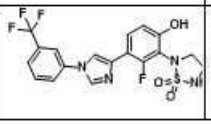
296		5-(3-(1-사이클로프로필-2,5-다이하이드로-1H-피롤-3-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	351.9
297		5-(3-(3-(1-아미노에틸)-1H-피라졸-5-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	353.9
298		2-(4-(3-(1,1-다이옥사이도-4-옥소-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-2-일)-2-플루오로-4-하이드록시페닐)-1H-이미다졸-1-일)벤조나이트릴	412.1
299		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(3-하이드록시-4-메틸-1H-피라졸-1-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	341.0
300		5-(3-(3-(다이메틸아미노)-1H-피라졸-5-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	354.3
301		5-(3-(4-(다이메틸아미노)사이클로펜트-1-엔-1-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	354.3
302		5-(3-(1-사이클로펜틸-1H-이미다졸-4-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	379.2
303		5-(3-(1-(2,5-다이플루오로페닐)-1H-이미다졸-4-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	423.1

[1433]

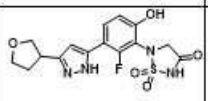
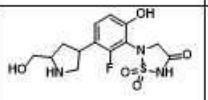
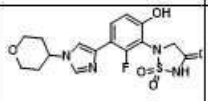
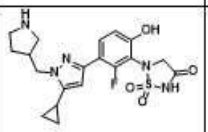
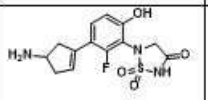
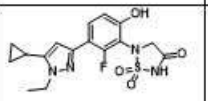
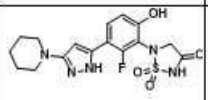
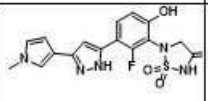
304		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(1-(4-메틸사이클로헥실)-1H-피라졸-4-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	407.1
305		(1r,4r)-4-(4-(3-(1,1-다이옥사이도-4-옥소-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-2-일)-2-플루오로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸-1-일)사이클로헥세인-1-카보나이트릴	418.0
306		5-(2-플루오로-3-(1-(4-플루오로사이클로헥실)-1H-이미다졸-4-일)-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	411.1
307		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(1-((1-하이드록시사이클로뷰틸)메틸)-1H-피라졸-4-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	394.9
308		5-(3-(3-(2-(아미노메틸)피롤리딘-1-일)-1H-피라졸-5-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	409.0
309		5-(3-(1-((3,5-다이메틸아이소옥사졸-4-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	420.0
310		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(1-(1-메틸아제티딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	380.3

[1434]

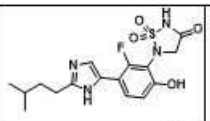
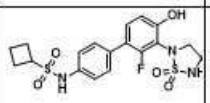
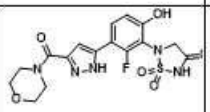
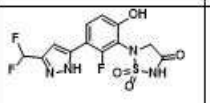
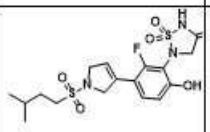
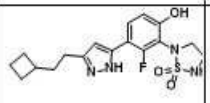
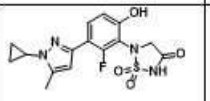
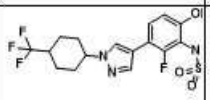
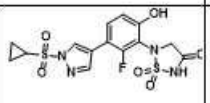
311		5-(2-클로로-6-하이드록시-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	341.0
312		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(3-바이닐-1H-피라졸-5-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	337.1
313		1-((4-(3-(1,1-다이옥사이도-4-옥소-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-2-일)-2-플루오로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸-1-일)메틸)사이클로뷰테인-1-카보나이트릴	404.1
314		5-(3-(3-사이클로프로필-4-플루오로-1H-피라졸-5-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	369.2
315		5-(4'-((사이클로프로필메틸)아미노)-2-플루오로-4-하이드록시-2',3',4',5'-테트라하이드로-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	394.3
316		5-(3-(1-사이클로프로필-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	366.2
317		N-(3'-(1,1-다이옥사이도-4-옥소-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-2-일)-2'-플루오로-4'-하이드록시-2,3,4,5-테트라하이드로-[1,1'-바이페닐]-4-일)사이클로프로페인설폰아마이드	444.2

318		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(1-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	455.0
319		5-(3-(5-(2,2-다이플루오로사이클로프로필)-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	401.1
320		N-(5-(3-(1,1-다이옥사이도-4-옥소-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-2-일)-2-플루오로-4-하이드록시페닐)피리딘-2-일)사이클로프로페인설폰아마이드	441.0
321		5-(3-(3-(1,7-다이아자스파이로[4.4]노난-7-일)-1H-피라졸-5-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	435.1
322		5-(3-(3-(3-아미노피롤리딘-1-일)-1H-피라졸-5-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	395.0
323		5-(3-(3-(2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일)-1H-피라졸-5-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	406.0
324		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(1-(1-메틸사이클로프로필)-1H-피라졸-4-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	365.0
325		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(1-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-	455.0

[1435]

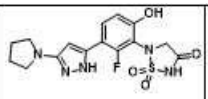
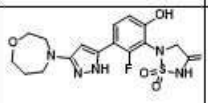
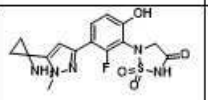
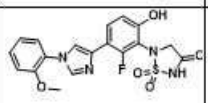
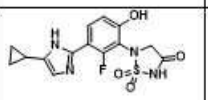
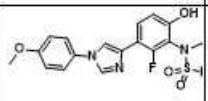
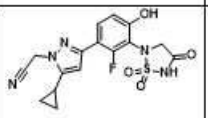
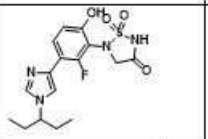
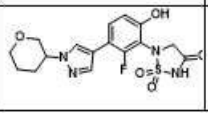
		일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	
326		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(3-(테트라하이드로퓨란-3-일)-1H-피라졸-5-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	381.2
327		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(5-(하이드록시메틸)피롤리딘-3-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	344.0
328		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-4-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	395.0
329		5-(3-(5-사이클로프로필-1-(피롤리딘-3-일메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	434.2
330		5-(3-(4-아미노사이클로펜트-1-엔-1-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	326.3
331		5-(3-(5-사이클로프로필-1-에틸-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	379.2
332		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(3-(피페리딘-1-일)-1H-피라졸-5-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	394.3
333		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(3-(1-메틸-1H-피롤릴-3-일)-1H-피라졸-5-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	390.2

[1436]

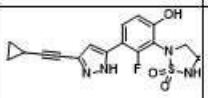
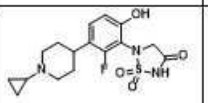
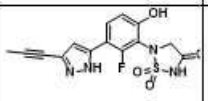
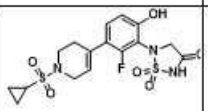
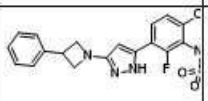
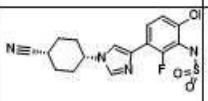
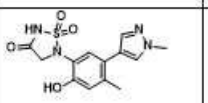
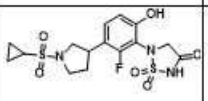
334		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(2-아이소펜틸-1H-이미다졸-5-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	380.9
335		N-(3'-(1,1-다이옥사이도-4-옥소-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-2-일)-2'-플루오로-4'-하이드록시-[1,1'-바이페닐]-4-일)사이클로뷰테인설폰아마이드	454.1
336		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(3-(모폴린-4-카보닐)-1H-피라졸-5-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	424.1
337		5-(3-(3-(다이플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	361.1
338		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(1-(아이소펜틸설폰일)-2,5-다이하이드로-1H-피롤-3-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	445.9
339		5-(3-(3-(2-사이클로뷰틸에틸)-1H-피라졸-5-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	393.1
340		5-(3-(1-사이클로프로필-5-메틸-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	365.1
341		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(1-(4-(트라이플루오로메틸)사이클로헥실)-1H-피라졸-4-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	461.2
342		5-(3-(1-(사이클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	415.0

[1437]

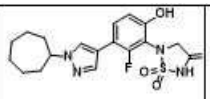
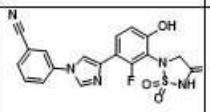
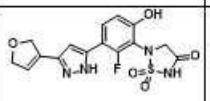
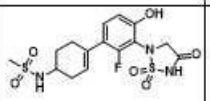
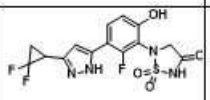
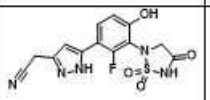
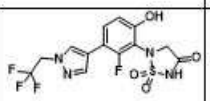
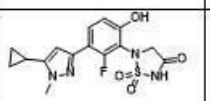
[1438]

343		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(3-(피로리딘-1-일)-1H-피라졸-5-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	380.2
344		5-(3-(3-(1,4-옥사제판-4-일)-1H-피라졸-5-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	410.1
345		5-(3-(5-(1-아미노사이클로프로필)-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	380.2
346		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(1-(2-메톡시페닐)-1H-이미다졸-4-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	417.0
347		5-(3-(5-사이클로프로필-1H-이미다졸-2-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	351.0
348		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(1-(4-메톡시페닐)-1H-이미다졸-4-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	417.0
349		2-(5-사이클로프로필-3-(3-(1,1-다이옥사이도-4-옥소-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-2-일)-2-플루오로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸-1-일)아세토나이트릴	389.9
350		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(1-(펜탄-3-일)-1H-이미다졸-4-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	381.0
351		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(1-(테트라하이드로-2H-피란-3-일)-1H-피라졸-4-	395.2

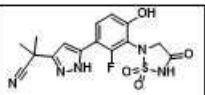
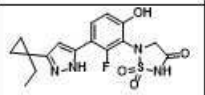
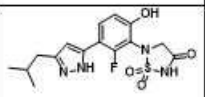
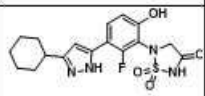
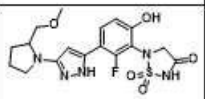
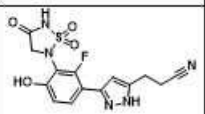
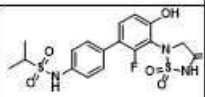
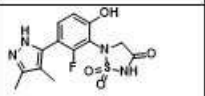
[1439]

