



공개특허 10-2020-0009088



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0009088
(43) 공개일자 2020년01월29일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/5377 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/5377 (2013.01)
A61K 39/395 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7038020
- (22) 출원일자(국제) 2018년05월22일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2019년12월23일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2018/033936
- (87) 국제공개번호 WO 2018/217787
국제공개일자 2018년11월29일
- (30) 우선권주장
62/510,204 2017년05월23일 미국(US)
62/518,359 2017년06월12일 미국(US)
- (71) 출원인
메이 파마, 아이엔씨.
미국 캘리포니아주 92130 샌 디에고 수트 500 벨리 센터 드라이브 3611
- (72) 발명자
골드 다니엘 피.
미국 92130 캘리포니아주 샌디에고 벨리 센터 드라이브 3611 스위트 500
- (74) 대리인
김진희, 김태홍

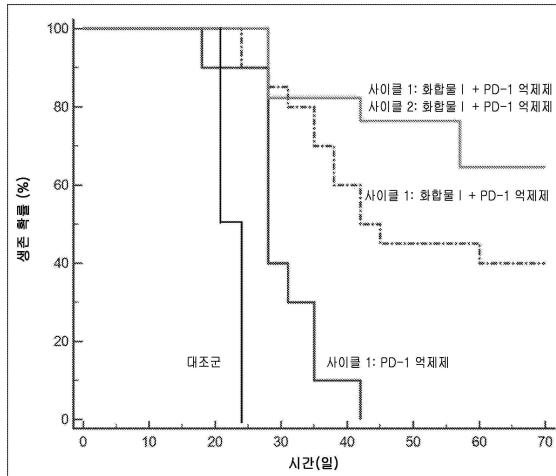
전체 청구항 수 : 총 42 항

(54) 발명의 명칭 **병용 요법**

(57) 요 약

본원에는 병용 요법을 사용한 질환, 예컨대 암의 치료 방법이 제공된다. 특정한 실시양태에서, 상기 방법은 유효량의 포스포이노시티드-3-키나제(PI3K) 억제제 및 유효량의 PD-1 또는 PD-L1 억제제를 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)

C07K 16/2818 (2013.01)

A61K 2039/505 (2013.01)

A61K 2039/542 (2013.01)

A61K 2039/545 (2013.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

명세서

청구범위

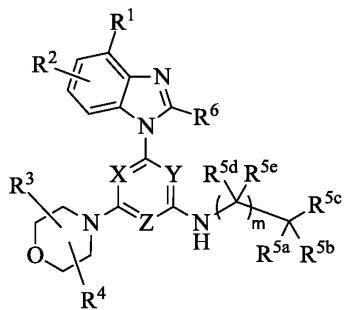
청구항 1

암을 치료 또는 예방하는 방법으로서,

(i) 유효량의 하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 겨울상 이성질체, 겨울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분입체 이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그; 및

(ii) 유효량의 PD-1 억제제 또는 PD-L1 억제제

를 투여하는 것을 포함하는 방법:



화학식 (I)

상기 식에서,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

m 은 0 또는 1이며;

n 은 0, 1, 2, 3 또는 4이며;

여기서, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^X , R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} 및 R^{5g} 에서의 각각의 알킬, 알킬렌, 혜테로알킬렌, 알케닐, 알케닐렌, 혜테로알케닐렌, 알키닐, 시클로알킬, 아릴, 아랄킬, 혜테로아릴 및 혜테로시클릴은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환되며, 각각의 치환기 Q는 독립적으로 (a) 옥소, 시아노, 할로 및 니트로; (b) 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 추가로 임의로 치환된, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 혜테로아릴 및 혜테로시클릴; 및 (c) $-\text{C(O)R}^a$, $-\text{C(O)OR}^a$, $-\text{C(O)NR}^{b,c}$, $-\text{C(NR}^a)\text{NR}^{b,c}$, $-\text{OR}^a$, $-\text{OC(O)R}^a$, $-\text{OC(O)OR}^a$, $-\text{OC(O)NR}^{b,c}$, $-\text{OC(=NR}^a)\text{NR}^{b,c}$, $-\text{OS(O)R}^a$, $-\text{OS(O)}_2\text{R}^a$, $-\text{OS(O)NR}^{b,c}$, $-\text{OS(O)}_2\text{NR}^{b,c}$, $-\text{NR}^{a,b,c}\text{R}^d$, $-\text{NR}^a\text{C(O)OR}^d$, $-\text{NR}^a\text{C(O)NR}^{b,c}$, $-\text{NR}^a\text{C(=NR}^d)\text{NR}^{b,c}$,

$-NR^aS(O)R^d$, $-NR^aS(O)_2R^d$, $-NR^aS(O)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)NR^bR^c$ 및 $-S(O)_2NR^bR^c$ 로 부터 선택되며, 각각의 R^a , R^b , R^c 및 R^d 는 독립적으로 (i) 수소; (ii) 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 추가로 임의로 치환된, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알카닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴이거나; 또는 (iii) R^b 및 R^c 는 이들이 연결되어 있는 N 원자와 함께, 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 추가로 임의로 치환된 헤테로시클릴을 형성하며;

각각의 Q^a 는 독립적으로 (a) 옥소, 시아노, 할로 및 니트로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알카닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴; 및 (c) $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)NR^fR^g$, $-C(NR^e)NR^fR^g$, $-OR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)OR^e$, $-OC(O)NR^fR^g$, $-OC(NR^e)NR^fR^g$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)NR^fR^g$, $-OS(O)_2NR^fR^g$, $-NR^fR^g$, $-NR^eC(O)R^h$, $-NR^eC(O)OR^h$, $-NR^eC(O)NR^fR^g$, $-NR^eC(NR^h)NR^fR^g$, $-NR^eS(O)R^h$, $-NR^eS(O)_2R^h$, $-NR^eS(O)NR^fR^g$, $-NR^eS(O)_2NR^fR^g$, $-SR^e$, $-S(O)R^e$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)NR^fR^g$ 및 $-S(O)_2NR^fR^g$ 로 이루어진 군으로부터 선택되며; 각각의 R^e , R^f , R^g 및 R^h 는 독립적으로 (i) 수소; (ii) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알카닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이거나; 또는 (iii) R^f 및 R^g 는 이들이 연결되어 있는 N 원자와 함께 헤테로시클릴을 형성하거나; 또는

서로 인접하는 2개의 치환기 Q 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된, C_{3-10} 시클로알케닐, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴을 임의로 형성한다.

청구항 2

제1항에 있어서, R^{5b} 는 (a) 할로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알카닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬 또는 헤테로아릴; 또는 (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 인 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 독립적으로 (a) 할로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알카닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴; 또는 (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 인 방법.

청구항 4

제3항에 있어서, R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 1, 2 또는 3개의 할로(들)로 임의로 치환된 메틸인 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, n은 1인 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, R^{5f} 및 R^{5g}는 각각 수소인 방법.

청구항 7

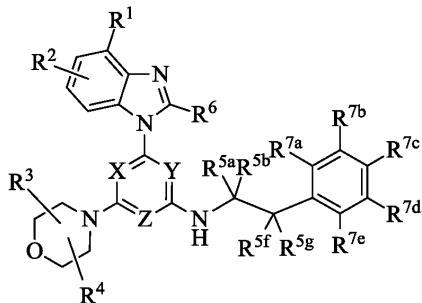
제1항에 있어서, n은 0인 방법.

청구항 8

제1항에 있어서, m은 0인 방법.

청구항 9

제1항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (XI)을 갖는 화합물, 또는 그의 겨울상 이성질체, 겨울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분입체 이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그인 방법:



화학식 (XI)

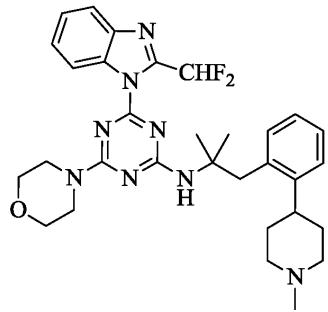
상기 식에서,

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

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

청구항 10

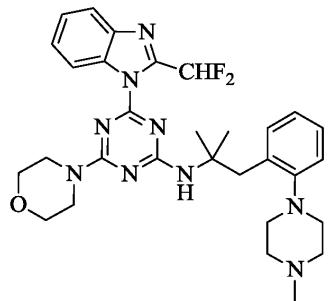
제1항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화합물 I, 또는 그의 동위원소 변이체, 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그인 방법:



화합물 I

청구항 11

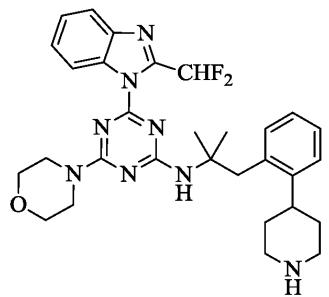
제1항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화합물 II, 또는 그의 동위원소 변이체, 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그인 방법:



화합물 II

청구항 12

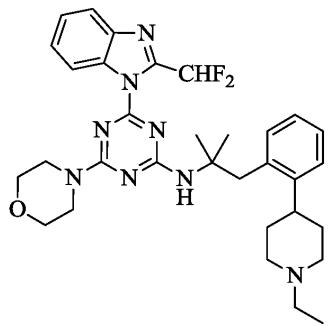
제1항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화합물 III, 또는 그의 동위원소 변이체, 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그인 방법:



화합물 III

청구항 13

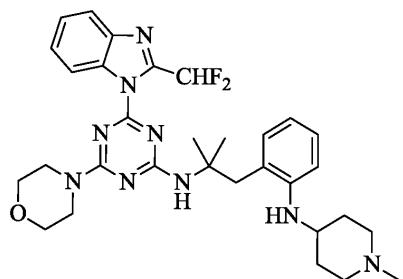
제1항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화합물 IV, 그의 동위원소 변이체, 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그인 방법:



화합물 IV

청구항 14

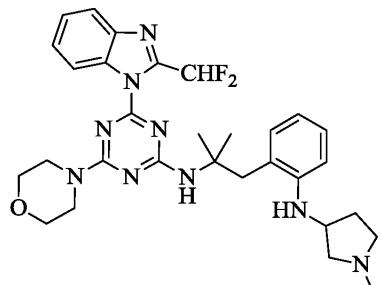
제1항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화합물 V, 또는 그의 동위원소 변이체, 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그인 방법:



화합물 V

청구항 15

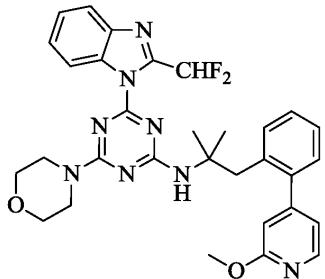
제1항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화합물 VI, 또는 그의 동위원소 변이체, 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그인 방법:



화합물 VI

청구항 16

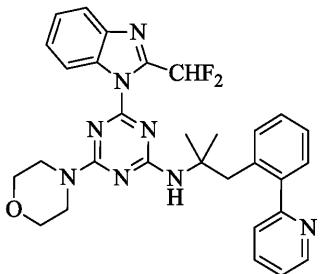
제1항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화합물 VII, 또는 그의 동위원소 변이체, 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그인 방법:



화합물 VII

청구항 17

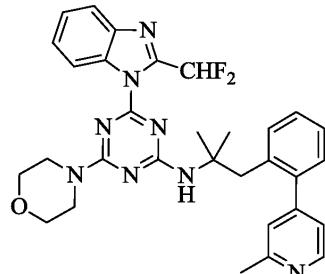
제1항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화합물 VIII, 또는 그의 동위원소 변이체, 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그인 방법:



화합물 VIII

청구항 18

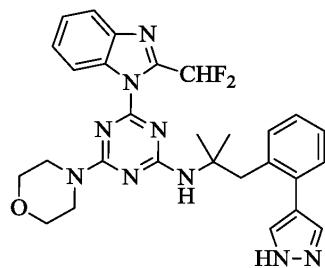
제1항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화합물 IX, 또는 그의 동위원소 변이체, 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그인 방법:



화합물 IX

청구항 19

제1항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화합물 X, 또는 그의 동위원소 변이체, 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그인 방법:



화합물 X

청구항 20

제1항에 있어서, PD-1 또는 PD-L1 억제제는 피딜리주맙, 니볼루맙, 펜브롤리주맙, 아테졸리주맙, 아벨루맙, BMS-936559, BGB-A317, PDR001, REGN2810 또는 두르발루맙, 또는 그의 변이체 또는 바이오시밀러, 또는 그의 조합인 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, PD-1 또는 PD-L1 억제제는 피딜리주맙, 또는 그의 변이체 또는 바이오시밀러인 방법.

청구항 22

제20항에 있어서, PD-1 또는 PD-L1 억제제는 니볼루맙, 또는 그의 변이체 또는 바이오시밀러인 방법.

청구항 23

제20항에 있어서, PD-1 또는 PD-L1 억제제는 펜브롤리주맙, 또는 그의 변이체 또는 바이오시밀러인 방법.

청구항 24

제20항에 있어서, PD-1 또는 PD-L1 억제제는 아테졸리주맙, 또는 그의 변이체 또는 바이오시밀러인 방법.

청구항 25

제20항에 있어서, PD-1 또는 PD-L1 억제제는 BMS-936559, 또는 그의 변이체 또는 바이오시밀러인 방법.

청구항 26

제20항에 있어서, PD-1 또는 PD-L1 억제제는 두르발루맙, 또는 그의 변이체 또는 바이오시밀러인 방법.

청구항 27

제20항에 있어서, PD-1 또는 PD-L1 억제제는 BGB-A317, 또는 그의 변이체 또는 바이오시밀러인 방법.

청구항 28

제20항에 있어서, PD-1 또는 PD-L1 억제제는 PDR001, 또는 그의 변이체 또는 바이오시밀러인 방법.

청구항 29

제20항에 있어서, PD-1 또는 PD-L1 억제제는 REGN2810, 또는 그의 변이체 또는 바이오시밀러인 방법.

청구항 30

제1항에 있어서, 암은 비호지킨 림프종, 비소세포 폐암, 흑색종, 신장 세포 암, 두경부암, 결장암 또는 중피종인 방법.

청구항 31

제1항에 있어서, 암은 흑색종인 방법.

청구항 32

제1항에 있어서, 화합물의 투여는 1회 이상의 사이클로 실시되는 것인 방법.

청구항 33

대상체에서 복수회 사이클 화학요법을 위한 방법으로서, 대상체에게 2회 이상의 화학요법 사이클로 투여하는 것을 포함하고, 각각의 화학요법 사이클에서는 PI3K 억제제 및 PD-1 또는 PD-L1 억제제를 대상체에게 투여하는 것인 방법.

청구항 34

제33항에 있어서, 화합물은 서로 6 시간 이하 이내에 투여되는 것인 방법.

청구항 35

제33항에 있어서, 화합물은 서로 1 시간 이하 이내에 투여되는 것인 방법.

청구항 36

제33항에 있어서, 화합물은 동시 투여되는 것인 방법.

청구항 37

제33항에 있어서, 화합물은 순차 투여되는 것인 방법.

청구항 38

제33항에 있어서, PI3K 억제제는 PD-1 또는 PD-L1 억제제 이전에 투여되는 것인 방법.

청구항 39

제33항에 있어서, PI3K 억제제는 PD-1 또는 PD-L1 억제제 이후에 투여되는 것인 방법.

청구항 40

제33항에 있어서, PI3K 억제제는 경구 투여되며, PD-1 또는 PD-L1 억제제는 주사 투여되는 것인 방법.

청구항 41

제24항에 있어서, 제2 사이클의 투여는 제1 사이클의 완료 50일 이내에 이루어지는 것인 방법.

청구항 42

제24항에 있어서, 임의의 추가 사이클의 투여는 이전 사이클의 완료 50일 이내에 이루어지는 것인 방법.

발명의 설명

기술 분야

관련 출원에 대한 교차 참조

[0001] 본원은 2017년 5월 23일자로 출원된 미국 출원 제62/510,204호 및 2017년 6월 12일자로 출원된 미국 출원 제62/518,359호의 이익을 우선권주장한 것이며, 이를 출원 모두는 그의 전문이 본원에 참고 인용된다.

발명의 분야

[0004] 본 발명은 병용 요법에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 포스포이노시티드-3-키나제(PI3K)는 정상 조직 생리학에서 다양한 역할을 하며(Foukas & Shepherd, *Biochem. Soc. Trans.* 2004, 32, 330; Shepherd, *Acta Physiol. Scand.* 2005, 183, 3), p110 α 는 암 성장에서, p110 β 는 인테그린 $\alpha_1\beta_3$ 에 의하여 매개된 혈전 형성에서(Jackson et al., *Nat. Med.* 2005, 11, 507), 그리고 p110 γ 는 염증, 류마티스 관절염 및 기타 만성 염증 상태에서(Barber et al., *Nat. Med.* 2005, 11, 933; Camps et al., *Nat. Med.* 2005, 11, 936; Rommel et al., *Nat. Rev.* 2007, 7, 191; 및 Ito, et al., *J. Pharm. Exp. Therap.* 2007, 321, 1) 특정한 역할을 갖는다. PI3K의 억제제는 암을 포함한 각종 증식성 질환의 치료에서 치료적 가능성은 갖는다.

발명의 내용

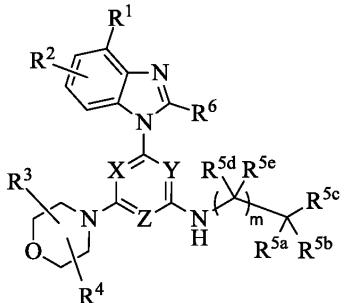
발명의 개요

[0007] 본원에는, 질환을 치료 또는 예방하는 방법으로서,

[0008] (i) 유효량의 하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 겨울상 이성질체, 겨울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분임체 이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그; 및

[0009] (ii) 유효량의 PD-1 억제제 또는 PD-L1 억제제

[0010] 를 환자에게 투여하는 것을 포함하는 방법이 개시되어 있다:



화학식 (I)

[0011]

상기 식에서,

[0013] X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 N 또는 CR^X이되, 단 X, Y 및 Z 중 적어도 2개는 질소 원자이며; 여기서 R^X는 수소 또는 C₁₋₆ 알킬이며;

[0014] R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 (a) 수소, 시아노, 할로 또는 니트로; (b) C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₁₀ 시클로알킬, C₆₋₁₄ 아릴, C₇₋₁₅ 아랄킬, 혜테로아릴 또는 혜테로시클릴; 또는 (c) -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b}R^{1c}, -C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)OR^{1a}, -OC(O)NR^{1b}R^{1c}, -OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)R^{1a}, -OS(O)₂R^{1a}, -OS(O)NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}R^{1c}, -NR^{1a}C(O)R^{1d}, -NR^{1a}C(O)OR^{1d}, -NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)R^{1d}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1d}, -NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -SR^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)NR^{1b}R^{1c} 또는 -S(O)₂NR^{1b}R^{1c}이며; 여기서 각각의 R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} 및 R^{1d}는 독립적으로 (i) 수소; (ii) C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₁₀ 시클로알킬, C₆₋₁₄ 아릴, C₇₋₁₅ 아랄킬, 혜테로아릴 또는 혜테로시클릴이거나; 또는 (iii) R^{1b} 및 R^{1c}는 이들이 연결되어 있는 N 원자와 함께 혜테로시클릴을 형성하며;

[0015] R³ 및 R⁴는 각각 독립적으로 수소 또는 C₁₋₆ 알킬이거나; 또는 R³ 및 R⁴는 함께 연결되어 결합, C₁₋₆ 알킬렌, C₁₋₆ 혜테로알킬렌, C₂₋₆ 알케닐렌 또는 C₂₋₆ 혜테로알케닐렌을 형성하며;

[0016] R^{5a}는 (a) 수소 또는 할로; (b) C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₁₀ 시클로알킬, C₆₋₁₄ 아릴, C₇₋₁₅ 아랄킬, 혜테로아릴 또는 혜테로시클릴; 또는 (c) -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b}R^{1c}, -C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)OR^{1a}, -OC(O)NR^{1b}R^{1c}, -OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)R^{1a}, -OS(O)₂R^{1a}, -OS(O)NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(O)R^{1d}, -NR^{1a}C(O)OR^{1d}, -NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)R^{1d}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1d}, -NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -SR^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)NR^{1b}R^{1c} 또는 -S(O)₂NR^{1b}R^{1c}이며;

[0017] R^{5b}는 (a) 할로; (b) C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₁₀ 시클로알킬, C₆₋₁₄ 아릴, C₇₋₁₅ 아랄킬, 혜테로아릴 또는 혜테로시클릴; 또는 (c) -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b}R^{1c}, -C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)OR^{1a}, -OC(O)NR^{1b}R^{1c}, -OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)R^{1a}, -OS(O)₂R^{1a}, -OS(O)NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}R^{1c}, -NR^{1a}C(O)R^{1d},

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

[0018] R^{5c} 는 $-(\text{CR}^{5f}\text{R}^{5g})_n$ - $(\text{C}_{6-14}\text{ 아릴})$ 또는 $-(\text{CR}^{5f}\text{R}^{5g})_n$ - (헤테로아릴) 이며;

[0019] R^{5d} 및 R^{5e} 는 각각 독립적으로 (a) 수소 또는 할로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알카닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴; 또는 (c) $-\text{C(O)R}^{1a}$, $-\text{C(O)OR}^{1a}$, $-\text{C(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{C(NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC(O)R}^{1a}$, $-\text{OC(O)OR}^{1a}$, $-\text{OC(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OC(=NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS(O)R}^{1a}$, $-\text{OS(O)}_2\text{R}^{1a}$, $-\text{OS(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)OR}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)}_2\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(=NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}_2\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{SR}^{1a}$, $-\text{S(O)R}^{1a}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{1a}$, $-\text{S(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 또는 $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 이며;

[0020] R^{5f} 및 R^{5g} 는 각각 독립적으로 (a) 수소 또는 할로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알카닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴; 또는 (c) $-\text{C(O)R}^{1a}$, $-\text{C(O)OR}^{1a}$, $-\text{C(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{C(NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC(O)R}^{1a}$, $-\text{OC(O)OR}^{1a}$, $-\text{OC(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OC(=NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS(O)R}^{1a}$, $-\text{OS(O)}_2\text{R}^{1a}$, $-\text{OS(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)OR}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)}_2\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(=NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}_2\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{SR}^{1a}$, $-\text{S(O)R}^{1a}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{1a}$, $-\text{S(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 또는 $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 거나; 또는 (d) R^{5f} 의 1개의 존재 및 R^{5g} 의 1개의 존재가 동일한 탄소 원자에 연결될 경우, R^{5f} 및 R^{5g} 는 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께 C_{3-10} 시클로알킬 또는 헤테로시클릴을 형성하며;

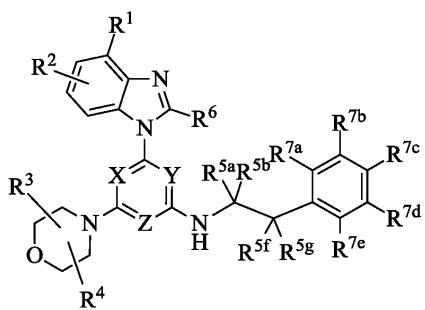
[0021] R^6 은 수소, C_{1-6} 알킬, $-\text{S-C}_{1-6}$ 알킬, $-\text{S(O)-C}_{1-6}$ 알킬 또는 $-\text{SO}_2\text{-C}_{1-6}$ 알킬이며;

[0022] m 은 0 또는 1이며;

[0023] n 은 0, 1, 2, 3 또는 4이며;

[0024] 여기서, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^X , R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} 및 R^{5g} 에서의 각각의 알킬, 알킬렌, 헤테로알킬렌, 알케닐, 알케닐렌, 헤테로알케닐렌, 알카닐, 시클로알킬, 아릴, 아랄킬, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환되며, 각각의 치환기 Q는 독립적으로 (a) 옥소, 시아노, 할로 및 니트로; (b) 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 추가로 임의로 치환된, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알카닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이거나; 또는 (iii) R^b 및 R^c 는 이들이 연결되어 있는 N 원자와 함께, 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 추가로 임의로 치환된 헤테로시클릴을 형성하며;

- [0025] 각각의 Q^a는 독립적으로 (a) 옥소, 시아노, 할로 및 니트로; (b) C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₁₀ 시클로알킬, C₆₋₁₄ 아릴, C₇₋₁₅ 아랄킬, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴; 및 (c) -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^fR^g, -C(NR^e)NR^fR^g, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)OR^e, -OC(O)NR^fR^g, -OC(=NR^e)NR^fR^g, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)NR^fR^g, -OS(O)₂NR^fR^g, -NR^eC(O)R^h, -NR^eC(O)OR^h, -NR^eC(O)NR^fR^g, -NR^eC(=NR^h)NR^fR^g, -NR^eS(O)R^h, -NR^eS(O)₂R^h, -NR^eS(O)NR^fR^g, -NR^eS(O)₂NR^fR^g, -SR^e, -S(O)R^e, -S(O)₂R^e, -S(O)NR^fR^g 및 -S(O)₂NR^fR^g로 이루어진 군으로부터 선택되며; 각각의 R^e, R^f, R^g 및 R^h는 독립적으로 (i) 수소; (ii) C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₁₀ 시클로알킬, C₆₋₁₄ 아릴, C₇₋₁₅ 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴; 또는 iii) R^f 및 R^g는 이들이 연결되어 있는 N 원자와 함께 헤테로시클릴을 형성하거나; 또는
- [0026] 서로 인접하는 2개의 치환기 Q는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된, C₃₋₁₀ 시클로알케닐, C₆₋₁₄ 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴을 임의로 형성한다.
- [0027] 몇몇 실시양태에서, R^{5b}는 (a) 할로; (b) C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₁₀ 시클로알킬, C₆₋₁₄ 아릴, C₇₋₁₅ 아랄킬 또는 헤테로아릴; 또는 (c) -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b}R^{1c}, -C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)OR^{1a}, -OC(O)NR^{1b}R^{1c}, -OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)R^{1a}, -OS(O)₂R^{1a}, -OS(O)NR^{1b}R^{1c}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -NR^{1a}C(O)R^{1d}, -NR^{1a}C(O)OR^{1d}, -NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)R^{1d}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1d}, -NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -SR^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)NR^{1b}R^{1c} 또는 -S(O)₂NR^{1b}R^{1c}이다.
- [0028] 몇몇 실시양태에서, R^{5a} 및 R^{5b}는 각각 독립적으로 (a) 할로; (b) C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₁₀ 시클로알킬, C₆₋₁₄ 아릴, C₇₋₁₅ 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴; 또는 (c) -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b}R^{1c}, -C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)OR^{1a}, -OC(O)NR^{1b}R^{1c}, -OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)R^{1a}, -OS(O)₂R^{1a}, -OS(O)NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(O)R^{1d}, -NR^{1a}S(O)R^{1d}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1d}, -NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)R^{1d}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1d}, -NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -SR^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)NR^{1b}R^{1c} 또는 -S(O)₂NR^{1b}R^{1c}]이다.
- [0029] 몇몇 실시양태에서, R^{5a} 및 R^{5b}는 각각 1, 2 또는 3개의 할로(들)로 임의로 치환된 메틸이다. 몇몇 실시양태에서, n은 1이다. 몇몇 실시양태에서, n은 1이며, R^{5f} 및 R^{5g}는 각각 수소이다. 몇몇 실시양태에서, n은 0이다. 몇몇 실시양태에서, m은 0이다.
- [0030] 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (XI)을 갖는 화합물, 또는 그의 겨울상 이성질체, 겨울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분입체 이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다:



화학식 (XI)

[0032]

상기 식에서,

[0033]

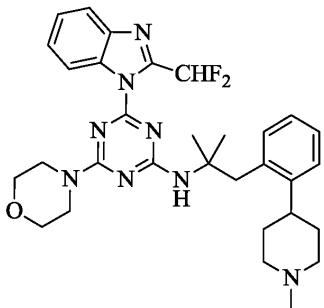
R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 각각 독립적으로 (a) 수소, 시아노, 할로 또는 니트로; (b) 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴; 또는 (c) $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^bR^c$, $-C(NR^a)NR^bR^c$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$,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

[0034]

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

[0035]

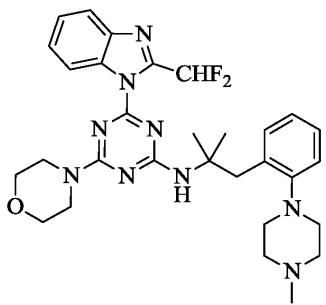
몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화합물 I, 그의 동위원소 변이체, 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다:



화합물 I

[0036]

몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화합물 II, 그의 동위원소 변이체, 그의 약학적 허용 가능한 염 용매화물 수화물 또는 프로드러그이다:

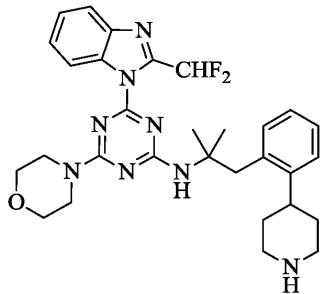


화합물 II

[0038]

[0039]

몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화합물 III, 그의 동위원소 변이체, 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다:

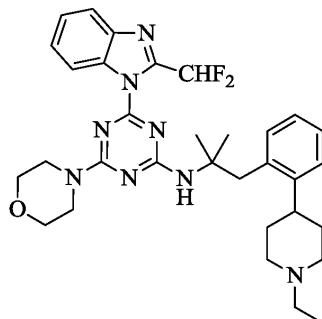


화합물 III

[0040]

[0041]

몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화합물 IV, 그의 동위원소 변이체, 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다:

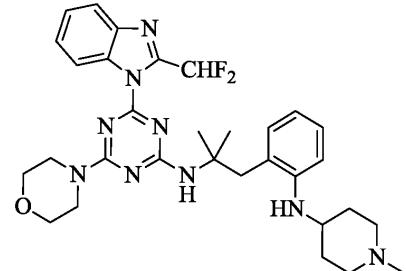


화합물 IV

[0042]

[0043]

몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화합물 V, 그의 동위원소 변이체, 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다:



화합물 V

[0044]

[0045]

몇몇 실시양태에서, PD-1 또는 PD-L1 억제제는 피딜리주맙, 니볼루맙, 펜브롤리주맙, 아테졸리주맙, 아벨루맙, BMS-936559, 두르발루맙 또는 그의 조합이다. 몇몇 실시양태에서, PD-1 또는 PD-L1 억제제는 피딜리주맙, 니볼루맙, 펜브롤리주맙, 아테졸리주맙, 아벨루맙, BMS-936559, BGB-A317, PDR001, REGN2810, 두르발루맙 또는 그의 조합이다.

[0046]

몇몇 실시양태에서, 치료하고자 하는 질환은 암이다.

[0047]

참고 인용

[0048]

본 명세서에 언급된 모든 공보, 특히 및 특허 출원은 마치 개개의 각각의 공보, 특히 또는 특허 출원이 구체적으로 그리고 개별적으로 참고 인용되는 것을 나타내는 것과 동일한 정도로 본원에 참고 인용된다.

도면의 간단한 설명

[0049]

본 개시내용의 신규한 특징은 첨부된 청구범위에서 구체적으로 설명된다. 본 발명의 특징 및 잇점의 더 나은 이

해는 본 발명의 원리를 이용하는 예시의 실시양태 및 첨부되는 도면을 설명하는 하기 상세한 설명을 참조하여 얻을 수 있을 것이다. 도면은 간단히 설명하면 다음과 같다.

도 1은 실시예 2a로부터 얻은 카플란-마이어(Kaplan-Meier) 생존 곡선을 도시한 것이며, 여기에서는 MC38 쥐과 선암종 모델에서 화합물 I 및 PD-1 억제제(RPM1-14)의 병용 치료의 효능을 평가하는 연구를 수행하였다. 도 1은 병용 치료의 1회 사이클 또는 PD-1 억제제의 1회 사이클과 비교한 병용 치료의 2회 사이클의 효능을 도시한 것이다.

도 2는 실시예 2a로부터 얻은 카플란-마이어 생존 곡선을 도시한 것이며, 여기에서는 MC38 쥐과 선암종 모델에서 화합물 I 및 PD-1 억제제(RPM1-14)의 병용 치료의 효능을 평가하는 연구를 수행하였다. 도 2는 병용 치료의 1회 사이클 또는 화합물 I의 추가적인 사이클과의 병용의 1회 사이클과 비교한 병용 치료의 2회 사이클의 효능을 도시한 것이다.

도 3은 실시예 2a로부터 얻은 카플란-마이어 생존 곡선을 도시한 것이며, 여기에서는 MC38 쥐과 선암종 모델에서 화합물 I 및 PD-1 억제제(RPM1-14)의 병용 치료의 효능을 평가하는 연구를 수행하였다. 도 3은 병용 치료의 1회 사이클 또는 PD-1 억제제의 추가적인 사이클과의 병용의 1회 사이클과 비교한 병용 치료의 2회 사이클의 효능을 도시한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0050]

상세한 설명

[0051]

본원에는 PI3K 억제제 및 PD-1 또는 PD-L1 억제제를 포함하는 약학적 조성물이 기재된다. 몇몇 사례에서, 본원에 기재된 약학적 조성물은 과도한 세포 증식과 관련된 질환 또는 질병, 예컨대 암의 치료에 사용될 수 있다. 또한, 본원에는 i) PI3K 억제제; 및 ii) PD-1 또는 PD-L1 억제제로 증식성 질환 및 질병을 치료하는 방법이 기재된다.

[0052]

정의

[0053]

본원에 명시된 개시내용의 이해를 돋기 위하여, 다수의 용어는 하기에 정의된다:

[0054]

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

[0055]

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

[0056]

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

[0057]

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

[0058]

용어 "약학적 허용 가능한 담체", "약학적 허용 가능한 부형제", "생리학상 허용 가능한 담체" 및 "생리학상 허용 가능한 부형제"는 약학적-허용 가능한 물질, 조성물 또는 비허클, 예컨대 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 용매 또는 캡슐화 물질을 지칭한다. 한 실시양태에서, 각각의 성분은 약학적 제제의 기타 성분과의 적합성 면에서 "약학적 허용 가능하며", 지나친 독성, 자극, 알러지 반응, 면역원성 또는 기타 문제 또는 합병증 없이 사람 및 동물의 조직 또는 기관과 접촉에 사용하기에 적절하며, 타당한 이득/위험비와 적합하다. 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA,

2005; *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 5th Edition, Rowe et al., Eds., The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2005; and *Handbook of Pharmaceutical Additives*, 3rd Edition, Ash and Ash Eds., Gower Publishing Company: 2007; *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*, 2nd Edition, Gibson Ed., CRC Press LLC: Boca R^aton, FL, 2009]을 참조한다.

- [0059] 용어 "약" 및 "대략"은 수치가 측정 또는 결정되는 방법에 부분적으로 의존하여 당업계의 통상의 기술자 중 하나에 의하여 측정시 특정한 값에 대한 허용 가능한 오차를 의미한다. 특정한 실시양태에서, 용어 "약" 및 "대략"은 1, 2, 3 또는 4 표준 편차 이내라는 것을 의미한다. 특정한 실시양태에서, 용어 "약" 및 "대략"은 제시된 값 또는 범위의 50%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5% 또는 0.05% 이내라는 것을 의미한다.
- [0060] 용어 "활성 성분" 및 "활성 물질"은 질병, 질환 또는 병태의 하나 이상의 증상의 치료, 예방 또는 향상시키기 위하여 단독으로 또는 하나 이상의 약학적 허용 가능한 부형제와 병용하여 대상체에게 투여되는 화합물을 지칭한다. 본원에서 사용된 바와 같이, "활성 성분" 및 "활성 물질"은 본원에 기재된 화합물의 광학 활성 이성질체가 될 수 있다.
- [0061] 용어 "약물", "치료제" 및 "화학치료제"는 질병, 질환 또는 병태의 하나 이상의 증상을 치료, 예방 또는 향상시키기 위하여 대상체에게 투여되는 화합물 또는 그의 약학적 조성물을 지칭한다.
- [0062] 용어 "자연 발생" 및 "천연"이 생물학적 물질, 예컨대 핵산 분자, 폴리펩티드, 숙주 세포 등과 관련하여 사용시 자연에서 존재하며, 사람에 의하여 조종되지 않는 물질을 지칭한다. 유사하게, "비-자연 발생" 또는 "비-천연"은 자연에서 존재하지 않거나 또는 사람에 의하여 구조적으로 변형 또는 합성되어 왔던 물질을 지칭한다.
- [0063] 용어 "PI3K"는 PI의 이노시톨 고리를 D-3 위치에서 인산화시킬 수 있는 포스포이노시티드 3-키나제 또는 그의 변이체를 지칭한다. 용어 "PI3K 변이체"는 천연 PI3K의 아미노산 서열에 비하여 천연 PI3K에 대하여 실질적으로 상동성을 갖는 단백질, 즉 하나 이상의 천연 또는 비천연 발생 아미노산 결실, 삽입 또는 치환을 갖는 단백질(예, PI3K 유도체, 동족체 및 분절)을 포함시키고자 한다. PI3K 변이체의 아미노산 서열은 천연 PI3K와 적어도 약 80% 동일하며, 적어도 약 90% 동일하거나 또는 적어도 약 95% 동일하다. PI3K의 예는 p110 α , p110 β , p110 δ , p110 γ , PI3K-C2 α , PI3K-C2 β , PI3K-C2 γ , Vps34, mTOR, ATM, ATR 및 DNA-PK를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 문헌[Fry, *Biochem. Biophys. Acta* 1994, 1226, 237-268; Vanhaesebroeck and Waterfield, *Exp. Cell. Res.* 1999, 253, 239-254; 및 Fry, *Breast Cancer Res.* 2001, 3, 304-312]을 참조한다. PI3K는 적어도 4종의 유형으로 분류된다. 유형 I은 p110 α , p110 β , p110 δ 및 p110 γ 를 포함한다. 유형 II는 PI3K-C2 α , PI3K-C2 β 및 PI3K-C2 γ 를 포함한다. 유형 III은 Vps34를 포함한다. 유형 IV는 mTOR, ATM, ATR 및 DNA-PK를 포함한다. 특정한 실시양태에서, PI3K는 유형 I 키나제이다. 특정한 실시양태에서, PI3K는 p110 α , p110 β , p110 δ 또는 p110 γ 이다. 특정한 실시양태에서, PI3K는 유형 I 키나제의 변이체이다. 특정한 실시양태에서, PI3K는 p110 α 돌연변이체이다. p110 α 돌연변이체의 예는 R38H, G106V, K111N, K227E, N345K, C420R, P539R, E542K, E545A, E545G, E545K, Q546K, Q546P, E453Q, H710P, I800L, T1025S, M1043I, M1043V, H1047L, H1047R 및 H1047Y를 포함하나 이에 제한되지 않는다(Ikenoue et al., *Cancer Res.* 2005, 65, 4562-4567; Gymnopoulos et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2007, 104, 5569-5574). 특정한 실시양태에서, PI3K는 유형 II 키나제이다. 특정한 실시양태에서, PI3K는 PI3K-C2 α , PI3K-C2 β 또는 PI3K-C2 γ 이다. 특정한 실시양태에서, PI3K는 유형 III 키나제이다. 특정한 실시양태에서, PI3K는 Vps34이다. 특정한 실시양태에서, PI3K는 유형 IV 키나제이다. 특정한 실시양태에서, PI3K는 mTOR, ATM, ATR 또는 DNA-PK이다.
- [0064] 용어 "PD-1"은 또한 분화 279의 클러스터(CD279)로서 공지된 세포 예정사 - 1 수용체 또는 세포 예정사 단백질 1로 지칭된다. 사람에서의 PD-1 단백질은 PDCD1 유전자에 의하여 코딩된다. PD-1은 면역계를 하향조절하며, T 세포 염증 활성을 억제하여 자가 내성을 촉진하는데 있어서 중요한 역할을 하는 세포 표면 수용체이다. PD-1은 활성화된 T 세포의 표면 상에서 발현되며, 조절성 T 세포(항염증성, 억제성 T 세포)에서 아폽토시스를 동시에 감소시키면서 림프절에서 항원 특이성 T-세포에서 아폽토시스(세포 예정사)를 촉진시키는 2중 기전을 통한 자가 면역에 대하여 보호한다. PD-1 억제제는 면역계를 활성화시켜 종양을 공격하며, 그리하여 몇몇 유형의 암을 치료하는데 사용된다.
- [0065] 용어 "PD-L1"은 또한 분화 274의 클러스터(CD274) 또는 B7 동족체 1(B7-H1)로서 공지된 예정된 사멸-리간드 1로 지칭한다. PD-L1은 CD274 유전자에 의하여 코딩된 단백질이다. PD-L1은 면역계를 억제하는데 주요한 역할을 하는 경막 단백질이다. PD-L1은 그의 수용체인 PD-1(활성화된 T 세포, B 세포 및 골수 세포 상에서 발견됨)에 결합하여 T 세포 반응의 활성화 또는 억제를 조정한다. PD-1에 대한 리간드인 PD-L1은 수개의 암에서 고도로 발현

된다. PD-1 및 PD-L1 사이의 상호작용의 억제는 암 세포 또는 종양에 대한 T-세포 반응을 향상시킬 수 있으며, 그리하여 암의 치료에 유용할 수 있다.

[0066] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "상승작용", "협동작용" 및 "상승적"은 임의의 2종 이상의 단일 요법의 예상되는 상가적 효과보다 더 효과적인 요법의 병용(예, 화학식 (I)의 PI3K 억제제 및 PD-1 억제제 또는 PD-L1 억제제의 사용)을 지칭한다. 예를 들면, 요법의 병용의 상승적 효과는 요법 중 하나 이상의 더 적은 투여량의 사용 및/또는 대상체에게 상기 요법의 덜 잦은 투여를 허용한다. 요법의 더 적은 투여량을 사용하고/하거나, 요법을 덜 찾게 투여하는 능력은 제시된 질환, 예컨대 자가면역 질환, 염증성 질환 또는, 만성 림프성 백혈병 또는 비호지킨 림프종을 포함하나 이에 제한되지 않는 암의 예방, 관리, 치료 또는 향상에서 상기 요법의 효능을 감소시키지 않으면서 대상체에게의 요법의 투여와 관련된 독성을 감소시킨다. 게다가, 상승적 효과는 제시된 질환, 예컨대 자가면역 질환, 염증성 질환 또는, 만성 림프성 백혈병 또는 비호지킨 림프종을 포함하나 이에 제한되지 않는 암의 예방, 관리, 치료 또는 향상에서 요법의 개선된 효능을 초래할 수 있다. 마지막으로, 요법의 병용의 상승적 효과는 임의의 단일 요법의 사용과 관련된 유해하거나 또는 원치않는 부작용을 배제 또는 감소시킬 수 있다. 병용의 "상승작용", "협동작용" 또는 "상승적" 효과는 본원에서 Chou et al. 및/또는 Clarke et al.의 방법에 의하여 측정될 수 있다. 문헌[Ting-Chao Chou, Theoretical Basis, Experimental Design, and Computerized Simulation of Synergism and Antagonism in Drug Combination Studies, *Pharmacol Rev* 58:621-681 (2006), and Clarke et al., Issues in experimental design and endpoint analysis in the study of experimental cytotoxic agents *in vivo* in breast cancer and other 모델s, *Breast Cancer Research and Treatment* 46:255-278 (1997)]을 참조하며, 이들 문헌 둘 다는 병용의 "상승작용", 협동작용" 또는 "상승적" 효과를 측정하는 방법에 대하여 참고 인용된다.

[0067] 용어 "동위원소 변이체"는 상기 화합물을 구성하는 원자 중 하나 이상에서 비정상적인 비율의 동위원소를 함유하는 화합물을 지칭한다. 특정한 실시양태에서, 화합물의 "동위원소 변이체"는 수소(¹H), 중수소(²H), 삼중수소(³H), 탄소-11(¹¹C), 탄소-12(¹²C), 탄소-13(¹³C), 탄소-14(¹⁴C), 질소-13(¹³N), 질소-14(¹⁴N), 질소-15(¹⁵N), 산소-14(¹⁴O), 산소-15(¹⁵O), 산소-16(¹⁶O), 산소-17(¹⁷O), 산소-18(¹⁸O), 불소-17(¹⁷F), 불소-18(¹⁸F), 인-31(³¹P), 인-32(³²P), 인-33(³³P), 황-32(³²S), 황-33(³³S), 황-34(³⁴S), 황-35(³⁵S), 황-36(³⁶S), 염소-35(³⁵Cl), 염소-36(³⁶Cl), 염소-37(³⁷Cl), 브롬-79(⁷⁹Br), 브롬-81(⁸¹Br), 요오드-123(¹²³I), 요오드-125(¹²⁵I), 요오드-127(¹²⁷I), 요오드-129(¹²⁹I) 및 요오드-131(¹³¹I)을 포함하나 이에 제한되지 않는 비정상적인 비율의 하나 이상의 동위원소를 함유한다. 특정한 실시양태에서, 화합물의 "동위원소 변이체"는 비방사성인 안정한 형태로 존재한다. 특정한 실시양태에서, 화합물의 "동위원소 변이체"는 수소(¹H), 중수소(²H), 탄소-12(¹²C), 탄소-13(¹³C), 질소-14(¹⁴N), 질소-15(¹⁵N), 산소-16(¹⁶O), 산소-17(¹⁷O), 산소-18(¹⁸O), 불소-17(¹⁷F), 인-31(³¹P), 황-32(³²S), 황-33(³³S), 황-34(³⁴S), 황-36(³⁶S), 염소-35(³⁵Cl), 염소-37(³⁷Cl), 브롬-79(⁷⁹Br), 브롬-81(⁸¹Br) 및 요오드-127(¹²⁷I)을 포함하나 이에 제한되지 않는 비정상적인 비율의 하나 이상의 동위원소를 함유한다. 특정한 실시양태에서, 화합물의 "동위원소 변이체"는 방사성인 불안정한 형태로 존재한다. 특정한 실시양태에서, 화합물의 "동위원소 변이체"는 삼중수소(³H), 탄소-11(¹¹C), 탄소-14(¹⁴C), 질소-13(¹³N), 산소-14(¹⁴O), 산소-15(¹⁵O), 불소-18(¹⁸F), 인-32(³²P), 인-33(³³P), 황-35(³⁵S), 염소-36(³⁶Cl), 요오드-123(¹²³I), 요오드-125(¹²⁵I), 요오드-129(¹²⁹I) 및 요오드-131(¹³¹I)을 포함하나 이에 제한되지 않는 비정상적인 비율의 하나 이상의 동위원소를 함유한다. 본원에 제공된 바와 같은 화합물에서, 당업계의 기술자의 판단에 따라 실행 가능한 경우 임의의 수소는, 예를 들면 ²H일 수 있으며, 임의의 탄소는, 예를 들면 ¹³C일 수 있으며, 임의의 질소는, 예를 들면 ¹⁵N일 수 있거나 또는 임의의 산소는, 예를 들면 ¹⁸O일 수 있는 것으로 이해될 것이다. 특정한 실시양태에서, 화합물의 "동위원소 변이체"는 비정상적인 비율의 중수소(D)를 함유한다.

