



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0058550
(43) 공개일자 2019년05월29일

- | | |
|---|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>A61K 31/5377</i> (2006.01) <i>A61K 31/519</i> (2006.01)
 <i>A61K 45/06</i> (2006.01) <i>A61P 35/00</i> (2006.01)
 <i>A61P 35/02</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 <i>A61K 31/5377</i> (2013.01)
 <i>A61K 31/519</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2019-7011397
 (22) 출원일자(국제) 2017년09월18일
 심사청구일자 없음
 (85) 번역문제출일자 2019년04월19일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2017/052086
 (87) 국제공개번호 WO 2018/053437
 국제공개일자 2018년03월22일
 (30) 우선권주장
 62/396,734 2016년09월19일 미국(US)
 62/412,720 2016년10월25일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
 메이 파마, 아이엔씨.
 미국 캘리포니아주 92130 샌 디에고 수트 500 벨리 센터 드라이브 3611</p> <p>(72) 발명자
 골드 다니엘 피
 미국 92014 캘리포니아주 델 마 엘 아미고 로드 2244</p> <p>(74) 대리인
 김진희, 김태홍</p> |
|---|---|

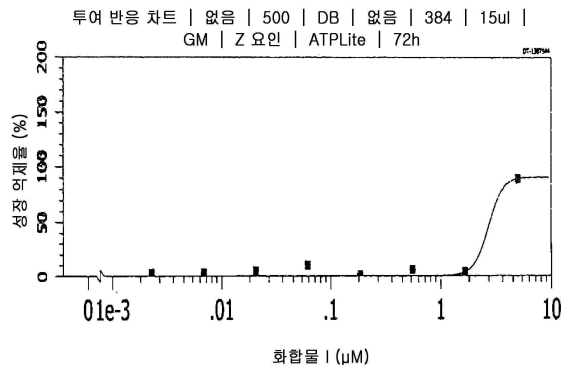
전체 청구항 수 : 총 32 항

(54) 발명의 명칭 **병용 요법**

(57) 요약

본원에는 병용 요법을 사용한 질환, 예컨대 암의 치료 방법이 제공된다. 특정한 실시양태에서, 상기 방법은 유효량의 포스포이노시티드-3-키나제(PI3K) 억제제, 그리고 유효량의, 브루톤 티로신 키나제(BTK) 억제제, Bcl-2 억제제, EZH2 억제제 및 이들의 조합으로부터 선택된 제2 작용제를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

A61P 35/02 (2018.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

명세서

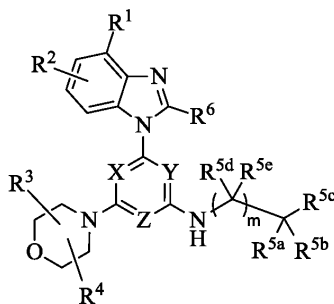
청구범위

청구항 1

질환의 치료 또는 예방 방법으로서, 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게

(i) 유효량의 하기 화학식 (I)의 화합물; 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그; 및

(ii) 유효량의, BTK 억제제, Bcl-2 억제제, EZH2 억제제 또는 이들의 임의의 조합으로부터 선택된 제2 작용제를 투여하는 단계를 포함하고, 상기 질환이 암, 자가면역 질환 또는 염증성 질환인 치료 또는 예방 방법:



화학식 (I)

상기 식에서,

X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 N 또는 CR^x이되, 단 X, Y 및 Z 중 적어도 2개는 질소 원자이고; 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,1c}, -C(NR^{1a})NR^{1b,1c}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)OR^{1a}, -OC(O)NR^{1b,1c}, -OC(=NR^{1a})NR^{1b,1c}, -OS(O)R^{1a}, -OS(O)₂R^{1a}, -OS(O)NR^{1b,1c}, -OS(O)₂NR^{1b,1c}, -NR^{1b,1c}, -NR^{1a}C(O)R^{1d}, -NR^{1a}C(O)OR^{1d}, -NR^{1a}C(O)NR^{1b,1c}, -NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b,1c}, -NR^{1a}S(O)R^{1d}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1d}, -NR^{1a}S(O)NR^{1b,1c}, -NR^{1a}S(O)₂NR^{1b,1c}, -SR^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)NR^{1b,1c} 또는 -S(O)₂NR^{1b,1c}이고; 여기서 각각의 R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} 및 R^{1d}는 독립적으로 (i) 수소; (ii) C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₁₀ 시클로알킬, C₆₋₁₄ 아릴, C₇₋₁₅ 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이거나; 또는 (iii) R^{1b} 및 R^{1c}는 이들이 부착되어 있는 N 원자와 함께 헤테로시클릴을 형성하며;