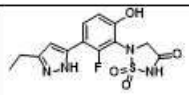
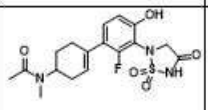
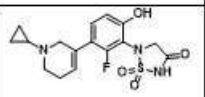
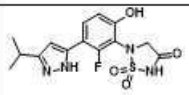
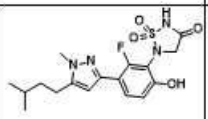
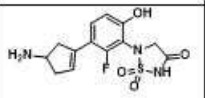
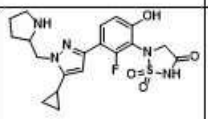
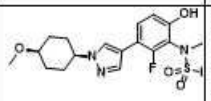
		일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	
352		5-(3-(3-(사이클로프로필에타인일)-1H-피라졸-5-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	375.0
353		5-(3-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	368.3
354		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(3-(프로프-1-아인-1-일)-1H-피라졸-5-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	348.8
355		5-(3-(1-(사이클로프로필설폰일)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	430.3
356		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(3-(3-페닐아제티딘-1-일)-1H-피라졸-5-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	442.1
357		(1s,4s)-4-(4-(3-(1,1-다이옥사이도-4-옥소-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-2-일)-2-플루오로-4-하이드록시페닐)-1H-이미다졸-1-일)사이클로헥세인-1-카보나이트릴	418.3
358		5-(2-하이드록시-4-메틸-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	321.2
359		5-(3-(1-(사이클로프로필설폰일)피롤리딘-3-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	418.1

[1440]

360		5-(3-(1-사이클로헵틸-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	407.0
361		3-(4-(3-(1,1-다이옥사이도-4-옥소-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-2-일)-2-플루오로-4-하이드록시페닐)-1H-이미다졸-1-일)벤조나이트릴	412.2
362		5-(3-(3-(2,5-다이하이드로퓨란-3-일)-1H-피라졸-5-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	379.2
363		N-(3'-(1,1-다이옥사이도-4-옥소-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-2-일)-2'-플루오로-4'-하이드록시-2,3,4,5-테트라하이드로-[1,1'-바이페닐]-4-일)메테인설폰아마이드	418.0
364		5-(3-(3-(2,2-다이플루오로사이클로프로필)-1H-피라졸-5-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	387.0
365		2-(5-(3-(1,1-다이옥사이도-4-옥소-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-2-일)-2-플루오로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸-3-일)아세토나이트릴	350.2
366		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	393.0
367		5-(3-(5-사이클로프로필-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	365.2

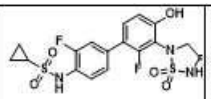
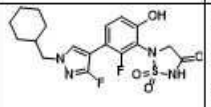
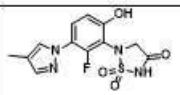
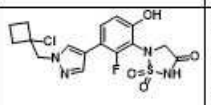
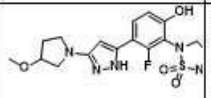
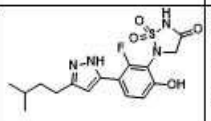
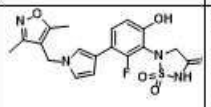
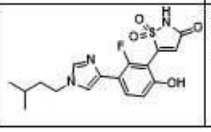
[1441]

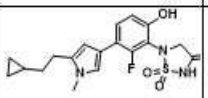
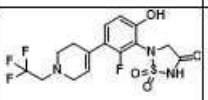
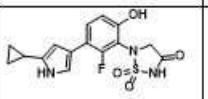
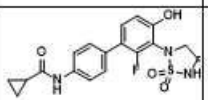
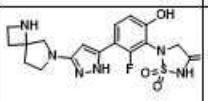
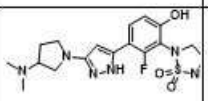
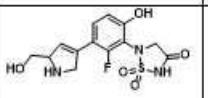
368		2-(5-(3-(1,1-다이옥사이도-4-옥소-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-2-일)-2-플루오로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸-3-일)-2-메틸프로페인나이트릴	380.2 [M+H]+
369		5-(3-(3-(1-에틸사이클로프로필)-1H-피라졸-5-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	379.0
370		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(3-아이소뷰틸-1H-피라졸-5-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	367.1
371		5-(3-(3-사이클로헥실-1H-피라졸-5-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	392.9
372		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(3-(2-(메톡시메틸)피롤리딘-1-일)-1H-피라졸-5-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	424.3
373		3-(3-(3-(1,1-다이옥사이도-4-옥소-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-2-일)-2-플루오로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸-5-일)프로페인나이트릴	364.0
374		N-(3'-(1,1-다이옥사이도-4-옥소-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-2-일)-2'-플루오로-4'-하이드록시-[1,1'-바이페닐]-4-일)프로페인-2-설폰아마이드	442.2
375		5-(3-(3,4-다이메틸-1H-피라졸-5-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	341.2 [M+H]+

376		5-(3-(3-에틸-1H-피라졸-5-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	339.0
377		N-(3'-(1,1-다이옥사이도-4-옥소-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-2-일)-2'-플루오로-4'-하이드록시-2,3,4,5-테트라하이드로-[1,1'-바이페닐]-4-일)-N-메틸아세트아마이드	396.2
378		5-(3-(1-사이클로프로필-1,2,5,6-테트라하이드로피리딘-3-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	366.2
379		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(3-아이소프로필-1H-피라졸-5-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	353.0
380		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(5-아이소펜틸-1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	395.3
381		5-(3-(4-아미노사이클로펜트-1-엔-1-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	326.3
382		5-(3-(5-사이클로프로필-1-(피롤리딘-2-일메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	434.3
383		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(1-((1s,4s)-4-메톡시사이클로헥실)-1H-피라졸-4-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	422.9

[1442]

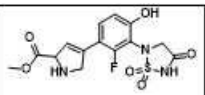
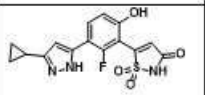
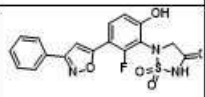
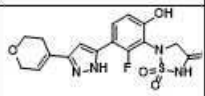
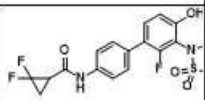
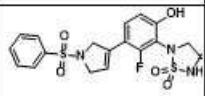
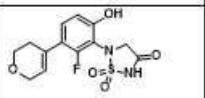
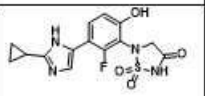
[1443]

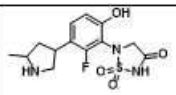
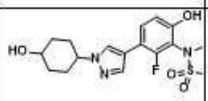
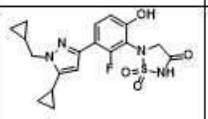
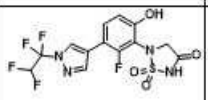
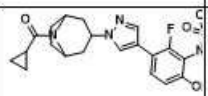
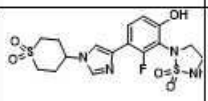
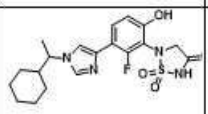
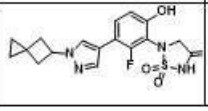
384		N-(3'-(1,1-다이옥사이도-4-옥소-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-2-일)-2',3-다이플루오로-4'-하이드록시-[1,1'-바이페닐]-4-일)사이클로프로페인설폰아마이드	458.1
385		5-(3-(1-(사이클로헥실메틸)-3-플루오로-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	427.1 [M+H]+
386		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	327.2 [M+H]+
387		5-(3-(1-((1-클로로사이클로뷰틸)메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	412.9
388		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(3-(3-메톡시피롤리딘-1-일)-1H-피라졸-5-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	410.2
389		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(3-아이소펜틸-1H-피라졸-5-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	381.0
390		5-(3-(1-((3,5-다이메틸아이소옥사졸-4-일)메틸)-1H-피롤-3-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	419.1
391		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(1-아이소펜틸-1H-이미다졸-4-	378.0

		일)페닐)아이소싸이아졸-3(2H)-온 1,1-다이옥사이드	
392		5-(3-(5-(2-사이클로프로필에틸)-1-메틸-1H-피롤-3-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	391.9
393		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	408.2
394		5-(3-(5-사이클로프로필-1H-피롤-3-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	349.8
395		N-(3'-(1,1-다이옥사이도-4-옥소-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-2-일)-2'-플루오로-4'-하이드록시-[1,1'-바이페닐]-4-일)사이클로프로페인카복스아마이드	404.2
396		5-(3-(3-(1,6-다이아자스파이로[3.4]옥탄-6-일)-1H-피라졸-5-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	421.0
397		5-(3-(3-(3-(다이메틸아미노)피롤리딘-1-일)-1H-피라졸-5-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	423.3
398		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(5-(하이드록시메틸)-2,5-다이하이드로-1H-피롤-3-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	342.0

[1444]

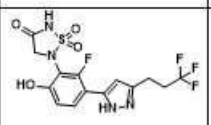
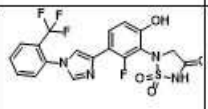
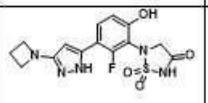
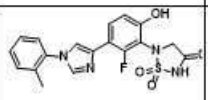
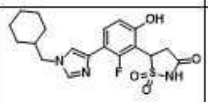
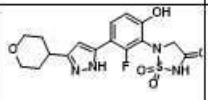
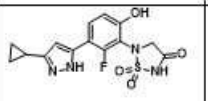
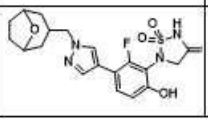
[1445]