[0068] 용어 "알킬"은 선형 또는 분지형 포화 1가 탄화수소 라디칼을 지칭하며, 여기서 알킬렌은 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 치환기 Q로 임의로 치환될 수 있다. 용어 "알킬"은 또한 달리 명시되지 않는다면 선형 및 분지형 알킬 둘 다를 포함한다. 특정한 실시양태에서, 알킬은 1 내지 20개(C₁₋₂₀), 1 내지 15개(C₁₋₁₅), 1 내지 10개(C₁₋₁₀) 또는 1 내지 6개(C₁₋₆)의 탄소 원자의 선형 포화 1가 탄화수소 라디칼 또는 3 내지 20개(C₃₋₂₀), 3 내지 15

개(C_{3-15}), 3 내지 10개(C_{3-10}) 또는 3 내지 6개(C_{3-6})의 탄소 원자의 분지형 포화 1가 탄화수소 라디칼이다. 본원에 사용된 바와 같이, 선형 C_{1-6} 및 분지형 C_{3-6} 알킬 기는 또한 "저급 알킬"로서 지칭된다. 알킬 기의 예는 메틸, 에틸, 프로필(모든 이성질체 형태 포함), n-프로필, 이소프로필, 부틸(모든 이성질체 형태 포함), n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, t-부틸, 펜틸(모든 이성질체 형태 포함) 및 헥실(모든 이성질체 형태 포함)을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 예를 들면, C_{1-6} 알킬은 1 내지 6개의 탄소 원자의 선형 포화 1가 탄화수소 라디칼 또는 3 내지 6개의 탄소 원자의 분지형 포화 1가 탄화수소 라디칼을 지칭한다.

[0069] 용어 "알킬렌"은 선형 또는 분지형 포화 2가 탄화수소 라디칼을 지칭하며, 여기서 알킬렌은 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 치환기 Q로 임의로 치환될 수 있다. 용어 "알킬렌"은 달리 명시되어 있지 않는 한 선형 및 분지형 알킬렌 둘 다를 포함한다. 특정한 실시양태에서, 알킬렌은 1 내지 20개(C_{1-20}), 1 내지 15개(C_{1-15}), 1 내지 10개(C_{1-10}) 또는 1 내지 6개(C_{1-6})의 탄소 원자를 갖는 선형 포화 2가 탄화수소 라디칼 또는 3 내지 20개(C_{3-20}), 3 내지 15개(C_{3-15}), 3 내지 10개(C_{3-10}) 또는 3 내지 6개(C_{3-6})의 탄소 원자를 갖는 분지형 포화 2가 탄화수소 라디칼이다. 본원에 사용된 바와 같이, 선형 C_{1-6} 및 분지형 C_{3-6} 알킬렌 기는 또한 "저급 알킬렌"으로서 지칭된다. 알킬렌 기의 예는 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌(모든 이성질체 형태 포함), n-프로필렌, 이소프로필렌, 부틸렌(모든 이성질체 형태 포함), n-부틸렌, 이소부틸렌, t-부틸렌, 펜틸렌(모든 이성질체 형태 포함) 및 헥실렌(모든 이성질체 형태 포함)을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 예를 들면, C_{1-6} 알킬렌은 1 내지 6개의 탄소 원자의 선형 포화 2가 탄화수소 라디칼 또는 3 내지 6개의 탄소 원자의 분지형 포화 2가 탄화수소 라디칼을 지칭한다.

[0070] 용어 "헥테로알킬렌"은 각각 독립적으로 탄화수소 쇄에서 O, S 및 N으로부터 선택된 하나 이상의 혼합원자를 함유하는 선형 또는 분지형 포화 2가 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 예를 들면, C_{1-6} 혼합로알킬렌은 1 내지 6개의 탄소 원자의 선형 포화 2가 탄화수소 라디칼 또는 3 내지 6개의 탄소 원자의 분지형 포화 2가 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 특정한 실시양태에서, 혼합로알킬렌은 1 내지 20개(C_{1-20}), 1 내지 15개(C_{1-15}), 1 내지 10개(C_{1-10}) 또는 1 내지 6개(C_{1-6})의 탄소 원자를 갖는 선형 포화 2가 탄화수소 라디칼 또는 3 내지 20개(C_{3-20}), 3 내지 15개(C_{3-15}), 3 내지 10개(C_{3-10}) 또는 3 내지 6개(C_{3-6})의 탄소 원자의 분지형 포화 2가 탄화수소 라디칼이다. 본원에 사용된 바와 같이, 선형 C_{1-6} 및 분지형 C_{3-6} 혼합로알킬렌 기는 또한 "저급 혼합로알킬렌"으로서 지칭된다. 혼합로알킬렌 기의 예는 $-CH_2O-$, $-CH_2OCH_2-$, $-CH_2CH_2O-$, $-CH_2NH-$, $-CH_2NHCH_2-$, $-CH_2CH_2NH-$, $-CH_2S-$, $-CH_2SCH_2-$ 및 $-CH_2CH_2S-$ 를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 특정한 실시양태에서, 혼합로알킬렌은 또한 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 치환기 Q로 임의로 치환될 수 있다.

[0071] 용어 "알케닐"은 1개 이상, 한 실시양태에서 1, 2, 3, 4 또는 5개, 또 다른 실시양태에서 1개의 탄소-탄소 이중 결합(들)을 함유하는 선형 또는 분지형 1가 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 알케닐은 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 치환기 Q로 임의로 치환될 수 있다. 용어 "알케닐"은 또한 당업계의 통상의 기술자가 인지하는 바와 같이 "시스" 및 "트랜스" 형태 또는 대안으로 "Z" 및 "E" 형태를 갖는 라디칼을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "알케닐"은 달리 명시되어 있지 않는 한 선형 및 분지형 알케닐 둘 다를 포함한다. 예를 들면, C_{2-6} 알케닐은 2 내지 6개의 탄소 원자의 선형 불포화 1가 탄화수소 라디칼 또는 3 내지 6개의 탄소 원자의 분지형 불포화 1가 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 특정한 실시양태에서, 알케닐은 2 내지 20개(C_{2-20}), 2 내지 15개(C_{2-15}), 2 내지 10개(C_{2-10}) 또는 2 내지 6개(C_{2-6})의 탄소 원자의 선형 1가 탄화수소 라디칼 또는 3 내지 20개(C_{3-20}), 3 내지 15개(C_{3-15}), 3 내지 10개(C_{3-10}) 또는 3 내지 6개(C_{3-6})의 탄소 원자의 분지형 1가 탄화수소 라디칼이다. 알케닐 기의 예는 에테닐, 프로펜-1-일, 프로펜-2-일, 알릴, 부테닐 및 4-메틸부테닐을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0072] 용어 "알케닐렌"은 1개 이상, 한 실시양태에서 1, 2, 3, 4 또는 5개, 또 다른 실시양태에서 1개의 탄소-탄소 이중 결합(들)을 함유하는 선형 또는 분지형 2가 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 알케닐렌은 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 치환기 Q로 임의로 치환될 수 있다. 유사하게는, 용어 "알케닐렌"은 또한 "시스" 및 "트랜스" 형태 또는 대안으로, "E" 및 "Z" 형태를 갖는 라디칼을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "알케닐렌"은 달리 명시되어 있지 않는 한 선형 및 분지형 알케닐렌 둘 다를 포함한다. 예를 들면, C_{2-6} 알케닐렌은 2 내지 6개의 탄소 원자의 선형 불포화 2가 탄화수소 라디칼 또는 3 내지 6개의 탄소 원자의 분지형 불포화 2가 탄화수

소 라디칼을 지칭한다. 특정한 실시양태에서, 알케닐렌은 2 내지 20개(C_{2-20}), 2 내지 15개(C_{2-15}), 2 내지 10개(C_{2-10}) 또는 2 내지 6개(C_{2-6})의 탄소 원자의 선형 2가 탄화수소 라디칼 또는 3 내지 20개(C_{3-20}), 3 내지 15개(C_{3-15}), 3 내지 10개(C_{3-10}) 또는 3 내지 6개(C_{3-6})의 탄소 원자의 분지형 2가 탄화수소 라디칼이다. 알케닐렌 기의 예는 에테닐렌, 알릴렌, 프로페닐렌, 부테닐렌 및 4-메틸부테닐렌을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0073] 용어 "헤테로알케닐렌"은 1개 이상, 한 실시양태에서 1, 2, 3, 4 또는 5개, 또 다른 실시양태에서 1개의 탄소-탄소 이중 결합(들)을 함유하며, 각각 탄화수소 쇄에서 0, S 및 N으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 선형 또는 분지형 2가 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 헤테로알케닐렌은 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 치환기 Q로 임의로 치환될 수 있다. 용어 "헤테로알케닐렌"은 당업계의 통상의 기술자가 인지하는 바와 같이 "시스" 또는 "트랜스" 형태 또는 그의 혼합 또는 대안으로 "Z" 또는 "E" 형태 또는 그의 혼합을 갖는 라디칼을 포함한다. 예를 들면, C_{2-6} 헤테로알케닐렌은 2 내지 6개의 탄소 원자의 선형 불포화 2가 탄화수소 라디칼 또는 3 내지 6개의 탄소 원자의 분지형 불포화 2가 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 특정한 실시양태에서, 헤�테로알케닐렌은 2 내지 20개(C_{2-20}), 2 내지 15개(C_{2-15}), 2 내지 10개(C_{2-10}) 또는 2 내지 6개(C_{2-6})의 탄소 원자의 선형 2가 탄화수소 라디칼 또는 3 내지 20개(C_{3-20}), 3 내지 15개(C_{3-15}), 3 내지 10개(C_{3-10}) 또는 3 내지 6개(C_{3-6})의 탄소 원자의 분지형 2가 탄화수소 라디칼이다. 헤�테로알케닐렌 기의 예는 $-CH=CHO-$, $-CH=CHOCH_2-$, $-CH=CHCH_2O-$, $-CH=CHS-$, $-CH=CHSCH_2-$, $-CH=CHCH_2S-$ 또는 $-CH=CHCH_2NH-$ 를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0074] 용어 "알키닐"은 1개 이상, 한 실시양태에서 1, 2, 3, 4 또는 5개, 또 다른 실시양태에서 1개의 탄소-탄소 삼중 결합(들)을 함유하는 선형 또는 분지형 1가 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 알키닐은 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 치환기 Q로 임의로 치환될 수 있다. 용어 "알키닐"은 또한 달리 명시되어 있지 않는 한 선형 및 분지형 알키닐 둘 다를 포함한다. 특정한 실시양태에서, 알키닐은 2 내지 20개(C_{2-20}), 2 내지 15개(C_{2-15}), 2 내지 10개(C_{2-10}) 또는 2 내지 6개(C_{2-6})의 탄소 원자의 선형 1가 탄화수소 라디칼 또는 3 내지 20개(C_{3-20}), 3 내지 15개(C_{3-15}), 3 내지 10개(C_{3-10}) 또는 3 내지 6개(C_{3-6})의 탄소 원자의 분지형 1가 탄화수소 라디칼이다. 알키닐 기의 예는 에티닐($-C\equiv CH$) 및 프로파르길($-CH_2C\equiv CH$)을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 예를 들면, C_{2-6} 알키닐은 2 내지 6개의 탄소 원자의 선형 불포화 1가 탄화수소 라디칼 또는 3 내지 6개의 탄소 원자의 분지형 불포화 1가 탄화수소 라디칼을 지칭한다.

[0075] 용어 "시클로알킬"은 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 치환기 Q로 임의로 치환될 수 있는 시클릭 포화 가교된 및/또는 비가교된 1가 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 특정한 실시양태에서, 시클로알킬은 3 내지 20개(C_{3-20}), 3 내지 15개(C_{3-15}), 3 내지 10개(C_{3-10}) 또는 3 내지 7개(C_{3-7})의 탄소 원자를 갖는다. 시클로알킬 기의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 비시클로[2.1.1]헥실, 비시클로[2.2.1]헵틸, 데칼리닐 및 아다만틸을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0076] 용어 "시클로알케닐"은 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 치환기 Q로 임의로 치환될 수 있는 시클릭 불포화, 비방향족 가교된 및/또는 비가교된 1가 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 특정한 실시양태에서, 시클로알케닐은 3 내지 20개(C_{3-20}), 3 내지 15개(C_{3-15}), 3 내지 10개(C_{3-10}) 또는 3 내지 7개(C_{3-7})의 탄소 원자를 갖는다. 시클로알킬 기의 예는 시클로부테닐, 시클로펜테닐, 시클로헥세닐 또는 시클로헵테닐을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0077] 용어 "아릴"은 적어도 1개의 방향족 탄화수소 고리를 함유하는 모노시클릭 방향족 기 및/또는 멀티시클릭 1가 방향족 기를 지칭한다. 특정한 실시양태에서, 아릴은 6 내지 20개(C_{6-20}), 6 내지 15개(C_{6-15}) 또는 6 내지 10개(C_{6-10})의 고리 원자를 갖는다. 아릴 기의 예는 폐닐, 나프틸, 플루오레닐, 아줄레닐, 안트릴, 폐난트릴, 피레닐, 비페닐 및 테르페닐을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 아릴은 또한 비시클릭 또는 트리시클릭 탄소 고리를 지칭하며, 여기서 고리 중 하나는 방향족이며, 다른 하나는 포화, 부분 불포화 또는 방향족일 수 있으며, 예를 들면 디히드로나프틸, 인데닐, 인다닐 또는 테트라히드로나프틸(테트랄리닐)이다. 특정한 실시양태에서, 아릴은 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 치환기 Q로 임의로 치환될 수 있다.

[0078] 용어 "아랄킬" 및 "아릴알킬"은 하나 이상의 아릴 기로 치환된 1가 알킬 기를 지칭한다. 특정한 실시양태에서, 아랄킬은 7 내지 30개(C_{7-30}), 7 내지 20개(C_{7-20}) 또는 7 내지 16개(C_{7-16})의 탄소 원자를 갖는다. 아랄킬 기의 예

는 벤질, 2-페닐에틸 및 3-페닐프로필을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 특정한 실시양태에서, 아랄킬은 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 치환기 Q로 임의로 치환된다.

[0079] 용어 "헤테로아릴"은 적어도 1개의 방향족 고리를 함유하며, 적어도 1개의 방향족 고리가 고리에서 O, S, N 및 P로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 1가 모노시클릭 방향족 기 또는 1가 폴리시클릭 방향족 기를 지칭한다. 헤테로아릴 기는 분자의 나머지에 그의 방향족 고리를 통하여 결합된다. 헤테로아릴 기의 각각의 고리는 1 또는 2개의 O 원자, 1 또는 2개의 S 원자, 1 내지 4개의 N 원자 및/또는 1 또는 2개의 P 원자를 함유할 수 있으나, 단 각각의 고리에서 헤테로원자의 총 개수는 4개 이하이며, 각각의 고리는 적어도 1개의 탄소 원자를 함유한다. 특정한 실시양태에서, 헤테로아릴은 5 내지 20개, 5 내지 15개 또는 5 내지 10개의 고리 원자를 갖는다. 모노시클릭 헤테로아릴 기의 예는 푸라닐, 이미다졸릴, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 옥사디아졸릴, 피라지닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리딜, 피리미디닐, 피롤릴, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 티에닐, 테트라졸릴, 트리아지닐 및 트리아졸릴을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 비시클릭 헤테로아릴 기의 예는 벤조푸라닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조이속사졸릴, 벤조피라닐, 벤조티아디아졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티에닐, 벤조트리아졸릴, 벤족사졸릴, 푸로피리딜, 이미다조피리디닐, 이미다조티아졸릴, 인돌리지닐, 인돌릴, 인디졸릴, 이소벤조푸라닐, 이소벤조티에닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀리닐, 이소티아졸릴, 나프티리디닐, 옥사졸로피리디닐, 프탈라지닐, 프테리디닐, 푸리닐, 피리도피리딜, 피롤로피리딜, 퀴놀리닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 티아디아졸로피리미딜 및 티에노피리딜을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 트리시클릭 헤테로아릴 기의 예는 아크리디닐, 벤즈인돌릴, 카르바졸릴, 디벤조푸라닐, 페리미디닐, 페난트롤리닐, 페난트리디닐, 페나르사지닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 펜옥사지닐 및 크산테닐을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 특정한 실시양태에서, 헤테로아릴은 또한 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 치환기 Q로 임의로 치환될 수 있다.

[0080] 용어 "헤테로시클릴" 및 "헤테로시클릭"은 적어도 1개의 비방향족 고리를 함유하는 1가 모노시클릭 비방향족 고리계 또는 1가 폴리시클릭 고리계를 지칭하며, 여기서 비방향족 고리 원자 중 하나 이상은 O, S, N 및 P로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자이며; 나머지 고리 원자는 탄소 원자이다. 특정한 실시양태에서, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릭 기는 3 내지 20개, 3 내지 15개, 3 내지 10개, 3 내지 8개, 4 내지 7개 또는 5 내지 6개의 고리 원자를 갖는다. 헤테로시클릴 기는 분자의 나머지에 그의 비방향족 고리를 통하여 결합된다. 특정한 실시양태에서, 헤테로시클릴은 스피로, 융합된 또는 가교될 수 있으며, 질소 또는 황 원자가 임의로 산화될 수 있으며, 질소 원자는 임의로 4차화될 수 있으며, 몇몇 고리는 부분적 또는 완전 포화 또는 방향족일 수 있는 모노시클릭, 비시클릭, 트리시클릭 또는 테트라시클릭 고리계이다. 헤테로시클릴은 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 주요 구조에 연결될 수 있으며, 그리하여 안정한 화합물을 생성한다. 그러한 헤테로시클릭 기의 예는 아제피닐, 벤조디옥사닐, 벤조디옥솔릴, 벤조푸라노닐, 벤조피라노닐, 벤조페트라히드로푸라닐, 벤조페트라히드로티에닐, 벤조티오피라닐, 벤족사지닐, β -카르볼리닐, 크로마닐, 크로모닐, 신놀리닐, 쿠마리닐, 데카히드로이소퀴놀리닐, 디히드로벤즈이소티아지닐, 디히드로벤즈이속사지닐, 디히드로푸릴, 디히드로이소인돌릴, 디히드로피라닐, 디히드로피라졸릴, 디히드로피라지닐, 디히드로피리디닐, 디히드로피리미디닐, 디히드로페롤릴, 디옥솔라닐, 1,4-디티아닐, 푸라노닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 인돌리닐, 이소벤조페트라히드로푸라닐, 이소벤조페트라히드로티에닐, 이소크로마닐, 이소쿠마리닐, 이소인돌리닐, 이소티아졸리디닐, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 옥타히드로인돌릴, 옥타히드로이소인돌릴, 옥사졸리디노닐, 옥사졸리디닐, 옥시라닐, 피페리지닐, 피페리디닐, 4-피페리도닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피롤리디닐, 피롤리닐, 퀴누클리디닐, 테트라히드로푸릴, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로티에닐, 티아모르폴리닐, 티아졸리디닐, 테트라히드로퀴놀리닐 및 1,3,5-트리티아닐을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 특정한 실시양태에서, 헤테로시클릴은 또한 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 치환기 Q로 임의로 치환될 수 있다.

[0081] 용어 "할로겐", "할라이드" 및 "할로"는 불소, 염소, 브롬 및/또는 요오드를 지칭한다.

[0082] 용어 "임의로 치환된"은 기 또는 치환기, 예컨대 알킬, 알킬렌, 헤테로알킬렌, 알케닐, 알케닐렌, 헤테로알케닐렌, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아릴, 아랄킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬 및 헤테로시클릴 기가 각각, 예를 들면 (a) 옥소(=O), 할로, 시아노(-CN) 및 니트로(-NO₂); (b) 각각 1개 이상, 한 실시양태에서 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q^a로 추가로 임의로 치환될 수 있는 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₁₀ 시클로알킬, C₆₋₁₄ 아릴, C₇₋₁₅ 아랄킬, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴; 및 (c) -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^bR^c, -C(NR^a)NR^bR^c, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)OR^a, -OC(O)NR^bR^c, -OC(=NR^a)NR^bR^c, -OS(O)R^a, -OS(O)OR^a, -OS(O)NR^bR^c,

$-OS(O)_2NR^bR^c$, $-NR^bR^c$, $-NR^aC(O)R^d$, $-NR^aC(O)OR^d$, $-NR^aC(O)NR^bR^c$, $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)R^d$, $-NR^aS(O)_2R^d$, $-NR^aS(O)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$, $-P(O)R^aR^d$, $-P(O)(OR^a)R^d$, $-P(O)(OR^a)(OR^d)$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)NR^bR^c$ 및 $-S(O)_2NR^bR^c$ 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기 Q로 치환될 수 있다는 것을 의미하며, 여기서 각각의 R^a , R^b , R^c 및 R^d 는 독립적으로 (i) 수소; (ii) 각각 1개 이상, 한 실시양태에서 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₁₀ 시클로알킬, C₆₋₁₄ 아릴, C₇₋₁₅ 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이거나; 또는 (iii) R^b 및 R^c는 이들이 연결되어 있는 N 원자와 함께 1개 이상, 한 실시양태에서 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된 헤�테로아릴 또는 헤�테로시클릴을 형성한다. 본원에 사용된 바와 같이, 치환될 수 있는 모든 기는 달리 명시되어 있지 않는 한 "임의로 치환된다".

[0083] 한 실시양태에서, 각각의 치환기 Q^a는 독립적으로 (a) 옥소, 시아노, 할로 및 니트로; 및 (b) C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₁₀ 시클로알킬, C₆₋₁₄ 아릴, C₇₋₁₅ 아랄킬, 헤�테로아릴 및 헤�테로시클릴; 및 (c) $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)NR^fR^g$, $-C(NR^e)NR^fR^g$, $-OR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)OR^e$, $-OC(O)NR^fR^g$, $-OC(=NR^e)NR^fR^g$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)NR^fR^g$, $-OS(O)_2NR^fR^g$, $-NR^fR^g$, $-NR^eC(O)R^h$, $-NR^eC(O)OR^h$, $-NR^eC(O)NR^fR^g$, $-NR^eC(=NR^h)NR^fR^g$, $-NR^eS(O)R^h$, $-NR^eS(O)_2R^h$, $-NR^eS(O)NR^fR^g$, $-NR^eS(O)_2NR^fR^g$, $-P(O)R^eR^h$, $-P(O)(OR^e)R^h$, $-P(O)(OR^e)(OR^h)$, $-SR^e$, $-S(O)R^e$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)NR^fR^g$ 및 $-S(O)_2NR^fR^g$ 로 이루어진 군으로부터 선택되며; 여기서 각각의 R^e, R^f, R^g 및 R^h는 독립적으로 (i) 수소, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₁₀ 시클로알킬, C₆₋₁₄ 아릴, C₇₋₁₅ 아랄킬, 헤�테로아릴 또는 헤�테로시클릴이거나; 또는 (ii) R^f 및 R^g는 이들이 연결되어 있는 N 원자와 함께 헤�테로아릴 또는 헤테로시클릴을 형성한다.

[0084] 특정한 실시양태에서, "광학 활성" 및 "거울상 이성질체 순수한"은 약 50% 이상, 약 70% 이상, 약 80% 이상, 약 90% 이상, 약 91% 이상, 약 92% 이상, 약 93% 이상, 약 94% 이상, 약 95% 이상, 약 96% 이상, 약 97% 이상, 약 98% 이상, 약 99% 이상, 약 99.5% 이상 또는 약 99.8% 이상의 거울상 이성질체 과잉을 갖는 분자의 집합을 지칭한다. 특정한 실시양태에서, 화합물은 문제의 라세메이트의 총 중량을 기준으로 하여 약 95% 이상의 원하는 거울상 이성질체 및 약 5% 이하의 덜 바람직한 거울상 이성질체를 포함한다.

[0085] 광학 활성 화합물의 기재에서, 접두어 R 및 S는 그의 키랄 중심(들)에 대하여 분자의 절대 형태를 나타내는데 사용된다. (+) 및 (-)는 화합물의 광학 회전, 즉 편광면이 광학 활성 화합물에 의하여 회전되는 방향을 나타내는데 사용된다. (-) 접두어는 화합물이 좌선성, 즉 화합물이 편광면을 좌측으로 또는 시계 반대 방향으로 회전시킨다는 것을 나타낸다. (+) 접두어는 화합물이 우선성, 즉 화합물이 편광판을 우측으로 또는 시계 방향으로 회전시킨다는 것을 나타낸다. 그러나, 광학 회전의 부호인 (+) 및 (-)는 분자의 절대 형태인 R 및 S와 관련되지 않는다.

[0086] 어구 "그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분입체 이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그"는 어구 "본원에 언급된 화합물의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분입체 이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 본원에 언급된 화합물의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그; 또는 본원에 언급된 화합물의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분입체 이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변이체의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그"와 동일한 의미를 갖는다.

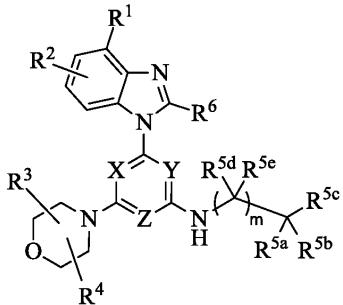
[0087] 용어 "용매화물"은 용질의 하나 이상의 분자, 예를 들면 본원에 제공된 화합물 및 화학량론적 또는 비화학량론적 양으로 존재하는 용매의 하나 이상의 분자에 의하여 형성된 착체 또는 집합체를 지칭한다. 적절한 용매는 물, 메탄올, 에탄올, n-프로판올, 이소프로판올 및 아세트산을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 특정한 실시양태에서, 용매는 약학적 허용 가능하다. 한 실시양태에서, 착체 또는 집합체는 결정성 형태로 존재한다. 또 다른 실시양태에서, 착체 또는 집합체는 비결정성 형태로 존재한다. 용매가 물인 경우, 용매화물은 수화물이다. 수화물의 예는 헤미수화물, 일수화물, 이수화물, 삼수화물, 사수화물 및 오수화물을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0088]

화합물

[0089]

본원에는 하기 화학식 (I)의 PI3K 억제제, 또는 그의 겨울상 이성질체, 겨울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분입체 이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그가 개시되어 있다:



화학식 (I)

[0090]

상기 식에서,

[0092]

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

[0093]

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

[0094]

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

[0095]

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

[0096]

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

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

[0097] R^{5c} 는 $-(\text{CR}^{5f}\text{R}^{5g})_n$ - $(\text{C}_{6-14}$ 아릴) 또는 $-(\text{CR}^{5f}\text{R}^{5g})_n$ -헤테로아릴이며;

[0098] R^{5d} 및 R^{5e} 는 각각 독립적으로 (a) 수소 또는 할로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴; 또는 (c) $-\text{C(O)R}^{1a}$, $-\text{C(O)OR}^{1a}$, $-\text{C(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{C(NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC(O)R}^{1a}$, $-\text{OC(O)OR}^{1a}$, $-\text{OC(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OC(=NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS(O)R}^{1a}$, $-\text{OS(O)}_2\text{R}^{1a}$, $-\text{OS(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)OR}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(=NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}_2\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{SR}^{1a}$, $-\text{S(O)R}^{1a}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{1a}$, $-\text{S(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 또는 $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 이며;

[0099] R^{5f} 및 R^{5g} 는 각각 독립적으로 (a) 수소 또는 할로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴; 또는 (c) $-\text{C(O)R}^{1a}$, $-\text{C(O)OR}^{1a}$, $-\text{C(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{C(NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC(O)R}^{1a}$, $-\text{OC(O)OR}^{1a}$, $-\text{OC(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OC(=NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS(O)R}^{1a}$, $-\text{OS(O)}_2\text{R}^{1a}$, $-\text{OS(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)OR}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(=NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}_2\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{SR}^{1a}$, $-\text{S(O)R}^{1a}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{1a}$, $-\text{S(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 또는 $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 거나; 또는 (d) R^{5f} 의 1개의 존재 및 R^{5g} 의 1개의 존재가 동일한 탄소 원자에 연결될 경우, R^{5f} 및 R^{5g} 는 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께 C_{3-10} 시클로알킬 또는 헤테로시클릴을 형성하며;

[0100] R^6 은 수소, C_{1-6} 알킬, $-\text{S-C}_{1-6}$ 알킬, $-\text{S(O)-C}_{1-6}$ 알킬 또는 $-\text{SO}_2\text{-C}_{1-6}$ 알킬이며;

[0101] m 은 0 또는 1이며;

[0102] n 은 0, 1, 2, 3 또는 4이며;

[0103] 여기서, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^X , R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} 및 R^{5g} 에서의 각각의 알킬, 알킬렌, 헤테로알킬렌, 알케닐, 알케닐렌, 헤테로알케닐렌, 알키닐, 시클로알킬, 아릴, 아랄킬, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴은 1개 이상, 한 실시양태에서 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환되며, 각각의 치환기 Q는 독립적으로 (a) 옥소, 시아노, 할로 및 니트로; (b) 각각 1개 이상, 한 실시양태에서 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 추가로 임의로 치환된, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴; 및 (c) $-\text{C(O)R}^a$, $-\text{C(O)OR}^a$, $-\text{C(O)NR}^{b,c}$, $-\text{C(NR}^a)\text{NR}^{b,c}$, $-\text{OR}^a$, $-\text{OC(O)R}^a$, $-\text{OC(O)OR}^a$, $-\text{OC(O)NR}^{b,c}$, $-\text{OC(=NR}^a)\text{NR}^{b,c}$, $-\text{OS(O)R}^a$, $-\text{OS(O)}_2\text{R}^a$, $-\text{OS(O)NR}^{b,c}$, $-\text{OS(O)}_2\text{NR}^{b,c}$, $-\text{NR}^{b,c}$, $-\text{NR}^a\text{C(O)R}^d$, $-\text{NR}^a\text{C(O)OR}^d$, $-\text{NR}^a\text{C(O)NR}^{b,c}$, $-\text{NR}^a\text{C(=NR}^d)\text{NR}^{b,c}$, $-\text{NR}^a\text{S(O)R}^d$, $-\text{NR}^a\text{S(O)}_2\text{R}^d$, $-\text{NR}^a\text{S(O)NR}^{b,c}$, $-\text{NR}^a\text{S(O)}_2\text{NR}^{b,c}$, $-\text{SR}^a$, $-\text{S(O)R}^a$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^a$, $-\text{S(O)NR}^{b,c}$ 및 $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{b,c}$ 로부터 선택되며, 각각의 R^a , R^b , R^c 및 R^d 는 독립적으로 (i) 수소; (ii) 각각 1개 이상, 한 실시양태에서 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 추가로 임의로 치환된, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이거나; 또는 (iii) R^b 및 R^c 는 이들이 연결되어 있는 N 원자와 함께 1개 이상, 한 실시양태에서 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 추가로 임의로 치환된 헤테로시클릴을 형성하며;

[0104] 각각의 Q^a는 독립적으로 (a) 옥소, 시아노, 할로 및 니트로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클

로알킬, C₆₋₁₄ 아릴, C₇₋₁₅ 아랄킬, 혼테로아릴 및 혼테로시클릴; 및 (c) -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^fR^g, -C(NR^e)NR^fR^g, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)OR^e, -OC(O)NR^fR^g, -OC(=NR^e)NR^fR^g, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)NR^fR^g, -OS(O)₂NR^fR^g, -NR^eC(O)R^h, -NR^eC(O)OR^h, -NR^eC(O)NR^fR^g, -NR^eC(=NR^h)NR^fR^g, -NR^eS(O)R^h, -NR^eS(O)₂R^h, -NR^eS(O)NR^fR^g, -NR^eS(O)₂NR^fR^g, -SR^e, -S(O)R^e, -S(O)₂R^e, -S(O)NR^fR^g 및 -S(O)₂NR^fR^g로 이루어진 군으로부터 선택되며; 각각의 R^e, R^f, R^g 및 R^h는 독립적으로 (i) 수소; (ii) C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₁₀ 시클로알킬, C₆₋₁₄ 아릴, C₇₋₁₅ 아랄킬, 혼테로아릴 또는 혼테로시클릴이거나; 또는 (iii) R^f 및 R^g는 이들이 연결되어 있는 N 원자와 함께 혼테로시클릴을 형성하거나; 또는

[0105] 서로 인접하는 2개의 치환기 Q는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된, C₃₋₁₀ 시클로알케닐, C₆₋₁₄ 아릴, 혼테로아릴 또는 혼테로시클릴을 임의로 형성한다.

[0106] 화학식 (I)의 화합물의 한 실시양태에서,

[0107] X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 N 또는 CR^X이되, 단 X, Y 및 Z 중 적어도 2개는 질소 원자이며; 여기서 R^X는 수소 또는 C₁₋₆ 알킬이며;

[0108] R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 (a) 수소, 시아노, 할로 또는 니트로; (b) C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₁₀ 시클로알킬, C₆₋₁₄ 아릴, C₇₋₁₅ 아랄킬, 혼테로아릴 또는 혼테로시클릴; 또는 (c) -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b}R^{1c}, -C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)OR^{1a}, -OC(O)NR^{1b}R^{1c}, -OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)R^{1a}, -OS(O)NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)₂R^{1a}, -NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(O)R^{1d}, -NR^{1a}C(O)OR^{1d}, -NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)R^{1d}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1d}, -NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -SR^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)NR^{1b}R^{1c} 또는 -S(O)₂NR^{1b}R^{1c}이며; 여기서 각각의 R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} 및 R^{1d}는 독립적으로 (i) 수소; (ii) C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₁₀ 시클로알킬, C₆₋₁₄ 아릴, C₇₋₁₅ 아랄킬, 혼테로아릴 또는 혼테로시클릴이거나; 또는 (iii) R^{1b} 및 R^{1c}는 이들이 연결되어 있는 N 원자와 함께 혼테로시클릴을 형성하며;

[0109] R³ 및 R⁴는 각각 독립적으로 수소 또는 C₁₋₆ 알킬이거나; 또는 R³ 및 R⁴는 함께 연결되어 결합, C₁₋₆ 알킬렌, C₁₋₆ 혼테로알킬렌, C₂₋₆ 알케닐렌 또는 C₂₋₆ 혼테로알케닐렌을 형성하며;

[0110] R^{5a}는 (a) 수소 또는 할로; (b) C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₁₀ 시클로알킬, C₆₋₁₄ 아릴, C₇₋₁₅ 아랄킬, 혼테로아릴 또는 혼테로시클릴; 또는 (c) -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b}R^{1c}, -C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)OR^{1a}, -OC(O)NR^{1b}R^{1c}, -OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)R^{1a}, -OS(O)₂R^{1a}, -OS(O)NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(O)R^{1d}, -NR^{1a}C(O)OR^{1d}, -NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)R^{1d}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1d}, -NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -SR^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)NR^{1b}R^{1c} 또는 -S(O)₂NR^{1b}R^{1c}이며;

[0111] R^{5b}는 (a) 할로; (b) C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₁₀ 시클로알킬, C₆₋₁₄ 아릴, C₇₋₁₅ 아랄킬, 혼테로아릴 또는 혼테로시클릴; 또는 (c) -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b}R^{1c}, -C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)OR^{1a}, -OC(O)NR^{1b}R^{1c}, -OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)R^{1a}, -OS(O)₂R^{1a}, -OS(O)NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}R^{1c}, -NR^{1a}C(O)R^{1d}, -NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)R^{1d}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1d}, -NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -SR^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)NR^{1b}R^{1c} 또는 -S(O)₂NR^{1b}R^{1c}이며;

[0112] R^{5c} 는 $-(CR^{5f}R^{5g})_n$ - $(C_{6-14}$ 아릴) 또는 $-(CR^{5f}R^{5g})_n$ -혜테로아릴이며;

[0113] R^{5d} 및 R^{5e} 는 각각 독립적으로 (a) 수소 또는 할로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알카닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 혜테로아릴 또는 혜테로시클릴; 또는 (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ o]며;

[0114] R^{5f} 및 R^{5g} 는 각각 독립적으로 (a) 수소 또는 할로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알카닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 혜테로아릴 또는 혜테로시클릴; 또는 (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ o]거나; 또는 (d) R^{5f} 의 1개의 존재 및 R^{5g} 의 1개의 존재가 동일한 탄소 원자에 연결될 경우, R^{5f} 및 R^{5g} 는 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께 C_{3-10} 시클로알킬 또는 혜테로시클릴을 형성하며;

[0115] R^6 은 수소, C_{1-6} 알킬, $-S-C_{1-6}$ 알킬, $-S(O)-C_{1-6}$ 알킬 또는 $-SO_2-C_{1-6}$ 알킬o이며;

[0116] m 은 0 또는 1이며;

[0117] n 은 0, 1, 2, 3 또는 4이며;

[0118] 여기서, 각각의 알킬, 알킬렌, 혜테로알킬렌, 알케닐, 알케닐렌, 혜테로알케닐렌, 알카닐, 시클로알킬, 아릴, 아랄킬, 혜테로아릴 및 혜테로시클릴은 본원에서 정의된 바와 같은 1개 이상, 한 실시양태에서 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된다.

[0119] 화학식 (I)의 화합물의 또 다른 실시양태에서,

[0120] X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 N 또는 CR^X 이되, 단 X, Y 및 Z 중 적어도 2개는 질소 원자이며; 여기서 R^X 는 수소 또는 C_{1-6} 알킬이며;

[0121] R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 (a) 수소, 시아노, 할로 또는 니트로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알카닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 혜테로아릴 또는 혜테로시클릴; 또는 (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ o이며; 여기서 각각의 R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} 및 R^{1d} 는 독립적으로 (i) 수소; (ii) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알카닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 혜테로아릴 또는 혜테로시클릴이거나; 또는 (iii) R^{1b} 및 R^{1c} 는 이들이 연결되어 있는 N 원자와 함께 혜테로시클릴을 형성하며;

[0122] R^3 및 R^4 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이거나; 또는 R^3 및 R^4 는 함께 연결되어 결합, C_{1-6} 알킬렌, C_{1-6} 헤테로알킬렌, C_{2-6} 알케닐렌 또는 C_{2-6} 헤테로알케닐렌을 형성하며;

[0123] R^{5a} 는 (a) 수소 또는 할로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤�테로시클릴; 또는 (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이며;

[0124] R^{5b} 는 (a) 할로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤�테로시클릴; 또는 (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이며;

[0125] R^{5c} 는 $-(CR^{5f}R^{5g})_n$ (C_{6-14} 아릴) 또는 $-(CR^{5f}R^{5g})_n$ 헤테로아릴이며;

[0126] R^{5d} 및 R^{5e} 는 각각 독립적으로 (a) 수소 또는 할로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 헤�테로아릴 또는 헤�테로시클릴; 또는 (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이며;

[0127] R^{5f} 및 R^{5g} 는 각각 독립적으로 (a) 수소 또는 할로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 헤�테로아릴 또는 헤�테로시클릴; 또는 (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 거나; 또는 (d) R^{5f} 의 1개의 존재 및 R^{5g} 의 1개의 존재가 동일한 탄소 원자에 연결될 경우, R^{5f} 및 R^{5g} 는 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께 C_{3-10} 시클로알킬 또는 헤�테로시클릴을 형성하며;

[0128] R^6 은 수소, C_{1-6} 알킬, $-S-C_{1-6}$ 알킬, $-S(O)-C_{1-6}$ 알킬 또는 $-SO_2-C_{1-6}$ 알킬이며;

[0129] m 은 0 또는 1이며;

[0130] n 은 0, 1, 2, 3 또는 4이며;

[0131] 여기서, 각각의 알킬, 알킬렌, 헤테로알킬렌, 알케닐, 알케닐렌, 헤테로알케닐렌, 알키닐, 시클로알킬, 아릴, 아랄킬, 헤�테로아릴 및 헤�테로시클릴은 본원에서 정의된 바와 같은 1개 이상, 한 실시양태에서 1, 2, 3, 4 또는

5개의 치환기 Q로 임의로 치환된다.

[0132] 화학식 (I)의 화합물의 또 다른 실시양태에서,

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

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

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

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

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

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

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

[0140] R^{5f} 및 R^{5g} 는 각각 독립적으로 (a) 수소 또는 할로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 혜테로아릴 또는 혜테로시클릴; 또는 (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이나; 또는 (d) R^{5f} 의 1개의 존재 및 R^{5g} 의 1개의 존재가 동일한 탄소 원자에 연결될 경우, R^{5f} 및 R^{5g} 는 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께 C_{3-10} 시클로알킬 또는 혜테로시클릴을 형성하며;

[0141] R^6 은 수소, C_{1-6} 알킬, $-S-C_{1-6}$ 알킬, $-S(O)-C_{1-6}$ 알킬 또는 $-SO_2-C_{1-6}$ 알킬이며;

[0142] m 은 0 또는 1이며;

[0143] n 은 0, 1, 2, 3 또는 4이며;

[0144] 여기서, 각각의 알킬, 알킬렌, 혜테로알킬렌, 알케닐, 알케닐렌, 혜테로알케닐렌, 알키닐, 시클로알킬, 아릴, 아랄킬, 혜테로아릴 및 혜테로시클릴은 본원에서 정의된 바와 같은 1개 이상, 한 실시양태에서 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된다.

[0145] 화학식 (I)의 화합물의 또 다른 실시양태에서,

[0146] X, Y 및 Z는 N이며;

[0147] R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 (a) 수소, 시아노, 할로 또는 니트로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 혜테로아릴 또는 혜테로시클릴; 또는 (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이며; 여기서 각각의 R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} 및 R^{1d} 는 독립적으로 (i) 수소; (ii) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 혜테로아릴 또는 혜테로시클릴이나; 또는 (iii) R^{1b} 및 R^{1c} 는 이들이 연결되어 있는 N 원자와 함께 혜테로시클릴을 형성하며;

[0148] R^3 및 R^4 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이거나; 또는 R^3 및 R^4 는 함께 연결되어 결합, C_{1-6} 알킬렌, C_{1-6} 혜테로알킬렌, C_{2-6} 알케닐렌 또는 C_{2-6} 혜테로알케닐렌을 형성하며;

[0149] R^{5a} 는 (a) 수소 또는 할로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 혜테로아릴 또는 혜테로시클릴; 또는 (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)OR^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이며;

[0150] R^{5b} 는 (a) 할로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬 또는 혜테로아릴; 또는 (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$,

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

[0151] R^{5c} 는 $-(CR^{5f}R^{5g})_n$ (C_{6-14} 아릴) 또는 $-(CR^{5f}R^{5g})_n$ 헤테로아릴이며;

[0152] R^{5d} 및 R^{5e} 는 각각 독립적으로 (a) 수소 또는 할로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알카닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴; 또는 (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$,
 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$,
 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$,
 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 또는
 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이며;

[0153] R^{5f} 및 R^{5g} 는 각각 독립적으로 (a) 수소 또는 할로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알카닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴; 또는 (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$,
 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$,
 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$,
 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 또는
 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 거나; 또는 (d) R^{5f} 의 1개의 존재 및 R^{5g} 의 1개의 존재가 동일한 탄소 원자에 연결될 경우, R^{5f} 및
 R^{5g} 는 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께 C_{3-10} 시클로알킬 또는 헤테로시클릴을 형성하며;

[0154] R^6 은 수소, C_{1-6} 알킬, $-S-C_{1-6}$ 알킬, $-S(O)-C_{1-6}$ 알킬 또는 $-SO_2-C_{1-6}$ 알킬이며;

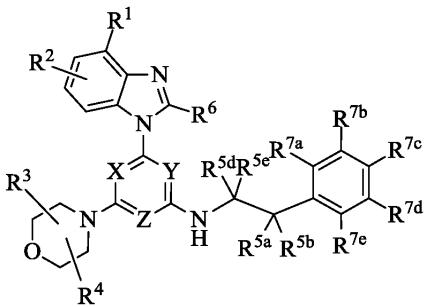
[0155] m 은 0 또는 1이며;

[0156] n 은 0, 1, 2, 3 또는 4이며;

[0157] 여기서, 각각의 알킬, 알킬렌, 헤테로알킬렌, 알케닐, 알케닐렌, 헤테로알케닐렌, 알카닐, 시클로알킬, 아릴, 아랄킬, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴은 본원에서 정의된 바와 같은 1개 이상, 한 실시양태에서 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된다.

[0158] 화학식 (I)의 화합물의 합성은 미국 특허 제9,056,852 B2호에 기재되어 있으며, 이의 개시내용은 본원에 참고 인용된다.

[0159] 또한, 본원에는 하기 화학식 (IX)의 화합물, 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분입체 이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그가 제공된다:



화학식 (IX)

[0160]

상기 식에서,

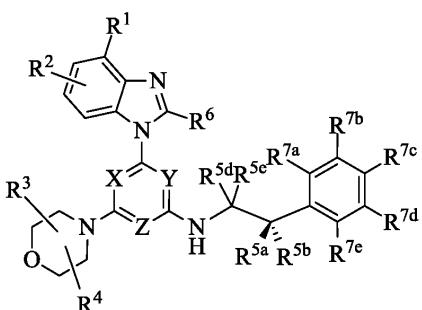
[0161] [0162] R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 각각 독립적으로 (a) 수소, 시아노, 할로 또는 니트로; (b) 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴; 또는 (c) $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^bR^c$, $-C(NR^a)NR^bR^c$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)NR^bR^c$, $-OC(=NR^a)NR^bR^c$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-OS(O)NR^bR^c$, $-OS(O)_2NR^bR^c$, $-NR^bR^c$, $-NR^aC(O)R^d$, $-NR^aC(O)OR^d$, $-NR^aC(O)NR^bR^c$, $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)R^d$, $-NR^aS(O)_2R^d$, $-NR^aS(O)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)NR^bR^c$ 또는 $-S(O)_2NR^bR^c$ 이거나; 또는

[0163] 서로 인접하는 R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 중 2개는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된, C_{3-10} 시클로알케닐, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴을 형성하며;

[0164] R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^{5a} , R^{5b} , R^{5d} , R^{5e} , X , Y 및 Z 는 각각 본원에 정의된 바와 같다.

[0165] 화학식 (IX)의 화합물의 합성은 미국 특허 제9,056,852 B2호에 기재되어 있으며, 이의 개시내용은 본원에 참고 인용된다.

[0166] 한 실시양태에서, 화학식 (IX)의 화합물은 하기 화학식 (IXa)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다:



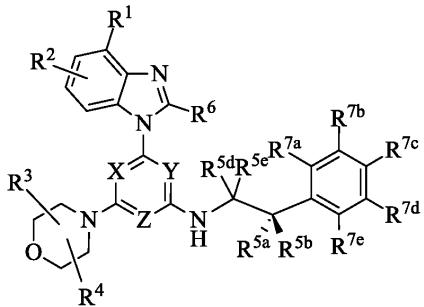
화학식 (IXa)

[0167]

[0168] 상기 식에서, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5d} , R^{5e} , R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X , Y 및 Z 는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.

[0169] 화학식 (IXa)의 화합물의 합성은 미국 특허 제9,056,852 B2호에 기재되어 있으며, 이의 개시내용은 본원에 참고 인용된다.

[0170] 또 다른 실시양태에서, 화학식 (IX)의 화합물은 하기 화학식 (IXb)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다:



화학식 (IXb)

[0171]

[0172] 상기 식에서, R¹, R², R³, R⁴, R^{5a}, R^{5b}, R^{5d}, R^{5e}, R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^{7e}, X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.

[0173]

[0173] 화학식 (IXb)의 화합물의 합성은 미국 특허 제9,056,852 B2호에 기재되어 있으며, 이의 개시내용은 본원에 참고 인용된다.