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

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

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

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

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

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

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) $-\text{C(O)}\text{R}^{1a}$, $-\text{C(O)}\text{OR}^{1a}$, $-\text{C(O)}\text{NR}^{1b,1c}$, $-\text{C(NR}^{1a})\text{NR}^{1b,1c}$, $-\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC(O)}\text{R}^{1a}$, $-\text{OC(O)}\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC(O)}\text{NR}^{1b,1c}$, $-\text{OC(=NR}^{1a})\text{NR}^{1b,1c}$, $-\text{OS(O)}\text{R}^{1a}$, $-\text{OS(O)}_2\text{R}^{1a}$, $-\text{OS(O)}\text{NR}^{1b,1c}$, $-\text{OS(O)}_2\text{NR}^{1b,1c}$, $-\text{NR}^{1b,1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)}\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)}\text{OR}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)}\text{NR}^{1b,1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(=NR}^{1d})\text{NR}^{1b,1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}_2\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}\text{NR}^{1b,1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b,1c}$, $-\text{SR}^{1a}$, $-\text{S(O)}\text{R}^{1a}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{1a}$, $-\text{S(O)}\text{NR}^{1b,1c}$ 또는 $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b,1c}$ 이거나; 또는 (d) 하나의 R^{5f} 및 하나의 R^{5g} 가 동일한 탄소 원자에 부착될 경우, R^{5f} 및 R^{5g} 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 C_{3-10} 시클로알킬 또는 헤테로시클릴을 형성하며;

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

m은 0 또는 1이며;

n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

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 5 개의 치환기 Q로 임의로 치환되며, 여기서 각각의 치환기 Q는 독립적으로 (a) 옥소, 시아노, 할로 및 니트로; (b) 각각 1, 2, 3 또는 4 개의 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) $-\text{C(O)}\text{R}^a$, $-\text{C(O)}\text{OR}^a$, $-\text{C(O)}\text{NR}^{b,c}$, $-\text{C(NR}^a)\text{NR}^{b,c}$, $-\text{OR}^a$, $-\text{OC(O)}\text{R}^a$, $-\text{OC(O)}\text{OR}^a$, $-\text{OC(O)}\text{NR}^{b,c}$, $-\text{OC(=NR}^a)\text{NR}^{b,c}$, $-\text{OS(O)}\text{R}^a$, $-\text{OS(O)}_2\text{R}^a$, $-\text{OS(O)}\text{NR}^{b,c}$, $-\text{OS(O)}_2\text{NR}^{b,c}$, $-\text{NR}^{b,c}$, $-\text{NR}^a\text{C(O)}\text{R}^d$, $-\text{NR}^a\text{C(O)}\text{OR}^d$, $-\text{NR}^a\text{C(O)}\text{NR}^{b,c}$, $-\text{NR}^a\text{C(=NR}^d)\text{NR}^{b,c}$,

$-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})\text{R}^d$, $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^d$, $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{SR}^a$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 및 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 로부터 선택되고, 여기서 각각의 R^a , R^b , R^c 및 R^d 는 독립적으로 (i) 수소; (ii) 각각 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 추가로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이거나; 또는 (iii) R^b 및 R^c 는 이들이 부착되어 있는 N 원자와 함께, 1, 2, 3 또는 4 개의 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} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴; 및 (c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^e$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{C}(\text{NR}^e)\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{OR}^e$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^e$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^e$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{OC}(=\text{NR}^e)\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^e$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^e$, $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{R}^h$, $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{OR}^h$, $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{NR}^e\text{C}(=\text{NR}^h)\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})\text{R}^h$, $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_2\text{R}^h$, $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{SR}^e$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^e$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^e$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 및 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^f\text{R}^g$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 R^e , R^f , R^g 및 R^h 는 독립적으로 (i) 수소; (ii) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이거나; 또는 (iii) R^f 및 R^g 는 이들이 부착되어 있는 N 원자와 함께 헤테로시클릴을 형성하며;

서로 이웃하는 두 치환기 Q는 각각 1, 2, 3 또는 4 개의 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} 가 (a) 할로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬 또는 헤테로아릴; 또는 (c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{C}(\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$, $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(=\text{NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{SR}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 또는 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 인 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, R^{5a} 및 R^{5b} 가 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) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{C}(\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$, $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(=\text{NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{SR}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 또는 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 인 방법.