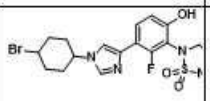
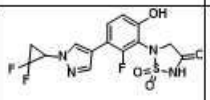
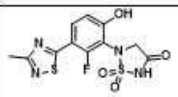
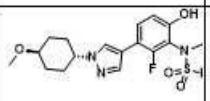
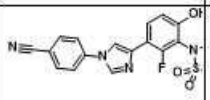
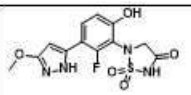
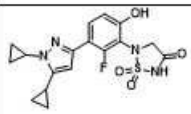
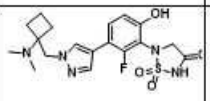
399		메틸 4-(3-(1,1-다이옥사이도-4-옥소-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-2-일)-2-플루오로-4-하이드록시페닐)-2,5-다이하이드로-1H-피롤-2-카복실레이트	369.9
400		5-(3-(3-사이클로프로필-1H-피라졸-5-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)아이소싸이아졸-3(2H)-온 1,1-다이옥사이드	348.2
401		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(3-페닐아이소옥사졸-5-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	388.1
402		5-(3-(3-(3,6-다이하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-5-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	393.1
403		N-(3'-(1,1-다이옥사이도-4-옥소-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-2-일)-2'-플루오로-4'-하이드록시-[1,1'-바이페닐]-4-일)-2,2-다이플루오로사이클로프로페인-1-카복스아마이드	440.2
404		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(1-(페닐설폰일)-2,5-다이하이드로-1H-피롤-3-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	451.9
405		5-(3-(3,6-다이하이드로-2H-피란-4-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	327.2
406		5-(3-(2-사이클로프로필-1H-이미다졸-5-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	351.0

407		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(5-메틸피롤리딘-3-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	328.0
408		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(1-(4-하이드록시사이클로헥실)-1H-피라졸-4-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	411.2
409		5-(3-(5-사이클로프로필-1-(사이클로프로필메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	405.0
410		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(1-(1,1,2,2-테트라플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	411.0
411		5-(3-(1-(8-(사이클로프로페인카보닐)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	488.1
412		5-(3-(1-(1,1-다이옥사이도테트라하이드로-2H-싸이오피란-4-일)-1H-이미다졸-4-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	442.9
413		5-(3-(1-(1-사이클로헥실에틸)-1H-이미다졸-4-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	421.3
414		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(1-(스파이로[2,3]헥산-5-일)-1H-피라졸-4-	391.3

[1446]

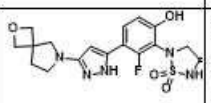
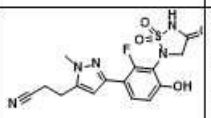
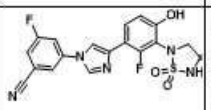
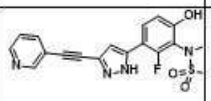
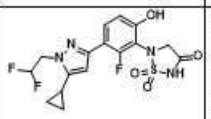
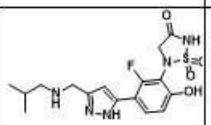
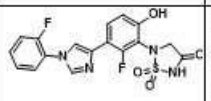
[1447]

		일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	
415		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(3-(3,3,3-트라이플루오로프로필)-1H-피라졸-5-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	407.2
416		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(1-(2-(트라이플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	457.1 $[M+H]^+$
417		5-(3-(3-(아제티딘-1-일)-1H-피라졸-5-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	366.1
418		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(1-(o-톨릴)-1H-이미다졸-4-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	401.0
419		5-(3-(1-(사이클로헥실메틸)-1H-이미다졸-4-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)아이소싸이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	406.3
420		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-5-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	395.2
421		5-(3-(3-사이클로프로필-1H-피라졸-5-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	351.0
422		5-(3-(1-((8-옥사바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-6-	435.0

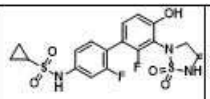
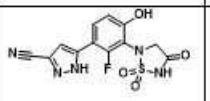
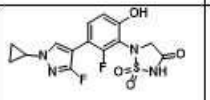
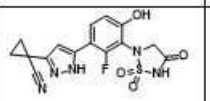
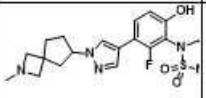
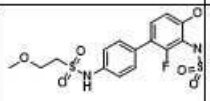
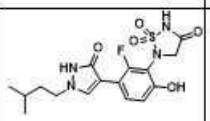
		하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	
423		5-(3-(1-(4-브로모사이클로헥실)-1H-이미다졸-4-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	472.9
424		5-(3-(1-(2,2-다이플루오로사이클로프로필)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	386.8
425		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(3-메틸-1,2,4-싸이아다이아졸-5-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	343.1
426		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(1-((1r,4r)-4-메톡시사이클로헥실)-1H-피라졸-4-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	422.9
427		4-(4-(3-(1,1-다이옥사이도-4-옥소-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-2-일)-2-플루오로-4-하이드록시페닐)-1H-이미다졸-1-일)벤조나이트릴	412.0
428		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(3-메톡시-1H-피라졸-5-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	340.9
429		5-(3-(1,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	391.2
430		5-(3-(1-((1-(다이메틸아미노)사이클로뷰틸)메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-	422.1

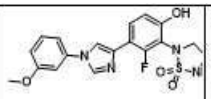
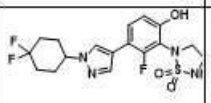
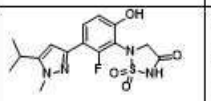
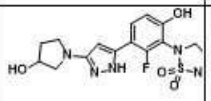
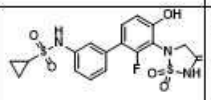
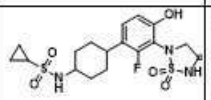
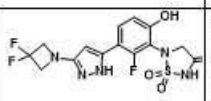
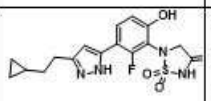
[1448]

[1449]

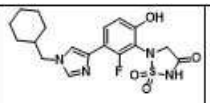
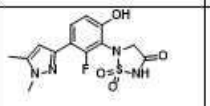
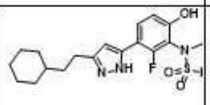
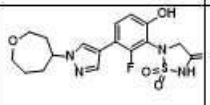
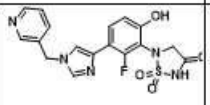
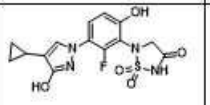
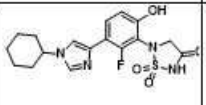
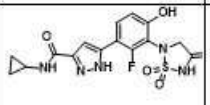
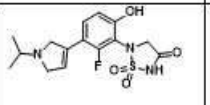
		1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	
431		5-(3-(3-(2-옥사-6-아자스파이로[3.4]옥탄-6-일)-1H-피라졸-5-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	422.2
432		3-(3-(3-(1,1-다이옥사이도-4-옥소-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-2-일)-2-플루오로-4-하이드록시페닐)-1-메틸-1H-피라졸-5-일)프로페인나이트릴	377.9
433		3-(4-(3-(1,1-다이옥사이도-4-옥소-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-2-일)-2-플루오로-4-하이드록시페닐)-1H-이미다졸-1-일)-5-플루오로벤조나이트릴	430.0
434		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(3-(피리딘-3-일에타인일)-1H-피라졸-5-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	412.0
435		5-(3-(5-사이클로프로필-1-(2,2-다이플루오로에틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	415.2
436		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(3-((아이소뷰틸아미노)메틸)-1H-피라졸-5-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	396.2
437		5-(2-플루오로-3-(1-(2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-4-일)-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	405.2

[1450]

438		N-(3'-(1,1-다이옥사이도-4-옥소-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-2-일)-2,2'-다이플루오로-4'-하이드록시-[1,1'-바이페닐]-4-일)사이클로프로페인설폰아마이드	458.1
439		5-(3-(1,1-다이옥사이도-4-옥소-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-2-일)-2-플루오로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸-3-카보나이트릴	336.0
440		5-(3-(1-사이클로프로필-3-플루오로-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	369.2
441		1-(5-(3-(1,1-다이옥사이도-4-옥소-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-2-일)-2-플루오로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸-3-일)사이클로프로페인-1-카보나이트릴	378.2 [M+H]+
442		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(1-(2-메틸-2-아자스파이로[3.4]옥탄-6-일)-1H-피라졸-4-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	434.2
443		N-(3'-(1,1-다이옥사이도-4-옥소-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-2-일)-2'-플루오로-4'-하이드록시-[1,1'-바이페닐]-4-일)-2-메톡시에테인-1-설폰아마이드	458.2
444		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(1-아이소펜틸-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-피라졸-4-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	397.0

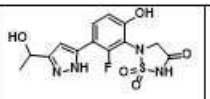
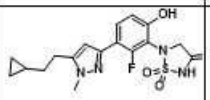
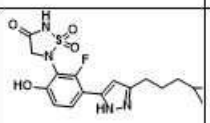
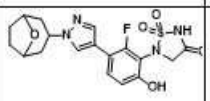
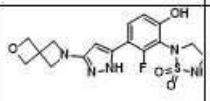
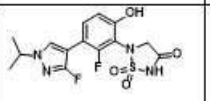
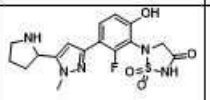
445		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(1-(3-메톡시페닐)-1H-이미다졸-4-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	417.2
446		5-(3-(1-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	429.0
447		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(5-아이소프로필-1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	367.1
448		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(3-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)-1H-피라졸-5-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	396.0
449		N-(3'-(1,1-다이옥사이도-4-옥소-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-2-일)-2'-플루오로-4'-하이드록시-[1,1'-바이페닐]-3-일)사이클로프로페인설폰아마이드	440.2
450		N-(4-(3-(1,1-다이옥사이도-4-옥소-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-2-일)-2-플루오로-4-하이드록시페닐)사이클로헥실)사이클로프로페인설폰아마이드	446.2
451		5-(3-(3-(3,3-다이플루오로아제티딘-1-일)-1H-피라졸-5-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	402.0
452		5-(3-(3-(2-사이클로프로필에틸)-1H-피라졸-5-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	379.1