[0174]

[0174] 화학식 (IX), (IXa) 또는 (IXb)의 화합물의 특정한 실시양태에서, R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된, C₆₋₁₄ 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이며; 특정한 실시양태에서, R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된 C₆₋₁₄ 아릴, 예를 들면 페닐이며; 특정한 실시양태에서, R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된 헤테로아릴, 예를 들면 5원 또는 6원 헤테로아릴이며; 특정한 실시양태에서, R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된 헤테로시클릴, 예를 들면 5원 또는 6원 헤테로시클릴이며; 특정한 실시양태에서, R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된 페닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이며; 특정한 실시양태에서, R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된 페닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이며; 특정한 실시양태에서, R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 페닐, 2-플루오로페닐, 2-클로로페닐, 2-브로모페닐, 2-메틸페닐, 2-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-브로모페닐, 4-메톡시페닐, 이미다졸-1-일, 피로졸-4-일, 1-메틸-피로졸-4-일, 2-메틸피로졸-3-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 2-메틸피리딘-4-일, 2-메톡시피리딘-4-일, 1-메틸피페리딘-4-일 또는 4-메틸피페라진-1-일이며; 특정한 실시양태에서, R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 페닐, 2-플루오로페닐, 2-클로로페닐, 2-브로모페닐, 2-메틸페닐, 2-(3-디메틸아미노프로필)페닐, 2-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-메틸페닐, 3-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-브로모페닐, 4-메톡시페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2,6-디플루오로페닐, 4-플루오로-3-메톡시페닐, 3-메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 3-모르폴린-4-일메틸페닐, 이미다졸-1-일, 피로졸-4-일, 1-메틸-피로졸-4-일, 2-메틸피로졸-3-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 2-플루오로피리딘-3-일, 2-메틸피리딘-4-일, 2-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-4-일, 2-메톡시피리딘-4-일, 피리미딘-5-일, 피롤리딘-3-일, 1-메틸피롤리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 1-메틸피페리딘-4-일, 1-에틸피페리딘-4-일, 1-이소프로필피페리딘-4-일, 1-아세틸피페리딘-4-일, 1-메틸술포닐피페리딘-4-일 또는 4-메틸피페라진-1-일이다.

[0175]

[0175] 화학식 (IX), (IXa) 또는 (IXb)의 화합물의 특정한 실시양태에서, R^{7a}는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된, C₆₋₁₄ 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이며; 특정한 실시양태에서, R^{7a}는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된 C₆₋₁₄ 아릴, 예를 들면 페닐이며; 특정한 실시양태에서, R^{7a}는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된 헤테로아릴, 예를 들면 5원 또는 6원 헤테로아릴이며; 특정한 실시양태에서, R^{7a}는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된 헤테로시클릴, 예를 들면 5원 또는 6원 헤테로시클릴이며; 특정한

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

[0176] 화학식 (IX), (IXa) 또는 (IXb)의 화합물의 특정한 실시양태에서,

[0177] R^1 은 수소 또는 $-OR^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q 로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이며;

[0178] R^2 는 수소이며;

[0179] R^3 및 R^4 는 수소이며;

[0180] R^6 은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q 로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이며;

[0181] R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 독립적으로 수소, 할로, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q 로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이며;

[0182] R^{5d} 및 R^{5e} 는 각각 독립적으로 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q 로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이며;

[0183] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이며;

[0184] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이며;

[0185] X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 N 또는 CR^X 이되, 단 X, Y 및 Z 중 적어도 2개는 N이며; 여기서 R^X 는 수소 또는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다.

[0186] 화학식 (IX), (IXa) 또는 (IXb)의 화합물의 특정한 실시양태에서,

[0187] R^1 은 수소 또는 메톡시이며;

[0188] R^2 는 수소이며;

[0189] R^3 및 R^4 는 수소이며;

[0190] R^6 은 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이며;

[0191] R^{5a} 및 R^{5b} 는 수소이며;

[0192] R^{5d} 및 R^{5e} 는 각각 독립적으로 C_{1-6} 알킬이며;

- [0193] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이며;
- [0194] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이며;
- [0195] X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 N 또는 CH이다.
- [0196] 화학식 (IX), (IXa) 또는 (IXb)의 화합물의 특정한 실시양태에서,
- [0197] R^1 은 수소 또는 메톡시이며;
- [0198] R^2 는 수소이며;
- [0199] R^3 및 R^4 는 수소이며;
- [0200] R^6 은 디플루오로메틸이며;
- [0201] R^{5a} 및 R^{5b} 는 수소이며;
- [0202] R^{5d} 및 R^{5e} 는 메틸이며;
- [0203] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된, C_{6-14} 아릴, 모노시클릭 헤�테로아릴 또는 모노시클릭 헤테로시클릴이며;
- [0204] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이며;
- [0205] X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 N 또는 CH이다.
- [0206] 화학식 (IX), (IXa) 또는 (IXb)의 화합물의 특정한 실시양태에서,
- [0207] R^1 은 수소 또는 메톡시이며;
- [0208] R^2 는 수소이며;
- [0209] R^3 및 R^4 는 수소이며;
- [0210] R^6 은 디플루오로메틸이며;
- [0211] R^{5a} 및 R^{5b} 는 수소이며;
- [0212] R^{5d} 및 R^{5e} 는 메틸이며;
- [0213] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된, 폐닐, 5원 또는 6원 헤�테로아릴 또는 5원 또는 6원 헤�테로시클릴이며;
- [0214] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이며;
- [0215] X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 N 또는 CH이다.
- [0216] 화학식 (IX), (IXa) 또는 (IXb)의 화합물의 특정한 실시양태에서,
- [0217] R^1 은 수소 또는 메톡시이며;
- [0218] R^2 는 수소이며;
- [0219] R^3 및 R^4 는 수소이며;
- [0220] R^6 은 디플루오로메틸이며;

[0221] R^{5a} 및 R^{5b} 는 수소이며;

[0222] R^{5d} 및 R^{5e} 는 메틸이며;

[0223] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 페닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이며;

[0224] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이며;

[0225] X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 N 또는 CH이다.

[0226] 화학식 (IX), (IXa) 또는 (IXb)의 화합물의 특정한 실시양태에서,

[0227] R^1 은 수소 또는 메톡시이며;

[0228] R^2 는 수소이며;

[0229] R^3 및 R^4 는 수소이며;

[0230] R^6 은 디플루오로메틸이며;

[0231] R^{5a} 및 R^{5b} 는 수소이며;

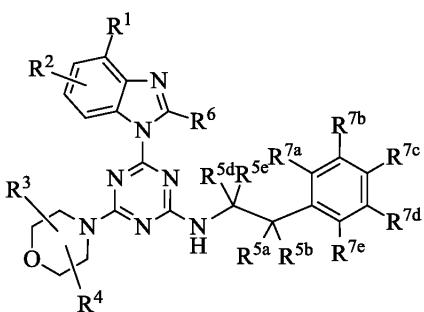
[0232] R^{5d} 및 R^{5e} 는 메틸이며;

[0233] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 페닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이며;

[0234] R^7 , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이며;

[0235] X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 N 또는 CH이다.

[0236] 또한, 본원에는 하기 화학식 (X)의 화합물, 또는 그의 겨울상 이성질체, 겨울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분입체 이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그가 제공된다:



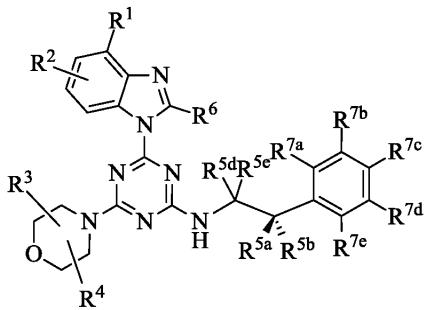
화학식 (X)

[0237]

[0238] 상기 식에서, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5d} , R^{5e} , R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다.

[0239] 화학식 (X)의 화합물의 합성은 미국 특허 제9,056,852 B2호에 기재되어 있으며, 이의 개시내용은 본원에 참고 인용된다.

[0240] 한 실시양태에서, 화학식 (X)의 화합물은 하기 화학식 (Xa)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다:



화학식 (Xa)

[0241]

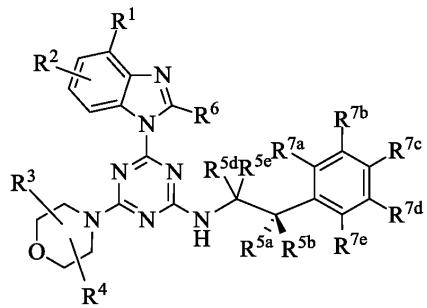
[0242] 상기 식에서, R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R^{5a}, R^{5b}, R^{5d}, R^{5e}, R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d} 및 R^{7e}는 각각 본원에 정의된 바와 같다.

[0243]

화학식 (Xa)의 화합물의 합성은 미국 특허 제9,056,852 B2호에 기재되어 있으며, 이의 개시내용은 본원에 참고 인용된다.

[0244]

또 다른 실시양태에서, 화학식 (X)의 화합물은 하기 화학식 (Xb)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다:



화학식 (Xb)

[0245]

[0246] 상기 식에서, R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R^{5a}, R^{5b}, R^{5d}, R^{5e}, R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d} 및 R^{7e}는 각각 본원에 정의된 바와 같다.

[0247]

화학식 (Xb)의 화합물의 합성은 미국 특허 제9,056,852 B2호에 기재되어 있으며, 이의 개시내용은 본원에 참고 인용된다.

[0248]

화학식 (X), (Xa) 또는 (Xb)의 화합물의 특정한 실시양태에서, R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된, C₆₋₁₄ 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이며; 특정한 실시양태에서, R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된 C₆₋₁₄ 아릴, 예를 들면 페닐이며; 특정한 실시양태에서, R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된 헤테로아릴, 예를 들면 5원 또는 6원 헤�테로아릴이며; 특정한 실시양태에서, R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된 헤�테로시클릴, 예를 들면 5원 또는 6원 헤�테로시클릴이며; 특정한 실시양태에서, R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된 페닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이며; 특정한 실시양태에서, R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된 페닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이며; 특정한 실시양태에서, R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 페닐, 2-플루오로페닐, 2-클로로페닐, 2-브로모페닐, 2-메틸페닐, 2-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-브로모페닐, 4-메톡시페닐, 이미다졸-1-일, 피로졸-4-일, 1-메틸피로졸-4-일, 2-메틸피로졸-3-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 2-메틸피리딘-4-일, 2-메톡시피리딘-4-일, 1-메틸피페리딘-4-일 또는 4-메틸피페라진-1-일이며; 특정한 실시양태에서, R^{7a},

R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 폐닐, 2-플루오로페닐, 2-클로로페닐, 2-브로모페닐, 2-(3-디메틸아미노프로필)페닐, 2-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-메틸페닐, 3-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 4-브로모페닐, 4-메톡시페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2,6-디플루오로페닐, 4-플루오로-3-메톡시페닐, 3-메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 3-모르폴린-4-일메틸페닐, 이미다졸-1-일, 피로졸-4-일, 1-메틸-피로졸-4-일, 2-메틸피로졸-3-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 2-플루오로피리딘-3-일, 2-메틸피리딘-4-일, 2-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-4-일, 2-메톡시피리딘-4-일, 피리미딘-5-일, 피롤리딘-3-일, 1-메틸피롤리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 1-메틸피페리딘-4-일, 1-에틸피페리딘-4-일, 1-이소프로필피페리딘-4-일, 1-아세틸피페리딘-4-일, 1-메틸술포닐피페리딘-4-일 또는 4-메틸피페라진-1-일이다.

[0249] 화학식 (X), (Xa) 또는 (Xb)의 화합물의 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이며; 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴, 예를 들면 폐닐이며; 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 헤테로아릴, 예를 들면 5원 또는 6원 헤테로아릴이며; 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 헤테로시클릴, 예를 들면 5원 또는 6원 헤테로시클릴이며; 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 폐닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이며; 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 폐닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이며; 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 폐닐, 2-플루오로페닐, 2-클로로페닐, 2-브로모페닐, 2-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-브로모페닐, 4-메톡시페닐, 이미다졸-1-일, 피로졸-4-일, 1-메틸-피로졸-4-일, 2-메틸피로졸-3-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 2-메틸피리딘-4-일, 1-메틸피페리딘-4-일 또는 4-메틸피페라진-1-일이며; 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 폐닐, 2-플루오로페닐, 2-클로로페닐, 2-브로모페닐, 2-(3-디메틸아미노프로필)페닐, 2-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-브로모페닐, 4-메톡시페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2,6-디플루오로페닐, 4-플루오로-3-메톡시페닐, 3-메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 3-모르폴린-4-일메틸페닐, 이미다졸-1-일, 피로졸-4-일, 1-메틸-피로졸-4-일, 2-메틸피로졸-3-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 2-메톡시피리딘-4-일, 1-메틸피페리딘-4-일, 1-에틸피페리딘-4-일, 1-이소프로필피페리딘-4-일, 1-아세틸피페리딘-4-일, 1-메틸술포닐피페리딘-4-일 또는 4-메틸피페라진-1-일이다.

[0250] 화학식 (X), (Xa) 또는 (Xb)의 화합물의 특정한 실시양태에서,

[0251] R^1 은 수소 또는 $-OR^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q 로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이며;

[0252] R^2 는 수소이며;

[0253] R^3 및 R^4 는 수소이며;

[0254] R^6 은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q 로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이며;

[0255] R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 독립적으로 수소, 할로, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q 로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이며;

[0256] R^{5d} 및 R^{5e} 는 각각 독립적으로 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q 로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이며;

[0257] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이며;

[0258] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이다.

- [0259] 화학식 (X), (Xa) 또는 (Xb)의 화합물의 특정한 실시양태에서,
 [0260] R¹은 수소 또는 메톡시이며;
 [0261] R²는 수소이며;
 [0262] R³ 및 R⁴는 수소이며;
 [0263] R⁶은 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬이며;
 [0264] R^{5a} 및 R^{5b}는 수소이며;
 [0265] R^{5d} 및 R^{5e}는 각각 독립적으로 C₁₋₆ 알킬이며;
 [0266] R^{7a}는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된, C₆₋₁₄ 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이며;
 [0267] R^{7b}, R^{7c}, R^{7d} 및 R^{7e}는 수소이다.
 [0268] 화학식 (X), (Xa) 또는 (Xb)의 화합물의 특정한 실시양태에서,
 [0269] R¹은 수소 또는 메톡시이며;
 [0270] R²는 수소이며;
 [0271] R³ 및 R⁴는 수소이며;
 [0272] R⁶은 디플루오로메틸이며;
 [0273] R^{5a} 및 R^{5b}는 수소이며;
 [0274] R^{5d} 및 R^{5e}는 메틸이며;
 [0275] R^{7a}는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된, C₆₋₁₄ 아릴, 모노시클릭 헤테로아릴 또는 모노시클릭 헤테로시클릴이며;
 [0276] R^{7b}, R^{7c}, R^{7d} 및 R^{7e}는 수소이다.
 [0277] 화학식 (X), (Xa) 또는 (Xb)의 화합물의 특정한 실시양태에서,
 [0278] R¹은 수소 또는 메톡시이며;
 [0279] R²는 수소이며;
 [0280] R³ 및 R⁴는 수소이며;
 [0281] R⁶은 디플루오로메틸이며;
 [0282] R^{5a} 및 R^{5b}는 수소이며;
 [0283] R^{5d} 및 R^{5e}는 메틸이며;
 [0284] R^{7a}는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된, 폐닐, 5원 또는 6원 헤�테로아릴 또는 5원 또는 6원 헤�테로시클릴이며;
 [0285] R^{7b}, R^{7c}, R^{7d} 및 R^{7e}는 수소이다.

[0286] 화학식 (X), (Xa) 또는 (Xb)의 화합물의 특정한 실시양태에서,

[0287] R¹은 수소 또는 메톡시이며;

[0288] R²는 수소이며;

[0289] R³ 및 R⁴는 수소이며;

[0290] R⁶은 디플루오로메틸이며;

[0291] R^{5a} 및 R^{5b}는 수소이며;

[0292] R^{5d} 및 R^{5e}는 메틸이며;

[0293] R^{7a}는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된 페닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이며;

[0294] R^{7b}, R^{7c}, R^{7d} 및 R^{7e}는 수소이다.

[0295] 화학식 (X), (Xa) 또는 (Xb)의 화합물의 특정한 실시양태에서,

[0296] R¹은 수소 또는 메톡시이며;

[0297] R²는 수소이며;

[0298] R³ 및 R⁴는 수소이며;

[0299] R⁶은 디플루오로메틸이며;

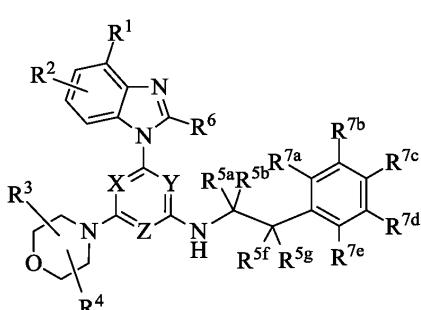
[0300] R^{5a} 및 R^{5b}는 수소이며;

[0301] R^{5d} 및 R^{5e}는 메틸이며;

[0302] R^{7a}는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된 페닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이며;

[0303] R^{7b}, R^{7c}, R^{7d} 및 R^{7e}는 수소이다.

[0304] 본원에는 하기 화학식 (XI)의 화합물, 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드리그가 제공된다:



화학식 (XI)

[0305] 상기 식에서,

[0306] R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d} 및 R^{7e}는 각각 독립적으로 (a) 수소, 시아노, 할로 또는 니트로; (b) 각각 1, 2, 3 또는 4개의

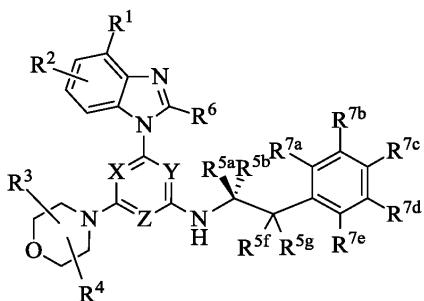
치환기 Q^a로 임의로 치환된, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₃₋₁₀ 시클로알킬, C₆₋₁₄ 아릴, C₇₋₁₅ 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴; 또는 (c) -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^bR^c, -C(NR^a)NR^bR^c, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)OR^a, -OC(O)NR^bR^c, -OC(=NR^a)NR^bR^c, -OS(O)R^a, -OS(O)₂R^a, -OS(O)NR^bR^c, -OS(O)₂NR^bR^c, -NR^bR^c, -NR^aC(O)R^d, -NR^aC(O)OR^d, -NR^aC(O)NR^bR^c, -NR^aC(=NR^d)NR^bR^c, -NR^aS(O)R^d, -NR^aS(O)₂R^d, -NR^aS(O)NR^bR^c, -NR^aS(O)₂NR^bR^c, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)NR^bR^c 또는 -S(O)₂NR^bR^c이거나; 또는

[0308] 서로 인접하는 R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d} 및 R^{7e} 중 2개는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된, C₃₋₁₀ 시클로알케닐, C₆₋₁₄ 아릴, 헤�테로아릴 또는 헤�테로시클릴을 형성하며;

[0309] R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{5a}, R^{5b}, R^{5f}, R^{5g}, X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.

[0310] 화학식 (XI)의 화합물의 합성은 미국 특허 제9,056,852 B2호에 기재되어 있으며, 이의 개시내용은 본원에 참고 인용된다.

[0311] 한 실시양태에서, 화학식 (XI)의 화합물은 하기 화학식 (XIa)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다:



화학식 (XIa)

[0312]

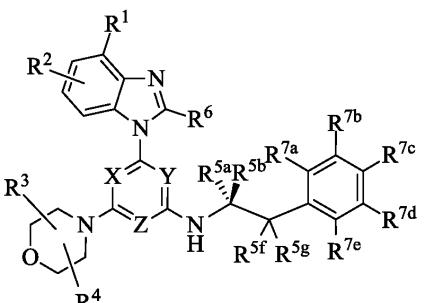
[0313] 상기 식에서, R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R^{5a}, R^{5b}, R^{5f}, R^{5g}, R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^{7e}, X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.

[0314]

화학식 (XIa)의 화합물의 합성은 미국 특허 제9,056,852 B2호에 기재되어 있으며, 이의 개시내용은 본원에 참고 인용된다.

[0315]

또 다른 실시양태에서, 화학식 (XI)의 화합물은 하기 화학식 (XIb)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다:



화학식 (XIb)

[0316]

[0317] 상기 식에서, R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R^{5a}, R^{5b}, R^{5f}, R^{5g}, R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^{7e}, X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.

[0318]

화학식 (XIb)의 화합물의 합성은 미국 특허 제9,056,852 B2호에 기재되어 있으며, 이의 개시내용은 본원에 참고

인용된다.

[0319]

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

[0320]

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

[0321]

화학식 (XI), (XIa) 또는 (XIb)의 화합물의 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이며; 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴, 예를 들면 폐닐이며; 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 헤테로아릴, 예를 들면 5원 또는 6원 헤테로아릴이며; 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 헤테로시클릴, 예를 들면 5원 또는 6원 헤테로시클릴이며; 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 폐닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이며; 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 폐닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이며; 특

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

[0322] 화학식 (XI), (XIa) 또는 (XIb)의 화합물의 특정한 실시양태에서,

[0323] R^1 은 수소 또는 $-OR^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이며;

[0324] R^2 는 수소이며;

[0325] R^3 및 R^4 는 수소이며;

[0326] R^6 은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이며;

[0327] R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 독립적으로 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이며;

[0328] R^{5f} 및 R^{5g} 는 각각 독립적으로 수소, 할로, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이거나; 또는 R^{5f} 및 R^{5g} 는 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께 각각 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{1-10} 시클로알킬 또는 헤테로시클릴을 형성하며;

[0329] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴 또는 헤�테로시클릴이며;

[0330] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이며;

[0331] X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 N 또는 CR^X이되, 단 X, Y 및 Z 중 적어도 2개는 N이며; 여기서 R^x는 수소 또는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다.

[0332] 화학식 (XI), (XIa) 또는 (XIb)의 화합물의 특정한 실시양태에서,

[0333] R^1 은 수소 또는 메톡시이며;

[0334] R^2 는 수소이며;

[0335] R^3 및 R^4 는 수소이며;

[0336] R^6 은 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이며;

[0337] R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 독립적으로 C_{1-6} 알킬이며;

[0338] R^{5f} 및 R^{5g} 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이거나; 또는 R^{5f} 및 R^{5g} 는 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께 C_{1-10} 시클로알킬을 형성하며;

- [0339] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이며;
- [0340] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이며;
- [0341] X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 N 또는 CH이다.
- [0342] 화학식 (XI), (XIa) 또는 (XIb)의 화합물의 특정한 실시양태에서,
- [0343] R^1 은 수소 또는 메톡시이며;
- [0344] R^2 는 수소이며;
- [0345] R^3 및 R^4 는 수소이며;
- [0346] R^6 은 디플루오로메틸이며;
- [0347] R^{5a} 및 R^{5b} 는 메틸이며;
- [0348] R^{5f} 및 R^{5g} 는 수소이거나; 또는 R^{5f} 및 R^{5g} 는 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실을 형성하며;
- [0349] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된, C_{6-14} 아릴, 모노시클릭 헤�테로아릴 또는 모노시클릭 헤�테로시클릴이며;
- [0350] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이며;
- [0351] X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 N 또는 CH이다.
- [0352] 화학식 (XI), (XIa) 또는 (XIb)의 화합물의 특정한 실시양태에서,
- [0353] R^1 은 수소 또는 메톡시이며;
- [0354] R^2 는 수소이며;
- [0355] R^3 및 R^4 는 수소이며;
- [0356] R^6 은 디플루오로메틸이며;
- [0357] R^{5a} 및 R^{5b} 는 메틸이며;
- [0358] R^{5f} 및 R^{5g} 는 수소이거나; 또는 R^{5f} 및 R^{5g} 는 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실을 형성하며;
- [0359] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된, 폐닐, 5원 또는 6원 헤테로아릴 또는 5원 또는 6원 헤�테로시클릴이며;
- [0360] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이며;
- [0361] X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 N 또는 CH이다.
- [0362] 화학식 (XI), (XIa) 또는 (XIb)의 화합물의 특정한 실시양태에서,
- [0363] R^1 은 수소 또는 메톡시이며;
- [0364] R^2 는 수소이며;
- [0365] R^3 및 R^4 는 수소이며;

- [0366] R^6 은 디플루오로메틸이며;
- [0367] R^{5a} 및 R^{5b} 는 메틸이며;
- [0368] R^{5f} 및 R^{5g} 는 수소이거나; 또는 R^{5f} 및 R^{5g} 는 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실을 형성하며;
- [0369] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 페닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이며;
- [0370] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이며;
- [0371] X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 N 또는 CH이다.
- [0372] 화학식 (XI), (XIa) 또는 (XIb)의 화합물의 특정한 실시양태에서,
- [0373] R^1 은 수소 또는 메톡시이며;
- [0374] R^2 는 수소이며;
- [0375] R^3 및 R^4 는 수소이며;
- [0376] R^6 은 디플루오로메틸이며;
- [0377] R^{5a} 및 R^{5b} 는 메틸이며;
- [0378] R^{5f} 및 R^{5g} 는 수소이거나; 또는 R^{5f} 및 R^{5g} 는 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실을 형성하며;
- [0379] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 페닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이며;
- [0380] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이며;
- [0381] X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 N 또는 CH이다.
- [0382] 본원에는 하기 화학식 (XVI)의 화합물, 또는 그의 겨울상 이성질체, 겨울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분입체 이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드리그가 제공된다:
-
- 화학식 (XVI)
- [0383] 상기 식에서, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다.
- [0384] 화학식 (XVI)의 화합물의 합성은 미국 특허 제9,056,852 B2호에 기재되어 있으며, 이의 개시내용은 본원에 참고 인용된다.
- [0385] 화학식 (XVI)의 화합물의 한 실시양태에서, R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기

Q^a 로 임의로 치환된, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이며; $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^{5a}, R^{5b}$, 나머지 R^{7a} , R^{7b}, R^{7c}, R^{7d} 및 R^{7e} , X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.

[0387] 화학식 (XVI)의 화합물의 또 다른 실시양태에서, $R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}$ 및 R^{7e} 중 하나는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴이며; $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^{5a}, R^{5b}$, 나머지 $R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}$ 및 R^{7e} , X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.

[0388] 화학식 (XVI)의 화합물의 또 다른 실시양태에서, $R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}$ 및 R^{7e} 중 하나는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 헤�테로아릴이며; $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^{5a}, R^{5b}$, 나머지 $R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}$ 및 R^{7e} , X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.

[0389] 화학식 (XVI)의 화합물의 또 다른 실시양태에서, $R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}$ 및 R^{7e} 중 하나는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 5원 또는 6원 헤�테로아릴이며; $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^{5a}, R^{5b}$, 나머지 $R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}$ 및 R^{7e} , X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.

[0390] 화학식 (XVI)의 화합물의 또 다른 실시양태에서, $R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}$ 및 R^{7e} 중 하나는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 헤�테로시클릴이며; $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^{5a}, R^{5b}$, 나머지 $R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}$ 및 R^{7e} , X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.

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

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

[0393] 화학식 (XVI)의 화합물의 또 다른 실시양태에서, $R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}$ 및 R^{7e} 중 하나는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 페닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이며; $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^{5a}, R^{5b}$, 나머지 $R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}$ 및 R^{7e} , X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.

[0394] 화학식 (XVI)의 화합물의 또 다른 실시양태에서, $R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}$ 및 R^{7e} 중 하나는 페닐, 2-플루오로페닐, 2-클로로페닐, 2-브로모페닐, 2-메틸페닐, 2-(3-디메틸아미노프로필)페닐, 2-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-메틸페닐, 3-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-브로모페닐, 4-메톡시페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2,6-디플루오로페닐, 4-플루오로-3-메톡시페닐, 3-메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 3-모르폴린-4-일메틸페닐, 이미다졸-1-일, 피로졸-4-일, 1-메틸-피로졸-4-일, 2-메틸피로졸-3-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 2-플루오로피리딘-3-일, 2-메틸피리딘-4-일, 2-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-4-일, 2-메톡시피리딘-4-일, 피리미딘-5-일, 피롤리딘-3-일, 1-메틸피롤리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 1-메틸피페리딘-4-일, 1-에틸피페리딘-4-일, 1-이소프로필피페리딘-4-일, 1-아세틸피페리딘-4-일, 1-메틸술포닐피페리딘-4-일 또는 4-메틸피페라진-1-일이다.

[0395] 화학식 (XVI)의 화합물의 또 다른 실시양태에서, $R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}$ 및 R^{7e} 중 하나는 페닐, 2-플루오로페닐, 2-클로로페닐, 2-브로모페닐, 2-메틸페닐, 2-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-브로모페닐, 이미다졸-1-일, 피로졸-4-일, 1-메틸-피로졸-4-일, 2-메틸피로졸-3-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 2-메틸피리딘-4-일, 2-메톡시피리딘-4-일, 1-메틸피페리딘-4-일 또는 4-메틸피페라진-1-일이며; $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^{5a}, R^{5b}$, 나머지 $R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}$ 및 R^{7e} , X, Y 및

Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.

[0396] 화학식 (XVI)의 화합물의 한 실시양태에서, R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된, C₆₋₁₄ 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이며; R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R^{5a}, R^{5b}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^{7e}, X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.

[0397] 화학식 (XVI)의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R^{7a} 는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된 C₆₋₁₄ 아릴이며; R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R^{5a}, R^{5b}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^{7e}, X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.

[0398] 화학식 (XVI)의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R^{7a} 는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된 헤테로아릴이며; R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R^{5a}, R^{5b}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^{7e}, X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.

[0399] 화학식 (XVI)의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R^{7a} 는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된 5원 또는 6원 헤테로아릴이며; R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R^{5a}, R^{5b}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^{7e}, X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.

[0400] 화학식 (XVI)의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R^{7a} 는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된 헤테로시클릴이며; R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R^{5a}, R^{5b}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^{7e}, X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.

[0401] 화학식 (XVI)의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R^{7a} 는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된 5원 또는 6원 헤테로시클릴이며; R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R^{5a}, R^{5b}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^{7e}, X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.

[0402] 화학식 (XVI)의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된 페닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이며; R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R^{5a}, R^{5b}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^{7e}, X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.

[0403] 화학식 (XVI)의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된 페닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이며; R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R^{5a}, R^{5b}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^{7e}, X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.

[0404] 화학식 (XVI)의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R^{7a} 는 페닐, 2-플루오로페닐, 2-클로로페닐, 2-브로모페닐, 2-메틸페닐, 2-(3-디메틸아미노프로필)페닐, 2-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-메틸페닐, 3-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-브로모페닐, 4-메톡시페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2,6-디플루오로페닐, 4-플루오로-3-메톡시페닐, 3-메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 3-모르폴린-4-일메틸페닐, 이미다졸-1-일, 피로졸-4-일, 1-메틸-피로졸-4-일, 2-메틸피로졸-3-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 2-플루오로피리딘-3-일, 2-메틸피리딘-4-일, 2-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-4-일, 2-메톡시피리딘-4-일, 피리미딘-5-일, 피롤리딘-3-일, 1-메틸피롤리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 1-메틸피페리딘-4-일, 1-에틸피페리딘-4-일, 1-이소프로필피페리딘-4-일, 1-아세틸피페리딘-4-일, 1-메틸술포닐피페리딘-4-일 또는 4-메틸피페라진-1-일이다.

[0405] 화학식 (XVI)의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R^{7a} 는 페닐, 2-플루오로페닐, 2-클로로페닐, 2-브로모페닐, 2-메틸페닐, 2-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-브로모페닐, 4-메톡시페닐, 이미다졸-1-일, 피로졸-4-일, 1-메틸-피로졸-4-일, 2-메틸피로졸-3-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 2-메틸피리딘-4-일, 2-메톡시피리딘-4-일, 1-메틸피페리딘-4-일 또는 4-메틸피페라진-1-일이며; R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R^{5a}, R^{5b}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^{7e}, X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.

[0406] 화학식 (XVI)의 화합물의 한 실시양태에서,

[0407] R¹은 수소 또는 -OR^{1a}이며, 여기서 R^{1a}는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬이며;

- [0408] R^2 는 수소이며;
- [0409] R^3 및 R^4 는 수소이며;
- [0410] R^6 은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이며;
- [0411] R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 독립적으로 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이며;
- [0412] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이며;
- [0413] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이다.
- [0414] 화학식 (XVI)의 화합물의 한 실시양태에서,
- [0415] R^1 은 수소 또는 메톡시이며;
- [0416] R^2 는 수소이며;
- [0417] R^3 및 R^4 는 수소이며;
- [0418] R^6 은 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이며;
- [0419] R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 독립적으로 C_{1-6} 알킬이며;
- [0420] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된, C_{6-14} 아릴, 헤�테로아릴 또는 헤�테로시클릴이며;
- [0421] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이다.
- [0422] 화학식 (XVI)의 화합물의 한 실시양태에서,
- [0423] R^1 은 수소 또는 메톡시이며;
- [0424] R^2 는 수소이며;
- [0425] R^3 및 R^4 는 수소이며;
- [0426] R^6 은 디플루오로메틸이며;
- [0427] R^{5a} 및 R^{5b} 는 메틸이며;
- [0428] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된, C_{6-14} 아릴, 모노시클릭 헤테로아릴 또는 모노시클릭 헤테로시클릴이며;
- [0429] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이다.
- [0430] 화학식 (XVI)의 화합물의 한 실시양태에서,
- [0431] R^1 은 수소 또는 메톡시이며;
- [0432] R^2 는 수소이며;
- [0433] R^3 및 R^4 는 수소이며;
- [0434] R^6 은 디플루오로메틸이며;

[0435] R^{5a} 및 R^{5b} 는 메틸이며;

[0436] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된, 페닐, 5원 또는 6원 헤테로아릴 또는 5원 또는 6원 헤테로시클릴이며;

[0437] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이다.

[0438] 화학식 (XVI)의 화합물의 한 실시양태에서,

[0439] R^1 은 수소 또는 메톡시이며;

[0440] R^2 는 수소이며;

[0441] R^3 및 R^4 는 수소이며;

[0442] R^6 은 디플루오로메틸이며;

[0443] R^{5a} 및 R^{5b} 는 메틸이며;

[0444] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 페닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이며;

[0445] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이다.

[0446] 화학식 (XVI)의 화합물의 한 실시양태에서,

[0447] R^1 은 수소 또는 메톡시이며;

[0448] R^2 는 수소이며;

[0449] R^3 및 R^4 는 수소이며;

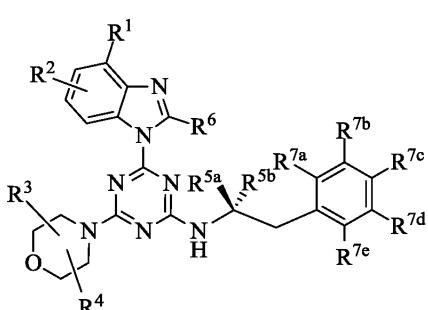
[0450] R^6 은 디플루오로메틸이며;

[0451] R^{5a} 및 R^{5b} 는 메틸이며;

[0452] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된 페닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이며;

[0453] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이다.

[0454] 한 실시양태에서, 화학식 (XVI)의 화합물은 하기 화학식 (XVIIa)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다:



화학식 (XVIIa)

[0455]

[0456] 상기 식에서, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다.

- [0457] 화학식 (XVIa)의 화합물의 합성은 미국 특허 제9,056,852 B2호에 기재되어 있으며, 이의 개시내용은 본원에 참고 인용된다.
- [0458] 화학식 (XVIa)의 화합물의 한 실시양태에서, R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이며; R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{5a} , R^{5b} , 나머지 R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} , X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.
- [0459] 화학식 (XVIa)의 화합물의 한 실시양태에서, R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴이며; R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{5a} , R^{5b} , 나머지 R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} , X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.
- [0460] 화학식 (XVIa)의 화합물의 한 실시양태에서, R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 헤테로아릴이며; R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{5a} , R^{5b} , 나머지 R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} , X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.
- [0461] 화학식 (XVIa)의 화합물의 한 실시양태에서, R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 5원 또는 6원 헤�테로아릴이며; R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{5a} , R^{5b} , 나머지 R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} , X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.
- [0462] 화학식 (XVIa)의 화합물의 한 실시양태에서, R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 헤�테로시클릴이며; R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{5a} , R^{5b} , 나머지 R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} , X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.
- [0463] 화학식 (XVIa)의 화합물의 한 실시양태에서, R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 5원 또는 6원 헤�테로시클릴이며; R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{5a} , R^{5b} , 나머지 R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} , X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.
- [0464] 화학식 (XVIa)의 화합물의 한 실시양태에서, R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 폐닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이며; R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{5a} , R^{5b} , 나머지 R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} , X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.
- [0465] 화학식 (XVIa)의 화합물의 한 실시양태에서, R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 폐닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이며; R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{5a} , R^{5b} , 나머지 R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} , X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.
- [0466] 화학식 (XVIa)의 화합물의 한 실시양태에서, R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 폐닐, 2-플루오로페닐, 2-클로로페닐, 2-브로모페닐, 2-메틸페닐, 2-(3-디메틸아미노프로필)페닐, 2-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-메틸페닐, 3-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-브로모페닐, 4-메톡시페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2,6-디플루오로페닐, 4-플루오로-3-메톡시페닐, 3-메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 3-모르폴린-4-일메틸페닐, 이미다졸-1-일, 피로졸-4-일, 1-메틸-피로졸-4-일, 2-메틸피로졸-3-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 2-플루오로피리딘-3-일, 2-메틸피리딘-4-일, 2-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-4-일, 2-메톡시피리딘-4-일, 피리미딘-5-일, 피롤리딘-3-일, 1-메틸피롤리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 1-메틸피페리딘-4-일, 1-에틸피페리딘-4-일, 1-이소프로필피페리딘-4-일, 1-아세틸피페리딘-4-일, 1-메틸술포닐피페리딘-4-일 또는 4-메틸피페라진-1-일이다.
- [0467] 화학식 (XVIa)의 화합물의 한 실시양태에서, R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 폐닐, 2-플루오로페닐, 2-클로로페닐, 2-브로모페닐, 2-메틸페닐, 2-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-메톡시페닐, 4-플루오로페

닐, 4-클로로페닐, 4-브로모페닐, 4-메톡시페닐, 이미다졸-1-일, 피로졸-4-일, 1-메틸-피로졸-4-일, 2-메틸피로졸-3-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 2-메틸피리딘-4-일, 2-메톡시피리딘-4-일, 1-메틸피페리딘-4-일 또는 4-메틸피페라진-1-일이며; $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^{5a}, R^{5b}$, 나머지 $R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}$ 및 R^{7e} , X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.

[0468] 화학식 (XVIa)의 화합물의 한 실시양태에서, R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이며; $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^{5a}, R^{5b}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^{7e}, X, Y$ 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.

[0469] 화학식 (XVIa)의 화합물의 한 실시양태에서, R^{7a} 는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴이며; $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^{5a}, R^{5b}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^{7e}, X, Y$ 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.

[0470] 화학식 (XVIa)의 화합물의 한 실시양태에서, R^{7a} 는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 헤테로아릴이며; $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^{5a}, R^{5b}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^{7e}, X, Y$ 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.

[0471] 화학식 (XVIa)의 화합물의 한 실시양태에서, R^{7a} 는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 5원 또는 6원 헤�테로아릴이며; $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^{5a}, R^{5b}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^{7e}, X, Y$ 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.

[0472] 화학식 (XVIa)의 화합물의 한 실시양태에서, R^{7a} 는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 헤�테로시클릴이며; $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^{5a}, R^{5b}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^{7e}, X, Y$ 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.

[0473] 화학식 (XVIa)의 화합물의 한 실시양태에서, R^{7a} 는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 5원 또는 6원 헤�테로시클릴이며; $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^{5a}, R^{5b}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^{7e}, X, Y$ 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.

[0474] 화학식 (XVIa)의 화합물의 한 실시양태에서, R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 폐닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이며; $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^{5a}, R^{5b}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^{7e}, X, Y$ 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.

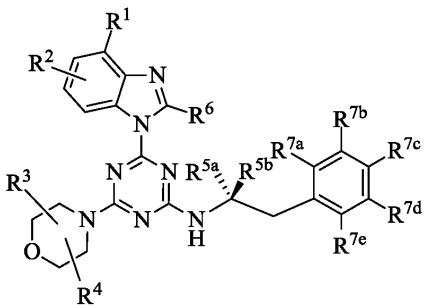
[0475] 화학식 (XVIa)의 화합물의 한 실시양태에서, R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 폐닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이며; $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^{5a}, R^{5b}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^{7e}, X, Y$ 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.

[0476] 화학식 (XVIa)의 화합물의 한 실시양태에서, R^{7a} 는 폐닐, 2-플루오로페닐, 2-클로로페닐, 2-브로모페닐, 2-메틸페닐, 2-(3-디메틸아미노프로필)페닐, 2-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-메틸페닐, 3-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-브로모페닐, 4-메톡시페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2,6-디플루오로페닐, 4-플루오로-3-메톡시페닐, 3-메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 3-모르폴린-4-일메틸페닐, 이미다졸-1-일, 피로졸-4-일, 1-메틸-피로졸-4-일, 2-메틸피로졸-3-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 2-플루오로피리딘-3-일, 2-메틸피리딘-4-일, 2-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-4-일, 2-메톡시피리딘-4-일, 피리미딘-5-일, 피롤리딘-3-일, 1-메틸피롤리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 1-메틸피페리딘-4-일, 1-에틸피페리딘-4-일, 1-이소프로필피페리딘-4-일, 1-아세틸피페리딘-4-일, 1-메틸술포닐피페리딘-4-일 또는 4-메틸피페라진-1-일이다.

[0477] 화학식 (XVIa)의 화합물의 한 실시양태에서, R^{7a} 는 폐닐, 2-플루오로페닐, 2-클로로페닐, 2-브로모페닐, 2-메틸페닐, 2-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-브로모페닐, 4-메톡시페닐, 이미다졸-1-일, 피로졸-4-일, 1-메틸-피로졸-4-일, 2-메틸피로졸-3-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 2-메틸피리딘-4-일, 2-메톡시피리딘-4-일, 1-메틸피페리딘-4-일 또는 4-메틸피페라진-1-일이며; $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^{5a}, R^{5b}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^{7e}, X, Y$ 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.

- [0478] 화학식 (XVIa)의 화합물의 한 실시양태에서,
- [0479] R^1 은 수소 또는 $-OR^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이며;
- [0480] R^2 는 수소이며;
- [0481] R^3 및 R^4 는 수소이며;
- [0482] R^6 은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이며;
- [0483] R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 독립적으로 수소 또는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이며;
- [0484] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이며;
- [0485] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이다.
- [0486] 화학식 (XVIa)의 화합물의 한 실시양태에서,
- [0487] R^1 은 수소 또는 메톡시이며;
- [0488] R^2 는 수소이며;
- [0489] R^3 및 R^4 는 수소이며;
- [0490] R^6 은 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이며;
- [0491] R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이며;
- [0492] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된, C_{6-14} 아릴, 헤�테로아릴 또는 헤�테로시클릴이며;
- [0493] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이다.
- [0494] 화학식 (XVIa)의 화합물의 한 실시양태에서,
- [0495] R^1 은 수소 또는 메톡시이며;
- [0496] R^2 는 수소이며;
- [0497] R^3 및 R^4 는 수소이며;
- [0498] R^6 은 디플루오로메틸이며;
- [0499] R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이며;
- [0500] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된, C_{6-14} 아릴, 모노시클릭 헤�테로아릴 또는 모노시클릭 헤�테로시클릴이며;
- [0501] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이다.
- [0502] 화학식 (XVIa)의 화합물의 한 실시양태에서,
- [0503] R^1 은 수소 또는 메톡시이며;
- [0504] R^2 는 수소이며;

- [0505] R^3 및 R^4 는 수소이며;
- [0506] R^6 은 디플루오로메틸이며;
- [0507] R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이며;
- [0508] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된, 페닐, 5원 또는 6원 헤테로아릴 또는 5원 또는 6원 헤테로시클릴이며;
- [0509] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이다.
- [0510] 화학식 (XVIa)의 화합물의 한 실시양태에서,
- [0511] R^1 은 수소 또는 메톡시이며;
- [0512] R^2 는 수소이며;
- [0513] R^3 및 R^4 는 수소이며;
- [0514] R^6 은 디플루오로메틸이며;
- [0515] R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이며;
- [0516] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 페닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이며;
- [0517] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이다.
- [0518] 화학식 (XVIa)의 화합물의 한 실시양태에서,
- [0519] R^1 은 수소 또는 메톡시이며;
- [0520] R^2 는 수소이며;
- [0521] R^3 및 R^4 는 수소이며;
- [0522] R^6 은 디플루오로메틸이며;
- [0523] R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이며;
- [0524] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 페닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이며;
- [0525] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이다.
- [0526] 또 다른 실시양태에서, 화학식 (XVI)의 화합물은 하기 화학식 (XVIb)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다:



화학식 (XVIIb)

[0527]

[0528] 상기 식에서, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다.

[0529] 화학식 (XVIIb)의 화합물의 한 실시양태에서, R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이며; R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , 나머지 R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} , X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.

[0530] 화학식 (XVIIb)의 화합물의 한 실시양태에서, R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴이며; R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , 나머지 R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} , X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.

[0531] 화학식 (XVIIb)의 화합물의 한 실시양태에서, R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 헤�테로아릴이며; R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , 나머지 R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} , X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.

[0532] 화학식 (XVIIb)의 화합물의 한 실시양태에서, R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 5원 또는 6원 헤�테로아릴이며; R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , 나머지 R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} , X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.

[0533] 화학식 (XVIIb)의 화합물의 한 실시양태에서, R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 헤�테로시클릴이며; R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , 나머지 R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} , X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.

[0534] 화학식 (XVIIb)의 화합물의 한 실시양태에서, R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 5원 또는 6원 헤�테로시클릴이며; R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , 나머지 R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} , X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.

[0535] 화학식 (XVIIb)의 화합물의 한 실시양태에서, R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 폐닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이며; R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , 나머지 R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} , X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.

[0536] 화학식 (XVIIb)의 화합물의 한 실시양태에서, R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 폐닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이며; R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , 나머지 R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} , X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.

[0537] 화학식 (XVIIb)의 화합물의 한 실시양태에서, R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 폐닐, 2-플루오로폐닐, 2-클로폐닐, 2-브로모폐닐, 2-메틸폐닐, 2-(3-디메틸아미노프로필)폐닐, 2-메톡시폐닐, 3-플루오로폐닐, 3-클로로폐

닐, 3-메틸페닐, 3-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-브로모페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2,6-디플루오로페닐, 4-플루오로-3-메톡시페닐, 3-메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 3-모르폴린-4-일메틸페닐, 이미다졸-1-일, 피로졸-4-일, 1-메틸-피로졸-4-일, 2-메틸피로졸-3-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 2-플루오로피리딘-3-일, 2-메틸피리딘-4-일, 2-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-4-일, 2-메톡시피리딘-4-일, 피리미딘-5-일, 피클리딘-3-일, 1-메틸피클리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 1-메틸피페리딘-4-일, 1-에틸피페리딘-4-일, 1-이소프로필피페리딘-4-일, 1-아세틸피페리딘-4-일, 1-메틸술포닐피페리딘-4-일 또는 4-메틸피페라진-1-일이다.

[0538] 화학식 (XVIIb)의 화합물의 한 실시양태에서, R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 페닐, 2-플루오로페닐, 2-클로로페닐, 2-브로모페닐, 2-메틸페닐, 3-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-브로모페닐, 4-메톡시페닐, 이미다졸-1-일, 피로졸-4-일, 1-메틸-피로졸-4-일, 2-메틸피로졸-3-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 2-메틸피리딘-4-일, 2-메톡시피리딘-4-일, 1-메틸피페리딘-4-일 또는 4-메틸피페라진-1-일이며; R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , 나머지 R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} , X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.

[0539] 화학식 (XVIIb)의 화합물의 한 실시양태에서, R^{7a} 는 각각 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이며; R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.

[0540] 화학식 (XVIIb)의 화합물의 한 실시양태에서, R^{7a} 는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴이며; R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.

[0541] 화학식 (XVIIb)의 화합물의 한 실시양태에서, R^{7a} 는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된 헤테로아릴이며; R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.

[0542] 화학식 (XVIIb)의 화합물의 한 실시양태에서, R^{7a} 는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된 5원 또는 6원 헤�테로아릴이며; R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.