청구항 4

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

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, n이 1인 방법.

청구항 6

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

청구항 7

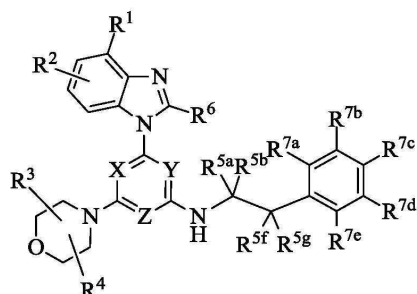
제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, n이 0인 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, m이 0인 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물이 하기 화학식 (XI)의 화합물, 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그인 방법:



화학식 (XI)

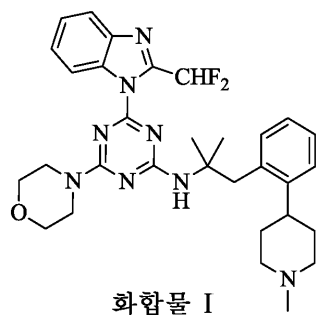
상기 식에서,

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

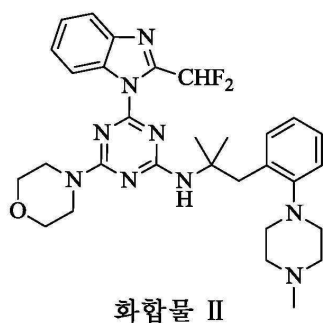
청구항 10

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



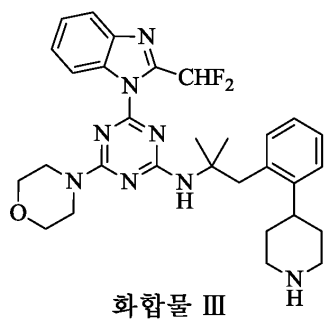
청구항 11

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



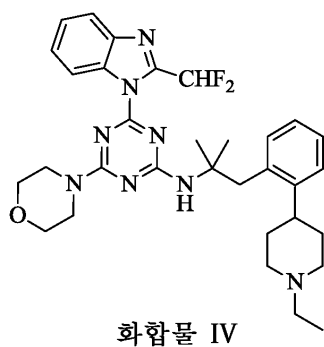
청구항 12

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



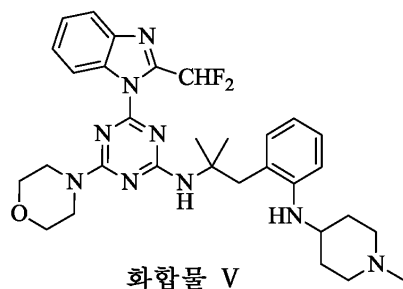
청구항 13

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



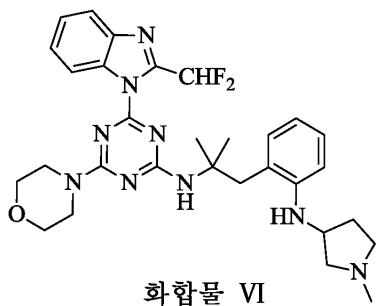
청구항 14

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



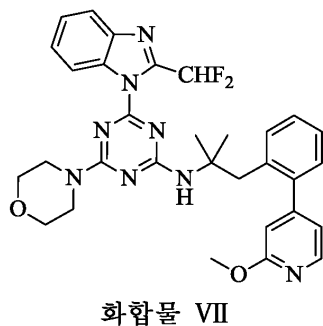
청구항 15

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



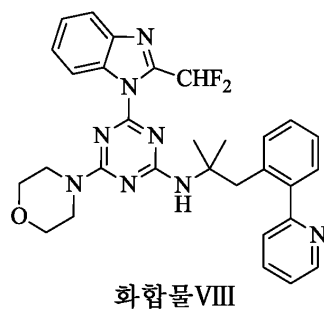
청구항 16

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



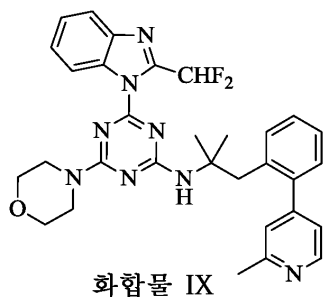
청구항 17

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



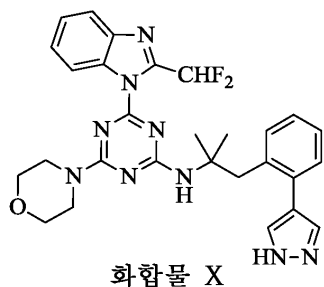
청구항 18

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



청구항 19

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



청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 작용제가 BTK 억제제인 방법.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, BTK 억제제가 이브루티닙, BGB3111, CC-292, ACP 196, CNX-774, CGI1746, LFM-A13, CNX-774, ONO-4059, RN486 CPI-0610, DUAL946, GSK525762, I-BET151, JQ1, OTX015, PFI-1, RVX-208, RVX2135, TEN-010 및 이들의 조합으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 22