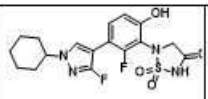
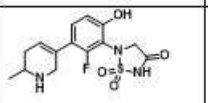
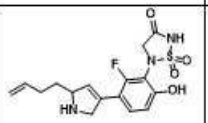
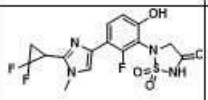
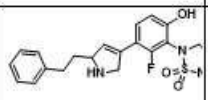
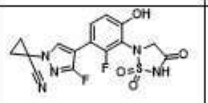
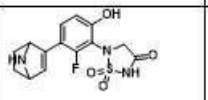
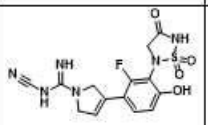
[1451]

453		5-(3-(1-(사이클로헥실메틸)-1H-이미다졸-4-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	407.0 [M+H]+
454		5-(3-(1,5-다이메틸-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	339.2
455		5-(3-(3-(2-사이클로헥실에틸)-1H-피라졸-5-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	421.3
456		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(1-(옥세판-4-일)-1H-피라졸-4-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	409.3
457		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(1-(피리딘-3-일메틸)-1H-이미다졸-4-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	402.2
458		5-(3-(4-사이클로프로필-3-하이드록시-1H-피라졸-1-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	367.0
459		5-(3-(1-사이클로헥실-1H-이미다졸-4-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	393.0
460		N-사이클로프로필-5-(3-(1,1-다이옥사이도-4-옥소-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-2-일)-2-플루오로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸-3-카복스아마이드	394.1
461		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(1-아이소프로필-2,5-다이하이드로-1H-피롤-3-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	353.9

[1452]

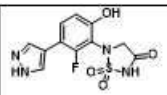
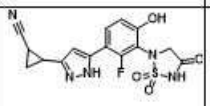
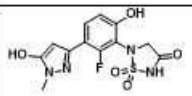
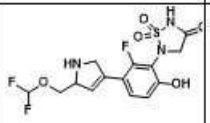
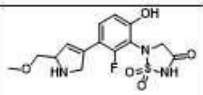
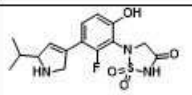
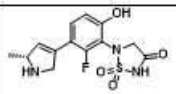
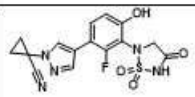
[1453]

462		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(3-(1-하이드록시에틸)-1H-피라졸-5-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	355.2
463		5-(3-(5-(2-사이클로프로필에틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	392.9
464		5-(3-(3-(3-사이클로프로필프로필)-1H-피라졸-5-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	393.1
465		5-(3-(1-(8-옥사바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	421.2
466		5-(3-(3-(2-옥사-6-아자스파이로[3.3]헵탄-6-일)-1H-피라졸-5-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	408.0
467		5-(2-플루오로-3-(3-플루오로-1-아이소프로필-1H-피라졸-4-일)-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	371.0
468		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(1-메틸-5-(피롤리딘-2-일)-1H-피라졸-3-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	394.0

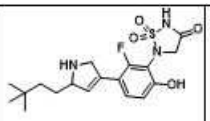
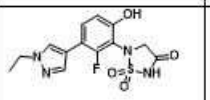
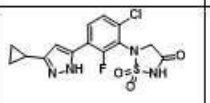
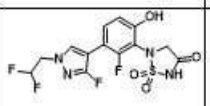
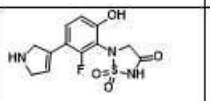
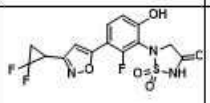
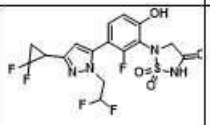
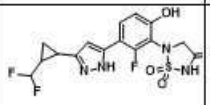
469		5-(3-(1-사이클로헥실-3-플루오로-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	411.1
470		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(6-메틸-1,2,5,6-테트라하이드로피리딘-3-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	342.1 [M+H]+
471		5-(3-(5-(뷰트-3-엔-1-일)-2,5-다이하이드로-1H-피롤-3-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	366.0
472		5-(3-(2-(2,2-다이플루오로사이클로프로필)-1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	401.1
473		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(5-펜에틸-2,5-다이하이드로-1H-피롤-3-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	416.1
474		1-(4-(3-(1,1-다이옥사이도-4-옥소-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-2-일)-2-플루오로-4-하이드록시페닐)-3-플루오로-1H-피라졸-1-일)사이클로프로페인-1-카보나이트릴	394.2
475		5-(3-(7-아자바이사이클로[2.2.1]헵트-2-엔-2-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	338.0
476		N-사이아노-3-(3-(1,1-다이옥사이도-4-옥소-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-2-일)-2-플루오로-4-하이드록시페닐)-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-카복스이미드아마이드	379.2

[1454]

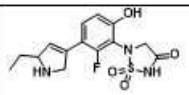
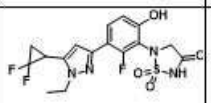
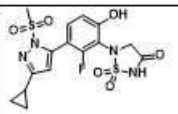
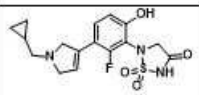
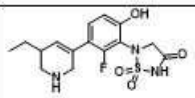
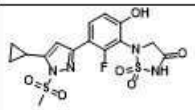
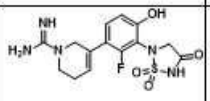
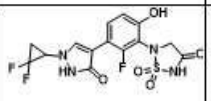
[1455]

477		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(1H-피라졸-4-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	310.9
478		2-(5-(3-(1,1-다이옥사이도-4-옥소-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-2-일)-2-플루오로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸-3-일)사이클로프로페인-1-카보나이트릴	376.3
479		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(5-하이드록시-1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	341.1
480		5-(3-(5-((다이플루오로메톡시)메틸)-2,5-다이하이드로-1H-피롤-3-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	394.1 $[M+H]^+$
481		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(5-(메톡시메틸)-2,5-다이하이드로-1H-피롤-3-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	356.0
482		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(5-아이소프로필-2,5-다이하이드로-1H-피롤-3-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	354.1
483		(R)-5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(5-메틸-2,5-다이하이드로-1H-피롤-3-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	328.1 $[M+H]^+$
484		1-(4-(3-(1,1-다이옥사이도-4-옥소-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-2-일)-2-플루오로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸-1-일)사이클로프로페인-1-카보나이트릴	376.0

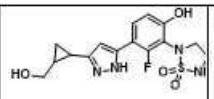
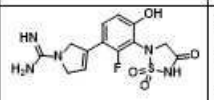
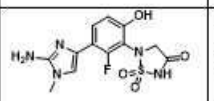
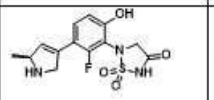
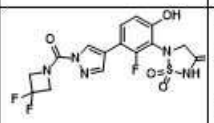
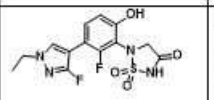
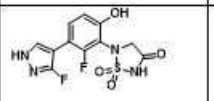
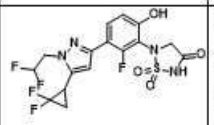
[1456]

485		5-(3-(5-(3,3-다이메틸뷰틸)-2,5-다이하이드로-1H-피롤-3-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	396.3
486		5-(3-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	339.0
487		5-(6-클로로-3-(3-사이클로프로필-1H-피라졸-5-일)-2-플루오로페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	369.0
488		5-(3-(1-(2,2-다이플루오로에틸)-3-플루오로-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	393.0
489		5-(3-(2,5-다이하이드로-1H-피롤-3-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	312.0
490		5-(3-(3-(2,2-다이플루오로사이클로프로필)아이소옥사졸-5-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	388.1
491†		5-(3-(3-(2,2-다이플루오로사이클로프로필)-1-(2,2-다이플루오로에틸)-1H-피라졸-5-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	453.2 [M+H]+
492		5-(3-(3-(2-(다이플루오로메틸)사이클로프로필)-1H-피라졸-5-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	401.3

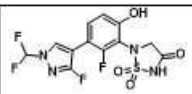
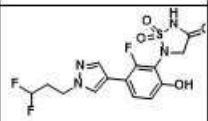
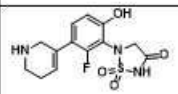
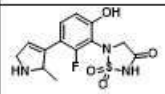
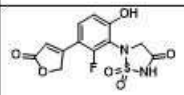
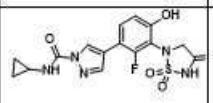
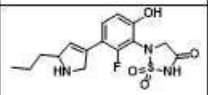
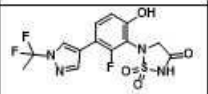
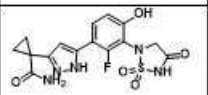
[1457]

493		5-(3-(5-에틸-2,5-다이하이드로-1H-피롤-3-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	340.1
494		5-(3-(5-(2,2-다이플루오로사이클로프로필)-1-에틸-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	415.0
495 †		5-(3-(3-사이클로프로필-1-(메틸설폰일)-1H-피라졸-5-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	429.0
496		5-(3-(1-(사이클로프로필메틸)-2,5-다이하이드로-1H-피롤-3-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	366.3
497		5-(3-(5-에틸-1,2,5,6-테트라하이드로피리딘-3-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	354.2
498 †		5-(3-(5-사이클로프로필-1-(메틸설폰일)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	429.0
499		5-(3-(1,1-다이옥사이도-4-옥소-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-2-일)-2-플루오로-4-하이드록시페닐)-3,6-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복스이미드아마이드	368.1
500		5-(3-(1-(2,2-다이플루오로사이클로프로필)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	403.0

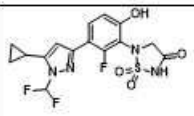
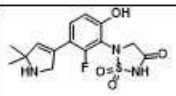
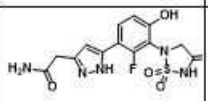
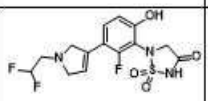
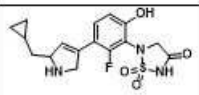
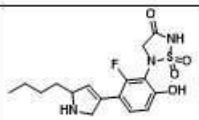
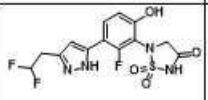
[1458]