[0543] 화학식 (XVIIb)의 화합물의 한 실시양태에서, R^{7a} 는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된 헤�테로시클릴이며; R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.

[0544] 화학식 (XVIIb)의 화합물의 한 실시양태에서, R^{7a} 는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된 5원 또는 6원 헤�테로시클릴이며; R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.

[0545] 화학식 (XVIIb)의 화합물의 한 실시양태에서, R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된 페닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이며; R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.

[0546] 화학식 (XVIIb)의 화합물의 한 실시양태에서, R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된 페닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피클리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이며; R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.

[0547] 화학식 (XVIIb)의 화합물의 한 실시양태에서, R^{7a} 는 페닐, 2-플루오로페닐, 2-클로로페닐, 2-브로모페닐, 2-메틸페닐, 2-(3-디메틸아미노프로필)페닐, 2-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-메틸페닐, 3-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-브로모페닐, 4-메톡시페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2,6-디플루오로페닐, 4-플루오로-3-메톡시페닐, 3-메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 3-모르폴린-4-일메틸페닐, 이미다졸-1-일, 피로졸-4-일, 1-메틸-피로졸-4-일, 2-메틸피로졸-3-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 2-플루오로피리

딘-3-일, 2-메틸피리딘-4-일, 2-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-4-일, 2-메톡시피리딘-4-일, 피리미딘-5-일, 피롤리딘-3-일, 1-메틸피롤리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 1-메틸피페리딘-4-일, 1-에틸피페리딘-4-일, 1-이소프로필피페리딘-4-일, 1-아세틸피페리딘-4-일, 1-메틸술포닐피페리딘-4-일 또는 4-메틸피페라진-1-일이다.

[0548] 화학식 (XVIIb)의 화합물의 한 실시양태에서, R^{7a} 는 폐닐, 2-플루오로페닐, 2-클로로페닐, 2-브로모페닐, 2-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 4-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-브로모페닐, 4-메톡시페닐, 이미다졸-1-일, 피로졸-4-일, 1-메틸-피로졸-4-일, 2-메틸피로졸-3-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 2-메틸피리딘-4-일, 2-메톡시피리딘-4-일, 1-메틸피페리딘-4-일 또는 4-메틸피페라진-1-일이며; R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.

[0549] 화학식 (XVIIb)의 화합물의 한 실시양태에서,

[0550] R^1 은 수소 또는 $-OR^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이며;

[0551] R^2 는 수소이며;

[0552] R^3 및 R^4 는 수소이며;

[0553] R^6 은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이며;

[0554] R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 독립적으로 수소 또는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이며;

[0555] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이며;

[0556] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이다.

[0557] 화학식 (XVIIb)의 화합물의 한 실시양태에서,

[0558] R^1 은 수소 또는 메톡시이며;

[0559] R^2 는 수소이며;

[0560] R^3 및 R^4 는 수소이며;

[0561] R^6 은 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이며;

[0562] R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이며;

[0563] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된, C_{6-14} 아릴, 헤�테로아릴 또는 헤�테로시클릴이며;

[0564] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이다.

[0565] 화학식 (XVIIb)의 화합물의 한 실시양태에서,

[0566] R^1 은 수소 또는 메톡시이며;

[0567] R^2 는 수소이며;

[0568] R^3 및 R^4 는 수소이며;

[0569] R^6 은 디플루오로메틸이며;

[0570] R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{6-6} 알킬이며;

- [0571] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된, C₆₋₁₄ 아릴, 모노시클릭 헤테로아릴 또는 모노시클릭 헤테로시클릴이며;
- [0572] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이다.
- [0573] 화학식 (XVib)의 화합물의 한 실시양태에서,
- [0574] R^1 은 수소 또는 메톡시이며;
- [0575] R^2 는 수소이며;
- [0576] R^3 및 R^4 는 수소이며;
- [0577] R^6 은 디플루오로메틸이며;
- [0578] R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 독립적으로 수소 또는 C₁₋₆ 알킬이며;
- [0579] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된, 폐닐, 5원 또는 6원 헤�테로아릴 또는 5원 또는 6원 헤�테로시클릴이며;
- [0580] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이다.
- [0581] 화학식 (XVib)의 화합물의 한 실시양태에서,
- [0582] R^1 은 수소 또는 메톡시이며;
- [0583] R^2 는 수소이며;
- [0584] R^3 및 R^4 는 수소이며;
- [0585] R^6 은 디플루오로메틸이며;
- [0586] R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 독립적으로 수소 또는 C₁₋₆ 알킬이며;
- [0587] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된 폐닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이며;
- [0588] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이다.
- [0589] 화학식 (XVib)의 화합물의 한 실시양태에서,
- [0590] R^1 은 수소 또는 메톡시이며;
- [0591] R^2 는 수소이며;
- [0592] R^3 및 R^4 는 수소이며;
- [0593] R^6 은 디플루오로메틸이며;
- [0594] R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 독립적으로 수소 또는 C₁₋₆ 알킬이며;
- [0595] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된 폐닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이며;
- [0596] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이다.

[0597] 화학식 (XVI), (XVIa) 또는 (XVIb)의 화합물의 한 실시양태에서, R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 독립적으로 (a) 할로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴; 또는 (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이며; R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} 및 R^{1d} 는 본원의 다른 곳에서 정의되어 있다.

[0598] 본원에 제공된 임의의 화학식의 한 실시양태에서,

[0599] R^1 은 수소 또는 $-OR^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이며;

[0600] R^2 는 수소이며;

[0601] R^3 및 R^4 는 수소이며;

[0602] R^6 은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이며;

[0603] R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 독립적으로 수소 또는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이며;

[0604] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된, C_{6-14} 아릴, 헤�테로아릴 또는 헤�테로시클릴이며;

[0605] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이며;

[0606] X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 N 또는 CR^X이되, 단 X, Y 및 Z 중 적어도 2개는 N이며; 여기서 R^x는 수소 또는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다.

[0607] 본원에 제공된 임의의 화학식의 한 실시양태에서,

[0608] R^1 은 수소 또는 메톡시이며;

[0609] R^2 는 수소이며;

[0610] R^3 및 R^4 는 수소이며;

[0611] R^6 은 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이며;

[0612] R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이며;

[0613] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된, C_{6-14} 아릴, 헤�테로아릴 또는 헤�테로시클릴이며;

[0614] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이며;

[0615] X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 N 또는 CH이다.

[0616] 본원에 제공된 임의의 화학식의 한 실시양태에서,

[0617] R^1 은 수소 또는 메톡시이며;

[0618] R^2 는 수소이며;

[0619] R^3 및 R^4 는 수소이며;

[0620] R^6 은 디플루오로메틸이며;

[0621] R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이며;

[0622] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된, C_{6-14} 아릴, 모노시클릭 헤테로아릴 또는 모노시클릭 헤테로시클릴이며;

[0623] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이며;

[0624] X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 N 또는 CH이다.

[0625] 본원에 제공된 임의의 화학식의 한 실시양태에서,

[0626] R^1 은 수소 또는 메톡시이며;

[0627] R^2 는 수소이며;

[0628] R^3 및 R^4 는 수소이며;

[0629] R^6 은 디플루오로메틸이며;

[0630] R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이며;

[0631] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 페닐, 5원 또는 6원 헤�테로아릴 또는 5원 또는 6원 헤테로시클릴이며;

[0632] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이며;

[0633] X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 N 또는 CH이다.

[0634] 본원에 제공된 임의의 화학식의 한 실시양태에서,

[0635] R^1 은 수소 또는 메톡시이며;

[0636] R^2 는 수소이며;

[0637] R^3 및 R^4 는 수소이며;

[0638] R^6 은 디플루오로메틸이며;

[0639] R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이며;

[0640] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 페닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이며;

[0641] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이며;

[0642] X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 N 또는 CH이다.

[0643] 본원에 제공된 임의의 화학식의 한 실시양태에서,

[0644] R^1 은 수소 또는 메톡시이며;

[0645] R^2 는 수소이며;

[0646] R^3 및 R^4 는 수소이며;

[0647] R^6 은 디플루오로메틸이며;

[0648] R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이며;

[0649] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된 페닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이며;

[0650] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이며;

[0651] X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 N 또는 CH이다.

[0652] 본원에 제공된 임의의 화학식, 예를 들면 화학식 (I), (IX), (X), (XI), (XVI), (IXa), (Xa), (XIa), (XVIa), (IXb), (Xb), (XIb), (XVIb)에서의 기 또는 변수 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} , R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , m, n, X, Y 및 Z는 본원에 기재된 실시양태에서 추가로 정의된다. 상기 기 및/또는 변수에 대하여 본원에 제공된 실시양태의 모든 조합은 본 개시내용의 범주에 포함된다.

[0653] 특정한 실시양태에서, R^1 은 수소이다. 특정한 실시양태에서, R^1 은 시아노이다. 특정한 실시양태에서, R^1 은 할로이다. 특정한 실시양태에서, R^1 은 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도이다. 특정한 실시양태에서, R^1 은 니트로이다. 특정한 실시양태에서, R^1 은 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^1 은 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{2-6} 알케닐이다. 특정한 실시양태에서, R^1 은 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^1 은 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴이다. 특정한 실시양태에서, R^1 은 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{7-15} 아랄킬이다. 특정한 실시양태에서, R^1 은 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 특정한 실시양태에서, R^1 은 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 헤테로시클릴이다.

[0654] 특정한 실시양태에서, R^1 은 $-C(O)R^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^1 은 $-C(O)OR^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^1 은 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^1 은 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1a} , R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^1 은 $-OR^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^1 은 $-O-C_{1-6}$ 알킬이며, 여기서 알킬은 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된다. 특정한 실시양태에서, R^1 은 메톡시, 에톡시, 프로포록시, 이소프로록시 또는 3-디메틸아미노프로록시이다. 특정한 실시양태에서, R^1 은 $-OC(O)R^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^1 은 $-OC(O)OR^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^1 은 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^1 은 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1a} , R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^1 은 $-OS(O)R^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^1 은 $-OS(O)_2R^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^1 은 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다.

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

[0655] 특정한 실시양태에서, R^2 는 수소이다. 특정한 실시양태에서, R^2 는 시아노이다. 특정한 실시양태에서, R^2 는 할로이다. 특정한 실시양태에서, R^2 는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도이다. 특정한 실시양태에서, R^2 는 니트로이다. 특정한 실시양태에서, R^2 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^2 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{2-6} 알케닐이다. 특정한 실시양태에서, R^2 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{2-6} 알키닐이다. 특정한 실시양태에서, R^2 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^2 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{3-7} 시클로알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^2 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴이다. 특정한 실시양태에서, R^2 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{6-14} 아랄킬이다. 특정한 실시양태에서, R^2 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{7-15} 아랄킬이다. 특정한 실시양태에서, R^2 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 특정한 실시양태에서, R^2 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 헤�테로시클릴이다.

[0656] 특정한 실시양태에서, R^2 는 $-C(O)R^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^2 는 $-C(O)OR^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^2 는 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^2 는 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1a} , R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^2 는 $-OR^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^1 은 $-O-C_{1-6}$ 알킬이며, 여기서 알킬은 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된다. 특정한 실시양태에서, R^1 은 메톡시, 에톡시, 프로포록시, 이소프로록시 또는 3-디메틸아미노프로록시이다. 특정한 실시양태에서, R^2 는 $-OC(O)R^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^2 는 $-OC(O)OR^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^2 는

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

[0657] 특정한 실시양태에서, R^3 은 수소이다. 특정한 실시양태에서, R^3 은 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^3 은 수소, 메틸, 에틸 또는 프로필(예를 들면, n-프로필, 이소프로필 또는 2-이소프로필)이다.

[0658] 특정한 실시양태에서, R^4 는 수소이다. 특정한 실시양태에서, R^4 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^4 는 수소, 메틸, 에틸 또는 프로필(예를 들면, n-프로필, 이소프로필 또는 2-이소프로필)이다.

[0659] 특정한 실시양태에서, R^3 및 R^4 는 함께 연결되어 결합을 형성한다. 특정한 실시양태에서, R^3 및 R^4 는 함께 연결되어 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬렌을 형성한다. 특정한 실시양태에서, R^3 및 R^4 는 함께 연결되어 각각 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 메틸렌, 에틸렌 또는 프로필렌을 형성한다. 특정한 실시양태에서, R^3 및 R^4 는 함께 연결되어 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C₁₋₆ 헤테로알킬렌을 형성한다. 특정한 실시양태에서, R^3 및 R^4 는 함께 연결되어 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C₂₋₆ 알케닐렌을 형성한다. 특정한 실시양태에서, R^3 및 R^4 는 함께 연결되어 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C₂₋₆ 헤테로알케닐렌을 형성한다.

[0660] 특정한 실시양태에서, R^6 은 수소이다. 특정한 실시양태에서, R^6 은 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^6 은 1개 이상, 한 실시양태에서 1, 2 또는

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

[0661] 특정한 실시양태에서, R^{5a} 는 수소이다. 특정한 실시양태에서, R^{5a} 는 수소가 아니다. 특정한 실시양태에서, R^{5a} 는 할로이다. 특정한 실시양태에서, R^{5a} 는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도이다. 특정한 실시양태에서, R^{5a} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{5a} 는 각각 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸이다. 특정한 실시양태에서, R^{5a} 는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸 또는 t-부틸이다. 특정한 실시양태에서, R^{5a} 는 메틸이다. 특정한 실시양태에서, R^{5a} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{2-6} 알케닐이다. 특정한 실시양태에서, R^{5a} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{2-6} 알키닐이다. 특정한 실시양태에서, R^{5a} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{5a} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{3-7} 시클로알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{5a} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴이다. 특정한 실시양태에서, R^{5a} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{7-15} 아랄킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{5a} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 특정한 실시양태에서, R^{5a} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 헤테로시클릴이다.

[0662] 특정한 실시양태에서, R^{5a} 는 $-C(O)R^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5a} 는 $-C(O)OR^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5a} 는 $-C(O)OR^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{5a} 는 $-C(O)OCH_3$ 이다. 특정한 실시양태에서, R^{5a} 는 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5a} 는 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1a} , R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5a} 는 $-OR^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5a} 는 $-OC(O)R^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5a} 는 $-OC(O)OR^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5a} 는 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5a} 는 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1a} , R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5a} 는 $-OS(O)R^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5a} 는 $-OS(O)_2R^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5a} 는 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5a} 는 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5a} 는 $-OS(O)_2$ 이며,

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

[0663]

특정한 실시양태에서, R^{5a} 는 (a) 수소 또는 할로; (b) 각각 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬 또는 헤테로아릴; 또는 (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이다. 특정한 실시양태에서, R^{5a} 는 (a) 수소 또는 할로; 또는 (b) 각각 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬 또는 헤�테로아릴이다.

[0664]

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

는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 헤테로시클릴이다. 특정한 실시양태에서, R^{5b} 는 헤�테로시클릴이 아니다.

[0665] 특정한 실시양태에서, R^{5b} 는 $-C(O)R^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5b} 는 $-C(O)OR^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5b} 는 $-C(O)OR^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{5b} 는 $-C(O)OCH_3$ 이다. 특정한 실시양태에서, R^{5b} 는 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5b} 는 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1a} , R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5b} 는 $-OR^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5b} 는 $-OC(O)R^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5b} 는 $-OC(O)OR^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5b} 는 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5b} 는 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1a} , R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5b} 는 $-OS(O)R^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5b} 는 $-OS(O)_2R^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5b} 는 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5b} 는 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5b} 는 $-NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5b} 는 아미노($-NH_2$)이다.

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

[0666] 특정한 실시양태에서, R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 독립적으로, 각각 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸 또는 t-부틸이다. 특정한 실시양태에서, R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 독립적으로, 각각 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸 또는 t-부틸이다. 특정한 실시양태에서, R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 독립적으로 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸 또는 t-부틸이다. 특정한 실시양태에서, R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 메틸이다.

[0667] 특정한 실시양태에서, R^{5c} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴이다. 특정한 실시양태에서, R^{5b} 는 본원에 기재된 바와 같은 1개의 치환기 Q로 2-위치에서 치환된 C_{6-14} 아릴이다. 특정한 실시양태에서, R^{5c} 는 각각 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환

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

[0668] 특정한 실시양태에서, R^{5c} 는 $-(CR^{5f}R^{5g})_n-(C_{6-14}\text{ 아릴})$ 이며, 여기서 C_{6-14} 아릴은 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된다. 특정한 실시양태에서, R^{5c} 는 벤질, 2-펜에틸, 3-페닐프로필 또는 4-페닐부틸이며, 여기서 각각의 페닐 모이어티는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된다. 특정한 실시양태에서, R^{5c} 는 벤질, 2-펜에틸, 3-페닐프로필 또는 4-페닐부틸이다. 특정한 실시양태에서, R^{5c} 는 벤질, 플루오로벤질, 클로로벤질, 브로모벤질, 시아노벤질, 메틸벤질 또는 메톡시벤질이다. 특정한 실시양태에서, R^{5c} 는 (나프탈렌-1-일)메틸, (나프탈렌-2-일)메틸, 2-(나프탈렌-1-일)에틸, 2-(나프탈렌-2-일)에틸, 3-(나프탈렌-1-일)프로필, 3-(나프탈렌-2-일)프로필, 4-(나프탈렌-1-일)부틸 또는 4-(나프탈렌-2-일)부틸이며, 여기서 각각의 나프틸 모이어티는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된다. 특정한 실시양태에서, n은 0 또는 1이다. 한 실시양태에서, n은 1이다. 한 실시양태에서, n은 1, 2, 3 또는 4이다. 특정한 실시양태에서, R^{5c} 는 $-CH_2-(C_{6-14}\text{ 아릴})$ 이며, 여기서 C_{6-14} 아릴은 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된다. 특정한 실시양태에서, R^{5c} 는 $-C(CH_3)_2-(C_{6-14}\text{ 아릴})$ 이며, 여기서 C_{6-14} 아릴은 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된다. 특정한 실시양태에서, R^{5c} 는 $-CH_2\text{-페닐}$ 또는 $-CH_2\text{-나프틸}$ 이며, 여기서 페닐 또는 나프틸은 각각 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환되며, 예를 들면 하나 이상의 F, Cl, Br, I, -CN, -CH₃, -CF₃, -OCH₃ 또는 -OCF₃으로 임의로 치환된다. 특정한 실시양태에서, R^{5c} 는 $-CH_2\text{-페닐}$, $-CH_2\text{-나프타-1-일}$ 또는 $-CH_2\text{-나프타-2-일}$ 이며, 여기서 페닐 또는 나프틸은 각각 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환되며, 예를 들면 하나 이상의 F, Cl, Br, I, -CN, -CH₃, -CF₃, -OCH₃ 또는 -OCF₃으로 임의로 치환된다. 특정한 실시양태에서, R^{5c} 는 $-CH_2\text{-페닐}$, $-CH_2\text{-나프타-1-일}$ 또는 $-CH_2\text{-나프타-2-일}$ 이며, 여기서 페닐 또는 나프틸은 각각 하나 이상의 F, Cl, Br, I, -CN, -CH₃, -CF₃, -OCH₃, -OCF₃으로 임의로 치환된다. 기타 실시양태에서, R^{5c} 는 $-CH_2\text{-페닐}$, $-CH_2\text{-나프타-1-일}$ 또는 $-CH_2\text{-나프타-2-일}$ 이며, 여기서 페닐 또는 나프틸은 각각 하나 이상의 F, Cl, Br, I, -CN, -CH₃, -CF₃, -OCH₃, -OCF₃, -O-(C₁₋₄ 알킬렌)-N-(C₁₋₄ 알킬)₂(예를 들면, -O-CH₂CH₂-N(CH₃)₂), -O-헤테로시클릴(예를 들면, -O-(N-메틸피페리디닐) 또는 -O-피페리디닐), -O-헤테로아릴(예를 들면, -O-피리딜), -NH-헤테로시클릴(예를 들면, -NH-(N-메틸피페리디닐)), -NH-(N-메틸피롤리디닐), -NH-피페리디닐 또는 -NH-피롤리디닐), -NH-헤테로아릴(예를 들면, -NH-피리딜), -NCH₃-헤테로시클릴(예를 들면, -NCH₃-(N-메틸피페리디닐), -NCH₃-(N-메틸피롤리디닐), -NCH₃-피페리디닐 또는 -NCH₃-피롤리디닐), -NCH₃-헤테로아릴(예를 들면, -NCH₃-피리딜), 헤테로시클릴(예를 들면, 피페리디닐, 피페라지닐, N-메틸피페리디닐 또는 N-메틸피페라지닐) 또는 헤테로아릴(예를 들면, 피리딜 또는 이미다졸릴)로 임의로 치환된다. 특정한 실시양태에서, R^{5c} 는 $-CH_2\text{-페닐}$, $-C(CH_3)_2\text{-페닐}$, $-CH_2\text{-}(2\text{-메틸페닐)}$, $-CH_2\text{-}(2\text{-메톡실페닐)}$, $-CH_2\text{-}(2\text{-플루오로페닐)}$, $-CH_2\text{-}(2\text{-클로로페닐)}$, $-CH_2\text{-}(2\text{-브로모페닐)}$, $-CH_2\text{-}(3\text{-메틸페닐)}$, $-CH_2\text{-}(3\text{-메톡실피닐)}$, $-CH_2\text{-}(3\text{-플루오로페닐)}$, $-CH_2\text{-}(3\text{-클로로페닐)}$, $-CH_2\text{-}(3\text{-브로모페닐)}$, $-CH_2\text{-}(4\text{-메틸페닐)}$, $-CH_2\text{-}(4\text{-메톡실피닐)}$, $-CH_2\text{-}(4\text{-플루오로페닐)}$, $-CH_2\text{-}(4\text{-클로로페닐)}$, $-CH_2\text{-}(4\text{-브로모페닐)}$, $-CH_2\text{-나프타-1-일}$ 또는 $-CH_2\text{-나프타-2-일}$ 이다.

[0669] 특정한 실시양태에서, R^{5c} 는 $-(CR^{5f}R^{5g})-(C_{6-14}\text{ 아릴})$ 이며, 여기서 C_{6-14} 아릴은 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환되며, 여기서 R^{5f} 및 R^{5g} 는 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께 3 내지 6원 시클로알킬 또는 헤테로시클릴을 형성한다. 한 실시양태에서, R^{5c} 는 -시클로프로필-페닐이다. 한 실시양태에서, R^{5c} 는 -시클로부틸-페닐이다. 한 실시양태에서, R^{5c} 는 -시클로펜틸-페닐이다. 한 실시양태에서, R^{5c} 는 -시클로헥실-페닐이다.

[0670] 특정한 실시양태에서, R^{5c} 는 $-(CR^{5f}R^{5g})_n\text{-헤테로아릴}$ 이며, 여기서 헤테로아릴은 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환되며, 여기서 n은 본원의 다른 곳에서 정의되어 있다. 특정한 실시양태에서, R^{5c} 는 $-CH_2\text{-}(모노시클릭 헤테로아릴)$ 이며, 여기서 헤테로아릴은 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다. 특정한 실시양태에서, R^{5c} 는 $-CH_2\text{-}(5\text{원 또는 }6\text{원 헤테로아릴})$ 이며, 여기서 헤테로아릴은 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다. 특정한 실시양태에서, R^{5c} 는 $-CH_2\text{-}(비시클릭 헤테로아릴)$ 이며, 여기서 헤테로아릴은 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다.

[0671] 특정한 실시양태에서, R^{5d} 는 수소이다. 특정한 실시양태에서, R^{5d} 는 할로이다. 특정한 실시양태에서, R^{5d} 는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도이다. 특정한 실시양태에서, R^{5d} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{5d} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 메틸이다. 특정한 실시양태에서, R^{5d} 는 메틸이다. 특정한 실시양태에서, R^{5d} 는 각각 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸이다. 특정한 실시양태에서, R^{5d} 는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸 또는 t-부틸이다. 특정한 실시양태에서, R^{5d} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{2-6} 알케닐이다. 특정한 실시양태에서, R^{5d} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{2-6} 알키닐이다. 특정한 실시양태에서, R^{5d} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{5d} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴이다. 특정한 실시양태에서, R^{5d} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{7-15} 아랄킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{5d} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 특정한 실시양태에서, R^{5d} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 헤테로시클릴이다.

[0672] 특정한 실시양태에서, R^{5d} 는 $-C(O)R^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5d} 는 $-C(O)OR^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5d} 는 $-C(O)OR^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{5d} 는 $-C(O)OCH_3$ 이다. 특정한 실시양태에서, R^{5d} 는 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5d} 는 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1a} , R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5d} 는 $-OR^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5d} 는 $-OC(O)R^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5d} 는 $-OC(O)OR^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5d} 는 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5d} 는 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1a} , R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5d} 는 $-OS(O)R^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같

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

[0673] 특정한 실시양태에서, R^{5e} 는 수소이다. 특정한 실시양태에서, R^{5e} 는 할로이다. 특정한 실시양태에서, R^{5e} 는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도이다. 특정한 실시양태에서, R^{5e} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{5e} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 메틸이다. 특정한 실시양태에서, R^{5e} 는 메틸이다. 특정한 실시양태에서, R^{5e} 는 각각 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸이다. 특정한 실시양태에서, R^{5e} 는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸 또는 t-부틸이다. 특정한 실시양태에서, R^{5e} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{2-6} 알케닐이다. 특정한 실시양태에서, R^{5e} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{2-6} 알키닐이다. 특정한 실시양태에서, R^{5e} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{5e} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴이다. 특정한 실시양태에서, R^{5e} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{7-15} 아랄킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{5e} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 특정한 실시양태에서, R^{5e} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 헤테로시클릴이다.

[0674] 특정한 실시양태에서, R^{5e} 는 $-C(O)R^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5e} 는 $-C(O)OR^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5e} 는 $-C(O)OR^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{5e} 는 $-C(O)OCH_3$ 이다. 특정한 실시양태에서, R^{5e} 는 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본

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

[0675] 특정한 실시양태에서, R^{5f} 는 수소이다. 특정한 실시양태에서, R^{5f} 는 할로이다. 특정한 실시양태에서, R^{5f} 는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도이다. 특정한 실시양태에서, R^{5f} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{5f} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 메틸이다. 특정한 실시양태에서, R^{5f} 는 메틸이다. 특정한 실시양태에서, R^{5f} 는 각각 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸이다. 특정한 실시양태에서, R^{5f} 는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸 또는 t-부틸이다. 특정한 실시양태에서, R^{5f} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{2-6} 알케닐이다. 특정한 실시양태에서, R^{5f} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{5f} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴이다. 특정한 실시양태에서, R^{5f} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{7-15} 아랄킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{5f} 는 본원에 기재된 바와 같은 1,

2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 특정한 실시양태에서, R^{5f} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 헤�테로시클릴이다.

[0676] 특정한 실시양태에서, R^{5f} 는 $-C(O)R^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5f} 는 $-C(O)OR^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5f} 는 $-C(O)OR^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{5f} 는 $-C(O)OCH_3$ 이다. 특정한 실시양태에서, R^{5f} 는 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5f} 는 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1a} , R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5f} 는 $-OR^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5f} 는 $-OC(O)OR^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5f} 는 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5f} 는 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1a} , R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5f} 는 $-OS(O)R^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5f} 는 $-OS(O)_2R^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5f} 는 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5f} 는 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5f} 는 $-NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5f} 는 아미노($-NH_2$)이다.

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

[0677] 특정한 실시양태에서, R^{5g} 는 수소이다. 특정한 실시양태에서, R^{5g} 는 할로이다. 특정한 실시양태에서, R^{5g} 는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도이다. 특정한 실시양태에서, R^{5g} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{5g} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 메틸이다. 특정한 실시양태에서, R^{5g} 는 메틸이다. 특정한 실시양태에서, R^{5g} 는 각각 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸이다. 특정한 실시양태에서, R^{5g} 는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸 또는 t-부틸이다. 특정한 실시양태에서, R^{5g} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{2-6} 알

케닐이다. 특정한 실시양태에서, R^{5g} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{2-6} 알키닐이다. 특정한 실시양태에서, R^{5g} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{5g} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴이다. 특정한 실시양태에서, R^{5g} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{7-15} 아랄킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{5g} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 특정한 실시양태에서, R^{5g} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 헤테로시클릴이다.

[0678] 특정한 실시양태에서, R^{5g} 는 $-C(O)R^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5g} 는 $-C(O)OR^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5g} 는 $-C(O)OR^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{5g} 는 $-C(O)OCH_3$ 이다. 특정한 실시양태에서, R^{5g} 는 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5g} 는 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1a} , R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5g} 는 $-OR^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5g} 는 $-OC(O)R^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5g} 는 $-OC(O)OR^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5g} 는 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5g} 는 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1a} , R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5g} 는 $-OS(O)R^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5g} 는 $-OS(O)_2R^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5g} 는 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5g} 는 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5g} 는 $-NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5g} 는 $-NR$ 이다. 특정한 실시양태에서, R^{5g} 는 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 이며, 여기서 R^{1a} 및 R^{1d} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5g} 는 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 이며, 여기서 R^{1a} 및 R^{1d} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5g} 는 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1a} , R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5g} 는 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} 및 R^{1d} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5g} 는 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 이며, 여기서 R^{1a} 및 R^{1d} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5g} 는 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 이며, 여기서 R^{1a} 및 R^{1d} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5g} 는 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1a} , R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5g} 는 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1a} , R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5g} 는 $-SR^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5g} 는 $-S(O)R^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5g} 는 $-S(O)_2R^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5g} 는 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5g} 는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다.

[0679] 특정한 실시양태에서, R^{5f} 의 1개의 존재 및 R^{5g} 의 1개의 존재가 동일한 탄소 원자에 연결될 경우, R^{5f} 및 R^{5g} 는 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된다.

된 C₃₋₁₀ 시클로알킬을 형성한다. 특정한 실시양태에서, R^{5f}의 1개의 존재 및 R^{5g}의 1개의 존재가 동일한 탄소 원자에 연결될 경우, R^{5f} 및 R^{5g}는 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C₃₋₇ 시클로알킬을 형성한다. 특정한 실시양태에서, R^{5f}의 1개의 존재 및 R^{5g}의 1개의 존재가 동일한 탄소 원자에 연결될 경우, R^{5f} 및 R^{5g}는 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 시클로프로필을 형성한다. 특정한 실시양태에서, R^{5f}의 1개의 존재 및 R^{5g}의 1개의 존재가 동일한 탄소 원자에 연결될 경우, R^{5f} 및 R^{5g}는 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 시클로부틸을 형성한다. 특정한 실시양태에서, R^{5f}의 1개의 존재 및 R^{5g}의 1개의 존재가 동일한 탄소 원자에 연결될 경우, R^{5f} 및 R^{5g}는 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 시클로펜틸을 형성한다. 특정한 실시양태에서, R^{5f}의 1개의 존재 및 R^{5g}의 1개의 존재가 동일한 탄소 원자에 연결될 경우, R^{5f} 및 R^{5g}는 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 시클로헥실을 형성한다. 특정한 실시양태에서, R^{5f}의 1개의 존재 및 R^{5g}의 1개의 존재가 동일한 탄소 원자에 연결될 경우, R^{5f} 및 R^{5g}는 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 시클로헵틸을 형성한다. 특정한 실시양태에서, R^{5f}의 1개의 존재 및 R^{5g}의 1개의 존재가 동일한 탄소 원자에 연결될 경우, R^{5f} 및 R^{5g}는 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께 시클로프로필을 형성한다.

[0680] 특정한 실시양태에서, R^{5f}의 1개의 존재 및 R^{5g}의 1개의 존재가 동일한 탄소 원자에 연결될 경우, R^{5f} 및 R^{5g}는 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 헤테로시클릴을 형성한다. 특정한 실시양태에서, R^{5f}의 1개의 존재 및 R^{5g}의 1개의 존재가 동일한 탄소 원자에 연결될 경우, R^{5f} 및 R^{5g}는 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 3원 헤�테로시클릴을 형성한다. 특정한 실시양태에서, R^{5f}의 1개의 존재 및 R^{5g}의 1개의 존재가 동일한 탄소 원자에 연결될 경우, R^{5f} 및 R^{5g}는 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 4원 헤�테로시클릴을 형성한다. 특정한 실시양태에서, R^{5f}의 1개의 존재 및 R^{5g}의 1개의 존재가 동일한 탄소 원자에 연결될 경우, R^{5f} 및 R^{5g}는 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 5원 헤�테로시클릴을 형성한다. 특정한 실시양태에서, R^{5f}의 1개의 존재 및 R^{5g}의 1개의 존재가 동일한 탄소 원자에 연결될 경우, R^{5f} 및 R^{5g}는 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환된 6원 헤�테로시클릴을 형성한다.

[0681] 특정한 실시양태에서, R^{7a}는 수소이다. 특정한 실시양태에서, R^{7a}는 시아노이다. 특정한 실시양태에서, R^{7a}는 할로이다. 특정한 실시양태에서, R^{7a}는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도이다. 특정한 실시양태에서, R^{7a}는 니트로이다. 특정한 실시양태에서, R^{7a}는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{7a}는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된 C₂₋₆ 알케닐이다. 특정한 실시양태에서, R^{7a}는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된 C₂₋₆ 알키닐이다. 특정한 실시양태에서, R^{7a}는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된 C₃₋₇ 시클로알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{7a}는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된 C₃₋₁₀ 시클로알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{7a}는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된 C₆₋₁₄ 아릴이다. 특정한 실시양태에서, R^{7a}는 본원에 기재된 바와 같

은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 폐닐이다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 각각 플루오로, 클로로, 브로모, 메틸 및 메톡시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 폐닐이다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 폐닐, 2-플루오로페닐, 2-클로로페닐, 2-브로모페닐, 2-메틸페닐, 2-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-브로모페닐, 4-메톡시페닐이다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{7-15} 아랄킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 모노시클릭 헤테로아릴이다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 5원 헤�테로아릴이다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 이미다졸릴 또는 피로졸릴이다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 이미다졸-1-일, 피로졸-4-일, 1-메틸-피로졸-4-일 또는 2-메틸피로졸-3-일이다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 6원 헤�테로아릴이다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 피리디닐이다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 2-메틸피리딘-4-일 또는 2-메톡시피리딘-4-일이다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 헤테로시클릴이다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 모노시클릭 헤테로시클릴이다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 5원 헤테로시클릴이다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 6원 헤�테로시클릴이다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 피페리디닐 또는 피페라지닐이다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 1-메틸피페리딘-4-일 또는 4-메틸피페라진-1-일이다.

[0682] 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 $-C(O)R^a$ 이며, 여기서 R^a 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 $-C(O)OR^a$ 이며, 여기서 R^a 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 $-C(O)NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 $-C(NR^a)NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^a , R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 $-OR^a$ 이며, 여기서 R^a 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^a 는 $-O-C_{1-6}$ 알킬이며, 여기서 알킬은 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된다. 특정한 실시양태에서, R^a 는 메톡시, 에톡시, 프로포시, 이소프로포시 또는 3-디메틸아미노프로포시이다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 $-OC(O)R^a$ 이며, 여기서 R^a 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 $-OC(O)OR^a$ 이며, 여기서 R^a 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 $-OC(O)NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^a , R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 $-OS(O)R^a$ 이며, 여기서 R^a 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 $-OS(O)NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 $-OS(O)_2NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 $-NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 아미노($-NH_2$)이다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 $-NR^aC(O)R^d$ 이며, 여기서 R^a 및 R^d 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는

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

[0683] 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 페닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 페닐, 2-플루오로페닐, 2-클로로페닐, 2-브로모페닐, 2-메틸페닐, 2-(3-디메틸아미노프로필)페닐, 2-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-메틸페닐, 3-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-브로모페닐, 4-메톡시페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2,6-디플루오로페닐, 4-플루오로-3-메톡시페닐, 3-메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 3-모르폴린-4-일메틸페닐, 이미다졸-1-일, 피로졸-4-일, 1-메틸-피로졸-4-일, 2-메틸피로졸-3-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 2-플루오로피리딘-3-일, 2-메틸피리딘-4-일, 2-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-4-일, 2-메톡시피리딘-4-일, 피리미딘-5-일, 피롤리딘-3-일, 1-메틸피롤리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 1-메틸피페리딘-4-일, 1-에틸피페리딘-4-일, 1-이소프로필피페리딘-4-일, 1-아세틸피페리딘-4-일, 1-메틸술포닐피페리딘-4-일 또는 4-메틸피페라진-1-일이다.

[0684] 특정한 실시양태에서, R^{7b} 는 수소이다. 특정한 실시양태에서, R^{7b} 는 시아노이다. 특정한 실시양태에서, R^{7b} 는 할로이다. 특정한 실시양태에서, R^{7b} 는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도이다. 특정한 실시양태에서, R^{7b} 는 니트로이다. 특정한 실시양태에서, R^{7b} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{7b} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{2-6} 알케닐이다. 특정한 실시양태에서, R^{7b} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{2-6} 알키닐이다. 특정한 실시양태에서, R^{7b} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{7b} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{3-7} 시클로알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{7b} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴이다. 특정한 실시양태에서, R^{7b} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{7-15} 아랄킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{7b} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 특정한 실시양태에서, R^{7b} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 헤테로시클릴이다.

[0685] 특정한 실시양태에서, R^{7b} 는 $-C(O)R^a$ 이며, 여기서 R^a 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7b} 는 $-C(O)OR^a$ 이며, 여기서 R^a 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7b} 는 $-C(O)NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7b} 는 $-C(NR^a)NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^a , R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7b} 는 $-OR^a$ 이며, 여기서 R^a 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한

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

[0686] 특정한 실시양태에서, R^{7b} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 페닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이다. 특정한 실시양태에서, R^{7b} 는 페닐, 2-플루오로페닐, 2-클로로페닐, 2-브로모페닐, 2-메틸페닐, 2-(3-디메틸아미노프로필)페닐, 2-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-메틸페닐, 3-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-브로모페닐, 4-메톡시페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2,6-디플루오로페닐, 4-플루오로-3-메톡시페닐, 3-메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 3-모르폴린-4-일메틸페닐, 이미다졸-1-일, 피로졸-4-일, 1-메틸-피로졸-4-일, 2-메틸피로졸-3-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 2-플루오로피리딘-3-일, 2-메틸피리딘-4-일, 2-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-4-일, 2-메톡시피리딘-4-일, 피리미딘-5-일, 피롤리딘-3-일, 1-메틸피롤리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 1-메틸피페리딘-4-일, 1-에틸피페리딘-4-일, 1-이소프로필피페리딘-4-일, 1-아세틸피페리딘-4-일, 1-메틸술포닐피페리딘-4-일 또는 4-메틸피페라진-1-일이다.

[0687] 특정한 실시양태에서, R^{7c} 는 수소이다. 특정한 실시양태에서, R^{7c} 는 시아노이다. 특정한 실시양태에서, R^{7c} 는 할로이다. 특정한 실시양태에서, R^{7c} 는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도이다. 특정한 실시양태에서, R^{7c} 는 니트로이다. 특정한 실시양태에서, R^{7c} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{7c} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{2-6} 알케닐이다. 특정한 실시양태에서, R^{7c} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임

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

[0688] 특정한 실시양태에서, R^{7c} 는 $-C(O)R^a$ 이며, 여기서 R^a 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7c} 는 $-C(O)OR^a$ 이며, 여기서 R^a 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7c} 는 $-C(O)NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7c} 는 $-C(NR^a)NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^a , R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7c} 는 $-OR^a$ 이며, 여기서 R^a 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^a 는 $-O-C_{1-6}$ 알킬이며, 여기서 알킬은 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된다. 특정한 실시양태에서, R^a 는 메톡시, 에톡시, 프로포록시, 이소프로포록시 또는 3-디메틸아미노프로포록시이다. 특정한 실시양태에서, R^{7c} 는 $-OC(O)R^a$ 이며, 여기서 R^a 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7c} 는 $-OC(O)OR^a$ 이며, 여기서 R^a 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7c} 는 $-OC(O)NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7c} 는 $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^a , R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7c} 는 $-OS(O)R^a$ 이며, 여기서 R^a 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7c} 는 $-OS(O)_2R^a$ 이며, 여기서 R^a 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7c} 는 $-NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7c} 는 아미노($-NH_2$)이다. 특정한 실시양태에서, R^{7c} 는 $-NR^aC(O)R^d$ 이며, 여기서 R^a 및 R^d 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7c} 는 $-NR^aC(O)OR^d$ 이며, 여기서 R^a 및 R^d 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7c} 는 $-NR^aC(O)NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^a , R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7c} 는 $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^a , R^b , R^c 및 R^d 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7c} 는 $-NR^aS(O)R^d$ 이며, 여기서 R^a 및 R^d 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7c} 는 $-NR^aS(O)_2R^d$ 이며, 여기서 R^a 및 R^d 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7c} 는 $-NR^aS(O)NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^a , R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7c} 는 $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^a , R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7c} 는 $-SR^a$ 이며, 여기서 R^a 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7c} 는 $-S(O)R^a$ 이며, 여기서 R^a 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7c} 는 $-S(O)R^aR^bR^c$ 이며, 여기서 R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7c} 는 $-S(O)NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7c} 는 $-S(O)_2NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다.

[0689] 특정한 실시양태에서, R^{7c} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 페닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이다. 특정한 실시양태에서, R^{7c} 는 페닐, 2-플루

오로페닐, 2-클로로페닐, 2-브로모페닐, 2-메틸페닐, 2-(3-디메틸아미노프로필)페닐, 2-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-메틸페닐, 3-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 4-브로모페닐, 4-메톡시페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2,6-디플루오로페닐, 4-플루오로-3-메톡시페닐, 3-메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 3-모르폴린-4-일메틸페닐, 이미다졸-1-일, 피로졸-4-일, 1-메틸-피로졸-4-일, 2-메틸피로졸-3-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 2-플루오로피리딘-3-일, 2-메틸피리딘-4-일, 2-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-4-일, 2-메톡시피리딘-4-일, 피리미딘-5-일, 피롤리딘-3-일, 1-메틸피롤리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 1-메틸피페리딘-4-일, 1-에틸피페리딘-4-일, 1-이소프로필피페리딘-4-일, 1-아세틸피페리딘-4-일, 1-메틸술포닐피페리딘-4-일 또는 4-메틸피페라진-1-일이다.

[0690] 특정한 실시양태에서, R^{7d} 는 수소이다. 특정한 실시양태에서, R^{7d} 는 시아노이다. 특정한 실시양태에서, R^{7d} 는 할로이다. 특정한 실시양태에서, R^{7d} 는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도이다. 특정한 실시양태에서, R^{7d} 는 니트로이다. 특정한 실시양태에서, R^{7d} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{7d} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{2-6} 알케닐이다. 특정한 실시양태에서, R^{7d} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{2-6} 알키닐이다. 특정한 실시양태에서, R^{7d} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{7d} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{3-7} 시클로알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{7d} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴이다. 특정한 실시양태에서, R^{7d} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{7-15} 아랄킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{7d} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 특정한 실시양태에서, R^{7d} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 헤테로시클릴이다.

[0691] 특정한 실시양태에서, R^{7d} 는 $-C(O)R^a$ 이며, 여기서 R^a 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7d} 는 $-C(O)OR^a$ 이며, 여기서 R^a 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7d} 는 $-C(O)NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7d} 는 $-C(NR^a)NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^a , R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7d} 는 $-OR^a$ 이며, 여기서 R^a 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7d} 는 $-O-C_{1-6}$ 알킬이며, 여기서 알킬은 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된다. 특정한 실시양태에서, R^a 는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시 또는 3-디메틸아미노프로폭시이다. 특정한 실시양태에서, R^{7d} 는 $-OC(O)R^a$ 이며, 여기서 R^a 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7d} 는 $-OC(O)OR^a$ 이며, 여기서 R^a 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7d} 는 $-OC(O)NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7d} 는 $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^a , R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7d} 는 $-OS(O)R^a$ 이며, 여기서 R^a 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7d} 는 $-OS(O)_2R^a$ 이며, 여기서 R^a 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7d} 는 $-OS(O)NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7d} 는 $-OS(O)_2NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7d} 는 $-NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7d} 는 아미노($-NH_2$)이다. 특정한 실시양태에서, R^{7d} 는 $-NR^aC(O)R^d$ 이며, 여기서 R^a 및 R^d 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7d} 는 $-NR^aC(O)OR^d$ 이며, 여기서 R^a 및 R^d 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7d} 는 $-NR^aC(O)NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^a 및 R^d 는 각각 본원에 정의된 바와 같다.

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

[0692] 특정한 실시양태에서, R^{7d} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 페닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이다. 특정한 실시양태에서, R^{7d} 는 페닐, 2-플루오로페닐, 2-클로로페닐, 2-브로모페닐, 2-메틸페닐, 2-(3-디메틸아미노프로필)페닐, 2-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-메틸페닐, 3-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-브로모페닐, 4-메톡시페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2,6-디플루오로페닐, 4-플루오로-3-메톡시페닐, 3-메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 3-모르폴린-4-일메틸페닐, 이미다졸-1-일, 피로졸-4-일, 1-메틸-피로졸-4-일, 2-메틸피로졸-3-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 2-플루오로피리딘-3-일, 2-메틸피리딘-4-일, 2-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-4-일, 2-메톡시피리딘-4-일, 피리미딘-5-일, 피롤리딘-3-일, 1-메틸피롤리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 1-메틸피페리딘-4-일, 1-에틸피페리딘-4-일, 1-이소프로필피페리딘-4-일, 1-아세틸피페리딘-4-일, 1-메틸술포닐피페리딘-4-일 또는 4-메틸피페라진-1-일이다.

[0693] 특정한 실시양태에서, R^{7e} 는 수소이다. 특정한 실시양태에서, R^{7e} 는 시아노이다. 특정한 실시양태에서, R^{7e} 는 할로이다. 특정한 실시양태에서, R^{7e} 는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도이다. 특정한 실시양태에서, R^{7e} 는 니트로이다. 특정한 실시양태에서, R^{7e} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{7e} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{2-6} 알케닐이다. 특정한 실시양태에서, R^{7e} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{2-6} 알키닐이다. 특정한 실시양태에서, R^{7e} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{7e} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{3-7} 시클로알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{7e} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴이다. 특정한 실시양태에서, R^{7e} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{7-15} 아랄킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{7e} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 특정한 실시양태에서, R^{7e} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 헤테로시클릴이다.

[0694] 특정한 실시양태에서, R^{7e} 는 $-C(O)R^a$ 이며, 여기서 R^a 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7e} 는 $-C(O)OR^a$ 이며, 여기서 R^a 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7e} 는 $-C(O)NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7e} 는 $-C(NR^a)NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^a , R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7e} 는 $-OR^a$ 이며, 여기서 R^a 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^a 는 $-O-C_{1-6}$ 알킬이며, 여기서 알킬은 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로

임의로 치환된다. 특정한 실시양태에서, R^a 는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시 또는 3-디메틸아미노프로폭시이다. 특정한 실시양태에서, R^{7e} 는 $-OC(O)R^a$ 이며, 여기서 R^a 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7e} 는 $-OC(O)OR^a$ 이며, 여기서 R^a 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7e} 는 $-OC(O)NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7e} 는 $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^a , R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7e} 는 $-OS(O)R^a$ 이며, 여기서 R^a 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7e} 는 $-OS(O)_2R^a$ 이며, 여기서 R^a 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7e} 는 $-OS(O)NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7e} 는 $-OS(O)_2NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7e} 는 $-NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7e} 는 아미노($-NH_2$)이다. 특정한 실시양태에서, R^{7e} 는 $-NR^aC(O)R^d$ 이며, 여기서 R^a 및 R^d 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7e} 는 $-NR^aC(O)OR^d$ 이며, 여기서 R^a 및 R^d 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7e} 는 $-NR^aC(O)NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^a , R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7e} 는 $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^a , R^b , R^c 및 R^d 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7e} 는 $-NR^aS(O)R^d$ 이며, 여기서 R^a 및 R^d 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7e} 는 $-NR^aS(O)_2R^d$ 이며, 여기서 R^a 및 R^d 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7e} 는 $-NR^aS(O)NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^a , R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7e} 는 $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^a , R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7e} 는 $-SR^a$ 이며, 여기서 R^a 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7e} 는 $-S(O)R^a$ 이며, 여기서 R^a 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7e} 는 $-S(O)NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7e} 는 $-S(O)_2R^a$ 이며, 여기서 R^a 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7e} 는 $-S(O)NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7e} 는 $-S(O)_2NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다.

[0695] 특정한 실시양태에서, R^{7e} 는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 페닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이다. 특정한 실시양태에서, R^{7e} 는 페닐, 2-플루오로페닐, 2-클로로페닐, 2-브로모페닐, 2-메틸페닐, 2-(3-디메틸아미노프로필)페닐, 2-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-메틸페닐, 3-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-브로모페닐, 4-메톡시페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2,6-디플루오로페닐, 4-플루오로-3-메톡시페닐, 3-메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 3-모르폴린-4-일메틸페닐, 이미다졸-1-일, 피로졸-4-일, 1-메틸-피로졸-4-일, 2-메틸피로졸-3-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 2-플루오로피리딘-3-일, 2-메틸피리딘-4-일, 2-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-4-일, 2-메톡시피리딘-4-일, 피리미딘-5-일, 피롤리딘-3-일, 1-메틸피롤리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 1-메틸피페리딘-4-일, 1-에틸피페리딘-4-일, 1-이소프로필피페리딘-4-일, 1-아세틸피페리딘-4-일, 1-메틸술포닐피페리딘-4-일 또는 4-메틸피페라진-1-일이다.

[0696] 특정한 실시양태에서, R^{7a} 및 R^{7b} 는 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된, C_{3-10} 시클로알케닐, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴을 형성한다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 및 R^{7b} 는 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께, 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{3-10} 시클로알케닐을 형성한다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 및 R^{7b} 는 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께, 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 시클로헥세닐을 형성한다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 및 R^{7b} 는 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께, 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴을 형성한다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 및 R^{7b} 는 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께, 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된

n은 1 또는 2이다.

[0702] 특정한 실시양태에서, m은 0이며, n은 0, 1, 2 또는 3이다. 특정한 실시양태에서, m은 0이며, n은 0, 1 또는 2이다. 특정한 실시양태에서, m은 0이며, n은 0 또는 1이다. 특정한 실시양태에서, m은 0이며, n은 0이다. 특정한 실시양태에서, m은 0이며, n은 1이다. 특정한 실시양태에서, m은 1이며, n은 0, 1, 2 또는 3이다. 특정한 실시양태에서, m은 1이며, n은 0, 1 또는 2이다. 특정한 실시양태에서, m은 1이며, n은 0 또는 1이다. 특정한 실시양태에서, m은 1이며, n은 0이다. 특정한 실시양태에서, m은 1이며, n은 1이다.

[0703] 특정한 실시양태에서, m은 0이며, n은 1이며, R^{5a} 및 R^{5b}는 각각 메틸이다.

[0704] 특정한 실시양태에서, X는 N이다. 특정한 실시양태에서, X는 CR^x이며, 여기서 R^x는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, X는 CH이다.

[0705] 특정한 실시양태에서, Y는 N이다. 특정한 실시양태에서, Y는 CR^x이며, 여기서 R^x는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, Y는 CH이다.

[0706] 특정한 실시양태에서, Z는 N이다. 특정한 실시양태에서, Z는 CR^x이며, 여기서 R^x는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, Z는 CH이다.

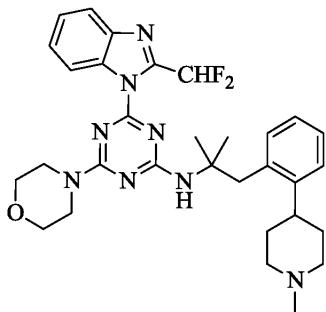
[0707] 특정한 실시양태에서, X, Y 및 Z는 N이다. 특정한 실시양태에서, X 및 Y는 N이며, Z는 CH이다. 특정한 실시양태에서, X 및 Z는 N이며, Y는 CH이다. 특정한 실시양태에서, Y 및 Z는 N이며, X는 CH이다.

[0708] 특정한 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 4-(2-(디플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)-6-모르폴리노-N-(2-페닐-2-(파롤리딘-1-일)에틸)-1,3,5-트리아진-2-아민이 아니다. 특정한 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 6-(2-(디플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)-N-(1-(4-((R)-3-(메톡시메틸)모르폴리노)페닐)에틸)-2-모르폴리노파리미딘-4-아민이 아니다.

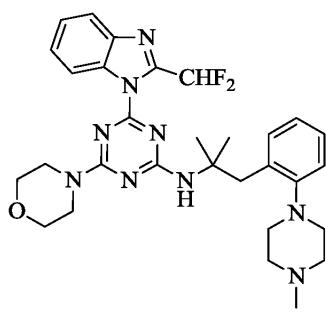
[0709] 특정한 실시양태에서, X, Y 및 Z는 N이며, R^{5a}는 수소인 경우, R^{5b}는 헤테로시클릴이 아니다. 특정한 실시양태에서, X, Y 및 Z는 N이며, R^{5a}는 수소인 경우, R^{5b}는 5원 헤테로시클릴이 아니다. 특정한 실시양태에서, X, Y 및 Z는 N이며, R^{5a}는 수소인 경우, R^{5b}는 피롤리디닐이 아니다. 특정한 실시양태에서, X, Y 및 Z는 N이며, R^{5a}는 수소인 경우, R^{5b}는 피롤리딘-1-일이 아니다.

[0710] 특정한 실시양태에서, X 및 Z는 N이며, Y는 CH이며, R^{5a}는 수소인 경우, R^{5b}는 모르폴리노-치환된 페닐이다. 특정한 실시양태에서, X 및 Z는 N이며, Y는 CH이며, R^{5a}는 수소인 경우, R^{5b}는 4-((R)-3-(메톡시메틸)모르폴리노)페닐이 아니다.

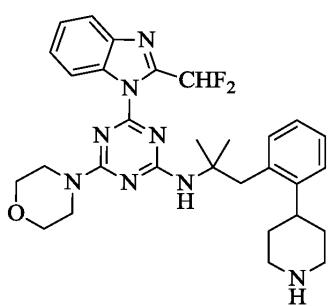
[0711] 한 실시양태에서, 본원에는 하기로부터 선택된 화합물이 제공된다:



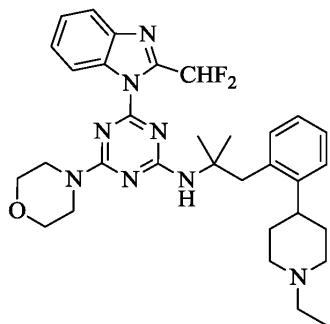
화합물 I,



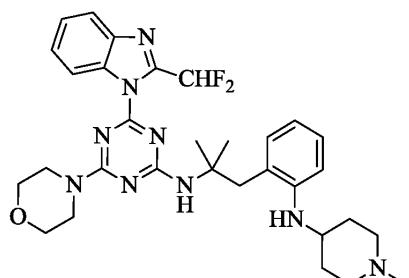
화합물 II,



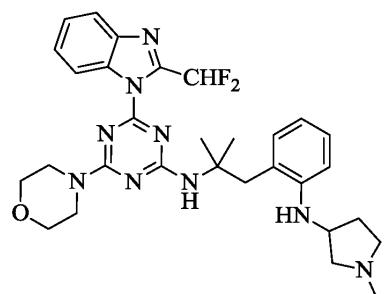
화합물 III,



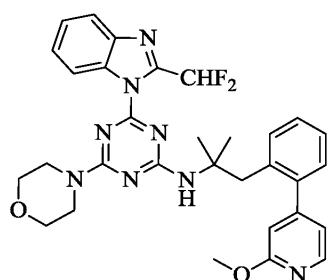
화합물 IV,



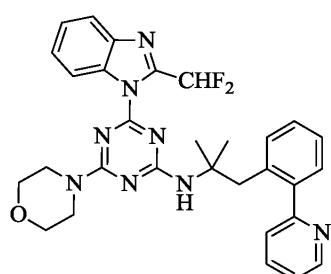
화합물 V,



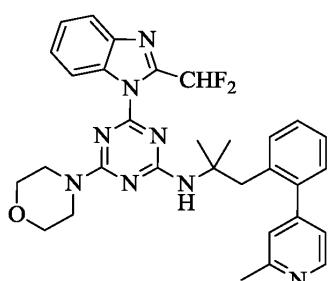
화합물 VI,



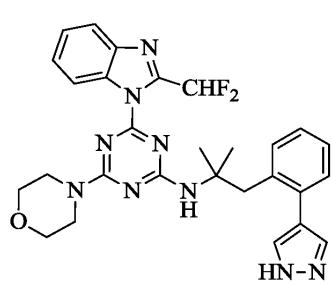
화합물 VII,



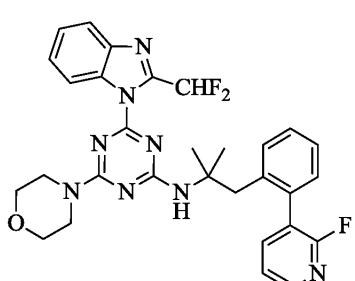
화합물 VIII,



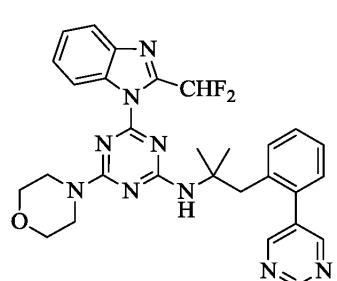
화합물 IX,



화합물 X,



화합물 XI,



화합물 XII,

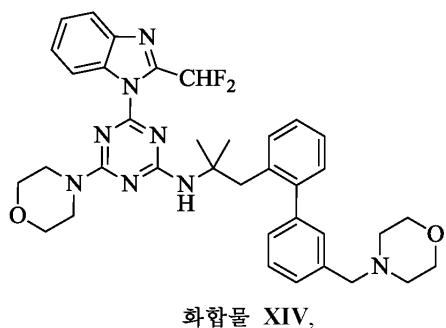
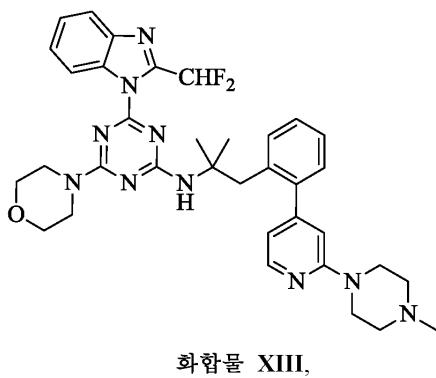
[0713]

[0714]

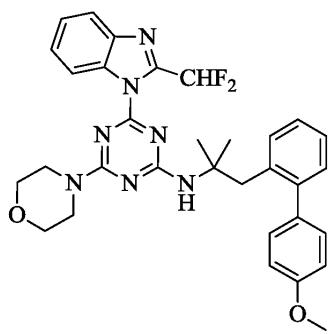
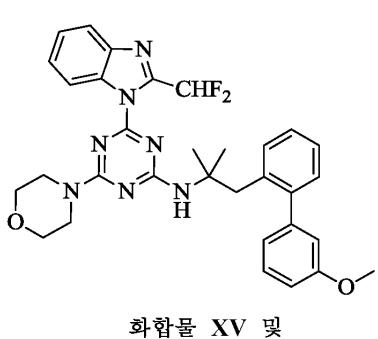
[0715]

[0716]

[0717]



[0718]



[0719]

[0720]

한 실시양태에서, PI3K 억제제는 화합물 I, 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 한 실시양태에서, PI3K 억제제는 화합물 II, 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 한 실시양태에서, PI3K 억제제는 화합물 III, 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 한 실시양태에서, PI3K 억제제는 화합물 IV, 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 한 실시양태에서, PI3K 억제제는 화합물 V, 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 한 실시양태에서, PI3K 억제제는 화합물 VI, 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 한 실시양태에서, PI3K 억제제는 화합물 VII, 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 한 실시양태에서, PI3K 억제제는 화합물 VIII, 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 한 실시양태에서, PI3K 억제제는 화합물 IX, 그의 동위원소 변이체, 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 한 실시양태에서, PI3K 억제제는 화합물 X, 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 한 실시양태에서, PI3K 억제제는 화합물 XI, 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 한 실시양태에서, PI3K 억제제는 화합물 XII, 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 한 실시양태에서, PI3K 억제제는 화합물 XIII, 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 한 실시양태에서, PI3K 억제제는 화합물 XIV, 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 한 실시양태에서, PI3K 억제제는 화합물 XV, 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 한 실시양태에서, PI3K 억제제는 화합물 XVI, 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다.

[0721] PD-1 및 PD-L1 억제제

[0722] 본원에는 PD-1 또는 PD-L1 억제제와 병용하는 PI3K 억제제가 기재되어 있다.

[0723] PD-1(세포 예정사-1) 수용체(또한 CD279로서 공지됨)는 활성화된 T 세포의 표면 상에서 발현된다. 그의 리간드인 PD-L1은 보통 수지상 세포 또는 대식세포의 표면상에서 발현된다. 몇몇 사례에서, PD1 및 PD-L1 상호작용은 T 세포 반응의 발생을 중단 또는 제한한다. PD-L1이 PD-1에 결합시, 억제 신호는 T 세포에 전달되어 시토킨 생성을 감소시키며, T 세포 증식을 억제한다. 몇몇 사례에서, 암 또는 종양 세포는 겹출을 피하며, 면역 반응을

억제하는 기전으로서 상기 신호 경로를 이용한다. 몇몇 사례에서, PD-L1은 암 또는 종양 세포 상에서 또는 종양 미세환경에서 전환되지 않은 세포 상에서 과발현된다. 몇몇 사례에서, 종양 세포 상에서 발현된 PD-L1은 활성화된 T 세포 상의 PD-1 수용체에 결합되어 세포독성 T 세포의 억제를 초래한다. 그러한 불활성화된 T 세포는 종양 미세환경에서 억제된 상태를 유지한다. PD1/PD-L1 경로는 내인성 항종양 활성을 반응하여 암 또는 종양 세포에 의하여 나타나는 적응성 면역 저항 기전을 나타낸다.

[0724] PD-1 억제제(또는 항PD-1 약제) 및 PD-L1 억제제(또는 항PD-L1 약제)는 PD-1 및 PD-L1 사이의 상호작용을 차단하며, 암 세포에 대한 면역 반응을 증가시킨다. 몇몇 사례에서, 수용체 참여의 차단은 암 세포에 대한 항원 특이성 T 세포 반응의 증폭을 초래한다. 몇몇 사례에서, PD-1/PD-L1 상호작용을 차단하는 항체는 팀프구 수용체 또는 그의 리간드를 표적화하여 내인성 항종양 활성을 향상시킨다. 몇몇 사례에서, PD-1 억제제 및 PD-L1 억제제는 종양 미세환경 내에서 뚜렷한 면역 억제 경로를 극복한다. 몇몇 사례에서, PD-1 억제제 및/또는 PD-L1 억제제는 암 치료에 유용하다.

[0725] 임의의 적절한 PD-1 억제제 또는 PD-L1 억제제는 본원에 기재된 PI3K 억제제와 병용할 수 있다. 몇몇 실시양태에서, PD-1 억제제는 PD-1의 길항제이다. 몇몇 실시양태에서, PD-L1 억제제는 PD-L1의 길항제이다. 몇몇 실시양태에서, PD-1 억제제 또는 PD-L1 억제제는 항체, 그의 변이체 또는 바이오시밀러이다. 몇몇 실시양태에서, PD-1 억제제 또는 PD-L1 억제제는 모노클로날 항체이다. 몇몇 실시양태에서, PD-1 또는 PD-L1 억제제와 병용된 본원에 기재된 PI3K 억제제를 사용한 암의 치료 방법은 전신 면역억제의 레벨에서의 일시적 감소를 초래한다.

[0726] 본원에서 제공된 몇몇 실시양태는 PD-1 억제제와 병용된 본원에 기재된 PI3K 억제제를 포함하는 약학적 조성물 또는 약학적 조성물의 사용 방법이 기재된다. 본원에 제공된 약학적 조성물 및 방법에 사용하기 위한 PD-1 억제제는 니볼루맙(옵디보(Opdivo)®, 펨브롤리주맙(키트루다(Keytruda)®, MEDI0680(AMP-514), AMP-224, AMP-514(암플리문(Amplimmune)), BGB-A317, PDR001, REGN2810, JS001, AGEN2034 및 그의 변이체 및 바이오시밀러를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 몇몇 실시양태에서, PD-1 억제제는 니볼루맙(옵디보®), 펨브롤리주맙(키트루다®), MEDI0680(AMP-514), AMP-224, AMP-514(암플리문), 또는 그의 변이체 또는 바이오시밀러이다. 몇몇 실시양태에서, PD-1 억제제는 피딜주맙(CT-011), 또는 그의 변이체 또는 바이오시밀러이다. 몇몇 실시양태에서, PD-1 억제제는 니볼루맙(옵디보®), 또는 펨브롤리주맙(키트루다®) 또는 그의 변이체 또는 바이오시밀러이다. 몇몇 실시양태에서, PD-1 억제제는 니볼루맙(옵디보®), 니볼루맙 변이체 또는 니볼루맙 바이오시밀러이다. 몇몇 실시양태에서, PD-1 억제제는 펨브롤리주맙(키트루다®), 펨브롤리주맙 변이체 또는 펨브롤리주맙 바이오시밀러이다. 몇몇 실시양태에서, PD-1 억제제는 BGB-A317, BGB-A317 변이체 또는 BGB-A317 바이오시밀러이다. 몇몇 실시양태에서, PD-1 억제제는 PDR001, PDR001 변이체 또는 PDR001 바이오시밀러이다. 몇몇 실시양태에서, PD-1 억제제는 REGN2810, REGN2810 변이체 또는 REGN2810 바이오시밀러이다.

[0727] 본원에 제공된 몇몇 실시양태는 PD-L1 억제제와 병용된 본원에 기재된 PI3K 억제제를 포함하는 약학적 조성물 및 그러한 약학적 조성물의 사용 방법을 기재한다. 본원에 제공된 약학적 조성물 및 방법에 사용하기 위한 PD-L1 억제제는 아테졸리주맙(테센트릭(Tecentriq)® 또는 MPDL3280A), 아벨루맙(바벤치오(Bavencio)®, 두르발루맙(MEDI4736), MPDL3280A(RG7446), BMS-936559(MDX-1105), MSB0010718C, YW243.55.S70 및 그의 변이체 및 바이오시밀러를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 몇몇 실시양태에서, PD-L1 억제제는 아테졸리주맙(테센트릭® 또는 MPDL3280A), 아벨루맙(바벤치오®) 또는 두르발루맙(MEDI4736), 또는 그의 변이체 또는 바이오시밀러이다. 몇몇 실시양태에서, PD-L1 억제제는 아테졸리주맙(테센트릭® 또는 MPDL3280A) 또는 아벨루맙(바벤치오®), 또는 그의 변이체 또는 바이오시밀러이다. 몇몇 실시양태에서, PD-L1 억제제는 아테졸리주맙(테센트릭® 또는 MPDL3280A), 아테졸리주맙 변이체 또는 아테졸리주맙 바이오시밀러이다. 몇몇 실시양태에서, PD-L1 억제제는 아벨루맙(바벤치오®), 아벨루맙 변이체 또는 아벨루맙 바이오시밀러이다. 몇몇 실시양태에서, PD-L1 억제제는 BMS-936559(MDX-1105), BMS-936559 변이체 또는 BMS-936559 바이오시밀러이다. 몇몇 실시양태에서, PD-L1 억제제는 두르발루맙(MEDI4736), 두르발루맙 변이체 또는 두르발루맙 바이오시밀러이다.

[0728] 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 이엘랄리십을 포함하나 이에 제한되지 않는 기타 PI3K 억제제에 비하여 PI3K(예, PI3K δ)에 대한 더 큰 항원항체결합력 및 생물학적 활성을 입증한다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 이엘랄리십을 포함하나 이에 제한되지 않는 기타 PI3K 억제제에 비하여 혈액 세포에 대한 개선되거나 또는 더 우수한 약물 분포를 입증한다.

[0729] 몇몇 실시양태에서, PD-1 또는 PD-L1 억제제 및 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적 허용

가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그의 병용 요법은 정상의 세포에 대하여서는 낮은 독성을 나타낸다. 다양한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그 및 PD-1 또는 PD-L1 억제제의 병용은 정상의 세포에 비하여 신속하게 증식하는 세포, 예를 들면 암성 종양에 대하여 선택적인 독성 또는 더 큰 독성을 갖는다.

[0730] 몇몇 실시양태에서, 본원에 기재된 병용 요법은 PI3K 억제제(예, 이델랄리십) 및/또는 PD-1 또는 PD-L1 억제제의 사용과 관련된 불리하거나 또는 원치 않는, 심각한 또는 치명적인 부작용을 회피 또는 감소시킨다. 몇몇 실시양태에서, 본원에 기재된 병용 요법은 병용 요법을 받는 환자에서 (중증) 감염, 호중구감소증, (중증) 설사, 결장 염증, 결장염, 폐 조직 염증(폐렴), 장 천공, 폐렴, 빈혈, 저혈소판증, 구역, 열, 피로, 기침, 복통, 오한, 발진, 구토, 고중성지질혈, 고혈당증, 증가된 수준의 간 효소(예, ALT 및 ALST), 간 독성, 사지에서의 부기 또는 그의 조합을 회피, 감소 또는 최소화시킨다. 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 병용 요법은 심각한 감염을 포함한 감염의 발생률을 회피, 감소 또는 최소화시킨다. 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 병용 요법은 호중구감소증의 발생률을 회피, 감소 또는 최소화시킨다. 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 병용 요법은 심한 설사를 포함한 설사의 발생률을 회피, 감소 또는 최소화시킨다. 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 병용 요법은 결장 염증의 발생률을 회피, 감소 또는 최소화시킨다. 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 병용 요법은 폐 조직 염증(폐렴)의 발생률을 회피, 감소 또는 최소화시킨다. 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 병용 요법은 장 천공의 발생률을 회피, 감소 또는 최소화시킨다. 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 병용 요법은 폐렴의 발생률을 회피, 감소 또는 최소화시킨다. 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 병용 요법은 빈혈의 발생률을 회피, 감소 또는 최소화시킨다. 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 병용 요법은 저혈소판증의 발생률을 회피, 감소 또는 최소화시킨다. 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 병용 요법은 구역의 발생률을 회피, 감소 또는 최소화시킨다. 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 병용 요법은 열의 발생률을 회피, 감소 또는 최소화시킨다. 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 병용 요법은 피로의 발생률을 회피, 감소 또는 최소화시킨다. 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 병용 요법은 기침의 발생률을 회피, 감소 또는 최소화시킨다. 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 병용 요법은 복통의 발생률을 회피, 감소 또는 최소화시킨다. 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 병용 요법은 오한의 발생률을 회피, 감소 또는 최소화시킨다. 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 병용 요법은 발진의 발생률을 회피, 감소 또는 최소화시킨다. 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 병용 요법은 고중성지질혈의 발생률을 회피, 감소 또는 최소화시킨다.

[0731] 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 병용 요법은 고혈당증의 발생률을 회피, 감소 또는 최소화시킨다. 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 병용 요법은 증가된 수준의 간 효소(예, ALT 및 ALST)의 발생률을 회피, 감소 또는 최소화시킨다. 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 병용 요법은 간 독성의 발생률을 회피, 감소 또는 최소화시킨다. 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 병용 요법은 사지에서의 부기의 발생률을 회피, 감소 또는 최소화시킨다.

[0732] 몇몇 실시양태에서, 본원에 기재된 병용 요법은 화학요법, 방사선요법 또는 암 요법과 관련된 불리하거나 또는 원치 않는 부작용을 회피 또는 감소시킨다. 몇몇 사례에서, 본원에 기재된 병용 요법 및/또는 조성물은 비암성 세포에 화학보호 및/또는 방사선보호 성질을 제공한다. 추가의 또는 추가적인 실시양태에서, PI3K 억제제의 더 낮은 양/투여량은 화학요법과 관련된 임의의 원치 않는 부작용을 감소 또는 최소화시킨다. 화학요법, 방사선요법 또는 암 요법과 관련된 부작용의 비제한적인 예는 피로, 빈혈, 식욕 변화, 출혈 문제, 설사, 변비, 탈모, 구역, 구토, 통증, 말초 신경병증, 부기, 피부 및 손톱 변화, 소변 및 방광 변화 및 삼킴 곤란을 포함한다.

사용 방법

[0734] 본원에 제공된 몇몇 실시양태는 PD-1 억제제 또는 PD-L1 억제제와 병용된 PI3K 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 증식성 질환 또는 질병의 치료 또는 예방 방법을 기재한다. 특정한 실시양태에서, 본원에는 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그 및 유효량의 PD-1 또는 PD-L1 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 질환의 치료 또는 예방 방법을 제공한다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 I, 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 II, 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 III, 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 IV, 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적 허용 가능한

염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 V, 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 VI, 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 VII, 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 VIII, 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 IX, 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 X, 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 XI, 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 XII, 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 XIII, 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 XIV, 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 XV, 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 XVI, 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 몇몇 실시양태에서, PD-1 또는 PD-L1 억제제는 피딜리주맙, 니볼루맙, 펜브롤리주맙, 아텔루맙, BMS-936559, BGB-A317, PDR001, REGN2810 또는 두르발루맙이다. 기타 실시양태에서, PD-1 또는 PD-L1 억제제는 니볼루맙, 펜브롤리주맙, 아텔루맙, BGB-A317, PDR001, REGN2810 또는 아텔루맙이다. 몇몇 실시양태에서, PD-1 또는 PD-L1 억제제는 피딜리주맙, 니볼루맙, 펜브롤리주맙, 아텔루맙, BMS-936559 또는 두르발루맙이다. 기타 실시양태에서, PD-1 또는 PD-L1 억제제는 니볼루맙, 펜브롤리주맙, 아텔루맙이다.

[0735]

몇몇 실시양태에서, 증식성 질환은 암이다. 특정한 실시양태에서 증식성 질환은 혈액암이다. 특정한 실시양태에서, 증식성 질환은 유방, 피부, 전립선, 자궁경부, 자궁, 난소, 고환, 방광, 폐, 간, 후두, 구강, 결장 및 위장관(예, 식도, 위, 췌장), 뇌, 갑상선, 혈액 및 림프계의 암이다.

[0736]

특정한 실시양태에서, 본원에 제공된 방법으로 치료 가능한 암은 (1) 급성 백혈병, 급성 림프성 백혈병, 급성 골수구성 백혈병, 예컨대 골수모구, 전골수구성, 골수단핵구, 단핵구, 적백혈병 백혈병 및 골수형성이상 증후군 또는 그의 증상(예컨대 빈혈, 저혈소판증, 호중성백혈구감소증, 이혈구감소증 또는 범혈구감소증), 불응성 빈혈(RA), 환형 철적모구 RA(RARS), 과다 모세포 RA(RAEB), 전환증인 RAEB(RAEB-T), 전백혈병 및 만성 골수단핵구 백혈병(CMML)을 포함하나 이에 제한되지 않는 백혈병, (2) 만성 골수구성 (과립) 백혈병, 만성 림프성 백혈병 및 텔모양 세포 백혈병을 포함하나 이에 제한되지 않는 만성 백혈병; (3) 진성 적혈구증가; (4) 호지킨병 및 비호지킨병을 포함하나 이에 제한되지 않는 림프종; (5) 무증상 다발성 골수종, 비분비성 골수종, 골경화 골수종, 형질 세포 백혈병, 고립성 형질세포종 및 골수외 형질세포종을 포함하나 이에 제한되지 않는 다발성 골수종; (6) 발텐스트롬 마크로글로불린혈증; (7) 미결정 유의성 단일кл론 감마병증; (8) 양성 단세포군 감마글로불린병증; (9) 중쇄 질환; (10) 골 육종, 뼈육종, 연골육종, 유잉 육종, 악성 거대 세포 종양, 골의 섬유육종, 척삭종, 골막 육종, 연조직 육종, 혈관육종(혈관육종), 섬유육종, 카포시 육종, 평활근육종, 지방육종, 림프관 육종, 전이성 암, 신경침종, 횡문근육종 및 유흥마 육종을 포함하나 이에 제한되지 않는 골 및 결합 조직 육종; (11) 신경아교종, 별아교세포, 뇌간 교종, 뇌실막세포종, 회소돌기아교세포종, 비아교세포 종양, 청신 경초종, 두개인두종, 수모세포종, 수막종, 송과체종, 송과체모세포종 및 원발성 뇌 림프종을 포함하나 이에 제한되지 않는 뇌종양; (12) 선암종, 소엽성(소세포) 암종, 관내 암종, 수질 유방암, 점액성 유방암, 관상형 유방암, 유두상 유방암, 원발암, 파제트병 및 염증성 유방암을 포함하나 이에 제한되지 않는 유방암; (13) 크롬친화세포종 및 부신피질 암종을 포함하나 이에 제한되지 않는 부신암; (14) 유두상 또는 소포 갑상선암, 수질 갑상선암 및 역형성 갑상선암을 포함하나 이에 제한되지 않는 갑상선암; (15) 인슐린종, 가스트린종, 클루카곤종, 비포마, 소마토스타틴 분비 종양 및 카르시노이드 또는 도세포 종양을 포함하나 이에 제한되지 않는 췌장암; (16) 쿠싱 병, 프로락틴 분비 종양, 말단거대증 및 요붕증을 포함하나 이에 제한되지 않는 뇌하수체암; (17) 안구 흑색종, 예컨대 홍채 흑색종, 맥락막 흑색종 및 섬모체 흑색종 및 망막모세포종을 포함하나 이에 제한되지 않는 안구암; (18) 편평 세포 암종, 선암종 및 흑색종을 포함하나 이에 제한되지 않는 질암; (19) 편평 세포 암종, 흑색종, 선암종, 기저 세포 암종, 육종 및 파제트병을 포함하나 이에 제한되지 않는 외음부암; (20) 편평 세포 암종 및 선암종을 포함하나 이에 제한되지 않는 자궁경부암; (21) 자궁내막 암종 및 자궁 육종을 포함하나 이에 제한되지 않는 자궁암; (22) 난소 상피 암종, 경계성 종양, 생식 세포 종양 및 기질 종양을 포함하나 이에 제한되지

않는 난소암; (23) 편평세포암, 선암종, 선낭 암종, 점액표피양 암종, 선 편평상피 암종, 육종, 흑색종, 형질세포종, 사마귀모양 암종 및 귀리 세포(소세포) 암종을 포함하나 이에 제한되지 않는 식도암; (24) 선암종, 균상(폴립양), 궤양성, 표재 확산, 확산 팽창성, 악성 림프종, 지방육종, 섬유육종 및 암육종을 포함하나 이에 제한되지 않는 위암; (25) 결장암; (26) 직장암; (27) 간세포 암종 및 간모세포종을 포함하나 이에 제한되지 않는 간암; (28) 선암종을 포함하나 이에 제한되지 않는 담낭암; (29) 유두상, 결절 및 확산을 포함하나 이에 제한되지 않는 담관암종; (30) 비소세포 폐암, 편평 세포 암종(표피유사낭 암종), 선암종, 대세포 암종 및 소세포 폐암을 포함하나 이에 제한되지 않는 폐암; (31) 배세포 종양, 고환종, 역형성, 고전(전형적), 정모세포, 비정상 피종, 배 암종, 기형종 암종 및 융모막암종(난황낭 종양)을 포함하나 이에 제한되지 않는 고환암; (32) 선암종, 평활근육종 및 횡문근육종을 포함하나 이에 제한되지 않는 전립선암; (33) 음경암; (34) 편평 세포 암종을 포함하나 이에 제한되지 않는 구강암; (35) 기저암; (36) 선암종, 점액표피 암종 및 선양낭성 암종을 포함하나 이에 제한되지 않는 타액선암; (37) 편평 세포암 및 사마귀모양을 포함하나 이에 제한되지 않는 인두암; (38) 기저세포 암종, 편평 세포 암종 및 흑색종, 표재 확산 흑색종, 결절 흑색종, 흑색점 악성 흑색종 및 말단 흑자 흑색종을 포함하나 이에 제한되지 않는 피부암; (39) 신장 세포암, 선암종, 콩팥세포암종, 섬유육종 및 이행 세포암종(신우 및/또는 요관)을 포함하나 이에 제한되지 않는 신장암; (40) 월를즈 종양; (41) 이행 세포 암종, 편평 세포암, 선암종 및 암육종을 포함하나 이에 제한되지 않는 방광암; (42) 생식기암, 예컨대 자궁경부암, 자궁암, 난소암 또는 고환암; (43) 식도암; (44) 후두암; (45) 두경부암[예컨대 입, 코, 목, 후두, 부비동 또는 타액선 암]; 및 점액육종, 골 육종, 내피육종, 림프관-내피육종, 중피종, 윤활막종, 혈관모세포종, 상피 암종, 낭선종, 기관지원 암종, 한선 암종, 피지선 암종, 유두상 암종 및 유두상 선암종을 포함하나 이에 제한되지 않는 기타 암을 포함하나 이에 제한되지 않는다(문헌[Fishman et al., 1985, Medicine, 2d Ed., J.B. Lippincott Co., Philadelphia and Murphy et al., 1997, Informed Decisions: The Complete Book of Cancer Diagnosis, Treatment, and Recovery, Viking Penguin, Penguin Books U.S.A., Inc., United States of America] 참조). 몇몇 실시양태에서, 암은 비소세포 폐암, 흑색종, 신장 세포암, 두경부암, 결장암 또는 중피종이다. 몇몇 실시양태에서, 암은 비소세포 폐암이다. 몇몇 실시양태에서, 암은 흑색종이다.

[0737] 특정한 실시양태에서, 본원에는 환자에서 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그 및 유효량의 PD-1 또는 PD-L1 억제제와 병용된 혈액학상 악성종양의 치료 방법이 제공된다. 특정한 실시양태에서, 혈액학상 악성종양은 백혈병, 림프종, 골수종, 비호지킨 림프종, 호지킨 림프종, T-세포 악성종양 또는 B 세포 악성종양이다. 몇몇 실시양태에서, 혈액학상 악성종양은 호지킨 림프종이다. 몇몇 실시양태에서, 혈액학상 악성종양은 만성 림프성 백혈병, 소포 림프종, 미만성 거대 B 세포 림프종 또는 비호지킨 림프종이다. 몇몇 실시양태에서, 혈액학상 악성종양은 만성 림프성 백혈병 또는 비호지킨 림프종이다. 몇몇 실시양태에서, 혈액학상 악성종양은 만성 림프성 백혈병이다. 기타 실시양태에서, 혈액학상 악성종양은 비호지킨 림프종이다. 몇몇 실시양태에서, 혈액학상 악성종양은 소포 림프종이다. 기타 실시양태에서, 혈액학상 악성종양은 미만성 거대 B 세포 림프종이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 I 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 II 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 III 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 IV 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 V 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 VI 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 VII 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 VIII 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 IX 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 X 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 XI 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 XII 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 XIII 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 XIV 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다.

용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 XV 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 XVI 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다.

[0738] 특정한 실시양태에서, 혈액학상 악성종양은 T-세포 악성종양이다. 특정한 실시양태에서, T-세포 악성종양은 달리 명시되지 않은 말초 T-세포 림프종(PTCL-NOS), 역형성 대세포 림프종, 혈관면역모구 림프종, 피부 T-세포 림프종, 성인 T-세포 백혈병/림프종(ATLL), 모세포 NK-세포 림프종, 장병증형 T-세포 림프종, 간비장 감마-델타 T-세포 림프종, 림프모구 림프종, 코 NK/T-세포 림프종 또는 치료 관련 T-세포 림프종을 포함한다.

[0739] 특정한 실시양태에서, 혈액학상 악성종양은 B 세포 악성종양이다. 특정한 실시양태에서, B 세포 악성종양은 급성 림프모구 백혈병(ALL), 급성 골수형성 백혈병(AML), 만성 골수형성 백혈병(CML), 급성 단핵구 백혈병(AMoL), 만성 림프성 백혈병(CLL), 고 위험 만성 림프성 백혈병(CL), 소림프구 림프종(SLL), 고 위험 소림프구 림프종(SLL), 소포 림프종(FL), 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL), 외투 세포 림프종(MCL), 발렌스트롬 마크로글로불린혈증, 다발성 골수종, 림프절이외 변연부 B 세포 림프종, 결절성 변연부 B 세포림프종, 버킷 림프종, 비-버킷 고 등급 B 세포림프종, 원발성 종격 B 세포 림프종(PMBL), 면역모세포 대세포 림프종, 전구 B-림프모구 림프종, B 세포 전림프구성 백혈병, 림프형질세포성 림프종, 비장 변연부 림프종, 형질 세포 골수종, 형질세포종, 종격(흉선) 거대 B 세포 림프종, 혈관내 거대 B 세포 림프종, 원발성 삼출 림프종 또는 림프종모양 육아종증을 포함한다. 특정한 실시양태에서, B 세포 악성종양은 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL)이다. 특정한 실시양태에서, 혈액학상 악성종양은 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL)이다. 특정한 실시양태에서, DLBCL은 활성화 B 세포 DLBCL(ABC-DLBCL), 배 중심 B 세포 유사 DLBCL(GBC-DLBCL), 이중유전자이상 DLBCL(DH-DLBCL) 또는 삼중유전자 이상 DLBCL(TH-DLBCL)이다. 특정한 실시양태에서, 혈액암은 재발성-불응성 미만성 거대 B세포 림프종(r/r DLBCL)이다.

[0740] 특정한 실시양태에서, 혈액 악성종양은 재발성 또는 불응성 혈액 악성종양이다. 특정한 실시양태에서, 재발성 또는 불응성 혈액 악성종양은 재발성 또는 불응성 T-세포 악성종양이다. 특정한 실시양태에서, 재발성 또는 불응성 혈액 악성종양은 재발성 또는 불응성 B-세포 악성종양이다.

[0741] 치료하고자 하는 질병, 질환 또는 병태 및 대상체의 병태에 의존하여, 본원에 제공된 화합물 또는 약학적 조성물은 투여의 경구, 비경구(예를 들면, 근육내, 복강내, 정맥내, ICV, 수조내 주사 또는 주입, 피하 주사 또는 이식), 흡입, 코, 질, 직장, 설하 또는 국소(예를 들면, 경피 또는 국소) 경로에 의하여 투여될 수 있으며, 단독으로 또는 함께 본원의 다른 곳에 기재된 바와 같은 투여의 각각의 경로에 적절한 약학적 허용 가능한 부형제, 담체, 아주번트 및 비히클과 함께 적절한 투여 단위로 제제화될 수 있다.

투약량 및 투여 섭생

[0743] 특정한 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그 및 PD-1 또는 PD-L1 억제제를 환자에게 동시에 또는 동일하거나 또는 상이한 투여 경로에 의하여 순차적으로 투여하는 것을 포함한다.

[0744] 특정한 활성제에 사용되는 투여의 특정한 경로의 적합성은 활성제 그 자체(예, 혈류에 투입되기 이전에 분해되지 않고 경구 투여될 수 있는지의 여부) 및 치료되는 질환에 의존할 것이다. 제2의 활성제에 대한 투여의 추천되는 경로는 당업자에게 공지되어 있다. 예를 들면, 문헌[*Physicians' Desk Reference*, 1755-1760 (56th ed., 2002)]을 참조한다.

[0745] 특정한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그 및 PD-1 또는 PD-L1 억제제는 동시에, 본질적으로 동시에 또는 순차적으로 투여된다. 투여가 순차적으로 실시될 경우, PD-1 또는 PD-L1 억제제는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그의 투여 이전에 또는 이후에 투여될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, PD-1 또는 PD-L1 억제제는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그의 투여 이전에 투여된다. 몇몇 실시양태에서, PD-1 또는 PD-L1 억제제는 화학식 (I)의 화합물, 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그의 투여와 동시에 투여된다. 몇몇 실시양태에서, PD-1 또는 PD-L1 억제제는 화학식 (I)의 화합물, 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그의 투여 이후에 투여된다.

- [0746] 특정한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그 및 PD-1 또는 PD-L1 억제제는 동일한 비히클에 의하여 투여될 필요는 없다. 몇몇 실시양태에서, PD-1 또는 PD-L1 억제제 및 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 상이한 비히클 중에서 투여된다. PD-1 또는 PD-L1 억제제는 1회 이상 투여될 수 있으며, 병용의 각각의 성분의 투여 횟수는 동일하거나 또는 상이할 수 있다. 게다가, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체, 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그 및 PD-1 또는 PD-L1 억제제는 동일한 부위에 투여될 필요는 없다.
- [0747] 몇몇 사례에서, 본원에 기재된 방법은 PD-1 또는 PD-L1 억제제와 조합된 PI3K 억제제를 치료를 필요로 하는 대상체 또는 환자에게 각각의 사이클 사이에 휴지기가 있는 규칙적인 스케줄로 반복되는 복수회 사이클로 투여하는 것을 더 포함한다. 예를 들면, 몇몇 사례에서, 치료는 1 주 동안 제공된 후 3 주의 휴지기가 1회의 치료 사이클이 된다.
- [0748] 몇몇 사례에서, 사이클은 PD-1 또는 PD-L1 억제제의 투여와 동시에 PI3K 억제제의 투여를 포함한다. 몇몇 사례에서, PI3K 억제제 및 PD-1 또는 PD-L1 억제제는 약 1 일, 약 2 일, 약 3 일, 약 4 일, 약 5 일, 약 6 일, 약 7 일, 약 8 일, 약 9 일, 약 10 일, 약 11 일, 약 12 일, 약 13 일, 약 14 일, 약 15 일, 약 16 일, 약 17 일, 약 18 일, 약 19 일, 약 20 일, 약 21 일, 약 22 일, 약 23 일, 약 24 일, 약 25 일, 약 26 일, 약 27 일 또는 약 28 일 동안 투여된다.
- [0749] 몇몇 사례에서, 사이클은 PI3K 억제제의 1차 투여에 이어서 PD-1 또는 PD-L1 억제제의 2차 투여를 포함한다. 몇몇 사례에서, PI3K 억제제는 약 1 일, 약 2 일, 약 3 일, 약 4 일, 약 5 일, 약 6 일, 약 7 일, 약 8 일, 약 9 일, 약 10 일, 약 11 일, 약 12 일, 약 13 일, 약 14 일 또는 약 15 일 동안 투여된 후 PD-1 또는 PD-L1 억제제를 약 1 일, 약 2 일, 약 3 일, 약 4 일, 약 5 일, 약 6 일, 약 7 일, 약 8 일, 약 9 일, 약 10 일, 약 11 일, 약 12 일, 약 13 일 또는 약 14 일 동안 투여한다.
- [0750] 몇몇 사례에서, 사이클은 PI3K 억제제를 1차 투여한 후, PD-1 또는 PD-L1 억제제의 동시 투여를 포함한다. 몇몇 사례에서, PI3K 억제제는 약 1 일, 약 2 일, 약 3 일, 약 4 일, 약 5 일, 약 6 일, 약 7 일, 약 8 일, 약 9 일, 약 10 일, 약 11 일, 약 12 일, 약 13 일 또는 약 14 일 동안 1차 투여된 후, PD-1 또는 PD-L1 억제제를 약 1 일, 약 2 일, 약 3 일, 약 4 일, 약 5 일, 약 6 일, 약 7 일, 약 8 일, 약 9 일, 약 10 일, 약 11 일, 약 12 일, 약 13 일 또는 약 14 일 동안 동시 투여하는 것을 포함한다. 몇몇 사례에서, PI3K 억제제는 약 1 일, 약 2 일, 약 3 일, 약 4 일, 약 5 일, 약 6 일, 약 7 일, 약 8 일, 약 9 일, 약 10 일, 약 11 일, 약 12 일, 약 13 일 또는 약 14 일 동안 1차 투여된 후 PD-1 또는 PD-L1 억제제를 약 1 일, 약 2 일, 약 3 일, 약 4 일, 약 5 일, 약 6 일, 약 7 일, 약 8 일, 약 9 일, 약 10 일, 약 11 일, 약 12 일, 약 13 일 또는 약 14 일 동안 동시 투여된다. 몇몇 사례에서, PI3K 억제제는 약 7 일 동안 1차 투여된 후 PD-1 또는 PD-L1 억제제를 약 1 일, 약 2 일, 약 3 일, 약 4 일, 약 5 일, 약 6 일, 약 7 일, 약 8 일, 약 9 일, 약 10 일, 약 11 일, 약 12 일, 약 13 일 또는 약 14 일 동안 동시 투여된다. 몇몇 사례에서, PI3K 억제제는 약 7 일 동안 1차 투여된 후, PD-1 또는 PD-L1 억제제를 약 10 일, 약 11 일, 약 12 일, 약 13 일 또는 약 14 일 동안 동시 투여된다.
- [0751] 몇몇 사례에서, 사이클은 PI3K 억제제만을 투여하는 것을 포함한다. 몇몇 사례에서, PI3K 억제제는 약 1 일, 약 2 일, 약 3 일, 약 4 일, 약 5 일, 약 6 일, 약 7 일, 약 8 일, 약 9 일, 약 10 일, 약 11 일, 약 12 일, 약 13 일, 약 14 일, 약 15 일, 약 16 일, 약 17 일, 약 18 일, 약 19 일, 약 20 일, 약 21 일, 약 22 일, 약 23 일, 약 24 일, 약 25 일, 약 26 일, 약 27 일 또는 약 28 일 동안 투여된다.
- [0752] 몇몇 사례에서, 사이클은 PD-1 또는 PD-L1 억제제만을 투여하는 것을 포함한다. 몇몇 사례에서, PD-1 또는 PD-L1 억제제는 약 1 일, 약 2 일, 약 3 일, 약 4 일, 약 5 일, 약 6 일, 약 7 일, 약 8 일, 약 9 일, 약 10 일, 약 11 일, 약 12 일, 약 13 일, 약 14 일, 약 15 일, 약 16 일, 약 17 일, 약 18 일, 약 19 일, 약 20 일, 약 21 일, 약 22 일, 약 23 일, 약 24 일, 약 25 일, 약 26 일, 약 27 일 또는 약 28 일 동안 투여된다.
- [0753] 몇몇 사례에서, 복수회 사이클 화학요법의 방법은 약 60 일 또는 약 3 개월 이내에 제2의 사이클의 투여를 포함한다. 몇몇 사례에서, 복수회 사이클 화학요법의 방법은 50 일 이내에 제2의 사이클의 투여를 포함한다. 또 다른 사례에서, 제2의 사이클은 45, 40, 35, 30, 25, 21, 20, 15, 14, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1 일(들)의 제1의 사이클을 이내에 투여된다. 몇몇 실시양태에서, 임의의 추가적인 사이클의 투여는 이전의 사이클의 50 일 이내에 이루어진다. 몇몇 실시양태에서, 임의의 추가적인 사이클의 투여는 이전 사이클의 10 일 이내이다. 몇몇 실시양태에서, 임의의 추가적인 사이클의 투여는 이전 사이클의 9 일 이내이다. 몇몇 실시양태에서, 임의의 추가적인 사이클의 투여는 이전 사이클의 8 일 이내이다. 몇몇 실시양태에서, 임의의 추가적인 사이클의

투여는 이전 사이클의 7 일 이내이다. 몇몇 실시양태에서, 임의의 추가적인 사이클의 투여는 이전 사이클의 6 일 이내이다. 몇몇 실시양태에서, 임의의 추가적인 사이클의 투여는 이전 사이클의 5 일 이내이다. 몇몇 실시양태에서, 임의의 추가적인 사이클의 투여는 이전 사이클의 4 일 이내이다. 몇몇 실시양태에서, 임의의 추가적인 사이클의 투여는 이전 사이클의 3 일 이내이다. 몇몇 실시양태에서, 임의의 추가적인 사이클의 투여는 이전 사이클의 2 일 이내이다. 몇몇 실시양태에서, 임의의 추가적인 사이클의 투여는 이전 사이클의 1 일 이내이다. 또 다른 실시양태에서, 추가적인 사이클은 이전 사이클의 45, 40, 35, 30, 25, 21, 20, 15, 14, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1 일 이내에 투여된다.