501		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(3-(2-(하이드록시메틸)사이클로프로필)-1H-피라졸-5-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	381.2
502		3-(3-(1,1-다이옥사이도-4-옥소-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-2-일)-2-플루오로-4-하이드록시페닐)-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-카복스이미드아마이드	354.0
503		5-(3-(2-아미노-1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	340.0
504		(S)-5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(5-메틸-2,5-다이하이드로-1H-피롤-3-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	328.1 [M+H]+
505		5-(3-(1-(3,3-다이플루오로아제티딘-1-카보닐)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	430.2
506		5-(3-(1-에틸-3-플루오로-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	357.0
507		5-(2-플루오로-3-(3-플루오로-1H-피라졸-4-일)-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	329.2
508 †		5-(3-(5-(2,2-다이플루오로사이클로프로필)-1-(2,2-다이플루오로에틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	453.2 [M+H]+

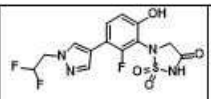
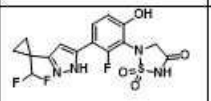
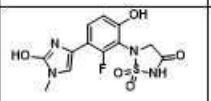
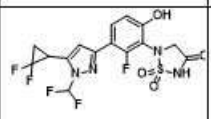
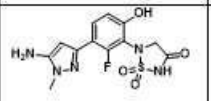
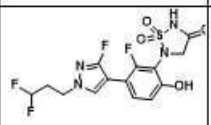
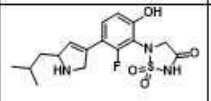
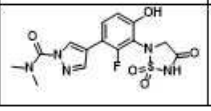
[1459]

509		5-(3-(1-(다이플루오로메틸)-3-플루오로-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	379.0
510		5-(3-(1-(3,3-다이플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	389.0
511		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(1,2,5,6-테트라하이드로피리딘-3-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	326.0
512		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(2-메틸-2,5-다이하이드로-1H-피롤-3-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	326.0
513		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(5-옥소-2,5-다이하이드로퓨란-3-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	327.2
514		N-사이클로프로필-4-(3-(1,1-다이옥사이도-4-옥소-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-2-일)-2-플루오로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸-1-카복스아마이드	394.2
515		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(5-프로필-2,5-다이하이드로-1H-피롤-3-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	354.1
516		5-(3-(1-(1,1-다이플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	375.0
517		1-(5-(3-(1,1-다이옥사이도-4-옥소-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-2-일)-2-플루오로-4-	394.2

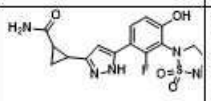
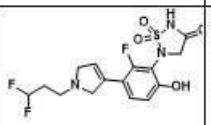
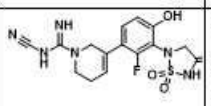
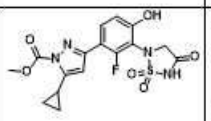
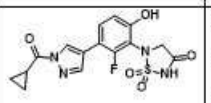
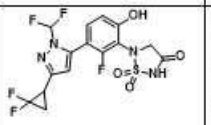
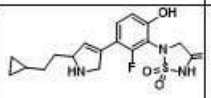
[1460]

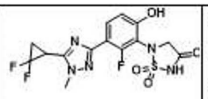
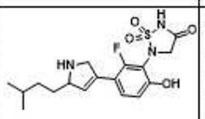
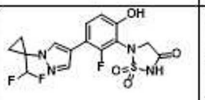
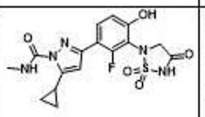
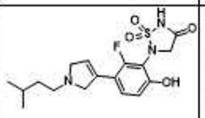
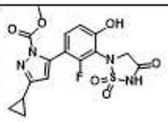
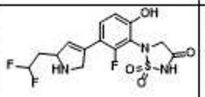
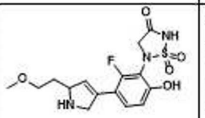
		하이드록시페닐)-1H-피라졸-3-일)사이클로프로페인-1-카복스아마이드	
518		5-(3-(5-사이클로프로필-1-(다이플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	401.0
519		5-(3-(5,5-다이메틸-2,5-다이하이드로-1H-피롤-3-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	342.2 [M+H]+
520		2-(5-(3-(1,1-다이옥사이도-4-옥소-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-2-일)-2-플루오로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸-3-일)아세트아마이드	368.2
521		5-(3-(1-(2,2-다이플루오로에틸)-2,5-다이하이드로-1H-피롤-3-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	376.2
522		5-(3-(5-(사이클로프로필메틸)-2,5-다이하이드로-1H-피롤-3-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	366.0
523		5-(3-(5-뷰틸-2,5-다이하이드로-1H-피롤-3-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	368.1
524		5-(3-(3-(2,2-다이플루오로에틸)-1H-피라졸-5-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	375.0

[1461]

525		5-(3-(1-(2,2-다이플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	374.9
526		5-(3-(3-(1-(다이플루오로메틸)사이클로프로필)-1H-피라졸-5-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	401.0
527		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(2-하이드록시-1-메틸-1H-이미다졸-4-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	341.1
528 †		5-(3-(5-(2,2-다이플루오로사이클로프로필)-1-(다이플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	439.1 $[M+H]^+$
529		5-(3-(5-아미노-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	340.0
530		5-(3-(1-(3,3-다이플루오로프로필)-3-플루오로-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	407.0
531		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(5-아이소뷰틸-2,5-다이하이드로-1H-피롤-3-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	368.1
532		4-(3-(1,1-다이옥사이도-4-옥소-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-2-일)-2-플루오로-4-	382.2

[1462]

		하이드록시페닐)-N,N-다이메틸-1H-피라졸-1-카복스아마이드	
533		2-(5-(3-(1,1-다이옥사이도-4-옥소-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-2-일)-2-플루오로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸-3-일)사이클로프로페인-1-카복스아마이드	394.0
534		5-(3-(1-(3,3-다이플루오로프로필)-2,5-다이하이드로-1H-피롤-3-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	390.1
535		N-사이아노-5-(3-(1,1-다이옥사이도-4-옥소-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-2-일)-2-플루오로-4-하이드록시페닐)-3,6-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복스이미드아마이드	393.1
536†		메틸 5-사이클로프로필-3-(3-(1,1-다이옥사이도-4-옥소-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-2-일)-2-플루오로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸-1-카복실레이트	409.1
537		5-(3-(1-(사이클로프로페인카보닐)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	379.0
538†		5-(3-(3-(2,2-다이플루오로사이클로프로필)-1-(다이플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	439.1 [M+H]+
539		5-(3-(5-(2-사이클로프로필에틸)-2,5-다이하이드로-1H-피롤-3-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	380.1

540		5-(3-(5-(2,2-다이플루오로사이클로프로필)-1-메틸-1H-1,2,4-트라이아졸-3-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	402.0
541		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(5-아이소펜틸-2,5-다이하이드로-1H-피롤-3-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	382.1
542		5-(3-(1-(1-(다이플루오로메틸)사이클로프로필)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	401.0
543		5-사이클로프로필-3-(3-(1,1-다이옥사이도-4-옥소-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-2-일)-2-플루오로-4-하이드록시페닐)-N-메틸-1H-피라졸-1-카복스아마이드	408.2
544		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(1-아이소펜틸-2,5-다이하이드로-1H-피롤-3-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	382.1
545 †		메틸 3-사이클로프로필-5-(3-(1,1-다이옥사이도-4-옥소-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-2-일)-2-플루오로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸-1-카복실레이트	409.1
546		5-(3-(5-(2,2-다이플루오로에틸)-2,5-다이하이드로-1H-피롤-3-일)-2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	376.0
547		5-(2-플루오로-6-하이드록시-3-(5-(2-메톡시에틸)-2,5-다이하이드로-1H-피롤-3-일)페닐)-1,2,5-싸이아다이아졸리딘-3-온 1,1-다이옥사이드	370.0

[1463]

[1464] † 화합물은 실질적으로 순수한 단일 위치이성질체로서 제공되었지만, 제공된 구조는 잠정적으로 할당된 것임.

[1465] 일부 경우에, 특히 †로 나타낸 화합물의 경우, 두 개 이상의 위치이성질체가 존재할 수 있고, 표 2에 제공된 화합물 구조 및 상응하는 화학명은 잠정적으로 할당되었다. 본원의 특정 화합물, 예컨대 피라졸, 이미다졸 또는 트라이아졸을 포함하는 화합물의 제조에 있어서, 출발 물질은 둘 이상의 호변이성질체 형태로 존재할 수 있고, 따라서 생성물은 단일 위치이성질체로서 또는 출발 물질의 둘 이상의 호변이성질체 형태와의 반응에서 생성된 위치이성질체의 혼합물로서 각각의 반응 혼합물에서 단리될 수 있다.

[1466] **실시예 2:** 인산염분해효소 활성 검정

[1467] 소분자 PTPN2 억제제의 선택성 및 효력 평가

[1468] 하나 이상의 단백질 타이로신 인산염분해효소[protein tyrosine phosphatase, PTP], 특히 PTPN2에 대한 본원에 제공된 소분자 PTPN2 억제제의 선택성 및 효력은 다양한 방식으로 평가한다. 하나 이상의 PTP 효소는 마이코박테륨 단백질 타이로신 인산염분해효소 A[Mycobacterium protein tyrosine phosphatase A, mPTPA], 마이코박테륨 단백질 타이로신 인산염분해효소 B[mPTPB], PTPN1(즉, PTP1B), PTPN2(즉, TC-PTP), PTPN22(즉, LYP), SHP-1, SHP-2, FAP-1, Meg2, HePTP, 라포린(Laforin), VHX, VHR, LMWPTP, Cdc14A, LAR, CD45, PTPRG, 이들의

단편, 이들의 변이체, 및 이들의 조합을 포함한다. 소분자 PTPN2 억제제의 선택성 및 효력은 PTP 활성 억제 검정을 사용하여 평가한다. 검정은 50 mM HEPES 완충액 pH 7.5, 150 mM NaCl, 0.5 mM EDTA, 1 mM DTT, 0.001% Tween-20을 포함하는 완충액을 사용하여 수행한다.