[0754] 치료 사이클의 길이는 제시되는 치료에 의존한다. 몇몇 실시양태에서, 치료 사이클의 길이는 2 내지 6 주 범위내이다. 몇몇 실시양태에서, 치료 사이클의 길이는 4 내지 6 주 범위내이다. 몇몇 실시양태에서, 치료 사이클의 길이는 28 일이다. 몇몇 실시양태에서, 치료 사이클의 길이는 56 일이다. 몇몇 실시양태에서, 치료 사이클은 1, 2, 3 또는 4 주 동안 지속된다. 몇몇 실시양태에서, 치료 사이클은 4 주 동안 지속된다. 각각의 사이클 내에서 예정된 치료 투여의 횟수는 또한 제시되는 약물에 의존하여 변경된다.

[0755] 몇몇 사례에서, 복수의 화합물을 투여 방법은 화합물을 서로 48 시간 이내에 투여하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 투여는 24 시간, 12 시간, 6 시간, 3 시간, 1 시간 또는 15 분 이내에 실시된다. 몇몇 사례에서, 화합물은 동시에 투여된다. 동시 투여의 일례는 제2의 화합물의 경구 투여 직전에, 직후에 또는 도중에 약 5 분 미만의 시간으로 지칭되는 1종의 화합물의 주사이다.

[0756] 몇몇 사례에서, 복수의 화합물의 투여 방법은 순차적인 순서로 실시되며, 여기서 PI3K 억제제는 PD-1 또는 PD-L1 억제제 이전에 투여된다. 또 다른 사례에서, PD-1 또는 PD-L1 억제제는 PI3K 억제제 이전에 투여된다.

[0757] 몇몇 사례에서, PI3K 억제제의 투여 방법은 경구이며, PD-1 또는 PD-L1 억제제의 투여 방법은 주사에 의한 것이다. 몇몇 사례에서, PI3K 억제제의 투여 방법은 흡입에 의한 것이며, PD-1 또는 PD-L1 억제제의 투여 방법은 주사에 의한 것이다. 몇몇 사례에서, PI3K 억제제의 투여 방법은 주사에 의한 것이며, PD-1 또는 PD-L1 억제제의 투여 방법은 주사에 의한 것이다.

[0758] 특정한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그 및 PD-1 또는 PD-L1 억제제는 환자에게 주기적으로 투여된다. 하기 논의되는 바와 같이, 순환 요법은 활성제 또는 활성제의 조합을 일정 시간 기간 동안 투여한 후, 일정 시간 기간 동안 휴지하고, 상기 순차 투여를 반복하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 순환 요법은 요법 중 하나 이상에 대한 내성의 발생을 감소시키며, 요법 중 하나의 부작용을 회피 또는 감소시키고/시키거나, 치료의 효능을 개선시킨다.

[0759] 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 매일, 격일, 격일로 주 3회, 2 주마다, 3 주마다, 4 주마다, 5 주마다, 3 일마다, 4 일마다, 5 일마다, 6 일마다, 매주, 격주, 주 3회, 주 4회, 주 5회, 주 6회, 1개월당 1회, 1개월당 2회, 1개월당 3회, 2 개월당 1회, 3 개월당 1회, 4 개월당 1회, 5 개월당 1회 또는 6 개월당 1회 투여된다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 매일 투여된다.

[0760] 몇몇 실시양태에서, PD-1 또는 PD-L1 억제제는 매일, 격일, 격일로 주 3회, 3 일마다, 4 일마다, 5 일마다, 6 일마다, 매주, 2 주마다, 3 주마다, 4 주마다, 5 주마다, 격주, 주 3회, 주 4회, 주 5회, 주 6회, 1개월당 1회, 1개월당 2회, 1개월당 3회, 2 개월당 1회, 3 개월당 1회, 4 개월당 1회, 5 개월당 1회 또는 6 개월당 1회 투여된다.

[0761] 몇몇 사례에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 PD-1 또는 PD-L1 억제제는 임의로 연속적으로 제시되며; 대안으로, 투여되는 약물의 투여는 일시적으로 감소되거나 또는 일정한 길이의 시간 동안 일시적으로 중지된다(즉, "휴약기"). 몇몇 실시양태에서, 휴약기의 길이는 단지 예로서 2 일, 3 일, 4 일, 5 일, 6 일, 7 일, 8 일, 9 일, 10 일, 12 일, 14 일, 15 일, 20 일, 21 일, 28 일, 35 일, 50 일, 70 일, 100 일, 120 일, 150 일, 180 일, 200 일, 250 일, 280 일, 300 일, 320 일, 350 일 또는 365 일을 포함하는 2 일 및 1 년 사이에서 변경된다. 휴약기 동안 투여량 감소는 단지 예로서 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 100%를 포함한 10%-100%를 포함한다.

[0762] 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 질병, 질환 또는 병태의 하나 이상의 증상의 치료, 예방 또는 향상에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그의 적절한 투여량 레벨은 일반적으로 1회 또는 복수회 투여로 투여될 수 있는 약 1 내지 약 1,000 mg, 약 1 내지 약 500 mg, 약 5 내지 약 500 mg, 약 5 내지 약 200 mg, 약 5 내지 약 250 mg 또는 약 10 내지 약

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

[0763]

경구 투여의 경우, 본원에 제공된 약학적 조성물은 치료되는 환자에게의 투여량의 대증적 조절을 위하여 1.0 내지 약 1,000 mg의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그, 한 실시양태에서, 약 1, 약 5, 약 10, 약 15, 약 20, 약 25, 약 50, 약 75, 약 100, 약 150, 약 200, 약 250, 약 300, 약 400, 약 500, 약 600, 약 750, 약 800, 약 900 및 약 1,000 mg의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그를 함유하는 정제 또는 캡슐의 형태로 제제화될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 본원에 제공된 약학적 조성물은 약 60 mg의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그를 함유하는 정제의 형태로 제제화될 수 있다. 약학적 조성물은 1 일당 1회, 2회, 3회 및 4회를 포함한 1 일당 1 내지 4 회의 섭생으로 투여될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 1 일 1회 투여된다. 몇몇 실시양태에서, 약 30 mg, 약 45 mg 또는 약 60 mg의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 1일 1회 투여된다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 치료를 필요로 하는 환자에게 28 일 또는 56 일 동안 1일 약 60 mg의 양으로 투

여된다. 특정한 구체적인 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 치료를 필요로 하는 환자에게 28 일 동안 매일 약 60 mg의 양으로 투여된다. 기타 구체적인 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 치료를 필요로 하는 환자에게 56 일 동안 매일 약 60 mg의 양으로 투여된다.

[0764] 본원에 기재된 질병, 질환 또는 병태의 하나 이상의 증상의 치료, 예방 또는 향상 방법에서, PD-1 또는 PD-L1 억제제의 적절한 투여량 레벨은 일반적으로 1일당 약 0.1 내지 2,000 mg 범위내이다. 몇몇 실시양태에서, 1일당 1-500 mg 1회 또는 복수회는 원하는 결과를 얻기에 효과적이다.

[0765] 특정한 실시양태에서, PD-1 또는 PD-L1 억제제는 피딜리주맙이며, 투여되는 피딜리주맙의 양은 약 10 mg/일 내지 1,000 mg/일까지(1,000 mg/일 포함)이다. 특정한 실시양태에서, 피딜리주맙의 투여량은 약 10 mg/일 내지 600 mg/일이다. 특정한 실시양태에서, 피딜리주맙의 투여량은 약 100 mg/일 내지 600 mg/일이다. 특정한 실시양태에서, 피딜리주맙의 1일당 투여량은 약 10 mg, 약 50 mg, 약 100 mg, 약 120 mg, 약 240 mg, 약 420 mg 또는 약 560 mg이다.

[0766] 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 피딜리주맙을 매주 1-10 mg/kg의 투여량으로 정맥내 투여하는 것을 추가로 포함한다. 특정한 실시양태에서, 피딜리주맙은 매주 3 mg/kg의 투여량으로 정맥내 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 피딜리주맙은 매주 약 100 mg, 약 150 mg, 약 240 mg, 약 360 mg 또는 약 450 mg의 투여량으로 정맥내 투여된다.

[0767] 특정한 실시양태에서, PD-1 또는 PD-L1 억제제는 니볼루맙이며, 니볼루맙의 투여량은 약 10 mg/일 내지 1,000 mg/일까지(1,000 mg/일 포함)이다. 특정한 실시양태에서, 니볼루맙의 투여량은 약 10 mg/일 내지 600 mg/일이다. 특정한 실시양태에서, 니볼루맙의 투여량은 약 100 mg/일 내지 600 mg/일이다. 특정한 실시양태에서, 니볼루맙의 1일당 투여량은 약 10 mg, 약 60 mg, 약 120 mg, 약 180 mg, 약 240 mg, 약 420 mg 또는 약 560 mg이다.

[0768] 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 니볼루맙을 1-10 mg/kg의 투여량으로 격주당 정맥내 투여되는 것을 추가로 포함한다. 특정한 실시양태에서, 니볼루맙은 3 mg/kg의 투여량으로 격주 정맥내 투여된다. 특정한 실시양태에서, 3 mg/kg의 니볼루맙은 60 분에 걸쳐 격주로 정맥내 주입으로서 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 니볼루맙의 투여량은 격주 약 100 mg, 약 150 mg, 약 240 mg, 약 360 mg 또는 약 450 mg이다.

[0769] 특정한 실시양태에서, PD-1 또는 PD-L1 억제제는 펜브롤리주맙이며, 펜브롤리주맙의 투여량은 약 10 mg/일 내지 1,000 mg/일까지(1,000 mg/일 포함)이다. 특정한 실시양태에서, 펜브롤리주맙의 투여량은 약 10 mg/일 내지 600 mg/일이다. 특정한 실시양태에서, 펜브롤리주맙의 투여량은 약 100 mg/일 내지 600 mg/일이다. 특정한 실시양태에서, 펜브롤리주맙의 1일당 투여량은 약 10 mg, 약 60 mg, 약 120 mg, 약 180 mg, 약 240 mg, 약 420 mg 또는 약 560 mg이다.

[0770] 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 펜브롤리주맙을 1-10 mg/kg의 투여량으로 3 주마다 투여하는 것을 추가로 포함한다. 특정한 실시양태에서, 펜브롤리주맙은 2 mg/kg의 투여량으로 3 주마다 정맥내 투여된다. 특정한 실시양태에서, 2 mg/kg의 펜브롤리주맙은 정맥내 주입으로서 30 분에 걸쳐 3 주마다 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 펜브롤리주맙의 투여량은 3 주마다 약 50 mg, 약 100 mg, 약 200 mg, 약 300 mg 또는 약 400 mg이다.

[0771] 특정한 실시양태에서, PD-1 또는 PD-L1 억제제는 BGB-A317이며, BGB-A317은 치료를 필요로 하는 대상체에게 0.5 내지 10 mg/kg 범위내의 투여량으로 투여된다. 몇몇 실시양태에서, BGB-A317은 약 2 mg/kg 또는 약 5 mg /kg의 투여량으로 투여된다. 몇몇 실시양태에서, BGB-A317은 약 2 mg/kg의 투여량으로 투여된다. 몇몇 실시양태에서, BGB-A317은 약 5 mg/kg의 투여량으로 투여된다.

[0772] 특정한 실시양태에서, PD-1 또는 PD-L1 억제제는 BGB-A317이며, BGB-A317은 치료를 필요로 하는 대상체에게 격주로 0.5 내지 10 mg/kg 범위내의 정맥내 투여량으로 투여된다. 몇몇 실시양태에서, BGB-A317은 약 2 mg/kg 또는 약 5 mg/kg의 투여량으로 격주로 투여된다. 몇몇 실시양태에서, BGB-A317은 약 2 mg/kg의 투여량으로 격주 투여된다. 몇몇 실시양태에서, BGB-A317은 약 5 mg/kg의 투여량으로 격주 투여된다. 몇몇 실시양태에서, BGB-A317은 약 2 mg/kg 또는 약 5 mg/kg의 투여량으로 격주 정맥내 투여된다.

[0773] 몇몇 실시양태에서, BGB-A317은 3 주마다 1회 약 0.5 내지 10 mg/kg 범위내의 투여량으로 정맥내 투여된다. 몇몇 실시양태에서, BGB-A317은 3 주마다 1회로 약 2 mg/kg 또는 약 5 mg/kg의 투여량으로 투여된다. 몇몇 실시양태에서, BGB-A317은 3 주마다 1회 약 2 mg/kg의 투여량으로 투여된다. 몇몇 실시양태에서, BGB-A317은 3 주마다

1회 약 5 mg/kg의 투여량으로 투여된다. 몇몇 실시양태에서, BGB-A317은 3 주마다 1회 약 2 mg/kg 또는 약 5 mg/kg의 투여량으로 정맥내 투여된다.

[0774] 몇몇 실시양태에서, BGB-A317은 치료를 필요로 하는 대상체에게 약 200 mg 또는 300 mg의 양으로 투여된다. 몇몇 실시양태에서, BGB-A317은 치료를 필요로 하는 대상체에게 약 200 mg의 양으로 격주 1회 투여된다. 몇몇 실시양태에서, BGB-A317은 치료를 필요로 하는 대상체에게 약 300 mg의 양으로 격주 1회 투여된다. 몇몇 실시양태에서, BGB-A317은 치료를 필요로 하는 대상체에게 약 200 mg의 양으로 3 주마다 1회 투여된다. 몇몇 실시양태에서, BGB-A317은 치료를 필요로 하는 대상체에게 약 300 mg의 양으로 3 주마다 1회 투여된다.

[0775] 몇몇 실시양태에서, PD-1 또는 PD-L1 억제제는 PDR001이며, PDR001은 치료를 필요로 하는 대상체에게 정맥내 주입을 경유하여 30 분에 걸쳐 투여된다. 기타 실시양태에서, R001은 치료를 필요로 하는 대상체에게 정맥내 주입을 경유하여 2 시간 이하 동안 투여된다. 몇몇 실시양태에서, PDR001은 치료를 필요로 하는 대상체에게 4 또는 8 주마다 1회 투여된다. 특정한 실시양태에서, PDR001은 치료를 필요로 하는 대상체에게 4 주마다 1회 투여된다. 기타 실시양태에서, PDR001은 치료를 필요로 하는 대상체에게 8 주마다 1회 투여된다.

[0776] 몇몇 실시양태에서, PD-1 또는 PD-L1 억제제는 REGN2810이며, REGN2810은 치료를 필요로 하는 대상체에게 2 주마다 정맥내 투여된다. 몇몇 실시양태에서, REGN2810은 치료를 필요로 하는 대상체에게 약 200 mg의 양으로 투여된다. 몇몇 실시양태에서, REGN2810은 치료를 필요로 하는 대상체에게 약 3 mg/kg의 양으로 투여된다. 기타 실시양태에서, REGN2810은 치료를 필요로 하는 대상체에게 약 1 mg/kg의 양으로 투여된다. 몇몇 실시양태에서, REGN2810은 치료를 필요로 하는 대상체에게 약 200 mg의 양으로 격주 1회 투여된다. 몇몇 실시양태에서, REGN2810은 치료를 필요로 하는 대상체에게 약 3 mg/kg의 양으로 격주 1회 투여된다. 기타 실시양태에서, REGN2810은 치료를 필요로 하는 대상체에게 약 1 mg/kg의 양으로 격주 1회 투여된다.

[0777] 특정한 실시양태에서, PD-1 또는 PD-L1 억제제는 아테졸리주맙이며, 아테졸리주맙의 투여량은 약 10 mg/일 내지 1,200 mg/일까지(1,200 mg/일 포함)이다. 특정한 실시양태에서, 아테졸리주맙의 투여량은 약 10 mg/일 내지 600 mg/일이다. 특정한 실시양태에서, 아테졸리주맙의 투여량은 약 100 mg/일 내지 600 mg/일이다. 특정한 실시양태에서, 아테졸리주맙의 1일 투여량은 약 10 mg, 약 60 mg, 약 120 mg, 약 180 mg, 약 240 mg, 약 420 mg 또는 약 560 mg이다.

[0778] 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 아테졸리주맙을 1,200 mg/20 mL의 투여량으로 단일 투여로 투여하는 것을 추가로 포함한다. 특정한 실시양태에서, 아테졸리주맙은 15 mg/kg의 투여량으로 단일 투여로 투여된다. 몇몇 실시양태에서, 아테졸리주맙은 1,200 mg의 투여량으로 정맥내 주입으로서 투여된다. 몇몇 실시양태에서, 아테졸리주맙은 1,200 mg의 투여량으로 정맥내 주입으로서 3 주마다 투여된다. 몇몇 실시양태에서, 아테졸리주맙은 1,200 mg의 투여량으로 정맥내 주입으로서 60 분에 걸쳐 3 주마다 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 아테졸리주맙의 투여량은 단일 투여로 약 600 mg, 약 900 mg, 약 1,000 mg, 약 1,100 mg, 약 1,200 mg, 약 1,300 mg, 약 1,500 mg 또는 약 1,800 mg이다.

[0779] 특정한 실시양태에서, PD-1 또는 PD-L1 억제제는 아벨루맙이며, 아벨루맙의 투여량은 약 10 mg/일 내지 1,000 mg/일까지(1,000 mg/일 포함)이다. 특정한 실시양태에서, 아벨루맙의 투여량은 약 10 mg/일 내지 600 mg/일이다. 특정한 실시양태에서, 아벨루맙의 투여량은 약 100 mg/일 내지 600 mg/일이다. 특정한 실시양태에서, 아벨루맙의 1일 투여량은 약 10 mg, 약 50 mg, 약 100 mg, 약 300 mg, 약 500 mg, 약 700 mg 또는 약 900 mg이다.

[0780] 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 아벨루맙을 10 mg/kg의 투여량으로 격주 투여하는 것을 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 10 mg/kg의 아벨루맙은 정맥내 주입으로서 격주 투여된다. 몇몇 실시양태에서, 10 mg/kg의 아벨루맙은 정맥내 주입으로서 60 분에 걸쳐 격주 투여된다. 특정한 실시양태에서, 아벨루맙은 20 mg/kg의 투여량으로 격주 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 아벨루맙의 투여량은 격주로 약 100 mg, 300 mg, 500 mg, 750 mg, 1,200 mg 또는 1,500 mg이다. 몇몇 사례에서, 환자는 처음 4회 주입 동안 및 차후에 필요에 따라 아세타미노펜 및/또는 항히스타민으로 사전투약된다.

[0781] 특정한 실시양태에서, PD-1 또는 PD-L1 억제제는 BMS-936559이며, BMS-936559의 투여량은 약 10 mg/일 내지 1,000 mg/일까지(1,000 mg/일 포함)이다. 특정한 실시양태에서, BMS-936559의 투여량은 약 10 mg/일 내지 600 mg/일이다. 특정한 실시양태에서, BMS-936559의 투여량은 약 100 mg/일 내지 600 mg/일이다. 특정한 실시양태에서, BMS-936559의 1일 투여량은 약 10 mg, 약 30 mg, 약 80 mg, 약 100 mg, 약 200 mg, 약 300 mg 또는 약 500 mg이다.

- [0782] 특정한 실시양태에서, PD-1 또는 PD-L1 억제제는 BMS-936559이며, BMS-936559의 투여량은 격주 3 mg/kg이다. 특정한 실시양태에서, BMS-936559의 투여량은 격주 2 mg/kg이다. 또 다른 실시양태에서, BMS-936559의 투여량은 격주 약 50 mg, 100 mg, 100 mg, 250 mg, 350 mg 또는 500 mg이다.
- [0783] 특정한 실시양태에서, PD-1 또는 PD-L1 억제제는 두르발루맙이며, 두르발루맙의 투여량은 약 10 mg/일 내지 1,000 mg/일까지(1,000 mg/일 포함)이다. 특정한 실시양태에서, 두르발루맙의 투여량은 약 10 mg/일 내지 600 mg/일이다. 특정한 실시양태에서, 두르발루맙의 투여량은 약 100 mg/일 내지 600 mg/일이다. 특정한 실시양태에서, 두르발루맙의 1일 투여량은 약 10 mg, 약 50 mg, 약 100 mg, 약 300 mg, 약 500 mg, 약 700 mg 또는 약 900 mg이다.
- [0784] 특정한 실시양태에서, PD-1 또는 PD-L1 억제제는 두르발루맙이며, 두르발루맙의 투여량은 격주 10 mg/kg이다. 특정한 실시양태에서, 두르발루맙의 투여량은 4 주마다 20 mg/kg이다. 또 다른 실시양태에서, 두르발루맙의 투여량은 단일 투여로 약 100 mg, 400 mg, 800 mg, 1,200 mg, 1,500 mg 또는 2,000 mg이다.
- [0785] 특정한 실시양태에서, PD-1 또는 PD-L1 억제제는 1 일 1회, 1 일 2회 또는 1 일 3회 투여된다. 특정한 실시양태에서, PD-1 또는 PD-L1 억제제는 1 일 1회 투여된다. 특정한 실시양태에서, PD-1 또는 PD-L1 억제제는 1 일 1회, 1 일 2회 또는 1일 3회 투여된다. 특정한 실시양태에서, PD-1 또는 PD-L1 억제제는 1 일 1회 투여된다. 특정한 실시양태에서, PD-1 또는 PD-L1 억제제는 1 일 1회 동시투여된다(예, 1회 투여 형태로).
- [0786] 특정한 실시양태에서, PD-1 또는 PD-L1 억제제는 1 주당 1회 투여된다. 특정한 실시양태에서, PD-1 또는 PD-L1 억제제는 2, 3, 4 또는 5 주당 1회 투여된다. 특정한 실시양태에서, PD-1 또는 PD-L1 억제제는 정맥내 또는 직접 주사를 통하여 투여된다. 본원에 기재된 병용 요법의 특정한 실시양태에서, 1종의 약제는 경구 투여되며, 또 다른 약제는 정맥내 투여된다.
- [0787] 그러나, 임의의 특정한 환자를 위한 특정한 투여 레벨 및 투약 빈도는 변동될 수 있으며, 사용되는 특정한 화합물의 활성, 상기 화합물의 대사 안정성 및 작용의 길이, 연령, 체중, 일반 건강, 성별, 투여의 방식 및 시간, 분비율, 약물 병용, 특정한 병태의 경증도 및 요법을 받는 숙주를 포함한 다양한 요인에 의존할 것이다.
- [0788] **추가의 병용 요법**
- [0789] 특정한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그 및, PD-1 또는 PD-L1 억제제를 포함한 병용 요법의 방법은 또한 증식성 질병, 질환 또는 병태의 하나 이상의 증상의 치료, 예방 또는 향상에서 유용한 제3의 약제 또는 요법과 병용되거나 또는 병용 사용될 수 있다.
- [0790] 요법의 적절한 제3의 약제는 (1) 알파-아드레날린제; (2) 항부정맥제; (3) 항죽상경화제, 예컨대 ACAT 억제제; (4) 항생제, 예컨대 안트라사이클린, 블레오마이신, 미토마이신, 닉티노마이신 및 플리카마이신; (5) 항암제 및 세포독성제, 예를 들면 알킬화제, 예컨대 질소 머스타드, 알킬 술포네이트, 니트로소우레아, 에틸렌이민 및 트리아젠; (6) 항응고제, 예컨대 아세노쿠마롤, 아르가트로반, 비발리루딘, 래피루딘, 폰다파리눅스, 혜파린, 페닌디온, 와르파린 및 시멜라가트란, (7) 항당뇨제, 예컨대 비구아니드(예를 들면, 메트포르민), 글루코시다제 억제제(예를 들면, 아카르보스), 인슐린, 메글리티니드(예를 들면, 레파글리니드), 술포닐우레아(예를 들면, 글리메피리드, 글리부리드 및 글리피지드), 티오졸리딘디온(예를 들면, 트로글리타존, 로시글리타존 및 피오글리타존) 및 PPAR-감마 모니스트; (8) 항진균제, 예컨대 아모롤핀, 암포테리신 B, 아니둘라푼긴, 비포나졸, 부테나핀, 부토코나졸, 카스포푼긴, 시클로피록스, 클로트리마졸, 에코나졸, 펜티코나졸, 필리핀, 플루코나졸, 이소코나졸, 이트라코나졸, 케토코나졸, 미카푼긴, 미코나졸, 나프티핀, 나타마이신, 니스타틴, 옥시코나졸, 라부코나졸, 포사코나졸, 리모시딘, 세르타코나졸, 술코나졸, 테르비나핀, 테르코나졸, 티오코나졸 및 보리코나졸; (9) 항염증제, 예를 들면, 비스테로이드성 항염증제, 예컨대 아세클로페낙, 아세메타신, 아목시프린, 아스피린, 아자프로파존, 베노릴레이트, 브롬페낙, 카르프로펜, 셀레콕시브, 콜린 마그네슘 살리실레이트, 디클로페낙, 디플루니살, 에토돌락, 에토리콕시브, 파이슬라민, 펜부펜, 페노프로펜, 플루르비프로펜, 이부프로펜, 인도메타신, 케토프로펜, 케토롤락, 로르녹시캄, 록소프로펜, 루미라콕시브, 메클라페남산, 메페남산, 멜록시캄, 메타미졸, 메틸 살리실레이트, 마그네슘 살리실레이트, 나부메톤, 나프록센, 니메술리드 옥시펜부타존, 파레콕시브, 페닐부타존, 피록시캄, 살리실 살리실레이트, 술린닥, 술핀피라존, 수프로펜, 테녹시캄, 티아프로펜산 및 톨메틴; (10) 항대사물질, 예컨대 폴레이트 길항제, 푸린 유사체 및 피리미딘 유사체; (11) 항혈소판제, 예컨대 GPIIb/IIIa 차단제(예를 들면, 압시시맙, 앱티피바티드 및 티로피반), P2Y(AC) 길항제(예를 들면, 클로피도그렐, 티클로피딘 및 CS-747), 실로스타졸, 디피리다몰 및 아스피린; (12) 항증식제, 예컨대 메토트렉

세이트, FK506(타크롤리무스) 및 미코페놀레이트 모페틸; (13) 항-TNF 항체 또는 가용성 TNF 수용체, 예컨대 에타네르셉트, 라파마이신 및 레플루니미드; (14) aP2 억제제; (15) 베타-아드레날린제, 예컨대 카르베디를 및 메토프롤롤; (16) 담즙산 격리제, 예컨대 케스트란; (17) 칼슘 채널 차단제, 예컨대 암로디핀 베실레이트; (18) 화학치료제; (19) 시클로옥시게나제-2(COX-2) 억제제, 예컨대 셀레콕시브 및 로페콕시브; (20) 시클로스포린; (21) 세포독성 약물, 예컨대 아자티오프린 및 시클로포스파미드; (22) 이뇨제, 예컨대 클로로티아지드, 히드로클로로로티아지드, 플루메티아지드, 히드로플루메티아지드, 벤드로플루메티아지드, 메틸클로로티아지드, 트리클로로메티아지드, 폴리티아지드, 벤조티아지드, 에타크린산, 티크리나펜, 클로르탈리돈, 푸로세니드, 무졸리민, 부메타니드, 트리암테렌, 아밀로리드 및 스피로놀락톤; (23) 엔도텔린 전환 효소(ECE) 억제제, 예컨대 포스포라미돈; (24) 효소, 예컨대 L-아스파라기나제; (25) 인자 VIIa 억제제 및 인자 Xa 억제제; (26) 파메실-단백질 트랜스퍼라제 억제제; (27) 피브레이트; (28) 성장 인자 억제제, 예컨대 PDGF 활성의 조정제; (29) 성장 호르몬 분비촉진제; (30) HMG CoA 리덕타제 억제제, 예컨대 프라바스타틴, 로바스타틴, 아토르바스타틴, 심바스타틴, NK-104(a.k.a. 이타바스타틴, 니스바스타틴 또는 니스바스타틴) 및 ZD-4522(또한 로수바스타틴, 아타바스타틴 또는 비사스타틴으로 공지됨); 중성 엔도펩티다제(NEP) 억제제; (31) 호르몬제, 예컨대 글루코코르티코이드(예를 들면, 코르티손), 에스트로겐/항에스트로겐, 안드로겐/항안드로겐, 프로게스틴 및 성선자극 호르몬 방출 호르몬 길항제 및 옥트레오티드 아세테이트; (32) 면역억제제; (33) 미네랄코티코이드 수용체 길항제, 예컨대 스피로놀락톤 및 에플레레논; (34) 미세관 분해제, 예컨대 엑테이나시딘; (35) 미세관 안정화제, 예컨대 꽝시탁셀, 도세탁셀 및 에포티콜 A-F; (36) MTP 억제제; (37) 니아신; (38) 포스포디에스테라제 억제제, 예컨대 PDE III 억제제(예를 들면, 실로스타졸) 및 PDE V 억제제(예를 들면, 실테나필, 타다라필 및 바르데나필); (39) 식물 유래 생성물, 예컨대 빙카 알칼로이드, 에피포도필로톡신 및 탁산; (40) 혈소판 활성 인자(PAF) 길항제; (41) 백금 배위 치료제, 예컨대 시스플라틴, 사트라플라틴 및 카르보플라틴; (42) 칼륨 채널 개방제; (43) 프레닐-단백질 트랜스퍼라제 억제제; (44) 단백질 티로신 키나제 억제제; (45) 레닌 억제제; (46) 스쿠알렌 신타제 억제제; (47) 스테로이드, 예컨대 알도스테론, 벡클로메타손, 베타메타손, 데옥시크로티코스테론 아세테이트, 폴루드로코르티손, 히드로코르티손(코르티솔), 프레드니솔론, 프레드니손, 메틸프레드니솔론, 텍사메타손 및 트리암시놀론; (48) TNF-알파 억제제, 예컨대 테니답; (49) 트롬빈 억제제, 예컨대 히루딘; (50) 혈전용해제, 예컨대 아니스트레플라제, 레테플라제, 테넥테플라제, 조직 플라스미노겐 활성화제(tPA), 재조합 tPA, 스트렙토카니제, 우로카니제, 프로우로카니제 및 아니솔화 플라스미노겐 스트렙토카니제 활성화제 치료제(APSAC); (51) 트롬복산 수용체 길항제, 예컨대 이페트로반; (52) 토포이소머라제 억제제; (53) 바소펩티다제 억제제(이중 NEP-ACE 억제제), 예컨대 오마파트릴랏 및 게모파트릴랏 및 (54) 기타 제제, 예컨대 히드록시우레아, 프로카르바진, 미토탄, 핵사메틸멜라민 및 금 화합물을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0791]

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

[0792]

특정한 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물과 병용하여 사용될 수 있는 제3의 치료제는 알킬화 약물(메클로레타민, 클로람부실, 시클로포스파미드, 멜팔란 및 이포스파미드), 항대사물질(시타라빈(또한 시토신 아라비노시드 또는 Ara-C로서 공지됨) 및 메토트렉세이트), 푸린 길항제 및 피리미딘 길항제(6-머캅토푸린, 5-플루오로우라실, 시타르빈 및 캡시타빈), 방추사독(빈블라스틴, 빙크리스틴 및 비노렐빈), 포도필로톡신(에토포시드, 이리노테칸 및 토포테칸), 항생제(다우노루비신, 독소루비신, 블레오마이신 및 미토마이신), 니트로소우레아(카르무스틴 및 로무스틴), 효소(아스파라기나제) 및 호르몬(타목시펜, 류프롤리드, 폴루타미드 및 메게스트롤), 이마티닙, 아드리아마이신, 텍사메타손 및 시클로포스파미드를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 업데이트된 암 요법의 보다 포괄적인 논의의 경우, <http://www.nci.nih.gov/>를 참조하며, FDA 승인된 종양학 약물의 리스트의 경우 <http://www.fda.gov/cder/cancer/dniglistframe.htm>을 참조하며, 문헌[The Merck Manual, Seventeenth Ed. 1999]을 참조하며, 이를 전체 개시내용은 본원에 참고 인용된다.

[0793]

또 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그 및 PD-1 또는 PD-L1 억제제의 투여와 함께 알킬화제(예를 들면, 시스플라틴, 카르보플라틴); 항대사물질(예를 들면, 메토트렉세이트 및 5-FU); 항종양성 항생제(예를 들면, 아드리아마이신 및 블레오마이신); 항종양성 식물성 알칼로이드(예를 들면, 틱솔 및 에토포시드); 항종양성 호르몬(예를 들면, 텍사메타손 및 타목시펜); 항종양성 면역학제(예를 들면, 인터페론 α , β 및 γ); 방사선 요법; 및 수술로부터 선택된 하나 이상의 화학치료제 및/또는 요법은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그 및 PD-1 또는 PD-L1 억제제의 투여 이전에, 도

중에 또는 이후에 대상체에게 투여된다.

- [0794] 상기 기타 제제 또는 약물은 경로에 의하여 및 이에 대하여 통상적으로 사용되는 양으로 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그 및 PD-1 또는 PD-L1 억제제와 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 화학식 (I)의 화합물 및 PD-1 또는 PD-L1 억제제가 하나 이상의 기타 약물과 동시에 사용될 경우, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그 및 PD-1 또는 PD-L1 억제제 이외에 상기 기타 약물을 함유하는 약학적 조성물을 사용할 수 있으나, 반드시 그러한 것은 아니다. 따라서, 본원에 제공된 약학적 조성물은 화학식 (I)의 화합물 이외에 하나 이상의 기타 활성 성분 또는 치료제를 함유하는 것을 포함한다.
- [0795] 약학적 조성물 및 투여 경로
- [0796] 본원에는 화학식 (I)의 화합물, PD-1 또는 PD-L1 억제제 및 약학적 허용 가능한 부형제, 아주번트, 담체, 완충제 또는 안정화제를 포함하는 약학적 조성물이 제공된다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 및 PD-1 또는 PD-L1 억제제는 동일한 약학적 조성물 중에 존재한다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 및 PD-1 또는 PD-L1 억제제는 상이한 약학적 조성물 중에 존재한다.
- [0797] 한 실시양태에서, 약학적 조성물은 본원에 제공된 화합물 및 하나 이상의 약학적 허용 가능한 부형제 또는 담체를 포함하는 경구 투여용 투여 형태로 제공된다. 경구 투여용으로 제제화된 본원에 제공된 약학적 조성물은 정제, 캡슐, 분말 또는 액체 형태로 존재할 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 정제는 고체 담체 또는 아주번트를 포함한다. 액체 약학적 조성물은 일반적으로 액체 담체, 예컨대 물, 바셀린, 동물성 또는 식물성 오일, 미네랄 오일 또는 합성 오일을 포함한다. 생리 식염수, 텍스트로스 또는 기타 당류 용액 또는 글리콜, 예컨대 에틸렌글리콜, 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜을 포함할 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 캡슐은 고체 담체, 예컨대 젤라틴을 포함한다.
- [0798] 또 다른 실시양태에서, 약학적 조성물은 본원에 제공된 화합물 및 하나 이상의 약학적 허용 가능한 부형제 또는 담체를 포함하는 비경구 투여용 투여 형태로 제공된다. 약학적 조성물을 정맥내, 피부 또는 피하 주사용으로 제제화될 수 있을 경우, 활성 성분은 무발열원이며, 적절한 pH, 등장성 및 안정성을 갖는 비경구 허용 가능한 수용액의 형태로 존재할 것이다. 당업계의 관련 지식을 가진 자는, 예를 들면 등장성 비히클, 예컨대 염화나트륨 주사액, 링거 주사액 또는 락테이트 첨가된 링거 주사액을 사용하는 적절한 용액을 생성할 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 보존제, 안정화제, 완충제, 항산화제 및/또는 기타 첨가제는 필요시 포함된다.
- [0799] 또 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물 및 하나 이상의 약학적 허용 가능한 부형제 또는 담체를 포함하는 약학적 조성물은 국소 투여용 투여 형태로 제공된다.
- [0800] 약학적 조성물은 또한 지연형(delayed), 확대형(extended), 연장형(prolonged), 지속형(sustained), 박동형(pulsatile), 제어형(controlled), 가속형(accelerated), 급속형(fast), 표적형(targeted) 및 프로그래밍형(programmed) 방출을 포함한 변형 방출 투여 형태로서 및 위 정체 투여 형태로서 제제화될 수 있다. 그러한 투여 형태는 관련 분야의 기술자에게 공지된 통상의 방법 및 기술에 따라 생성될 수 있다(문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 상동; Modified-Release Drug Delivery Technology, 2nd Edition, Rathbone et al., Eds., Marcel Dekker, Inc.: New York, NY, 2008]을 참조한다).
- [0801] 본원에 제공된 약학적 조성물은 단위 투여 형태 또는 복수 투여 형태로 제공될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이 단위 투여 형태는 사람 및 동물 대상체에게 투여에 적절하며, 당업계에 공지된 바와 같이 개별적으로 포장된 물리적으로 별개의 단위를 지칭한다. 각각의 단위 투여는 요구되는 약학적 담체 또는 부형제와 관련한 원하는 치료적 효과를 생성하기에 충분한 사전결정된 양의 활성 성분(들)을 함유한다. 단위 투여 형태의 예는 앰풀, 주사기 및 개별 포장된 정제 및 캡슐을 포함한다. 단위 투여 형태는 분수로 나누어 또는 그의 배수로 투여될 수 있다. 복수 투여 형태는 격리된 단위 투여 형태로 투여하기 위하여 단일 용기 내에 포장된 복수의 동일한 단위 투여 형태이다. 복수의 투여 형태의 예는 바이알, 정제 또는 캡슐의 병 또는 파인트 또는 갤런의 병을 포함한다.
- [0802] 본원에 제공된 약학적 조성물은 시간 간격으로 1회 또는 복수회 투여될 수 있다. 정확한 투약량 및 치료 기간은 치료하고자 하는 환자의 연령, 체중 및 병태에 따라 변경될 수 있으며, 공지된 테스트 프로토콜을 사용하거나 또는 생체내 또는 시험관내 테스트로부터의 외삽 또는 진단 데이터에 의하여 실험에 의하여 결정될 수 있는 것으로 이해한다. 추가로, 임의의 특정한 개체의 경우, 특정한 투약 섭생은 개체 요구 및 제제의 투여를 투여하거나 또는 감독하는 자의 전문적 판단에 따라 소정 시간에 걸쳐 조절되어야 하는 것으로 이해한다.

- [0803] 특정한 실시양태에서, 본원에 제공된 약학적 조성물은 본원에서 정의된 바와 같은 하나 이상의 화학치료제를 추가로 포함한다.
- [0804] A. 경구 투여
- [0805] 경구 투여를 위한 본원에 제공된 약학적 조성물은 경구 투여용 고체, 반고체 또는 액체 투여 형태로 제공될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 경구 투여는 또한 협축, 설축, 설하 투여를 포함한다. 적절한 경구 투여 형태는 정제, 신속용융제, 츄어블 정제, 캡슐, 환제, 스트립, 트로키, 로젠지, 향정, 카세제, 펠릿, 약물첨가된 츄잉 껌, 벌크 분말, 밤포성 또는 비밤포성 분말 또는 과립, 구강 미스트, 액제, 에멀젼, 혼탁액, 웨이퍼, 스프링클, 엘릭시르 및 시럽을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 활성 성분(들) 이외에, 약학적 조성물은 결합제, 충전제, 희석제, 봉해제, 습윤화제, 활택제, 유동화제, 착색제, 이염 억제제, 감미제, 풍미제, 유화제, 혼탁제 및 분산제, 보존제, 용매, 비수성 액체, 유기 산 및 이산화탄소 공급원을 포함하나 이에 제한되지 않는 하나 이상의 약학적 허용 가능한 담체 또는 부형제를 함유할 수 있다.
- [0806] 결합제 또는 과립화제는 정제가 압착후 무상해 상태로 남아있는 것을 보장하기 위하여 정제에 응집성을 부여한다. 적절한 결합제 또는 과립화제는 전분, 예컨대 옥수수 전분, 감자 전분 및 예비젤라틴화된 전분(예를 들면, 스타치(STARCH) 1500); 젤라틴; 당, 예컨대 수크로스, 글루코스, 덱스트로스, 당밀 및 락토스; 천연 및 합성껌, 예컨대 아카시아, 알긴산, 알기네이트, 아일랜드 이끼 추출물, 판워 껌, 가티 껌, 이사브골 겉껍질의 점액질, 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈(PVP), 비검, 낙엽송 아라보갈락탄(larch anarabogalactan), 분말 트라가칸트 및 구아 껌; 셀룰로스, 예컨대 에틸 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 카르복시메틸 셀룰로스 칼슘, 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 히드록시에틸셀룰로스(HEC), 히드록시프로필셀룰로스(HPC), 히드록시프로필 메틸 셀룰로스(HPMC); 미정질 셀룰로스, 예컨대 아비셀(AVICEL)-PH-101, 아비셀-PH-103, 아비셀 RC-581, 아비셀-PH-105(에프엠씨 코포레이션(FMC Corp.), 미국 웬실베이니아주 마커스 후크 소재); 및 그의 혼합물을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 적절한 충전제는 탈크, 탄산칼슘, 미정질 셀룰로스, 분말 셀룰로스, 텍스트레이트, 카올린, 만니톨, 규산, 소르비톨, 전분, 예비젤라틴화된 전분 및 그의 혼합물을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 본원에 제공된 약학적 조성물 중의 결합제 또는 충전제의 양은 제제의 유형에 따라 변경되며, 당업계의 기술자가 쉽게 인식할 수 있다. 결합제 또는 충전제는 본원에 제공된 약학적 조성물 중에서 약 50 내지 약 99 중량%로 존재할 수 있다.
- [0807] 적절한 희석제는 인신이칼슘, 황산칼슘, 락토스, 소르비톨, 수크로스, 이노시톨, 셀룰로스, 카올린, 만니톨, 염화나트륨, 건조 전분 및 분말 당을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 특정한 희석제, 예컨대 만니톨, 락토스, 소르비톨, 수크로스 및 이노시톨이 충분량으로 존재할 경우 입에서 씹어서 봉해를 허용하는 몇몇 압축 정제에 성질을 부여할 수 있다. 그러한 압축 정제는 츄어블 정제로서 사용될 수 있다. 본원에 제공된 약학적 조성물 중의 희석제의 양은 제제의 유형에 의존하여 변경되며, 당업계의 통상의 기술자가 쉽게 인식할 수 있다.
- [0808] 적절한 봉해제는 한천; 벤토나이트; 셀룰로스, 예컨대 메틸셀룰로스 및 카르복시메틸셀룰로스; 목제품; 천연 스폰지; 양이온 교환 수지; 알긴산; 껌, 예컨대 구아 껌 및 비검 HV; 시트러스 펄프; 가교 셀룰로스, 예컨대 크로스카르멜로스; 가교 중합체, 예컨대 크로스포비돈; 가교 전분; 탄산칼슘; 미정질 셀룰로스, 예컨대 소듐 전분 글리콜레이트; 폴라크릴린 포타슘; 전분, 예컨대 옥수수 전분, 감자 전분, 타피오카 전분 및 예비젤라틴화 전분; 점토; 알긴; 및 그의 혼합물을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 본원에 제공된 약학적 조성물 중의 봉해제의 양은 제제의 유형에 따라 변경되며, 당업계의 기술자가 쉽게 인식할 수 있다. 본원에 제공된 약학적 조성물 중의 봉해제의 양은 제제의 유형에 따라 변경되며, 당업계의 통상의 기술자가 쉽게 인식할 수 있다. 본원에 제공된 약학적 조성물은 약 0.5 내지 약 15% 또는 약 1 내지 약 5 중량%의 봉해제를 함유할 수 있다.
- [0809] 적절한 활택제는 스테아르산칼슘; 스테아르산마그네슘; 미네랄 오일; 라이트 미네랄 오일; 글리세린; 소르비톨; 만니톨; 글리콜, 예컨대 글리세롤 베헤네이트 및 폴리에틸렌 글리콜(PEG); 스테아르산; 소듐 라우릴 숤페이트; 탈크; 땅콩유, 면실유, 해바라기유, 참기름, 올리브 오일, 옥수수 오일 및 대두유를 포함한 수소화 식물성 오일; 스테아르산아연; 에틸 올레이트; 에틸 라우레이트; 한천; 전분; 석송속; 실리카 또는 실리카 젤, 예컨대 에어로실(AEROSIL)® 200(더블유.알. 그레이스 컴파니(W.R. Grace Co.), 미국 매릴랜드주 볼티모어 소재) 및 CAB-O-SIL®(캐봇 컴파니(Cabot Co.), 미국 매사추세츠주 보스톤 소재); 및 그의 혼합물을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 본원에 제공된 약학적 조성물은 약 0.1 내지 약 5 중량%의 활택제를 함유할 수 있다.
- [0810] 적절한 유동화제는 콜로이드성 이산화규소, CAB-O-SIL® 캐봇 컴파니, 미국 매사추세츠주 보스톤 소재) 및 무석면 탈크를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 적절한 착색제는 알루미나 수화물 상에 혼탁된 임의의 승인, 인증된 수용성 FD&C 염료 및 수불용성 FD&C 염료 및 레이크 안료 및 그의 혼합물을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 레

이크 안료는 중금속의 가수 산화물에 수용성 염료의 흡착에 의한 조합으로 염료의 불용성 형태를 생성한다. 적절한 풍미제는 식물, 예컨대 과일로부터 추출된 천연 향료 및, 폐퍼민트와 같은 상쾌한 미각 감각을 생성하는 화합물과 메틸 살리실레이트의 합성 블렌드를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 적절한 감미제는 수크로스, 락토스, 만니톨, 시럽, 글리세린 및 인공 감미료, 예컨대 사카린 및 아스파탐을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 적절한 유화제는 젤라틴, 아카시아, 트라가칸트, 벤토나이트 및 계면활성제, 예컨대 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트(트윈(TWEEN)® 20), 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트 80(트윈® 80) 및 트리에탄올아민 올레이트를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 적절한 혼탁제 및 분산제는 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 펙틴, 트라가칸트, 비검, 아카시아, 소듐 카르보메틸셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스 및 폴리비닐피롤리돈을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 적절한 보존제는 글리세린, 메틸 및 프로필파라벤, 벤조산, 벤조산나트륨 및 알콜을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 적절한 습윤화제는 프로필렌 글리콜 모노스테아레이트, 소르비탄 모노올레이트, 디에틸렌 글리콜 모노라우레이트 및 폴리옥시에틸렌 라우릴 에테르를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 적절한 용매는 글리세린, 소르비톨, 에틸 알콜 및 시럽을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 애멸전 중에 사용되는 적절한 비수성 액체는 미네랄 오일 및 면실유를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 적절한 유기 산은 시트르산 및 타르타르산을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 이산화탄소의 적절한 공급원은 중탄산나트륨 및 탄산나트륨을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0811] 다수의 담체 및 부형제는 동일한 제제 내에서 조차 여러 기능을 수행할 수 있는 것으로 이해하여야 한다.

[0812] 경구 투여용 본원에 제공된 약학적 조성물은 압축 정제, 습제 정제, 츄어블 로젠지, 급속 용해 정제, 복수의 압축 정제 또는 장용피 정제, 당의정 또는 필름 코팅 정제로서 제공될 수 있다. 장용피 정제는 위산의 작용에는 견디지만, 장에서 용해 또는 봉해되어 위의 산성 환경으로부터 활성 성분을 보호하는 물질로 코팅된 압축 정제이다. 장용피는 지방산, 지방, 폐닐 살리실레이트, 왁스, 셀락, 암모니아화 셀락 및 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 당의정은 불쾌한 맛 또는 냄새를 덮고, 정제를 산화로부터 보호하는데 이로울 수 있는 당 코팅에 의하여 둘러싸인 압축 정제이다. 필름 코팅된 정제는 수용성 물질의 박층 또는 필름으로 덮힌 압축 정제이다. 필름 코팅은 히드록시에틸셀룰로스, 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜 4000 및 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 필름 코팅은 당 코팅과 동일한 일반적인 특징을 부여한다. 복수의 압축 정제는 적층 정제 및 압착 코팅된 또는 건조 코팅된 정제를 포함한 1회 초과의 압축 사이클에 의하여 생성된 압축 정제이다.

[0813] 정제 투여 형태는 분말, 결정성 또는 과립성 형태로 활성 성분으로부터 단독으로 또는 결합제, 봉해제, 제어형 방출 중합체, 활택제, 희석제 및/또는 착색제를 포함한 본원에 기재된 하나 이상의 담체 또는 부형제와 병용하여 생성될 수 있다. 풍미 및 감미제는 특히 츄어블 정제 및 로젠지의 형성에 특히 유용하다.

[0814] 경구 투여용 본원에 제공된 약학적 조성물은 젤라틴, 메틸셀룰로스, 전분 또는 알긴산칼슘으로부터 생성될 수 있는 연질 또는 경질 캡슐로서 제공될 수 있다. 경질 젤라틴 캡슐은 또한 건조 충전된 캡슐(DFC)로 공지되어 있으며, 이는 하나의 구획이 다른 구획의 위로 끼워져서 활성 성분을 완전하게 둘러싸는 2개의 구획으로 이루어진다. 연질 탄성 캡슐(SEC)은 글리세린, 소르비톨 또는 유사 폴리올의 첨가에 의하여 가소화되는 연질 구형 외피, 예컨대 젤라틴 외피이다. 연질 젤라틴 외피는 미생물의 성장을 방해하는 보존제를 함유할 수 있다. 적절한 보존제는 메틸- 및 프로필-파라벤 및 소르브산을 포함한 본원에 기재된 것이다. 본원에 제공된 액체, 반고체 및 고체 투여 형태는 캡슐 내에 캡슐화될 수 있다. 적절한 액체 및 반고체 투여 형태는 프로필렌 카르보네이트, 식물성 오일 또는 트리글리세리드 중의 용액 또는 혼탁액을 포함한다. 상기 용액을 함유하는 캡슐은 미국 특허 번호 4,328,245; 4,409,239; 및 4,410,545에 기재된 바와 같이 생성될 수 있다. 캡슐은 또한 활성 성분의 용해를 변경 또는 지속시키기 위하여 당업계의 기술자에 의하여 공지된 바와 같이 코팅될 수 있다.

[0815] 경구 투여용 본원에 제공된 약학적 조성물은 애멸전, 용액, 혼탁액, 엘릭시르 및 시럽을 포함한 액체 및 반고체 투여 형태로 제공될 수 있다. 애멸전은 하나의 액체가 또 다른 액체 전체에 소구체의 형태로 분산되어 수중유 또는 유중수가 될 수 있는 2상계이다. 애멸전은 약학적 허용 가능한 비수성 액체 또는 용매, 유화제 및 보존제를 포함할 수 있다. 혼탁액은 약학적 허용 가능한 혼탁제 및 보존제를 포함할 수 있다. 수성 알콜성 용액은 약학적 허용 가능한 아세탈, 예컨대 저급 알킬 알데히드의 디(저급 알킬) 아세탈, 예를 들면 아세트알데히드 디에틸 아세탈; 및 하나 이상의 히드록실 기를 갖는 수흔화성 용매, 예컨대 프로필렌 글리콜 및 에탄올을 포함할 수 있다. 엘릭시르는 맑고, 감미된 히드로알콜성 용액이다. 시럽은 당, 예를 들면 수크로스의 농축 수용액이며, 또한 보존제를 함유할 수 있다. 액체 투여 형태의 경우, 예를 들면 폴리에틸렌 글리콜 중의 용액은 투여를 위하여 편리하게 측정된 충분량의 약학적 허용 가능한 액체 담체, 예를 들면 물로 희석될 수 있다.

- [0816] 기타 유용한 액체 및 반고체 투여 형태는 1,2-디메톡시메탄, 디글립, 트리글립, 테트라글립, 폴리에틸렌 글리콜-350-디메틸 에테르, 폴리에틸렌 글리콜-550-디메틸 에테르, 폴리에틸렌 글리콜-750-디메틸 에테르를 포함한 디알킬화 모노- 또는 폴리-알킬렌 글리콜 및 본원에 제공된 활성 성분(들)을 함유하는 것을 포함하나 이에 제한되지 않으며, 여기서 350, 550 및 750은 폴리에틸렌 글리콜의 대략적인 평균 분자량을 지칭한다. 그러한 제제는 하나 이상의 항산화제, 예컨대 부틸화 히드록시톨루엔(BHT), 부틸화 히드록시아니솔(BHA), 프로필 갈레이트, 비타민 E, 히드로퀴논, 히드록시쿠마린, 에탄올아민, 레시틴, 세팔린, 아스코르브산, 말산, 소르비톨, 인산, 중아황산염 및 메타중아황산나트륨, 티오디프로피온산 및 그의 에스테르 및 디티오카르바메이트를 추가로 포함할 수 있다.
- [0817] 경구 투여용 본원에 제공된 약학적 조성물은 리포좀, 미셀, 미소구체 또는 나노시스템의 형태로 제공될 수 있다. 미셀 투여 형태는 미국 특허 제6,350,458호에 기재된 바와 같이 생성될 수 있다.
- [0818] 경구 투여용 본원에 제공된 약학적 조성물은 액체 투여 형태로 재구성하고자 하는 비발포성 또는 발포성 과립 및 분말로서 제공될 수 있다. 비발포성 과립 또는 분말에 사용되는 약학적 허용 가능한 담체 및 부형제는 희석제, 감미제 및 습윤화제를 포함할 수 있다. 발포성 과립 또는 분말에 사용되는 약학적 허용 가능한 담체 및 부형제는 유기 산 및 이산화탄소 공급원을 포함할 수 있다.
- [0819] 착색제 및 풍미제는 상기 투여 형태 모두에 사용될 수 있다.
- [0820] 경구 투여용 본원에 제공된 약학적 조성물은 즉시형(immediate) 방출 투여 형태로서 또는 지연형, 지속형, 박동형, 제어형, 표적형 및 프로그래밍형 방출 형태를 포함한 변형 방출 투여 형태로서 제제화될 수 있다.
- [0821] B. 비경구 투여
- [0822] 본원에 제공된 약학적 조성물은 국소 또는 전신 투여의 경우 주사, 주입 또는 이식에 의하여 비경구 투여될 수 있다. 비경구 투여는 본원에서 사용된 바와 같이 정맥내, 동맥내, 복강내, 수막강내, 뇌실내, 요도내, 흉골내, 두개내, 근육내, 활액내, 방광내 및 피하 투여를 포함한다.
- [0823] 비경구 투여를 위한 본원에 제공된 약학적 조성물은 액제, 혼탁액, 에멀젼, 미셀, 리포좀, 미소구체, 나노제 및, 주사전 액체 중의 액제 또는 혼탁액에 적절한 고체 형태를 포함한 비경구 투여에 적절한 임의의 투여 형태로 제제화될 수 있다. 상기 투여 형태는 약학 과학의 분야의 기술자에게 공지된 통상의 방법에 따라 생성될 수 있다(문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 상동] 참조).
- [0824] 비경구 투여하고자 하는 약학적 조성물은 수성 비히클, 수흔화성 비히클, 비수성 비히클, 미생물의 성장에 대한 항균제 또는 보존제, 안정화제, 용해도 향상제, 등장화제, 완충제, 항산화제, 국소 마취제, 혼탁제 및 분산제, 습윤화제 또는 유화제, 착화제, 격리제 또는 킬레이트화제, 동결보호제, 동결건조보호제, 농조화제, pH 조절제 및 불활성 기체를 포함하나 이에 제한되지 않는 하나 이상의 약학적 허용 가능한 담체 및 부형제를 포함할 수 있다.
- [0825] 적절한 수성 비히클은 물, 염수, 생리 염수 또는 인산염 완충 염수(PBS), 염화나트륨 주사, 링거 주사액, 등장성 텍스트로스 주사액, 멸균수 주사액, 텍스트로스 및 락테이트 첨가된 링거 주사액을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 적절한 비수성 비히클은 식물 기원의 고정유, 피마자유, 옥수수유, 면실유, 올리브유, 땅콩유, 페퍼민트유, 홍화유, 참기름, 대두유, 수소화 식물성 오일, 수소화 대두유 및 코코넛 오일의 중쇄 트리글리세리드 및 팜 씨드 오일을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 적절한 수흔화성 비히클은 에탄올, 1,3-부탄디올, 액체 폴리에틸렌 글리콜(예를 들면, 폴리에틸렌 글리콜 300 및 폴리에틸렌 글리콜 400), 프로필렌 글리콜, 글리세린, N-메틸-2-페롤리돈, N,N-디메틸아세트아미드 및 디메틸 솔폭시드를 포함하나 이에 제한되지 않는다.
- [0826] 적절한 항균제 또는 보존제는 폐놀, 크레졸, 머큐리얼(mercurial), 벤질 알콜, 클로로부탄올, 메틸 및 프로필 p-히드록시벤조에이트, 티메로살, 염화벤잘코늄(예를 들면, 염화벤제토늄), 메틸- 및 프로필-파라벤 및 소르비산을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 적절한 등장화제는 염화나트륨, 글리세린 및 텍스트로스를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 적절한 완충제는 인산염 및 시트르산염을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 적절한 항산화제는 중아황산염 및 메타중아황산나트륨을 포함한 본원에 기재된 것이다. 적절한 국소 마취제는 프로카인 히드로클로라이드를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 적절한 혼탁제 및 분산제는 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스 및 폴리비닐페롤리돈을 포함한 본원에 기재된 것이다. 적절한 유화제는 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트 80 및 트리에탄올아민 올레이트를 포함한 본원에 기재된 것이다. 적절한 격리제 또는 킬레이트화제는 EDTA를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 적절한 pH 조

절제는 수산화나트륨, 염산, 시트르산 및 락트산을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 적절한 착화제는 α -시클로덱스트린, β -시클로덱스트린, 히드록시프로필- β -시클로덱스트린, 술포부틸에테르- β -시클로덱스트린 및 술포부틸에테르 7- β -시클로덱스트린(캡티솔(CAPTISOL)®, 사이텍스(CyDex), 미국 캔사스주 레넥사 소재)를 포함한 시클로덱스트린을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0827] 본원에 제공된 약학적 조성물을 복수의 투약량 투여를 위하여 제제화될 경우, 복수의 투여 비경구 제제는 항균제를 정균 또는 진균 정적 농도로 함유하여야만 한다. 모든 비경구 제제는 당업계에서 공지 및 실시되는 바와 같이 멸균되어야만 한다.

[0828] 한 실시양태에서, 비경구 투여를 위한 약학적 조성물은 사용 준비가 된 멸균 액제로서 제공된다. 또 다른 실시양태에서, 약학적 조성물은 사용전 비히클로 재구성되는 동결건조된 분말 및 피하주사용 정제를 포함한 멸균 건조 가용성 제품으로서 제공된다. 또 다른 실시양태에서, 약학적 조성물은 사용 준비가 된 멸균 혼탁액으로서 제공된다. 또 다른 실시양태에서, 약학적 조성물은 사용전 비히클로 재구성되는 멸균 건조 불용성 제품으로서 제공된다. 또 다른 실시양태에서, 약학적 조성물은 사용 준비가 된 멸균 에멀젼으로서 제공된다.

[0829] 비경구 투여를 위한 본원에 제공된 약학적 조성물은 즉시형 방출 투여 형태로서 또는 지연형, 지속형, 박동형, 제어형, 표적형 및 프로그래밍형 방출 형태를 포함한 변형 방출 투여 형태로서 제제화될 수 있다.

[0830] 비경구 투여를 위한 본원에 제공된 약학적 조성물은 이식된 데포로서 투여하기 위한 혼탁액, 고체, 반고체 또는 텍스트로피 액체로서 제제화될 수 있다. 한 실시양태에서, 본원에 제공된 약학적 조성물은 약학적 조성물 중의 활성 성분이 확산되는 체액 중에 불용성인 외부 중합체 막에 의하여 둘러싸인 고체 내부 매트릭스 내에 분산된다.

[0831] 적절한 내부 매트릭스는 폴리메틸메타크릴레이트, 폴리부틸메타크릴레이트, 가소화된 또는 비가소화된 폴리비닐 클로라이드, 가소화된 나일론, 가소화된 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 천연 고무, 폴리이소프렌, 폴리이소부틸렌, 폴리부타디엔, 폴리에틸렌, 에틸렌-비닐 아세테이트 공중합체, 실리콘 고무, 폴리디메틸실록산, 실리콘 카르보네이트 공중합체, 친수성 중합체, 예컨대 아크릴산 및 메타크릴산의 에스테르의 히드로겔, 콜라겐, 가교된 폴리비닐 알콜 및 가교된 부분 가수분해 폴리비닐 아세테이트를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0832] 적절한 외부 중합체 막은 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 에틸렌/프로필렌 공중합체, 에틸렌/에틸 아크릴레이트 공중합체, 에틸렌/비닐 아세테이트 공중합체, 실리콘 고무, 폴리디메틸 실록산, 네오프렌 고무, 염소화 폴리에틸렌, 폴리비닐클로라이드, 비닐 아세테이트, 비닐리덴 클로라이드, 에틸렌 및 프로필렌파의 비닐 클로라이드 공중합체, 이오노머 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 부틸 고무 에피클로로히드린 고무, 에틸렌/비닐 알콜 공중합체, 에틸렌/비닐 아세테이트/비닐 알콜 삼원중합체 및 에틸렌/비닐옥시에탄을 공중합체를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

C. 국소 투여

[0834] 본원에 제공된 약학적 조성물은 피부, 체구 또는 점막에 국소 투여될 수 있다. 국소 투여는 본원에 사용된 바와 같이 피(내), 결막, 각막내, 안내, 안구, 심방, 경피, 코, 질, 요도, 호흡 및 직장 투여를 포함한다.

[0835] 본원에 제공된 약학적 조성물은 에멀젼, 액제, 혼탁액, 크림, 젤, 히드로겔, 연고, 살포 분제, 드레싱, 엘릭시르, 로션, 혼탁액, 팅크제, 페이스트, 포옴, 필름, 에어로졸, 관주, 스프레이, 좌제, 봉대 및 피부 패치를 포함한 국소 또는 전신 효과를 위한 국소 투여에 적절한 임의의 투여 형태로 제제화될 수 있다. 본원에 제공된 약학적 조성물의 국소 제제는 또한 리포좀, 미셀, 미소구체, 나노계 및 그의 혼합을 포함할 수 있다.

[0836] 본원에 제공된 국소 제제에 사용하기에 적절한 약학적 허용 가능한 담체 및 부형제는 수성 비히클, 수흔화성 비히클, 비수성 비히클, 미생물의 성장에 대한 항균제 또는 보존제, 안정화제, 용해도 향상제, 등장화제, 완충제, 항산화제, 국소 마취제, 혼탁제 및 분산제, 습윤화제 또는 유화제, 착화제, 격리제 또는 킬레이트화제, 투과 향상제, 동결보호제, 동결건조보호제, 농조화제 및 불활성 기체를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0837] 약학적 조성물은 또한 전기천공, 이온이동법, 음성영동법, 음파영동 또는 미세바늘 또는 무침 주사, 예컨대 파워젝트(POWERJECT)™(치론 코포레이션(Chiron Corp.), 미국 캘리포니아주 에머리빌 소재) 및 바이오젝트(BIOJECT)™(바이오젝트 메디칼 테크놀로지스 인코포레이티드(Bioject Medical Technologies Inc.), 미국 오래곤주 투알라틴 소재)에 의하여 국소 투여될 수 있다.

[0838] 본원에 제공된 약학적 조성물은 연고, 크림 및 젤의 형태로 제공될 수 있다. 적절한 연고 비히클은 라드, 벤조

인화된(benzoinated) 라드, 올리브유, 면실유 및 기타 오일, 백색 바셀린을 포함한 유성 또는 탄화수소 비히클; 유화성 또는 흡수 비히클, 예컨대 친수성 바셀린, 히드록시스테아린 술페이트 및 무수 라놀린; 물-제거 가능한 비히클, 예컨대 친수성 연고; 다양한 분자량의 폴리에틸렌 글리콜을 포함한 수용성 연고 비히클; 세틸 알콜, 글리세릴 모노스테아레이트, 라놀린 및 스테아르산을 포함한 에멀젼 비히클, 유중수(W/O) 에멀젼 또는 수중유(O/W) 에멀젼을 포함한다(문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 상동] 참조). 그러한 비히클은 연화성을 갖지만, 일반적으로 항산화제 및 보존제의 첨가를 필요로 한다.

[0839] 적절한 크림 베이스는 수중유 또는 유중수일 수 있다. 적절한 크림 비히클은 물 세척 가능할 수 있으며, 오일상, 유화제 및 수성 상을 함유한다. 상기 오일 상은 일반적으로 바셀린 및 지방 알콜, 예컨대 세틸 또는 스테아릴 알콜로 구성되는 "내부" 상으로도 지칭된다. 수성 상은 반드시는 아니지만 일반적으로 부피 면에서 오일 상을 초과하고, 일반적으로 보습제를 함유한다. 몇몇 실시양태에서, 크림 제제 중의 유화제는 비이온성, 음이온성, 양이온성 또는 양쪽성 계면활성제이다.

[0840] 젤은 반고체 혼탁액 유형의 계이다. 단일 상 젤은 액체 담체 전체에 실질적으로 균일하게 분포된 유기 거대분자를 함유한다. 적절한 젤화제는 가교된 아크릴산 중합체, 예컨대 카르보머, 카르복시폴리알킬렌 및 카르보폴(CARBOPOL)®; 친수성 중합체, 예컨대 폴리에틸렌 옥시드, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체 및 폴리비닐 알콜; 셀룰로스 중합체, 예컨대 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시에틸 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스 프탈레이트 및 메틸셀룰로스; 껌, 예컨대 트라가칸트 및 크산탄 껌; 알긴산나트륨; 및 젤라틴을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 균일한 젤을 제조하기 위하여, 분산제, 예컨대 알콜 또는 글리세린을 첨가할 수 있거나 또는 분쇄, 기계적 혼합 및/또는 교반에 의하여 젤화제를 분산시킬 수 있다.

[0841] 본원에서 제공된 약학 조성물은 좌제, 폐사리, 요도좌제(bougies), 찜질제(poultices) 또는 습포제(cataplasms), 페이스트, 분말, 드레싱, 크림, 플라스터, 피임제, 연고, 액제, 에멀젼, 혼탁액, 탬пон, 젤, 포옴, 스프레이 또는 관장제의 형태로 직장, 요도, 질 또는 질주위로 투여될 수 있다. 이들 투여 형태는 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 상동]에 기재된 바와 같은 통상의 방법을 사용하여 제조될 수 있다.

[0842] 직장, 요도 및 질 좌제는 주위 온도에서 고체이지만 체온에서 용융 또는 연화되어 체구에 활성 성분(들)을 방출시키는, 체구에 삽입되는 고체 물체이다. 직장 및 질 좌제에 사용되는 약학적 허용 가능한 담체는 본원에서 제공된 약학적 조성물로 제제화되었을 때 체온에 근접한 용점을 발생시키는 베이스 또는 비히클, 예컨대 경화제; 및 중아황산염 및 메타중아황산나트륨을 포함한 본원에 기재된 바와 같은 항산화제를 포함한다. 적절한 비히클은 코코아 버터(теоброма oil), 글리세린-젤라틴, 카르보왁스(폴리옥시에틸렌 글리콜), 경뇌유, 파라핀, 백색 및 황색 왁스, 지방산의 모노-, 디- 및 트리글리세리드의 적절한 혼합물 및 히드로겔, 예컨대 폴리비닐 알콜, 히드록시에틸 메타크릴레이트 및 폴리아크릴산을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 다양한 비히클의 조합도 또한 사용될 수 있다. 직장 및 질 좌제는 압축 또는 성형에 의하여 제조될 수 있다. 직장 및 질 좌제의 통상의 중량은 약 2 g 내지 약 3 g이다.

[0843] 본원에 제공된 약학적 조성물은 액제, 혼탁액, 연고, 에멀젼, 젤 형성 액제, 액제용 분말, 젤, 눈 삽입물 및 이식물의 형태로 눈에 투여될 수 있다.

[0844] 본원에 제공된 약학적 조성물은 비강내로 또는 흡입에 의하여 기도에 투여될 수 있다. 약학적 조성물은 가압된 용기, 펌프, 분무기, 아토마이저(atomizer), 예컨대 미세한 미스트를 생성하기 위하여 전기수력학을 이용하는 아토마이저 또는 분사기를 단독으로 또는 적절한 추진제, 예컨대 1,1,1,2-테트라플루오로에탄 또는 1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로프로판과 조합하여 사용하여 전달하기 위한 에어로졸 또는 액제의 형태로 제공될 수 있다. 상기 약학적 조성물은 또한 단독으로 또는 불활성 담체, 예컨대 락토스 또는 인지질과 병용하여 취입을 위한 건조 분말; 및 비강 점액제로서 제공될 수 있다. 비강내 사용의 경우, 상기 분말은 키토산 또는 시클로텍스트린을 포함하는 생체접착제를 포함할 수 있다.

[0845] 가압된 용기, 펌프, 스프레이, 아토마이저 또는 분사기에 사용하기 위한 액제 또는 혼탁액은 에탄올, 수성 에탄올 또는 본원에 제공된 활성 성분의 분산, 가용화 또는 확대 방출에 적절한 대안의 액제; 용매로서 추진제; 및/ 또는 계면활성제, 예컨대 소르비탄 트리올레이트, 올레산 또는 올리고락트산을 함유하도록 제제화될 수 있다.

[0846] 본원에 제공된 약학적 조성물은 흡입에 의한 전달에 적절한 크기, 예컨대 약 50 마이크로미터 이하 또는 약 10 마이크로미터 이하까지 미분화될 수 있다. 그러한 크기의 입자는 당업계의 기술자에게 공지된 분쇄 방법, 예컨대 나선형 제트 제분, 유동층 제트 제분, 나노입자를 형성하기 위한 초임계 유체 가공, 고압 균질화 또는 분무건조를 사용하여 생성될 수 있다.

[0847] 흡입기 또는 취입기에 사용하기 위한 캡슐, 블리스터 및 카트리지는 본원에 제공된 약학적 조성물; 적절한 분말 베이스, 예컨대 락토스 또는 전분; 및 성능 조정제, 예컨대 1-류신, 만니톨 또는 스테아르산마그네슘의 분말 막스를 함유하도록 제제화될 수 있다. 락토스는 무수물 또는 일수화물의 형태일 수 있다. 기타 적절한 부형제 또는 담체는 텍스트란, 글루코스, 말토스, 소르비톨, 자일리톨, 프룩토스, 수크로스 및 트레할로스를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 흡입/비강내 투여를 위한 본원에 제공된 약학적 조성물은 적절한 향미제, 예컨대 멘톨 및 레보멘톨; 및/또는 감미제, 예컨대 사카린 및 사카린 나트륨을 추가로 포함할 수 있다.

[0848] 국소 투여를 위한 본원에 제공된 약학적 조성물은 즉시형 방출되거나, 또는 자연형, 지속형, 박동형, 제어형, 표적형 및 프로그래밍형 방출을 포함한 변형 방출이 되도록 제제화될 수 있다.

D. 변형 방출

[0849] 본원에 제공된 약학적 조성물은 변형 방출 투여 형태로 제제화될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "변형 방출"은 동일한 경로에 의하여 투여시 활성 성분(들)의 방출 속도 또는 장소가 즉시 방출 투여 형태의 것과는 상이한 투여 형태를 지칭한다. 변형 방출 투여 형태는 자연형, 확대형, 연장형, 지속형, 박동형, 제어형, 가속형, 급속형, 표적형, 프로그래밍형 방출 및 위 정체 투여 형태를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 변형 방출 투여 형태의 약학적 조성물은 매트릭스 제어형 방출 장치, 삼투 제어형 방출 장치, 다중미립자 제어형 방출 장치, 이온 교환 수지, 장용피, 다층 코팅물, 미소구체, 리포좀 및 그의 조합을 포함하나 이에 제한되지 않는, 당업계의 기술자에게 공지된 다양한 변형 방출 장치 및 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 활성 성분(들)의 방출 속도는 또한 활성 성분(들)의 입자 크기 및 다형태를 변화시켜 조정될 수도 있다.

[0850] 변형 방출의 예는 미국 특허 번호 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; 4,008,719; 5,674,533; 5,059,595; 5,591,767; 5,120,548; 5,073,543; 5,639,476; 5,354,556; 5,639,480; 5,733,566; 5,739,108; 5,891,474; 5,922,356; 5,972,891; 5,980,945; 5,993,855; 6,045,830; 6,087,324; 6,113,943; 6,197,350; 6,248,363; 6,264,970; 6,267,981; 6,376,461; 6,419,961; 6,589,548; 6,613,358; 및 6,699,500에 기재된 것을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

I. 매트릭스 제어형 방출 장치

[0851] 본원에 제공된 약학적 조성물은 당업계의 통상의 기술자에게 공지된 매트릭스 제어형 방출 장치를 사용하여 제조될 수 있다. 문헌[Takada et al., in *Encyclopedia of Controlled Drug Delivery*; Mathiowitz Ed.; Wiley: 1999; Vol. 2]을 참조한다.

[0852] 특정한 실시양태에서, 변형 방출 투여 형태의 본원에 제공된 약학적 조성물은 합성 중합체 및 자연 발생 중합체 및 유도체, 예컨대 다당류 및 단백질을 포함하나 이에 제한되지 않는 수팽윤성, 부식성 또는 가용성 중합체인 부식성 매트릭스 장치를 사용하여 제제화된다.

[0853] 부식성 매트릭스의 형성에 유용한 물질은 키틴, 키토산, 텍스트란 및 폴룰란(pullulan); 껌 한천, 껌 아라비아, 껌 카라야, 로커스트 콩 껌, 껌 트라가칸트, 카라기닌, 껌 가티, 구아 껌, 크산탄 껌 및 스클레로글루칸(scleroglucan); 전분, 예컨대 텍스트란 및 말토텍스트란; 친수성 콜로이드, 예컨대 펙틴; 포스파타이드, 예컨대 래시틴; 알기네이트; 프로필렌 글리콜 알기네이트; 젤라틴; 콜라겐; 셀룰로스, 예컨대 에틸 셀룰로스(EC), 메틸에틸 셀룰로스(MEC), 카르복시메틸 셀룰로스(CMC), CMEC, 히드록시에틸 셀룰로스(HEC), 히드록시프로필 셀룰로스(HPC), 셀룰로스 아세테이트(CA), 셀룰로스 프로피오네이트(CP), 셀룰로스 부티레이트(CB), 셀룰로스 아세테이트 부티레이트(CAB), CAP, CAT, 히드록시프로필 메틸 셀룰로스(HPMC), HPMCP, HPMCAS, 히드록시프로필 메틸 셀룰로스 아세테이트 트리멜리테이트(HPMCAT) 및 에틸 히드록시에틸 셀룰로스(EHEC); 폴리비닐 피롤리돈; 폴리비닐 알콜; 폴리비닐 아세테이트; 글리세롤 지방산 에스테르; 폴리아크릴아미드; 폴리아크릴산; 에타크릴산 또는 메타크릴산의 공중합체(유드라깃(EUDRAGIT)®, 롬 아메리카 인코포레이티드(Rohm America, Inc.), 미국 뉴저지주 피스카타웨이 소재); 폴리(2-히드록시에틸-메타크릴레이트); 폴리락타드; L-글루탐산 및 에틸-L-글루타메이트의 공중합체; 분해성 락트산-글리콜산 공중합체; 폴리-D-(−)-3-히드록시부티르산; 및 기타 아크릴산 유도체, 예컨대 부틸메타크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트, 에틸 메타크릴레이트, 에틸아크릴레이트, (2-디메틸아미노에틸)메타크릴레이트 및 (트리메틸아미노에틸)메타크릴레이트 클로라이드의 단독중합체 및 공중합체를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0854] 특정한 실시양태에서, 본원에 제공된 약학적 조성물은 비부식성 매트릭스 장치로 제제화된다. 활성 성분(들)은 불활성 매트릭스 중에 용해 또는 분산되며, 일단 투여되면 불활성 매트릭스를 통한 확산에 의하여 주로 방출된다. 비부식성 매트릭스 장치로서 사용하기에 적절한 물질은 불용성 플라스틱, 예컨대 폴리에틸렌,

폴리프로필렌, 폴리이소프렌, 폴리이소부틸렌, 폴리부타디엔, 폴리메틸메타크릴레이트, 폴리부틸메타크릴레이트, 염소화 폴리에틸렌, 폴리비닐클로라이드, 메틸 아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트 공중합체, 에틸렌-비닐 아세테이트 공중합체, 에틸렌/프로필렌 공중합체, 에틸렌/에틸 아크릴레이트 공중합체, 비닐 아세테이트, 비닐리덴 클로라이드, 에틸렌 및 프로필렌과의 비닐 클로라이드 공중합체, 이오노머 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 부틸 고무, 에피클로로히드린 고무, 에틸렌/비닐 알콜 공중합체, 에틸렌/비닐 아세테이트/비닐 알콜 삼원중합체, 에틸렌/비닐옥시에탄올 공중합체, 폴리비닐 클로라이드, 가소화된 나일론, 가소화된 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 천연 고무, 실리콘 고무, 폴리디메틸실록산 및 실리콘 카르보네이트 공중합체; 친수성 중합체, 예컨대 에틸 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 크로스포비돈 및 가교된 부분 가수분해 폴리비닐 아세테이트; 및 지방 화합물, 예컨대 카르나우바 왁스, 미정질 왁스 및 트리글리세리드를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0857] 매트릭스 제어형 방출 시스템에서, 원하는 방출 동역학은, 예를 들면 사용되는 중합체 유형, 중합체 점도, 중합체 및/또는 활성 성분(들)의 입자 크기, 활성 성분(들) 대 중합체의 비 및 조성물 중의 기타 부형제 또는 담체에 의하여 제어될 수 있다.

[0858] 변형 방출 투여 형태로 본원에 제공된 약학적 조성물은 직접 압축, 건식 또는 습식 과립화 후 압축 및 용융 과립화 후 압축을 포함한, 당업계의 기술자에게 공지된 방법에 의해 생성될 수 있다.

2. 삼투 제어형 방출 장치

[0859] [0860] 변형 방출 투여 형태로 본원에 제공된 약학적 조성물은 1-챔버 시스템, 2-챔버 시스템, 비대칭 막 기술(AMT) 및 압출 코어 시스템(ECS)을 포함하나 이에 제한되지 않는 삼투 제어형 방출 장치를 사용하여 제조될 수 있다. 일반적으로, 상기 장치는 적어도 2종의 성분: (a) 활성 성분을 함유하는 코어; 및 (b) 상기 코어를 캡슐화하는, 적어도 1개의 전달 포트를 갖는 반투과성 막을 갖는다. 반투과성 막은 전달 포트(들)를 통한 압출에 의하여 약물 방출이 일어나도록 물이 사용의 수성 환경으로부터 코어로 유입되는 것을 제어한다.

[0861] 활성 성분(들) 이외에, 삼투 장치의 코어는 물을 사용 환경으로부터 장치의 코어로 수송하기 위한 구동력을 생성하는 삼투제를 임의로 포함한다. 삼투제의 한 유형은 수 팽윤성 친수성 중합체이며, 이는 또한 "삼투중합체" 및 "히드로겔"로 지칭된다. 삼투제로서 적절한 수 팽윤성 친수성 중합체는 친수성 비닐 및 아크릴 중합체, 다당류, 예컨대 알긴산칼슘, 폴리에틸렌 옥시드(PEO), 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 폴리프로필렌 글리콜(PPG), 폴리(2-히드록시에틸 메타크릴레이트), 폴리(아크릴)산, 폴리(메타크릴)산, 폴리비닐피롤리돈(PVP), 가교된 PVP, 폴리비닐 알콜(PVA), PVA/PVP 공중합체, 소수성 단량체, 예컨대 메틸 메타크릴레이트 및 비닐 아세테이트와의 PVA/PVP 공중합체, 큰 PEO 블록을 함유하는 친수성 폴리우레탄, 소듐 크로스카르멜로스, 카라기난, 히드록시에틸 셀룰로스(HEC), 히드록시프로필 셀룰로스(HPC), 히드록시프로필 메틸 셀룰로스(HPMC), 카르복시메틸 셀룰로스(CMC) 및 카르복시에틸 셀룰로스(CEC), 알긴산나트륨, 폴리카르보필, 젤라틴, 크산탄 껌 및 소듐 전분 글리콜레이트를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0862] 삼투제의 기타 부류는 물을 흡수하여 둘러싸는 코팅의 차단체를 가로지른 삼투압 구배에 영향을 미칠 수 있는 오스모겐(osmogen)이다. 적절한 오스모겐은 무기 염, 예컨대 황산마그네슘, 염화마그네슘, 염화칼슘, 염화나트륨, 염화리튬, 황산칼륨, 인산칼륨, 탄산나트륨, 아황산나트륨, 황산리튬, 염화칼륨 및 황산나트륨; 당, 예컨대 덱스트로스, 프룩토스, 글루코스, 이노시톨, 락토스, 말토스, 만니톨, 라피노스, 소르비톨, 수크로스, 트레할로스 및 크실리톨; 유기 산, 예컨대 아스코르브산, 벤조산, 푸마르산, 시트르산, 말레산, 세바스산, 소르브산, 아디프산, 에데트산, 글루탐산, p-톨루엔су阜산, 숙신산 및 타르타르산; 우레아; 및 그의 혼합물을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0863] 상이한 용해 속도의 삼투제를 사용하여 활성 성분(들)을 초기에 투여 형태로부터 얼마나 신속하게 전달하는지에 영향을 미칠 수 있다. 예를 들면, 비결정질 당, 예컨대 만노겐(MANNOGEM)™ EZ(에스피아이 파마(SPI Pharma), 미국 델라웨어주 루이스 소재)를 사용하여 처음 2시간 동안 더 빠른 전달을 제공하여 원하는 치료 효과를 즉각적으로 생성할 수 있으며, 나머지 양을 점진적으로 및 연속적으로 방출시켜 연장된 기간에 걸쳐 원하는 수준의 치료 또는 예방 효과를 유지할 수 있다. 그러한 경우, 활성 성분(들)은 대사 및 배출되는 활성 성분의 양을 대체하는 속도로 방출된다.

[0864] 코어는 또한 투여 형태의 성능을 향상시키거나 또는 안정성 또는 가공을 촉진시키기 위하여 본원에 기재된 바와 같은 매우 다양한 기타 부형제 및 담체를 포함할 수 있다.

[0865] 반투과성 막의 형성에 유용한 물질은 생리학적 관련 pH에서 수투과성 및 수불용성이거나 또는 화학적 변경, 예컨대 가교에 의하여 수불용성을 갖기 쉬운 다양한 등급의 아크릴, 비닐, 에테르, 폴리아미드, 폴리에스테르 및

셀룰로스 유도체를 포함한다. 코팅물의 형성에 유용한 적절한 중합체의 예는 가소화된, 비가소화된 및 강화된 셀룰로스 아세테이트(CA), 셀룰로스 디아세테이트, 셀룰로스 트리아세테이트, CA 프로피오네이트, 셀룰로스 니트레이트, 셀룰로스 아세테이트 부티레이트(CAB), CA 에틸 카바메이트, CAP, CA 메틸 카바메이트, CA 속시네이트, 셀룰로스 아세테이트 트리멜리테이트(CAT), CA 디메틸아미노아세테이트, CA 에틸 카르보네이트, CA 클로로아세테이트, CA 에틸 옥살레이트, CA 메틸 술포네이트, CA 부틸 술포네이트, CA p-톨루엔 술포네이트, 아가아세테이트, 아밀로스 트리아세테이트, 베타 글루칸 아세테이트, 베타 글루칸 트리아세테이트, 아세트알데히드 디메틸 아세테이트, 로커스트 빙 껌의 트리아세테이트, 히드록실화된 에틸렌-비닐 아세테이트, EC, PEG, PPG, PEG/PPG 공중합체, PVP, HEC, HPC, CMC, CMEC, HPMC, HPMCP, HPMCAS, HPMCAT, 폴리(아크릴)산 및 에스테르 및 폴리(메타크릴)산 및 에스테르, 및 그의 공중합체, 전분, 텍스트란, 텍스트린, 키토산, 콜라겐, 젤라틴, 폴리알켄, 폴리에테르, 폴리술폰, 폴리에테르술폰, 폴리스티렌, 폴리비닐 할라이드, 폴리비닐 에스테르 및 에테르, 천연 왁스 및 합성 왁스를 포함한다.

- [0866] 반투과성 막은 소수성 미세다공성 막일 수도 있으며, 여기서 공극은 미국 특허 제5,798,119호에 개시된 바와 같이 실질적으로 기체로 충전되고, 수성 매질에 의하여 습윤화되지는 않지만 수증기에 대한 투과성이 된다. 그러한 소수성이지만 수증기 투과성인 막은 통상적으로 소수성 중합체, 예컨대 폴리알켄, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리테트라플루오로에틸렌, 폴리아크릴산 유도체, 폴리에테르, 폴리술폰, 폴리에테르술폰, 폴리스티렌, 폴리비닐 할라이드, 폴리비닐리덴 플루오라이드, 폴리비닐 에스테르 및 에테르, 천연 왁스 및 합성 왁스로 이루어진다.
- [0867] 반투과성 막의 전달 포트(들)는 기계 또는 레이저 천공에 의하여 후-코팅을 형성할 수 있다. 전달 포트(들)는 또한 수용성 물질 플러그의 부식에 의하여 또는 코어 내의 만입부 상의 막의 더 얇은 부분의 파열에 의하여 원위치에서 형성될 수 있다. 게다가, 전달 포트는 미국 특허 제5,612,059호 및 제5,698,220호에 개시된 유형의 비대칭 막 코팅의 경우에서 같이 코팅 과정 중에 형성될 수 있다.
- [0868] 방출된 활성 성분(들)의 총량 및 방출 속도는 실질적으로 반투과성 막의 두께 및 다공도, 코어의 조성 및 전달 포트의 개수, 크기 및 위치를 통하여 조절될 수 있다.
- [0869] 삼투 제어형 방출 투여 형태의 약학적 조성물은 제제의 성능 또는 가공을 촉진시키기 위하여 본원에 기재된 바와 같은 추가의 통상적인 부형제 또는 담체를 추가로 포함할 수 있다.
- [0870] 삼투 제어형 방출 투여 형태는 당업계의 기술자에게 공지된 통상적인 방법 및 기법에 따라 제조될 수 있다. 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 상동; Santus and Baker, J. Controlled Release 1995, 35, 1-21; Verma et al., Drug Development and Industrial Pharmacy 2000, 26, 695-708; Verma et al., J. Controlled Release 2002, 79, 7-27]을 참조한다.
- [0871] 특정한 실시양태에서, 본원에 제공된 약학적 조성물은 활성 성분(들) 및 기타 약학적 허용 가능한 부형제 또는 담체를 포함하는 코어를 코팅하는 비대칭 삼투막을 포함하는 AMT 제어형 방출 투여 형태로서 제제화된다. 예를 들면, 미국 특허 제5,612,059호 및 WO 2002/17918호를 참조한다. AMT 제어형 방출 투여 형태는 직접 압축, 건식 과립화, 습식 과립화 및 딥 코팅 방법을 포함한 당업계의 기술자에게 공지된 통상적인 방법 및 기법에 따라 생성될 수 있다.
- [0872] 특정한 실시양태에서, 본원에 제공된 약학적 조성물은 활성 성분(들), 히드록실에틸 셀룰로스 및 기타 약학적 허용 가능한 부형제 또는 담체를 포함하는 코어를 코팅하는 삼투막을 포함하는 ESC 제어형 방출 투여 형태로서 제제화된다.
- [0873] 3. 다중미립자 제어형 방출 장치
- [0874] 변형 방출 투여 형태로 본원에 제공된 약학적 조성물은 약 $10 \mu\text{m}$ 내지 약 3 mm , 약 $50 \mu\text{m}$ 내지 약 2.5 mm , 또는 약 $100 \mu\text{m}$ 내지 약 1 mm 범위내의 직경을 갖는 다수의 입자, 과립 또는 펠렛을 포함하는 다중미립자 제어형 방출 장치로서 제조될 수 있다. 그러한 다중미립자는 습식 및 건식 과립화, 압출/구형과립화, 롤러 압착, 용융 응고 및 씨드 코어의 분무 코팅을 포함한, 당업계의 기술자에게 공지된 공정에 의하여 생성될 수 있다. 예를 들면, 문헌[Multiparticulate Oral Drug Delivery; Marcel Dekker: 1994; 및 Pharmaceutical Pelletization Technology; Marcel Dekker: 1989]을 참조한다.
- [0875] 본원에 기재된 바와 같은 기타 부형제 또는 담체는 다중미립자의 가공 및 형성을 보조하기 위하여 약학적 조성물과 블렌딩될 수 있다. 생성된 입자는 그 자체가 다중미립자 장치를 구성할 수 있거나 또는 다양한 필름 형성 물질, 예컨대 장용 중합체, 수팽윤성 및 수용성 중합체에 의하여 코팅될 수 있다. 다중미립자는 캡슐 또는 정

제로서 더 가공될 수 있다.

4. 표적화 전달

[0877] 본원에 제공된 약학적 조성물은 또한 리포좀-, 방출된 적혈구- 및 항체-기초한 전달 시스템을 포함한 치료하고자 하는 대상체의 신체의 특정 조직, 수용체 또는 기타 영역으로 표적화되도록 제제화될 수 있다. 그의 예에는 미국 특허 번호 6,316,652; 6,274,552; 6,271,359; 6,253,872; 6,139,865; 6,131,570; 6,120,751; 6,071,495; 6,060,082; 6,048,736; 6,039,975; 6,004,534; 5,985,307; 5,972,366; 5,900,252; 5,840,674; 5,759,542; 및 5,709,874에 개시된 것을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

제조 물품

[0879] 본원에 제공된 화합물은 또한 당업계의 기술자에게 널리 공지된 포장 물질을 사용하여 제조 물품으로서 제공될 수 있다. 예를 들면, 미국 특허 번호 5,323,907; 5,052,558; 및 5,033,252를 참조한다. 약학적 포장 물질의 예는 블리스터, 팩, 병, 투브, 흡입기, 펌프, 백, 바이알, 용기, 주사기 및, 선택된 제제 및 투여 및 치료의 의도하는 방식에 적절한 임의의 포장 물질을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0880] 본원에는 또한 의사가 사용시 대상체에게의 적절한 양의 활성 성분의 투여를 단순화시킬 수 있는 키트를 제공한다. 특정한 실시양태에서, 본원에 제공된 키트는 하나 이상의 용기 및, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그 및, PD-1 또는 PD-L1 억제제의 투여 형태를 포함한다. 본원에 제공된 키트는 활성 성분을 투여하는데 사용되는 장치를 추가로 포함할 수 있다. 상기 장치의 예는 주사기, 무침 주사기 드립 백, 패취 및 흡입기를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0881] 특정한 실시양태에서, 본원에 제공된 키트는 하나 이상의 용기 및, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그 및 PD-1 또는 PD-L1 억제제의 투여 형태를 포함한다. 본원에 제공된 키트는 활성 성분을 투여하는데 사용되는 장치를 추가로 포함할 수 있다. 상기 장치의 예는 주사기, 무침 주사기 드립 백, 패취 및 흡입기를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0882] 본원에 제공된 키트는 하나 이상의 활성 성분을 투여하는 데 사용될 수 있는 약학적 허용 가능한 비히클을 추가로 포함할 수 있다. 예를 들면, 활성 성분이 비경구 투여를 위하여 재구성되어야 하는 고체 형태로 제공되는 경우, 키트는 활성 성분을 용해시켜 비경구 투여에 적절한 미립자 무함유 멸균 용액을 형성할 수 있는 적절한 비히클의 밀봉된 용기를 포함할 수 있다. 약학적 허용 가능한 비히클의 예는 주사용수 USP, 염화나트륨 주사액, 링거 주사액, 텍스트로스 주사액, 텍스트로스 및 염화나트륨 주사액 및 라테이트 첨가된 링거 주사액을 포함하나 이에 제한되지 않는 수성 비히클; 에틸 알콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리프로필렌 글리콜을 포함하나 이에 제한되지 않는 수흔화성 비히클; 및 옥수수유, 면실유, 땅콩유, 참깨유, 에틸 올레아이트, 이소프로필 미리스테이트 및 벤질 벤조에이트를 포함하나 이에 제한되지 않는 비수성 비히클을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0883] 본 개시내용은 하기 비제한적인 예에 의하여 추가로 이해될 것이다.

추가적인 실시양태

[0885] 실시양태는 하기 실시양태 P1 내지 P31을 포함한다.

실시양태 P1.

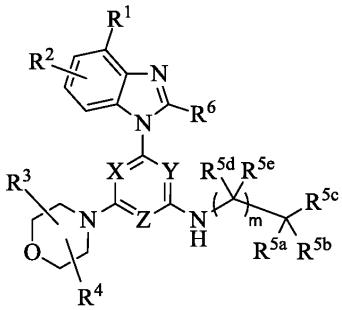
[0887] 질환을 치료 또는 예방하는 방법으로서,

[0888] (i) 유효량의 하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분입체 이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그; 및

[0889] (ii) 유효량의 PD-1 억제제 또는 PD-L1 억제제

[0890]

를 투여하는 것을 포함하고, 질환은 암인 방법:



화학식 (I)

[0891]

[0892]

상기 식에서,

[0893]

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

[0894]

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

[0895]

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

[0896]

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

[0897]

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

[0898]

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

[0899] R^{5d} 및 R^{5e} 는 각각 독립적으로 (a) 수소 또는 할로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴; 또는 (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이며;

[0900] R^{5f} 및 R^{5g} 는 각각 독립적으로 (a) 수소 또는 할로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 헤�테로아릴 또는 헤�테로시클릴; 또는 (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 거나; 또는 (d) R^{5f} 의 1개의 존재 및 R^{5g} 의 1개의 존재가 동일한 탄소 원자에 연결될 경우, R^{5f} 및 R^{5g} 는 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께 C_{3-10} 시클로알킬 또는 헤�테로시클릴을 형성하며;

[0901] R^6 은 수소, C_{1-6} 알킬, $-S-C_{1-6}$ 알킬, $-S(O)-C_{1-6}$ 알킬 또는 $-SO_2-C_{1-6}$ 알킬이며;

[0902] m 은 0 또는 1이며;

[0903] n 은 0, 1, 2, 3 또는 4이며;

[0904] 여기서, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^X , R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} 및 R^{5g} 에서의 각각의 알킬, 알킬렌, 헤테로알킬렌, 알케닐, 알케닐렌, 헤테로알케닐렌, 알키닐, 시클로알킬, 아릴, 아랄킬, 헤테로아릴 및 헤�테로시클릴은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환되며, 각각의 치환기 Q는 독립적으로 (a) 옥소, 시아노, 할로 및 니트로; (b) 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 추가로 임의로 치환된, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 헤�테로아릴 및 헤�테로시클릴은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 추가로 임의로 치환된, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 헤�테로아릴 또는 헤�테로시클릴이거나; 또는 (iii) R^b 및 R^c 는 이들이 연결되어 있는 N 원자와 함께, 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 추가로 임의로 치환된 헤�테로시클릴을 형성하며;

[0905] 각각의 Q^a 는 독립적으로 (a) 옥소, 시아노, 할로 및 니트로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 헤�테로아릴 및 헤�테로시클릴; 및 (c) $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)NR^{f,g}$, $-C(NR^e)NR^{f,g}$, $-OR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)OR^e$, $-OC(O)NR^{f,g}$, $-OC(=NR^e)NR^{f,g}$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)NR^{f,g}$, $-OS(O)_2NR^{f,g}$, $-NR^fR^g$, $-NR^eC(O)R^h$, $-NR^eC(O)OR^h$, $-NR^eC(O)NR^{f,g}$, $-NR^eC(=NR^h)NR^{f,g}$, $-NR^eS(O)R^h$, $-NR^eS(O)_2R^h$,

$-NR^eS(O)NR^fR^g$, $-NR^eS(O)_2NR^fR^g$, $-SR^e$, $-S(O)R^e$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)NR^fR^g$ 및 $-S(O)_2NR^fR^g$ 로 이루어진 군으로부터 선택되며; 각각의 R^e , R^f , R^g 및 R^h 는 독립적으로 (i) 수소; (ii) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 혼테로아릴 또는 혼테로시클릴이거나; 또는 (iii) R^f 및 R^g 는 이들이 연결되어 있는 N 원자와 함께 혼테로시클릴을 형성하거나; 또는

[0906] 서로 인접하는 2개의 치환기 Q는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된, C_{3-10} 시클로알케닐, C_{6-14} 아릴, 혼테로아릴 또는 혼테로시클릴을 임의로 형성한다.