[1469] 검정은 인산염화된 기질, 예를 들어 -20 ℃에서 보관되는 10 mM의 6,8-다이플루오로-4-메틸움벨리페릴 인산염[6,8-Difluoro-4-Methylumbelliferyl Phosphate, DIFMUP]을 사용하여 수행한다. 대안적으로 또는 추가적으로, 검정은 다른 인산염화된 기질(예를 들어, 형광물질 이인산염)을 사용하여 수행한다. 각각의 PTP 효소는 검정 완충액에서 희석한다.

[1470] 검정은, 예를 들어 384 웰 플레이트를 사용하여 다중플레이트 형식으로 실온에서 수행할 수 있다. 연속 희석에서 수득한 10가지 농도 중 하나에서의 DMSO 또는 대조군으로서 DMSO 단독에 용해된 소분자 PTPN2 억제제를 각각의 웰에 추가한다. PTP 효소(예를 들어, 0.025 ng/ul PTPN2)를 포함하는 검정 완충액의 혼합물을 각각의 웰에 첨가하고 대략 2분 동안 혼합한다. 검정 완충액에서 희석된 DiFMUP를 PTPN2 검정에서 대략 45 μM DiFMUP의 최종 농도로 첨가하여 반응을 개시한다. 각각의 PTP 효소에 대해, DiFMUP를 독립적으로 판정된 효소의 Km(미카엘리스 상수)에서 첨가한다. PTP 효소의 인산염분해효소 활성은, 6,8-다이플루오로-7-하이드록실-4-쿠마린(6,8-difluoro-7-hydroxyl-4-coumarin, DiFMU)에 대해 360 nm에서의 여기 및 450 nm에서의 방출(435 nm에서의 차단 필터)을 갖는 INFINITE M1000Pro 플레이트 판독기(Tecan)를 사용하여 약 15-30분 동안 지속적으로 형광 생성물(DiFMUP에서의 DiFMU)의 발생을 모니터링하여 평가한다. 각각의 검정은 적어도 이중으로 수행한다. DiFMU 형성의 속도(예를 들어, 초기 속도)를 소분자 PTPN2 억제제의 농도에 대해 그래프에 표시[plotting]하고, 데이터를(예를 들어, 4-매개변수 방정식을 사용해서) 핏팅하여 특정 효소에 대한 소분자 PTPN2 억제제의 IC_{50}으로서 핏의 변곡점을 측정한다. 이 검정을 사용하여, PTPN2 및 PTP1B를 억제하는 표 2의 화합물의 능력을 평가하였다. 표 3은 IC50 값을 요약한 것이다.

표 3

[1471]

	≤ 1 μM	> 1 μM
PTPN2 IC_{50}	101, 102, 103, 104, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 117, 118, 119, 120, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 135, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 146, 147, 148, 149, 150, 152, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 165, 166, 167, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 185, 186, 187, 189, 190, 191, 193, 194, 195, 196, 197, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 219, 220, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 247, 248, 249, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 271, 272, 273, 274, 275, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 414, 415, 416, 417, 418, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 469, 470, 471, 473, 474, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 486, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545	105, 116, 121, 134, 136, 145, 151, 153, 164, 168, 184, 192, 198, 218, 221, 246, 250, 270, 276, 358, 413, 419, 460, 468, 472, 475, 487, 512, 519

PTP1B IC_{50}	101, 102, 103, 104, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 117, 118, 119, 120, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 165, 166, 167, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 185, 186, 187, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 219, 220, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 414, 415, 416, 417, 418, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545	105, 116, 121, 134, 145, 164, 168, 184, 218, 221, 246, 270, 358, 413, 419, 512, 519

[1472] **실시예 3**: 사이토카인 방출 검정

[1473] 효과기 세포(예를 들어, 미변형 T 세포, 또는 TFP-발현 T 세포 또는 CAR-발현 T 세포)는 12-24시간(임의로 더 긴 시간) 동안 소분자 PTPN2 억제제의 존재하에 CD3/CD28 비드(CD3/CD28 CTS Dynabead)로 활성화한다. 활성화된 효과기 세포를 원하는 효과기:표적 세포 비율, 예를 들어 10:1, 5:1 또는 1:1에서 표적 세포와 공동 배양하여 사이토카인을 방출하도록 유도한다. 공동 배양 상층액은 대략 20시간 후에 수확한다. 이어서, 이러한 상층액을 제조업체의 프로토콜에 따라 Meso Scale Discovery, 전염증성 패널 1 카탈로그 번호 N05049A-1 시스템을 사용하여 방출된 사이토카인, 예컨대 IL-2 및 IFN-g를 측정하는 데 사용한다. 표적 세포는 효과기 세포와 공동 배양하기 전에 (예를 들어, 10,000에서) 조사할 수 있다. 이 검정은 소분자 PTPN2 억제제로 PTPN2를 억제하면 TFP 또는 CAR이 결합하는 항원에 반응하여 T 세포에 의한 사이토카인 방출(예를 들어, IL-2 또는 IFN-g)이 증가한다는 것을 입증하기 위한 것이다.

[1474] **실시예 4** :세포 증식 검정

[1475] 효과기 세포(예를 들어, 미변형 T 세포, 또는 TFP-발현 T 세포 또는 CAR-발현 T 세포)는 12-24시간(임의로 더 긴 시간) 동안 소분자 PTPN2 억제제의 존재하에 CD3/CD28 비드(CD3/CD28 CTS Dynabead)로 활성화한다. 활성화된 효과기 세포는 TFP 또는 CAR이 결합하는 표적 종양 항원을 포함하는 표적 세포와 공동 배양함으로써 증식하도록 유도된다. 일반적으로 표적 세포를 조사하고, 세척하고 계수한다. 공동 배양은 원하는 효과기:표적 세포 비율, 예를 들어 10:1, 5:1 또는 1:1에서 수행한다. 효과기 세포의 증식은 일반적으로 약 10일 동안의 비드 확장 후에 평가한다. mL당 세포 수와 세포 생존율은 Cellometer로 측정한다. 본 실시예는 소분자 PTPN2 억제제로 PTPN2를 억제하면 소분자 PTPN2 억제제로 처리되지 않은 효과기 세포에 비해 효과기 세포 수 및 생존율이 증가한다는 것을 입증하기 위한 것이다.

[1476] **실시예 5**: 세포독성 검정

[1477] 효과기 세포(예를 들어, 미변형 T 세포, 또는 TFP-발현 T 세포 또는 CAR-발현 T 세포)는 12-24시간(임의로 더 긴 시간) 동안 PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)의 존재하에 CD3/CD28 비드(CD3/CD28 CTS Dynabead)로 활성화한다. TFP 또는 CAR이 결합하는 표적 종양 항원을 포함하는 표적 세포(예를 들어, 암 또는

종양 세포)를 암실에서 칼세인-AM과 함께 인큐베이션하고, 세척하고, 계수한다. 활성화된 효과기 세포는 표적 세포와 공동 배양한다. 공동 배양은 원하는 효과기:표적 세포 비율, 예를 들어 10:1, 5:1 또는 1:1에서 수행한다. 공동 배양 기간(예를 들어, 5시간)이 끝나면, 채취된 세포에서 칼세인 형광을 측정하여 표적 세포의 수 및 표적 세포의 생존율을 평가한다. 본 실시예는 PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)로 PTPN2를 억제하면 PTPN2 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 화합물)로 처리되지 않은 효과기 세포에 비해 표적 세포에 대한 효과기 세포의 세포독성이 증가한다는 것을 입증하기 위한 것이다.

[1478] **실시예 6**: CAR-T 사멸 검정

[1479] 종양 항원(예를 들어, HER2)을 발현하는 CAR-T를 사용하여 종양 세포 사멸을 강화하는 PTPN2 억제제의 능력은 다음과 같이 입증된다. HER-2 특이적 CAR-T 세포[CAR-T cell, CAR-T]는 일차 인간 CD3+ T 세포(Discovery Life Sciences)를 GFP(Creative Bio)뿐만 아니라 인간 HER2에 특이적인 키메라 항원 수용체를 발현하는 렌티바이러스로 형질도입함으로써 생성한다. 형질도입 이전에, T 세포는 1:1의 비드 대 세포 비율에서 자성 비드(Invitrogen)에 코팅된 항-CD3 및 항-CD28 항체를 사용하여 밤새 자극한다. 형질도입하고 4일 후 비드를 제거하고, 다음날 CAR-T를 GFP 발현을 기준으로 분류하였고, 추가 8일 동안 hIL7(10 ng/mL)(Peprotech) 및 hIL15(5 ng/mL)(Peprotech)에서 확장하였다. 그런 다음, CAR-T는 1:1의 효과기:표적 세포 비율에서 18시간 동안 Nuclight Red(Essen Biosciences) 표지 HER-2 양성 종양 세포주(OVCAR-3) 또는 HER-2 음성 세포주(HEK293T)와 공동 배양한다.

[1480] CAR-T를 1-2.5시간 동안 0.1% DMSO(비히클 대조군) 또는 PTPN2 억제제로 전처리한 후, 지시된 농도에서 세포주와 공동 배양한다. PTPN2 억제제는 종양 사멸 검정이 포함되기 이전에 CAR-T에서 세척한다. 종양 사멸은, 다양한 효과기:표적 비율에서 종양 세포 생존력의 유세포 분석법 또는 인큐사이트(Incucyte) 영상화 기반 평가를 사용하여 DMSO 처리된 CAR-T를 PTPN2 억제제 처리된 CAR-T와 비교함으로써 평가한다. 사멸률은, 처리되지 않은 종양 세포, PTPN2 억제제로 처리된 종양 세포, 및 대조군으로서 DMSO 처리된 CAR-T 세포와 함께 배양된 종양 세포에 비한 특정 시점에서 생존 세포의 양을 계산함으로써 평가한다. 결과는 (a) PTPN2 처리된 CAR-T 세포가 DMSO로 처리된 대조군 세포에 비교해 더 높은 종양 세포 사멸 활성을 나타내고; (b) (예를 들어, 세척이 이어지는 1시간 동안의) PTPN2의 일시적인 처리 조차도 종양 세포를 사멸시키는 CAR-T 세포의 능력을 강화하기에 충분하다는 것을 입증할 것으로 예상된다.