[0907] 실시양태 P2. 실시양태 P1에 있어서,

[0908] R^{5b} 는 (a) 할로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬 또는 혼테로아릴; 또는 (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 인 방법.

[0909] 실시양태 P3. 실시양태 P1에 있어서,

[0910] R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 독립적으로 (a) 할로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 혼테로아릴 또는 혼테로시클릴; 또는 (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 인 방법.

[0911] 실시양태 P4. 실시양태 P3에 있어서,

[0912] R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 1, 2 또는 3개의 할로(들)로 임의로 치환된 메틸인 방법.

[0913] 실시양태 P5. 실시양태 P1-P4 중 어느 하나에 있어서,

[0914] n은 1인 방법.

[0915] 실시양태 P6. 실시양태 P1-P5 중 어느 하나에 있어서,

[0916] R^{5f} 및 R^{5g} 는 각각 수소인 방법,

[0917] 실시양태 P7. 실시양태 P1-P4 중 어느 하나에 있어서,

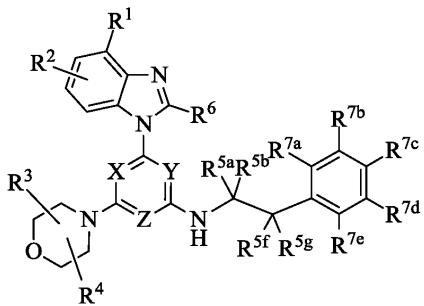
[0918] n은 0인 방법.

[0919] 실시양태 P8. 실시양태 P1-P7 중 어느 하나에 있어서,

[0920] m은 0인 방법.

[0921] 실시양태 P9. 실시양태 P1-P8 중 어느 하나에 있어서,

[0922] 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (XI)을 갖는 화합물, 또는 그의 겨울상 이성질체, 겨울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분입체 이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그인 방법:



화학식 (XI)

[0923]

상기 식에서,

[0925]

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

[0926]

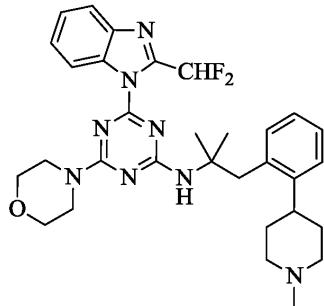
서로 인접하는 R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 중 2개는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된, C_{3-10} 시클로알케닐, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴을 형성한다.

[0927]

실시양태 P10. 실시양태 P1-P9 중 어느 하나에 있어서,

[0928]

화학식 (I)의 화합물은 하기 화합물 I, 또는 그의 동위원소 변이체, 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그인 방법:



화합물 I

[0929]

실시양태 P11. 실시양태 P1-P10 중 어느 하나에 있어서,

[0931]

PD-1 또는 PD-L1 억제제는 피딜리주맙, 니볼루맙, 펨브롤리주맙, 아테졸리주맙, 아벨루맙, BMS-936559, BGB-A317, PDR001, REGN2810 또는 두르발루맙, 또는 그의 변이체 또는 바이오시밀러, 또는 그의 조합인 방법.

[0932]

실시양태 P12. 실시양태 P11에 있어서,

[0933]

PD-1 또는 PD-L1 억제제는 피딜리주맙, 또는 그의 변이체 또는 바이오시밀러인 방법.

[0934]

실시양태 P13. 실시양태 P11에 있어서,

[0935]

PD-1 또는 PD-L1 억제제는 니볼루맙, 또는 그의 변이체 또는 바이오시밀러인 방법.

[0936]

실시양태 P14. 실시양태 P11에 있어서,

- [0937] PD-1 또는 PD-L1 억제제는 펜브롤리주맙, 또는 그의 변이체 또는 바이오시밀러인 방법.
- [0938] 실시양태 P15. 실시양태 P11에 있어서,
- [0939] PD-1 또는 PD-L1 억제제는 아테졸리주맙, 또는 그의 변이체 또는 바이오시밀러인 방법.
- [0940] 실시양태 P16. 실시양태 P11에 있어서,
- [0941] PD-1 또는 PD-L1 억제제는 BMS-936559, 또는 그의 변이체 또는 바이오시밀러인 방법.
- [0942] 실시양태 P17. 실시양태 P11에 있어서,
- [0943] PD-1 또는 PD-L1 억제제는 두르발루맙, 또는 그의 변이체 또는 바이오시밀러인 방법.
- [0944] 실시양태 P18. 실시양태 P11에 있어서,
- [0945] PD-1 또는 PD-L1 억제제는 BGB-A317, 또는 그의 변이체 또는 바이오시밀러인 방법.
- [0946] 실시양태 P19. 실시양태 P11에 있어서,
- [0947] PD-1 또는 PD-L1 억제제는 PDR001, 또는 그의 변이체 또는 바이오시밀러인 방법.
- [0948] 실시양태 P20. 실시양태 P11에 있어서,
- [0949] PD-1 또는 PD-L1 억제제는 REGN2810, 또는 그의 변이체 또는 바이오시밀러인 방법.
- [0950] 실시양태 P21. 실시양태 P1-P20 중 어느 하나에 있어서,
- [0951] 암은 비호지킨 림프종, 비소세포 폐암, 흑색종, 신장 세포 암, 두경부암, 결장암 또는 중피종인 방법.
- [0952] 실시양태 P22. 실시양태 P1-P21 중 어느 하나에 있어서,
- [0953] 암은 흑색종인 방법.
- [0954] 실시양태 P23. 실시양태 P1-P22 중 어느 하나에 있어서,
- [0955] 화합물의 투여는 1회 이상의 사이클로 실시되는 것인 방법.
- [0956] 실시양태 P24.
- [0957] 대상체에서 복수회 사이클 화학요법을 위한 방법으로서, 대상체에게 적어도 2회의 화학요법 사이클로 투여하는 것을 포함하고, 각각의 화학요법 사이클에서는 PI3K 억제제 및 PD-1 또는 PD-L1 억제제를 대상체에게 투여하는 것인 방법.
- [0958] 실시양태 P25. 실시양태 P24에 있어서,
- [0959] 화합물을 서로 6 시간 이하 이내에 투여되는 것인 방법.
- [0960] 실시양태 P26. 실시양태 P24 또는 P25에 있어서,
- [0961] 화합물을 서로 1시간 이하 이내에 투여되는 것인 방법.
- [0962] 실시양태 P27. 실시양태 P24-P26 중 어느 하나에 있어서,
- [0963] 화합물을 동시 투여되는 것인 방법.
- [0964] 실시양태 P28. 실시양태 P24-P26 중 어느 하나에 있어서,
- [0965] 화합물을 순차 투여되는 것인 방법.
- [0966] 실시양태 P29. 실시양태 P24-P28 중 어느 하나에 있어서,
- [0967] PI3K 억제제는 경구 투여되고, PD-1 또는 PD-L1 억제제는 주사 투여되는 것인 방법
- [0968] 실시양태 P30. 실시양태 P24-P29 중 어느 하나에 있어서,
- [0969] 제2 사이클의 투여는 50 일 이내에 실시되는 것인 방법.
- [0970] 실시양태 P31. 실시양태 P24-P29 중 어느 하나에 있어서,

[0971] 임의의 추가 사이클의 투여는 이전 사이클의 50 일 이내인 실시되는 것인 방법.

[0972] 추가의 실시양태는 하기 실시양태 1 내지 42를 포함한다.

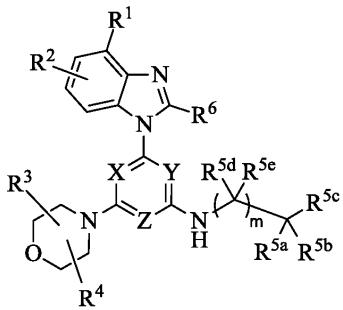
[0973] 실시양태 1.

[0974] 암을 치료 또는 예방하는 방법으로서,

[0975] (i) 유효량의 하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 겨울상 이성질체, 겨울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분입체 이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그; 및

[0976] (ii) 유효량의 PD-1 억제제 또는 PD-L1 억제제

[0977] 를 투여하는 것을 포함하는 방법:



화학식 (I)

[0978]

상기 식에서,

[0980] X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 N 또는 CR^X이되, 단 X, Y 및 Z 중 적어도 2개는 질소 원자이며; 여기서 R^X는 수소 또는 C₁₋₆ 알킬이며;

[0981] R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 (a) 수소, 시아노, 할로 또는 니트로; (b) C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₁₀ 시클로알킬, C₆₋₁₄ 아릴, C₇₋₁₅ 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴; 또는 (c) -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b}R^{1c}, -C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)OR^{1a}, -OC(O)NR^{1b}R^{1c}, -OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)R^{1a}, -OS(O)NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(O)R^{1d}, -NR^{1a}C(O)OR^{1d}, -NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)R^{1d}, -NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}, -SR^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)NR^{1b}R^{1c} 또는 -S(O)₂NR^{1b}R^{1c}이며; 여기서 각각의 R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} 및 R^{1d}는 독립적으로 (i) 수소; (ii) C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₁₀ 시클로알킬, C₆₋₁₄ 아릴, C₇₋₁₅ 아랄킬, 헤�테로아릴 또는 헤�테로시클릴이거나; 또는 (iii) R^{1b} 및 R^{1c}는 이들이 연결되어 있는 N 원자와 함께 헤�테로시클릴을 형성하며;

[0982] R³ 및 R⁴는 각각 독립적으로 수소 또는 C₁₋₆ 알킬이거나; 또는 R³ 및 R⁴는 함께 연결되어 결합, C₁₋₆ 알킬렌, C₁₋₆ 헤테로알킬렌, C₂₋₆ 알케닐렌 또는 C₂₋₆ 헤테로알케닐렌을 형성하며;

[0983] R^{5a}는 (a) 수소 또는 할로; (b) C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₁₀ 시클로알킬, C₆₋₁₄ 아릴, C₇₋₁₅ 아랄킬, 헤�테로아릴 또는 헤�테로시클릴; 또는 (c) -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b}R^{1c}, -C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b}R^{1c}, -OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)R^{1a}, -OS(O)NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(O)R^{1d}, -NR^{1a}C(O)OR^{1d}, -NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)R^{1d}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1d}, -NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c},

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

[0984] R^{5b} 는 (a) 할로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴; 또는 (c) $-\text{C(O)}\text{R}^{1a}$, $-\text{C(O)}\text{OR}^{1a}$, $-\text{C(O)}\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{C(NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC(O)}\text{R}^{1a}$, $-\text{OC(O)}\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC(O)}\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OC(=NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS(O)}\text{R}^{1a}$, $-\text{OS(O)}_2\text{R}^{1a}$, $-\text{OS(O)}\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)}\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)}\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(=NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}_2\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{SR}^{1a}$, $-\text{S(O)}\text{R}^{1a}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{1a}$, $-\text{S(O)}\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 또는 $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 이며;

[0985] R^{5c} 는 $-(\text{CR}^{5f}\text{R}^{5g})_n$ - $(\text{C}_{6-14}$ 아릴) 또는 $-(\text{CR}^{5f}\text{R}^{5g})_n$ -헤테로아릴이며;

[0986] R^{5d} 및 R^{5e} 는 각각 독립적으로 (a) 수소 또는 할로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴; 또는 (c) $-\text{C(O)}\text{R}^{1a}$, $-\text{C(O)}\text{OR}^{1a}$, $-\text{C(O)}\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{C(NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC(O)}\text{R}^{1a}$, $-\text{OC(O)}\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC(O)}\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OC(=NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS(O)}\text{R}^{1a}$, $-\text{OS(O)}_2\text{R}^{1a}$, $-\text{OS(O)}\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)}\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)}\text{OR}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)}\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(=NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}_2\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{SR}^{1a}$, $-\text{S(O)}\text{R}^{1a}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{1a}$, $-\text{S(O)}\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 또는 $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 이며;

[0987] R^{5f} 및 R^{5g} 는 각각 독립적으로 (a) 수소 또는 할로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴; 또는 (c) $-\text{C(O)}\text{R}^{1a}$, $-\text{C(O)}\text{OR}^{1a}$, $-\text{C(O)}\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{C(NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC(O)}\text{R}^{1a}$, $-\text{OC(O)}\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC(O)}\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OC(=NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS(O)}\text{R}^{1a}$, $-\text{OS(O)}_2\text{R}^{1a}$, $-\text{OS(O)}\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)}\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)}\text{OR}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)}\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(=NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}_2\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{SR}^{1a}$, $-\text{S(O)}\text{R}^{1a}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{1a}$, $-\text{S(O)}\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 또는 $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 거나; 또는 (d) R^{5f} 의 1개의 존재 및 R^{5g} 의 1개의 존재가 동일한 탄소 원자에 연결될 경우, R^{5f} 및 R^{5g} 는 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께 C_{3-10} 시클로알킬 또는 헤테로시클릴을 형성하며;

[0988] R^6 은 수소, C_{1-6} 알킬, $-\text{S-C}_{1-6}$ 알킬, $-\text{S(O)-C}_{1-6}$ 알킬 또는 $-\text{SO}_2\text{-C}_{1-6}$ 알킬이며;

[0989] m 은 0 또는 1이며;

[0990] n 은 0, 1, 2, 3 또는 4이며;

[0991] 여기서, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^X , R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} 및 R^{5g} 에서의 각각의 알킬, 알킬렌, 헤테로알킬렌, 알케닐, 알케닐렌, 헤테로알케닐렌, 알키닐, 시클로알킬, 아릴, 아랄킬, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기 Q로 임의로 치환되며, 각각의 치환기 Q는 독립적으로 (a) 옥소, 시아노, 할로 및 니트로; (b) 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a로 추가로 임의로 치환된, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴; 및 (c) $-\text{C(O)}\text{R}^a$, $-\text{C(O)}\text{OR}^a$, $-\text{C(O)}\text{NR}^{b,c}$, $-\text{C(NR}^a)\text{NR}^{b,c}$, $-\text{OR}^a$, $-\text{OC(O)}\text{R}^a$, $-\text{OC(O)}\text{OR}^a$, $-\text{OC(O)}\text{NR}^{b,c}$, $-\text{OC(=NR}^a)\text{NR}^{b,c}$, $-\text{OS(O)}\text{R}^a$, $-\text{OS(O)}\text{NR}^{b,c}$, $-\text{OS(O)}_2\text{R}^a$, $-\text{OS(O)}\text{NR}^{b,c}$, $-\text{OS(O)}_2\text{NR}^{b,c}$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{C(O)}\text{R}^d$, $-\text{NR}^a\text{C(O)}\text{OR}^d$, $-\text{NR}^a\text{C(O)}\text{NR}^{b,c}$, $-\text{NR}^a\text{C(=NR}^d)\text{NR}^{b,c}$, $-\text{NR}^a\text{S(O)}\text{R}^d$, $-\text{NR}^a\text{S(O)}_2\text{R}^d$, $-\text{NR}^a\text{S(O)}\text{NR}^{b,c}$, $-\text{NR}^a\text{S(O)}_2\text{NR}^{b,c}$, $-\text{SR}^a$, $-\text{S(O)}\text{R}^a$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^a$, $-\text{S(O)}\text{NR}^{b,c}$ 및 $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{b,c}$ 로부

터 선택되며, 각각의 R^a , R^b , R^c 및 R^d 는 독립적으로 (i) 수소; (ii) 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 추가로 임의로 치환된, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이거나; 또는 (iii) R^b 및 R^c 는 이들이 연결되어 있는 N 원자와 함께, 1 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 추가로 임의로 치환된 헤�테로시클릴을 형성하며,

[0992] 각각의 Q^a 는 독립적으로 (a) 옥소, 시아노, 할로 및 니트로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 헤�테로아릴 및 헤�테로시클릴; 및 (c) $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)NR^fR^g$, $-C(NR^e)NR^fR^g$, $-OR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)OR^e$, $-OC(O)NR^fR^g$, $-OC(=NR^e)NR^fR^g$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)NR^fR^g$, $-OS(O)_2NR^fR^g$, $-NR^eC(O)R^h$, $-NR^eC(O)OR^h$, $-NR^eC(O)NR^fR^g$, $-NR^eC(=NR^h)NR^fR^g$, $-NR^eS(O)R^h$, $-NR^eS(O)_2R^h$, $-NR^eS(O)NR^fR^g$, $-NR^eS(O)_2NR^fR^g$, $-SR^e$, $-S(O)R^e$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)NR^fR^g$ 및 $-S(O)_2NR^fR^g$ 로 이루어진 군으로부터 선택되며; 각각의 R^e , R^f , R^g 및 R^h 는 독립적으로 (i) 수소; (ii) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 헤�테로아릴 또는 헤�테로시클릴이거나; 또는 (iii) R^f 및 R^g 는 이들이 연결되어 있는 N 원자와 함께 헤�테로시클릴을 형성하거나; 또는

[0993] 서로 인접하는 2개의 치환기 Q는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된, C_{3-10} 시클로알케닐, C_{6-14} 아릴, 헤�테로아릴 또는 헤�테로시클릴을 임의로 형성한다.

[0994] 실시양태 2. 실시양태 1에 있어서,

[0995] R^{5b} 는 (a) 할로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬 또는 헤�테로아릴; 또는 (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 인 방법.

[0996] 실시양태 3. 실시양태 1에 있어서,

[0997] R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 독립적으로 (a) 할로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 헤�테로아릴 또는 헤�테로시클릴; 또는 (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 인 방법.

[0998] 실시양태 4. 실시양태 3에 있어서,

[0999] R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 1, 2 또는 3개의 할로(들)로 임의로 치환된 메틸인 방법.

[1000] 실시양태 5. 실시양태 1-4 중 어느 하나에 있어서,

[1001] n은 1인 방법.

[1002] 실시양태 6. 실시양태 1-5 중 어느 하나에 있어서,

[1003] R^{5f} 및 R^{5g} 는 각각 수소인 방법.

[1004] 실시양태 7. 실시양태 1-4 중 어느 하나에 있어서,

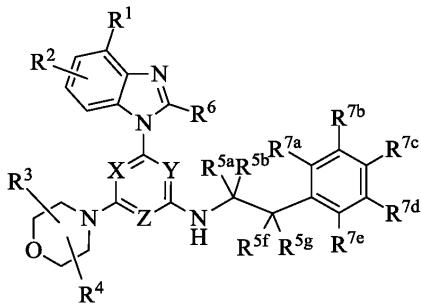
[1005] n은 0인 방법.

[1006] 실시양태 8. 실시양태 1-7 중 어느 하나에 있어서,

[1007] m은 0인 방법.

[1008] 실시양태 9. 실시양태 1-6 또는 8 중 어느 하나에 있어서,

[1009] 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (XI)을 갖는 화합물, 또는 그의 겨울상 이성질체, 겨울상 이성질체의 혼합물, 2종 이상의 부분업체 이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그인 방법:



화학식 (XI)

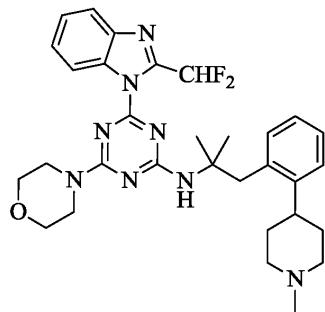
[1010] 상기 식에서,

[1012] R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 각각 독립적으로 (a) 수소, 시아노, 할로 또는 니트로; (b) 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴; 또는 (c) $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^bR^c$, $-C(NR^a)NR^bR^c$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)NR^bR^c$, $-OC(=NR^a)NR^bR^c$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-OS(O)NR^bR^c$, $-OS(O)_2NR^bR^c$, $-NR^bR^c$, $-NR^aC(O)R^d$, $-NR^aC(O)OR^d$, $-NR^aC(O)NR^bR^c$, $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)R^d$, $-NR^aS(O)_2R^d$, $-NR^aS(O)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)NR^bR^c$ 또는 $-S(O)_2NR^bR^c$ 이거나; 또는

[1013] 서로 인접하는 R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 중 2개는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된, C_{3-10} 시클로알케닐, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴을 형성한다.

[1014] 실시양태 10. 실시양태 1-9 중 어느 하나에 있어서,

[1015] 화학식 (I)의 화합물은 하기 화합물 I, 또는 그의 동위원소 변이체, 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그인 방법:



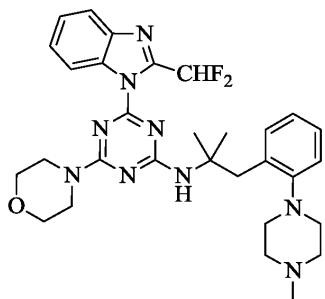
화합물 I

[1016]

실시양태 11. 실시양태 1-9 중 어느 하나에 있어서,

[1018]

화학식 (I)의 화합물은 하기 화합물 II, 또는 그의 동위원소 변이체, 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그인 방법:



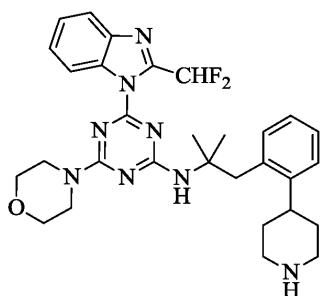
화합물 II

[1019]

실시양태 12. 실시양태 1-9 중 어느 하나에 있어서,

[1021]

화학식 (I)의 화합물은 하기 화합물 III, 또는 그의 동위원소 변이체, 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그인 방법:



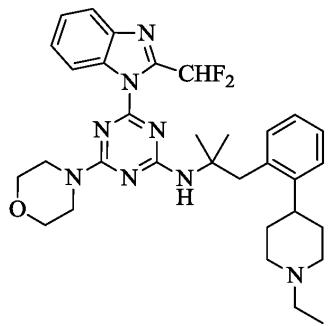
화합물 III

[1022]

실시양태 13. 실시양태 1-9 중 어느 하나에 있어서,

[1024]

화학식 (I)의 화합물은 하기 화합물 IV, 또는 그의 동위원소 변이체, 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그인 방법:



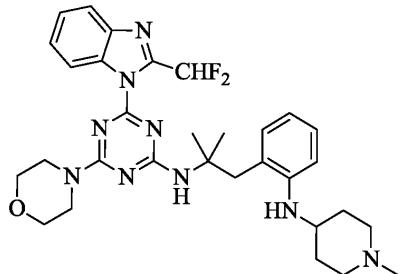
화합물 IV

[1025]

실시양태 14. 실시양태 1-9 중 어느 하나에 있어서,

[1027]

화학식 (I)의 화합물을 하기 화합물 V, 또는 그의 동위원소 변이체, 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그인 방법:



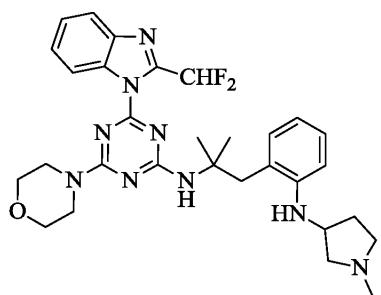
화합물 V

[1028]

실시양태 15. 실시양태 1-9 중 어느 하나에 있어서,

[1030]

화학식 (I)의 화합물을 하기 화합물 VI, 또는 그의 동위원소 변이체, 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그인 방법:



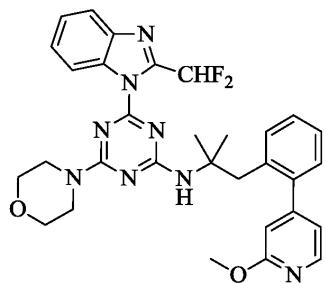
화합물 VI

[1031]

실시양태 16. 실시양태 1-9 중 어느 하나에 있어서,

[1033]

화학식 (I)의 화합물을 하기 화합물 VII, 또는 그의 동위원소 변이체, 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그인 방법:



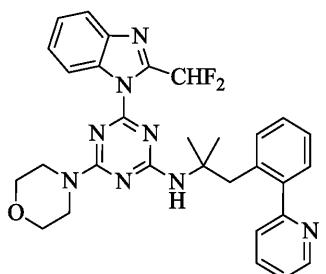
화합물 VII

[1034]

실시양태 17. 실시양태 1-9 중 어느 하나에 있어서,

[1036]

화학식 (I)의 화합물을 하기 화합물 VIII, 또는 그의 동위원소 변이체, 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그인 방법:



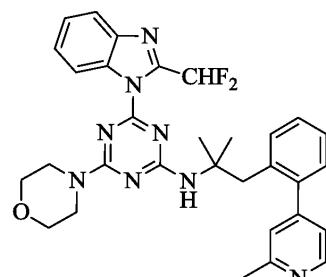
화합물 VIII

[1037]

실시양태 18. 실시양태 1-9 중 어느 하나에 있어서,

[1039]

화학식 (I)의 화합물을 하기 화합물 IX, 또는 그의 동위원소 변이체, 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그인 방법:



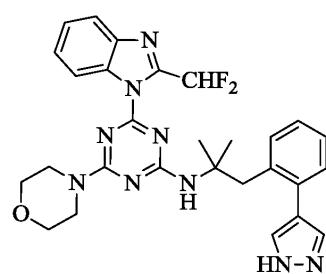
화합물 IX

[1040]

실시양태 19. 실시양태 1-9 중 어느 하나에 있어서,

[1042]

화학식 (I)의 화합물을 하기 화합물 X, 또는 그의 동위원소 변이체, 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그인 방법:



화합물 X

[1043]

- [1044] 실시양태 20. 실시양태 1-19 중 어느 하나에 있어서,
PD-1 또는 PD-L1 억제제는 피딜리주맙, 니볼루맙, 펜브롤리주맙, 아테졸리주맙, 아벨루맙, BMS-936559, BGB-A317, PDR001, REGN2810 또는 두르발루맙, 또는 그의 변이체 또는 바이오시밀러, 또는 그의 조합인 방법.
- [1046] 실시양태 21. 실시양태 20에 있어서,
PD-1 또는 PD-L1 억제제는 피딜리주맙, 또는 그의 변이체 또는 바이오시밀러인 방법.
- [1048] 실시양태 22. 실시양태 20에 있어서,
PD-1 또는 PD-L1 억제제는 니볼루맙, 또는 그의 변이체 또는 바이오시밀러인 방법.
- [1050] 실시양태 23. 실시양태 20에 있어서,
PD-1 또는 PD-L1 억제제는 펜브롤리주맙, 또는 그의 변이체 또는 바이오시밀러인 방법.
- [1052] 실시양태 24. 실시양태 20에 있어서,
PD-1 또는 PD-L1 억제제는 아테졸리주맙, 또는 그의 변이체 또는 바이오시밀러인 방법.
- [1053] 실시양태 25. 실시양태 20에 있어서,
PD-1 또는 PD-L1 억제제는 BMS-936559, 또는 그의 변이체 또는 바이오시밀러인 방법.
- [1056] 실시양태 26. 실시양태 20에 있어서,
PD-1 또는 PD-L1 억제제는 두르발루맙, 또는 그의 변이체 또는 바이오시밀러인 방법.
- [1058] 실시양태 27. 실시양태 20에 있어서,
PD-1 또는 PD-L1 억제제는 BGB-A317, 또는 그의 변이체 또는 바이오시밀러인 방법.
- [1060] 실시양태 28. 실시양태 20에 있어서,
PD-1 또는 PD-L1 억제제는 PDR001, 또는 그의 변이체 또는 바이오시밀러인 방법.
- [1062] 실시양태 29. 실시양태 20에 있어서,
PD-1 또는 PD-L1 억제제는 REGN2810, 또는 그의 변이체 또는 바이오시밀러인 방법.
- [1064] 실시양태 30. 실시양태 1-29 중 어느 하나에 있어서,
암은 비호지킨 럼프종, 비소세포 폐암, 흑색종, 신장 세포 암, 두경부암, 결장암 또는 중피종인 방법.
- [1066] 실시양태 31. 실시양태 1-30 중 어느 하나에 있어서,
암은 흑색종인 방법.
- [1068] 실시양태 32. 실시양태 1-31 중 어느 하나에 있어서,
화합물의 투여는 1회 이상의 사이클로 실시되는 것인 방법.
- [1070] 실시양태 33. 대상체에서 복수회 사이클로 화학요법을 위한 방법으로서,
대상체에게 적어도 2회의 화학요법 사이클로 투여하는 것을 포함하고, 각각의 화학요법 사이클에서는 PI3K 억제제 및 PD-1 또는 PD-L1 억제제를 대상체에게 투여하는 것인 방법.
- [1072] 실시양태 34. 실시양태 33에 있어서,
화합물은 서로 6 시간 이하 이내에 투여되는 것인 방법.
- [1074] 실시양태 35. 실시양태 33 또는 34에 있어서,
화합물은 서로 1 시간 이하 이내에 투여되는 것인 방법.
- [1076] 실시양태 36. 실시양태 33-35 중 어느 하나에 있어서,
화합물은 동시 투여되는 것인 방법.

- [1078] 실시양태 37. 실시양태 33-35 중 어느 하나에 있어서,
화합물은 순차 투여되는 것인 방법.
- [1080] 실시양태 38. 실시양태 33-35 또는 37 중 어느 하나에 있어서,
PI3K 억제제는 PD-1 또는 PD-L1 억제제 이전에 투여되는 것인 방법.
- [1081] 실시양태 39. 실시양태 33-35 또는 37 중 어느 하나에 있어서,
PI3K 억제제는 PD-1 또는 PD-L1 억제제 이후에 투여되는 것인 방법.
- [1082] 실시양태 40. 실시양태 33-39 중 어느 하나에 있어서,
PI3K 억제제는 경구 투여되고, PD-1 또는 PD-L1 억제제는 주사 투여되는 것인 방법.
- [1083] 실시양태 41. 실시양태 33-40 중 어느 하나에 있어서,
제2 사이클의 투여는 제1 사이클 완료 50 일 이내에 실시되는 것인 방법.
- [1084] 실시양태 42. 실시양태 33-40 중 어느 하나에 있어서,
임의의 추가 사이클의 투여는 이전 사이클의 완료 50 일 이내에 실시되는 것인 방법.
- [1085] 실시예
- [1086] 본원에 사용된 바와 같이, 공정, 반응식 및 실시예에 사용된 부호 및 규정은 특정한 약어가 구체적으로 정의되거나 하였으나, 현대 과학 문헌, 예를 들면 문헌[*Journal of the American Chemical Society* 또는 *Journal of Biological Chemistry*]에 사용된 것과 일치한다. 제한되지는 않지만 구체적으로, 하기 약어는 실시예에서 및 명세서 전체에 걸쳐 사용될 수 있다: g(그램); mg(밀리그램); mL(밀리리터); μ L(마이크로리터); M(몰 농도); mM(밀리몰 농도), μ M(마이크로몰 농도); eq.(당량); mmol(밀리몰), Hz(헤르츠), MHz(메가헤르츠); hr 또는 hrs(시간); min(분); 및 MS(질량 분광법).
- [1087] 하기 실시예 전체에서, 당업자에게 공지된 표준 후처리 및 정제 방법을 이용할 수 있다. 달리 명시되어 있지 않는 한, 모든 온도는 °C(섭씨)로 나타낸다. 모든 반응은 달리 명시되어 있지 않는 한 실온에서 실시하였다. 본원에 예시된 합성 방법은 구체적인 예의 사용에 의하여 적용 가능한 화학을 예시하고자 한 것이며, 본 개시내용의 범주를 나타내고자 하는 것은 아니다.
- [1088] 화합물 I의 합성은 미국 특허 제9,056,852 B2호에 기재되어 있으며, 이의 개시내용은 본원에 참고 인용된다.
- [1089] 실시예 1: 4-(2-(디플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)-N-(2-메틸-1-(2-(1-메틸페리딘-4-일)페닐)프로판-2-일)-6-모르폴리노-1,3,5-트리아진-2-아민, 화합물 I의 합성
- [1090] 메탄올(2 mL) 중의 4-(2-(디플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)-N-(2-메틸-1-(2-(1-페리딘-4-일)페닐)프로판-2-일)-6-모르폴리노-1,3,5-트리아진-2-아민(80 mg, 0.14 mmol), 수성 포름알데히드(37%, 23 mg) 및 소듐 시아노보로하이드리드(11 mg, 0.17 mmol)의 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 미정제 생성물을 정제용 HPLC에 의하여 정제하여 화합물 I(11 mg, 13% 수율)을 백색 고체로서 얻었다: 99% 순도(HPLC); MS m/z: 577.3 (M+1); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.37 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.64 (t, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.24 (1, 1H), 7.13 (t, 1H), 7.07 (d, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.00-3.70 (m, 8H), 3.28 (s, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.89-1.60 (m, 6H), 1.53 (s, 6H) ppm.
- [1091] 실시예 2: PI3K 억제제 및 PD-1 억제제의 조합에 대한 MC38 쥐과 결장 암종 모델
- [1092] PI3K 억제제(화합물 I) 및 PD-1 억제제(RPMI-14)의 조합은 면역적격 C57BL/6 마우스 암컷에서 MC38 쥐과 결장 암종 동계 모델을 사용하여 평가하였다. 실험은 화합물 I 및 PD-1 억제제의 조합으로 치치시 쥐과 검체의 생존 시간을 플롯하도록 설계하였다.
- [1093] 화합물 I 투여 용액을 매주 생성하였다. 화합물 I의 제제는 적절한 양의 20% VE-TPGS, 80% 100 mM 시트르산염 완충액, pH 3.5 용액(비허클)을 화합물 I에 첨가하여 생성하였다. 생성된 혼탁액을 밤새 교반하여 5 mg/mL 투여 용액을 얻었다. 이 용액을 10 mL/kg의 투여 부피 중의 50 mg/kg의 투여량을 제공하였다. 화합물 I 투여 용액을 사용하지 않을 때는 4°C에서 보관하였다.

[1099] PD-1 억제제(항-PD-1 항체 클론 RMP1-14, 로트 번호 5792-599016J1)는 바이오 엑스 셀(Bio X Cell)로부터의 씨알 디스커버리 서비스(CR Discovery Services)에 의하여 구입하였으며, 입수시 4°C에서 보관하였다. 스톡의 분액(6.37 mg/ml)을 멸균 PBS 중의 0.5 mg/ml로 희석하여 0.2 ml/동물의 고정된 투여 부피 중의 100 µg/동물의 투여량을 산출하여 항-PD-1 항체 투여 용액을 생성하였다.

[1100] 종양을 매주 2회 측정하였다. 처치 반응은 종양 성장 지연(TGD), 처치된 마우스 대 대조군 마우스에서 종점까지의 중간 시간(TTE)에서의 증가 및 로그랭크 분석을 사용한 생존 곡선의 비교로부터 평가하도록 하였다. 각각의 동물을 그의 종양이 1,000 mm³ 부피 종점에 도달시 종양 진행에 대하여 표시하고, 종점에 도달하지 않은 임의의 동물은 실험 종반에 안락사시키고, 실험의 최종일(45일차)에 해당하는 TTE를 할당하였다.

[1101] 대조군 1에 대한 중간 TTE는 19.0 일이었으며, 이는 본 실험에 대하여 137%의 최대 TGD를 설정하였다. 본 실험에서 평가한 모든 처치는 허용 가능한 평균 BW 순서 및 처치 관련(TR) 사망 없음과 함께 허용 가능하게 견디었다.

종양 성장 지연(TGD) 분석

[1103] 동물을 45일 차까지 종양 성장에 대하여 개별적으로 모니터링하였다. 실험 프로토콜은 처치군 대 대조군에서 종점까지의 중간 시간(TTE)에 기초한 종양 성장 지연을 명시하였다. 각각의 동물을 그의 종양이 1,000 mm³ 부피 종점에 도달시 종양 진행(TP)에 대하여 표시하였다. 각각의 마우스에 대한 TTE는 하기 수학식으로 계산하였다:

$$TTE = \frac{\log_{10}(\text{종점 부피}) - b}{m}$$

[1104]

[1105] 상기 식에서, b는 절편이며, m은 로그 변환된 종양 성장 데이터 세트의 선형 회귀에 의하여 얻은 선의 기울기이다. 데이터 세트는 실험 종점 부피를 초과하는 1차 관찰 및 종점 부피 달성 직전의 3회의 연속 관찰로 이루어진다. 종점에 도달하지 않은 임의의 동물은 실험 종반에 안락사시키고, 실험의 최종일(45일차)에 해당하는 TTE 값을 할당하였다. 로그 변환된 TTE 이론치가 종점에 도달하기 전날 또는 종양 부피 종점에 도달한 날을 지난 사례에서, 선형 보간을 수행하여 TTE의 근사치를 구하였다.

[1106]

45일차에 MTV(n)는 최종일까지 생존하였으며, 그의 종양이 부피 종점에 도달하지 않은 동물의 마리수 n의 중간 종양 부피로서 정의하였다. TR 원인으로 사망한 것으로 결정된 임의의 동물을 사망일에 해당하는 TTE 값으로 할당하였다. NTR 원인으로 사망한 임의의 동물은 분석으로부터 배제시켰다. 처치 결과는 TGD로부터 평가하였으며, 이는 일수로 나타낸 대조군에 비하여 처치군에 대한 종양 TTE에서의 증가로서:

[1107]

$$TGD = T - C$$

[1108]

또는 대조군의 중간 TTE의 비율로서 정의된다:

$$\% TGD = \frac{T - C}{C} \times 100$$

[1109]

[1110] 상기 식에서,

[1111]

T는 처치군에 대한 중간 TTE이며,

[1112]

C는 대조군에 대한 중간 TTE이다.

[1113]

생존은 카플란-마이어 방법에 의하여 분석하였다. 로그랭크(만텔-콕스(Mantel-Cox)) 및 게한-브레슬로-윌콕슨(Gehan-Breslow-Wilcoxon) 테스트는 TTE 값에 기초하여 2개의 군의 전체 생존 경험(생존 곡선) 사이의 차이의 유의성을 결정하였다. 산점도를 구축하여 군에 의한 개개의 마우스에 대한 TTE 값을 나타냈다. 군 중간 종양 부피를 시간에 대하여 플롯하였다. 동물이 종양 크기로 인하여 실험을 종료할 경우, 동물에 대하여 기록된 최종 종양 부피를 후속 시점에서의 종간 부피를 계산하는데 사용된 데이터와 함께 포함시켰다. 카플란-마이어 플롯을 구축하여 실험에서 잔존하는 각각의 군에서의 동물의 비율을 시간에 대하여 나타냈다.

[1114]

실시예 2a

[1115]

실험의 1일차에 C57BL/6 마우스(대조군 및 PD-1 단일요법의 경우 n=10; 병용 요법의 경우 n=20)의 4개의 군에게 투여를 시작하였다. 화합물 I을 경구 위관영양(p.o.)에 의하여 10 ml/kg의 투여 부피 중의 50 mg/kg의 투여량으로 투여하였으며, 가장 최근의 체중 측정에 따라 조절하였다. PD-1 억제제를 0.2 ml/동물의 고정된 투여 부피

중의 100 μg /동물의 투여량으로 복강내(i.p.) 투여하였다.

[1116] 군 1은 무처치 상태로 두었으며, %TGD에 대한 대조군으로서 사용하였다.

[1117] 군 2는 100 μg /동물의 투여량으로 2 주 동안 매주 2회로 PD-1 억제제로 i.p. 처치하였다.

[1118] 군 3은 화합물 I을 1일차에 시작하여 50 mg/kg qd \times 7에서 p.o. 투여하였다. 8일차에 시작하여 이 군을 PD-1 억제제로 100 μg /동물 biwk \times 2에서 i.p. 처치하였다.

[1119] 군 4는 화합물 I을 1일차에 시작하여 50 mg/kg qd \times 7에서 p.o. 투여하였다. 8일차에 시작하여 이 군을 PD-1 억제제로 100 μg /동물 biwk \times 2에서 i.p. 처치하고, 최종 투여는 18일차에 실시하였다. 22일차에 화합물 I을 사용한 처치는 50 mg/kg에서 5 일 동안 1일 1회(qd \times 5, 22일차 시작) 재개하였다.

[1120] 군 5는 화합물 I을 1일차에 시작하여 50 mg/kg qd \times 7에서 p.o. 투여하였다. 8일차에 동물에게 PD-1 억제제를 100 μg /동물 biwk \times 2에서 i.p. 투여하고, 최종 투여는 18일차에 실시하였다. 제2의 과정의 PD-1 억제제를 27일 차에 시작하여 biwk \times 2로 투여하였다.

[1121] 군 6은 화합물 I을 1일차에 시작하여 50 mg/kg qd \times 7에서 p.o. 투여하였다. 8일차에 동물에게 PD-1 억제제를 100 μg /동물 biwk \times 2에서 i.p. 투여하고, 최종 투여는 18일차에 실시하였다. 22일차에 화합물 I을 사용한 처치는 50 mg/kg qd \times 5에서 재개하였다. 제2의 과정의 PD-1 억제제를 27일차에 시작하여 biwk \times 2로 투여하였다.

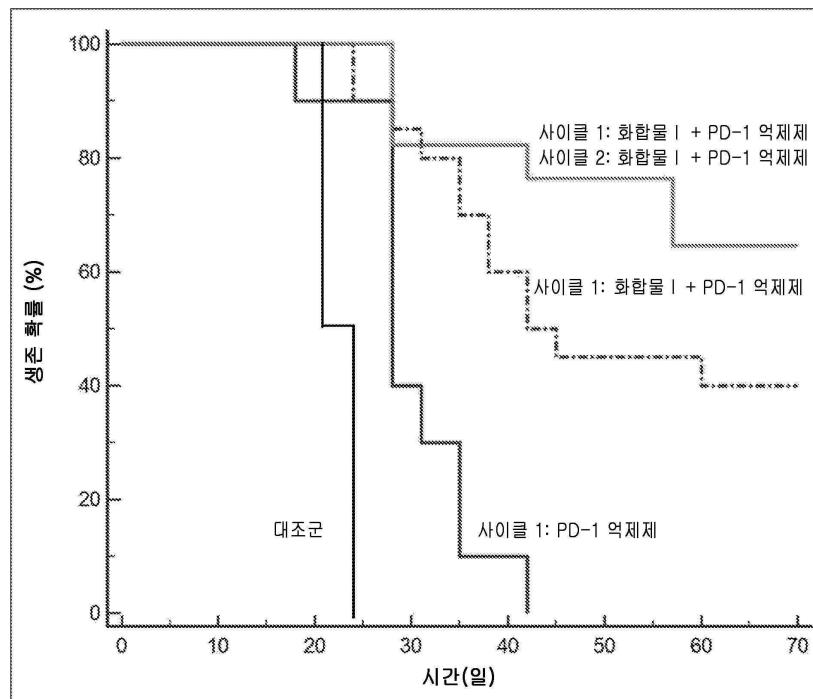
[1122] 화합물 I 및 PD-1 억제제를 사용한 처치는 잘 견디었다. 화합물 I/PD-1 억제제 병용 모두는 통계적으로 유의한 생존 이득을 제공하였다. 2회 화학요법 사이클에서 화합물 I 및 PD-1 억제제를 투여한 병용 섭생은 1회 화학요법 사이클보다 더 효과적이었으며(군 6 대 군 3), PD-1 억제제의 1회 사이클보다 더 효과적이었다(군 6 대 군 2). 결과를 도 1에 도시한다.

[1123] 2회 화학요법 사이클에서 화합물 I 및 PD-1 억제제를 투여한 병용 섭생은 1회 병용 사이클 및 1회 화합물 I 사이클의 투여보다 더 효과적이었으며(군 6 대 군 4), 화합물 I 및 PD-1 억제제를 사용한 병용 치료의 1회 사이클의 투여보다 더 효과적이었다(군 6 대 군 3). 결과를 도 2에 도시한다.

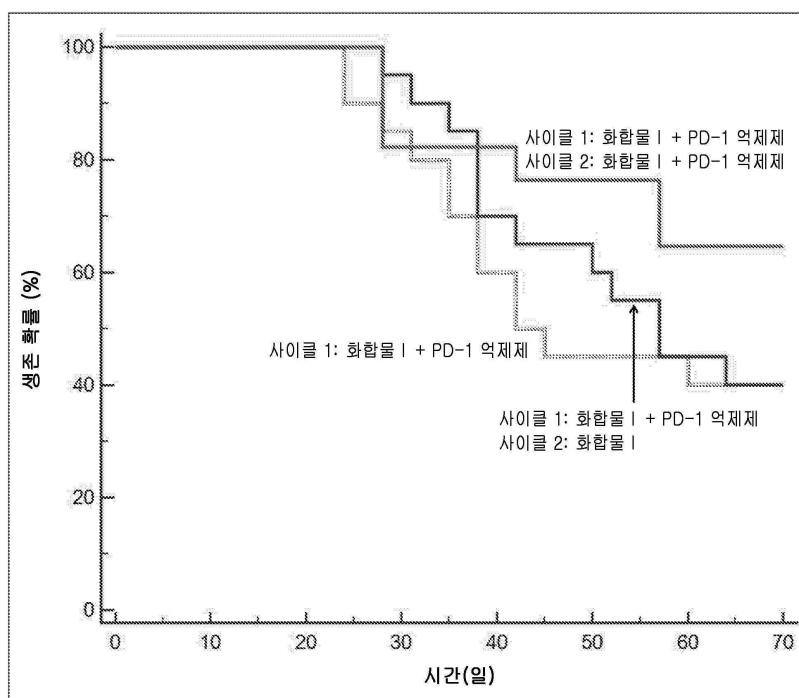
[1124] 2회 화학요법 사이클에서 화합물 I 및 PD-1 억제제를 투여한 병용 섭생은 1회 병용 사이클 및 1회 PD-1 억제제 사이클의 투여보다 더 효과적이었으며(군 6 대 군 5), 화합물 I 및 PD-1 억제제를 사용한 병용 치료의 1회 사이클의 투여보다 더 효과적이었다(군 6 대 군 3). 결과를 도 3에 도시한다.

도면

도면1



도면2



도면3