[1481] **실시예 7**: CAR-T 입양 세포 전달 이종이식 종양 검정

[1482] CAR-T를 사용한 생체내 시험을 위해, 누드 마우스를 OVCAR 이종이식으로 이식한다. 50-100 mm^3의 적합한 크기에 도달한 후, PTPN2 억제제를 사용하거나 사용하지 않고 (예를 들어, 세척이 이어지는 1시간 동안의) 일시적으로 처리된 대략 10^6의 CAR-T를 종양 보유 마우스에게 정맥내로 전달한다. 종양 부피 및 CAR-T 세포 수를 여러 시점에서 측정하고 (예를 들어, 세척이 이어지는 1시간 동안의) DMSO로 처리된 대조군 그룹과 비교한다. PTPN2 억제제로 처리된 CAR-T가 투여된 마우스는 더 낮은 종양 부피, 혈액 내에서 CAR-T의 더 높은 빈도, 및/또는 종양 내로의 CAR-T의 더 큰 침윤 및/또는 활성화, 더 작은 종양 부피 및/또는 더 높은 CAR-T 세포 수를 나타낼 것으로 예상된다.

[1483] **실시예 8**: 마우스 입양 세포 전달 동계 종양 검정

[1484] Thy1.1 유사유전자형 C57BL/6 마우스에 50% 마트리젤(Matrigel)(50% PBS)로 제형화된 대략 5 X 10^5의 OVA 발현 동계 종양 세포(B16-OVA, EL4 OVA 또는 YUMM1.1)를 이식한다. 이식 전에, B16-OVA, EL4 OVA 또는 YUMM1.1 종양 세포주를 OVA-GFP 융합 단백질을 암호화하는 렌티바이러스로 형질도입한다. GFP 발현을 분류한 후, B16-OVA, EL4 OVA 또는 YUMM1.1 세포는 처리되지 않은 C57BL/6 마우스에서 성장하는 것으로 나타난다. 약 50-100 mm^3의 부피로 성장한 후, 종양 보유 마우스는 다음의 처리가 수행될 대략 1 X 10^6의 OT-1 형질전환 T 세포를 정맥내로 전달받을 것이다. 먼저, 일차 OT-1 비장세포를 10 nm의 SIINFEKL 펩타이드 또는 항-CD3/항-CD28 코팅 비드로 처리한다. 2일 후, 세포를 세척하고 추가 3일 동안 (모두 5 ng/ml에서의) IL-2, IL-7 및 IL-15를 함유하는 배양 배지로 옮긴다. 다른 실험에서, 미감작 OT-1 CD8 T 세포를 전달을 위해 단리한다. 전달 전에, OT-1 세포를 1시간 동안 DMSO(비히클 대조군) 또는 PTPN2 억제제로 처리하고, 주사 전에 2회 PBS로 세척한다.

[1485] 시험 그룹은 종양 단독, 종양 + DMSO 처리 OT-1, 종양 + PTPN2 억제제 처리 OT-1로 구분한다. 각각의 그룹은 시험된 두 시점 동안 여덟 마리의 마우스를 포함할 수 있다. 생체내 효능을 평가하기 위해, OT-1 주사 후 다양한 시점에서 캘리퍼를 사용하여 주당 3회 종양 부피를 측정한다. 또한, 7일 차에, 마우스의 제1 그룹을 희생시켜,

이차 림프 조직 및 종양 모두에서의 면역 활성화 및 침윤을 비교하고, CD4, CD8, CD25, CD69, CD44, CD62L, TCF1, TOX, TIM3, PD1을 포함하지만 이에 제한되지 않는 마커에 대해 염색한다. 면역 세포의 풍부도 및 활성화 상태는 유세포 분석법을 사용하여 정량화한다. 결과는 (a) 종양 부피의 감소, 및/또는 (b) 비장, 림프절 및/또는 종양에서 활성화된 T 세포의 풍부도에서의 증가에 의해 입증되는 바와 같이, PTPN2를 사용한 일시적인 치료가 항종양 사멸을 강화하기에 충분하다는 것을 입증하는 것으로 예상된다.

[1486] **실시예 9**: PTPN2 억제제의 효력 판정을 위해 사용된 이동성 변화 검정

[1487] 시험관내 효소 반응에서 PTPN2를 사용하여 화합물 활성을 판정할 수 있다. 활성을 판정하는 데 사용하는 효소 검정은 Caliper Life Sciences의 LabChip EZ 판독기를 사용하는 이동성 변화 검정일 수 있다. 효소 반응은 검정 완충액(50 mM HEPES pH 7.5, 1 mM EGTA, 10 mM EDTA, 0.01 % Tween® 20, 및 2 mM DTT)에서 수행한다. 화합물을 다양한 농도(12 포인트, 1:3 희석)에서 Labcyte Echo를 사용하여 백색 384 웰 ProxiPlate™(PerkinElmer 카탈로그 번호 6008289) 플레이트상에 분배한다. (0.5 nm에서의) 효소를 실온에서 10분 동안 화합물과 함께 인큐베이션한다. 이어서, 기질(인산화된 인슐린 수용체 프로브 서열을 2 μM에서 플레이트에 첨가하고, 실온에서 추가로 10분 동안 인큐베이션한다. 마지막으로, 퀜칭 용액(물 및 4-브로모-3-(2-옥소-2-프로폭시에톡시)-5-(3-{[1-(페닐메테인설폰일)피페리딘-4-일]아미노}페닐)싸이오펜-2-카복실산)을 플레이트에 첨가한 후, 이를 EZ 판독기(여기 488 nm, 방출 530 nm)에서 실행하여 전환%(PTPN2에 의해 탈인산화된, 인산화된 기질의 양)를 측정한다. 각각의 플레이트에는 100% 대조군(억제제: 4-브로모-3-(2-옥소-2-프로폭시에톡시)-5-(3-{[1-(페닐메테인설폰일)피페리딘-4-일]아미노}페닐)싸이오펜-2-카복실산) 및 0% 대조군(DMSO)이 있으며, 이를 억제%를 계산하는 데 사용한다. 이어서, 억제%를 사용하여 IC50 값을 계산한다.

[1488] **실시예 10**: PTPN1(PTP1B로도 공지됨) 억제제의 효력 판정을 위한 이동성 변화 검정[Mobility Shift Assay, MSA]

[1489] 시험관내 효소 반응에서 전장 PTPN1 단백질을 사용하여 화합물 활성을 판정할 수 있다. 활성을 판정하기 위한 효소 검정은 Caliper Life Sciences의 LabChip EZ 판독기를 사용하는 이동성 변화 검정일 수 있다. 효소 반응은 검정 완충액(50 mM HEPES pH 7.5, 1 mM EGTA, 10 mM EDTA, 0.01% Tween® 20, 및 2 mM DTT)에서 수행한다. 화합물을 다양한 농도(12 포인트, 1:3 희석)에서 Labcyte Echo® 액체 핸들러를 사용하여 백색 384 웰 ProxiPlate™(PerkinElmer 카탈로그 번호 6008289) 플레이트상에 분배한다. (0.5 nm에서의) 효소를 실온에서 10분 동안 화합물과 함께 인큐베이션한다. 이어서, 기질(인산화된 인슐린 30 수용체 프로브 서열을 2 μM에서 플레이트에 첨가하고, 실온에서 추가로 10분 동안 인큐베이션한다. 마지막으로, 퀜칭 용액(물 및 4-브로모-3-(2-옥소-2-프로폭시에톡시)-5-(3-{[1-(페닐메테인설폰일)피페리딘-4-일]아미노}페닐)싸이오펜-2-카복실산)을 플레이트에 첨가하고, 이를 EZ 판독기(여기 488 nm, 방출 530 nm)에서 실행하여 전환%(PTPN1에 의해 탈인산화된, 인산화된 기질의 양)를 측정한다. 각각의 플레이트에는 100% 대조군(억제제: 4-브로모-3-(2-옥소-2-프로폭시에톡시)-5-(3-{[1-(페닐메테인설폰일)피페리딘-4-일]아미노}페닐)싸이오펜-2-카복실산) 및 0% 대조군(DMSO)이 있으며, 이를 억제%를 계산하는 데 사용한다. 이어서, 억제%를 사용하여 IC50 값을 계산한다.

[1490] **실시예 11**: B16F10 IFNγ-유도된 MHC 상향조절 및 세포 성장 억제

[1491] B16F10 마우스 흑색종 세포(ATCC 카탈로그 번호 CRL-6475, 매너서스, 버지니아주)를 384 웰 투명 바닥 플레이트에 웰당 세포 500개의 밀도로 총 부피 25 μL의 DMEM + 10% FBS로 시딩한다. 세포는 37 ℃ + 5% CO_2에서 밤새 부착될 수 있다. 다음 날, 마우스 IFNγ 12.5 μL를 2 ng/mL의 농도로 플레이트의 절반에 첨가하여 최종 검정 농도가 IFNγ 0.5 ng/mL가 되도록 한다. 배지 단독(DMEM 12.5 μL + 10% FBS)을 플레이트의 나머지 부분에 첨가한다. 100 mM에서의 DMSO에 재현탁된 화합물을 범위 100 mM 내지 0.001 mM의 DMSO에 희석하고, DMSO 단독 대조군을 포함한다. 화합물/DMSO 희석제를 DMEM + 10% FBS에 1:250으로 추가 희석하고, 이 희석제 12.5μL를 IFNγ가 있거나 없는 세포에 삼중으로 첨가한다. 최종 화합물 농도 범위는 100 μM 내지 0.001 μM이고, 최종 DMSO 농도는 0.1%이다. 플레이트의 외부 2 웰 둘레는 사용하지 않는다. 플레이트를 37 ℃ + 5% CO_2 인큐베이터 내에서 유지된 IncuCyte® S3 생존 세포 분석 시스템(Essen Bioscience-Sartorius, 앤아버, 미시간주)에 로딩하고, 2시간 동안 평형화시키고, 5일 동안 6시간마다 영상화한다. IFNγ의 존재 및 부재하에 화합물 희석제에 대한 시간 경과에 따른 합류점[confluence]을 측정한다. 성장 억제 값은 'DMSO/IFNγ 부재' 대조군이 95%를 초과하는 합류점에 도달하는 경우 수득된다. 이러한 시점에서, 지시된 농도에서 각각의 화합물의 성장 억제 퍼센트를 'DMSO/IFNγ 존재' 대조군과 비교하여 계산한다. 이러한 같은 시점에서, MHC의 상향조절을 유세포 분석법으로 평가한다. PTPN2를 억제하는 화합물은 용량 의존적 방식으로 MHC 수준에서의 증가를 나타낼 것으로 예상된다.

[1492] **실시예 12**: T 세포 활성화 및 기능

[1493] Pan T 세포를 C57BL6 비장세포에서 단리한다. 단리된 T 세포(96 웰 편평 바닥 플레이트에서의 50,000개 세포/웰)를 10% FBS, 50 nM의 2-머캅토에탄올, 100 U/mL의 페니실린, 및 100 μg/mL의 스트렙토마이신이 보충된 RPMI 1,640에서 배양하고, 지시된 농도의 화합물 또는 DMSO와 이중으로 인큐베이션한다. 1시간 후, 마우스 T 세포 활성화 인자 CD3/CD28 다이나비드를 1:5의 비드 대 세포 비율로 첨가하여, 후술한 대로 2일 또는 3일 동안 T 세포를 자극한다. 또는, CD3 및 CD28에 대한 항체를 자극을 위해 플레이트 결합한다. 화합물이 있거나 없는 T 세포를 대조군으로서의 T 세포 활성화 인자 비드(배지 단독)의 부재하에 인큐베이션한다. 자극하고 2일 후, T 세포의 활성화 상태를 유세포 분석법으로 평가한다. T 세포는 먼저 죽은 세포를 배제하기 위해 Zombie Violet™ Fixable Viability 염료를 적용하고 세척한 후, BUV805 표지 항-CD8, APC-R700 표지 항-CD25 및 PE 표지 항-CD69 항체로 염색한다. 염색 후, 세포를 2% 파라폼알데하이드로 고정하고 BD FACSDiva™ 소프트웨어를 사용하여 BD LSRFortessa™ X-20 유세포 분석기에서 수득하고 데이터를 분석한다. 죽은 세포는 제외하고, 활성화된 CD8 T 세포의 빈도는 CD8+ 집단 내의 CD25+ 또는 CD69+ 세포의 빈도로서 보고한다. CD25 및 CD69의 발현 수준은 세포 단위로 평가된 세포의 활성화 상태를 나타내고, CD25 및 CD69의 평균 형광 강도[mean fluorescence intensity, MFI]로 평가한다. 자극하고 3일 후, 상층액을 채취하고 상층액 중 IFNγ 및 TNFα를 MSD V-plex 검정(Meso Scale Discovery, Rockville, MD)을 사용하여 평가한다.

[1494] **실시예 13**: MC38 및 B16F10 종양 모델에서 화합물의 생체내 효능

[1495] 종양 세포 접종 및 치료.

[1496] 세포는 시험관내에서 3번 계대까지 성장한다. 총 1 X 10^5의 생존 MC-38 또는 B16F10 세포를 0일 차에 암컷 C57Bl/6 마우스(7-12주령)의 오른쪽 옆구리에 피하 접종한다. 주사 부피는 0.1 mL이고, 1:1의 S-MEM 및 Matrigel®(Corning, 뉴욕, 미국)의 혼합물로 구성한다. 14일 차에 종양의 크기가 일치하였고, 마우스의 평균 체중은 약 21 g이다. 크기 일치 시 평균 종양 부피[tumor volume, TV]는 대략 116 ± 8 mm^3이다. 크기 일치 후, 동일한 날에 치료를 개시한다. 마우스에 대한 투여는 매일 또는 하루 2회 일정으로 수행한다.

[1497] 종양 부피는 매주 3회 계산한다. 종양의 길이[length, L] 및 폭[width, W]은 전자 캘리퍼를 통해 측정하고, 부피는 Study Director Version 3.1.399.22(Studylog Systems, Inc, 캘리포니아주, 미국)를 사용하여 방정식 $V = L \times W^2/2$에 따라 계산한다. 종양 부피가 3,000 mm^3 이하이거나 피부 궤양이 발생한 경우 마우스를 안락사한다. 종양 성장 억제[tumor growth inhibition, TGI]는 종양 부피를 측정하는 각각의 시점에 대해 TGI = 1 - [평균 TV시점(치료)/평균 TV시점(비히클)]으로 계산한다. 보고된 TGIMax는, 해당 치료 그룹에 대해 종양 부피가 수집되는 임의의 시점에 대한 가장 큰 TGI 값이다. 원하는 경우, 대략 7일 차에, 마우스의 제1 그룹을 희생시켜, 이차 림프 조직 및 종양 모두에서의 면역 활성화 및 침윤을 비교하고, CD4, CD8, CD25, CD69, CD44, CD62L, TCF1, TOX, TIM3, PD1을 포함하지만 이에 제한되지 않는 마커에 대해 염색한다. 면역 세포의 풍부도 및 활성화 상태는 유세포 분석법을 사용하여 정량화한다.

[1498] 마우스 전혈에서의 pSTAT5 유세포 분석 검정

[1499] 지시된 화합물을 투여하고 7일 차에, 전혈을 마우스에서 심장 천자를 사용하여 EDTA 분말 코팅된 튜브로 채취한다. 100 μL의 전혈을 37 ℃, 5% CO_2에서 20분 동안 100 ng/mL의 마우스 IL-2로 자극한다. 자극 후, 1.8 mL의 미리 데워진 BD Phosflow 용해/고정 완충액을 37 ℃에서 20분간 첨가한다. 세포를 FACS 완충액(0.2% BSA를 함유하는 둘베코의 PBS)에서 2회 세척하고 차가운 Perm 완충액 III의 얼음상에서 30분 동안 인큐베이팅한다. 세포를 FACS 완충액으로 세척하고 항체가 포함된 50 μL의 FACS 완충액에 재현탁시키고 가볍게 흔들면서 실온에서 3시간 동안 염색한다. 추가된 항체는 항-CD3-AF647, 클론 145-2C11; 항-CD4-FITC, 클론 GK1.5; 항-pSTAT5(pY694)-PE, 클론 47; 항-CD45-BUV395, 클론 30-F11의 조합이다. 염색 후, 세포를 FACS 완충액으로 2회 세척하고, 샘플을 BD LSRFortessa™ X20 유세포 분석기(BD Biosciences, 산호세, 캘리포니아주)상에서 수득하고, FLowJo V10 소프트웨어(FlowJo, 애슐랜드, 오리건주)로 분석한다. CD3+ T 세포 집단에서 인산화된 STAT5의 양의 측정으로서 pSTAT5의 평균 형광 강도[MFI]를, 비히클 처리된 동물 그룹에 비해 처리된 화합물의 배수 변화로서 보고한다.

[1500] 마우스 비장에서 CD8 T 세포 유세포 분석 검정의 그랜자임 B 염색

[1501] 화합물을 투여하고 7일 차에 마우스를 희생시키고 비장을 절제한다. 비장을 해리하고, 적혈구를 용해하고, 단일

세포 현탁액을 준비한다. 비장세포를 실온에서 10분 동안 둘베코의 PBS에 희석된 Zombie UV™ Fixable Viability 키트로 염색하여 죽은 세포를 배제한 후, autoMACS® 실행 완충액(Miltenyi Biotec, 베르기슈글라트바흐, 독일)에 희석된 다음의 유세포 분석법 항체를 사용하여 얼음상에서 45분 동안 표면 마커에 대해 염색한다. Brilliant Violet 510 표지 항-CD45, Brilliant Ultraviolet 395 표지 항-CD3, Brilliant Violet 786 표지 항-CD4, APC/Cy7 표지 항-CD8. 세포를 autoMACS® 실행 완충액으로 2회 세척하고, 고정화/투과화 완충액(FoxP3/전사 인자 염색 완충액 세트)으로 투과시키고, 얼음상에서 1시간 동안 투과화 완충액(FoxP3/전사 인자 염색 완충액 세트)에서 희석된 PE 표지 항-그랜자임 B 항체로 세포내에서 염색한다. 염색 후, 세포를 autoMACS® 실행 완충액으로 2회 세척하고, 샘플을 BD LSRFortessa™ X20 유세포 분석기(BD Biosciences, 산호세, 캘리포니아주)상에서 수득하고, FLowJo V10 소프트웨어(FlowJo, 애슐랜드, 오리건주)로 분석한다.

[1502] 마우스 혈장에서의 사이토카인 측정

[1503] 화합물을 투여하고 7일 차에, 전혈을 마우스에서 심장 천자를 사용하여 소듐헤파린으로 채취하고 원심분리하여 혈장을 제조한다. 혈장 중 사이토카인은 Th1/Th2 사이토카인 & 케모카인 20-Plex 마우스 ProcartaPlex™ 패널 1(Invitrogen, 칼즈배드, 캘리포니아주)을 사용하여 측정한다. IP10 수준은 비히클 대조군 동물 그룹에 대한 배수 변화로 표현한다.

[1504] 본 개시의 바람직한 구현예들이 본원에 나타나고 기재되었지만, 이러한 구현예들이 단지 예시로서 제공된다는 것이 당업자에게 명백할 것이다. 당업자는 본 개시를 벗어나지 않고 다양한 변형, 변경 및 대체가 이제 가능할 것이다. 본원에 기재된 본 개시의 구현예에 대한 다양한 대안이 본 발명의 실시에 사용될 수 있음이 이해되어야 한다. 다음의 청구범위는 본 발명의 범위를 규정하고, 이러한 청구항 및 이의 균등물의 범위 내의 방법 및 구조는 이에 의해 포괄되는 것으로 의도된다.