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, BTK 억제제가 이브루티닙 및 BGB3111로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 23

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, BTK 억제제가 이브루티닙인 방법.

청구항 24

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, BTK 억제제가 BGB3111인 방법.

청구항 25

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 작용제가 Bcl-2 억제제인 방법.

청구항 26

제1항 내지 제19항 및 제25항 중 어느 한 항에 있어서, Bcl-2 억제제가 베네토클락스 및 PNT2258로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 27

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 작용제가 EZH2 억제제인 방법.

청구항 28

제1항 내지 제19항 및 제27항 중 어느 한 항에 있어서, EZH2 억제제가 타제메토스타트인 방법.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 질환이 암인 방법.

청구항 30

제29항에 있어서, 암이 만성 림프구성 백혈병 또는 비호지킨 림프종인 방법.

청구항 31

제30항에 있어서, 비호지킨 림프종이 미만성 거대 B세포 림프종(DLBCL)인 방법.

청구항 32

제31항에 있어서, 미만성 거대 B세포 림프종이 활성화 B세포(ABC DLBCL) 또는 배종심 B세포(GCB DLBCL)의 것인 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본원은 2016년 10월 25일자로 출원된 미국 가출원 제62/412,720호 및 2016년 9월 19일자로 출원된 미국 가출원 제62/396,734호를 우선권주장한다. 각각의 선행 출원의 개시내용은 그의 일부로서 간주하며, 본원의 개시내용에서 참조로 그의 전문이 포함된다.

[0003] 분야

[0004] 본원에는 암, 자가면역 질환 및 염증성 질환을 포함한 증식성 질환의 치료를 위하여 병용 요법을 사용한 질환의 치료 방법이 제공된다. 특정한 실시양태에서, 상기 방법은 유효량의 포스포이노시티드-3-키나제(PI3K) 억제제, 그리고 유효량의, 브루톤 티로신 키나제(BTK) 억제제, Bcl-2 억제제, EZH2 억제제 및 이들의 조합으로부터 선택된 제2 작용제를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

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 $\alpha_{II\beta_3}$ 에 의하여 매개된 혈전 형성에서(Jackson et al., *Nat. Med.* 2005, 11, 507) 및 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 가능

성을 갖는다.

[0006] 브루톤 티로신 키나제(BTK) 억제제는 B세포 항원 수용체(SCR) 신호에서 매우 뚜렷한 역할을 갖는 키나제의 Tec 패밀리의 구성원인 브루톤 티로신 키나제(BTK)를 억제하는 약물의 한 유형이다.

[0007] 암, 자가면역 질환 및/또는 염증성 질환을 포함한 각종 증식성 질환의 치료, 예방 및 관리에서 제2 작용제와 병용하여 PI3K 억제제 및 BTK 억제제의 투여를 위한 유효 투여량 및 투여 섭생의 개발에 대한 지속적인 수요가 존재한다.

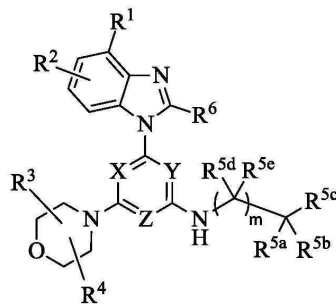
발명의 내용

[0008] 본원에는 질환의 치료 또는 예방 방법으로서, 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게

[0009] (i) 유효량의 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물, 또는 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그; 및

[0010] (ii) 유효량의, BTK 억제제, Bcl-2 억제제, EZH2 억제제 또는 이들의 임의의 조합으로부터 선택된 제2 작용제

[0011] 를 투여하는 단계를 포함하고, 상기 질환이 암, 자가면역 질환 또는 염증성 질환인 치료 또는 예방 방법이 개시되어 있다:



화학식 (I)

[0012]

[0013] 상기 식에서,

[0014] 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;

[0015] 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,1c}, -C(NR^{1a})NR^{1b,1c}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)OR^{1a}, -OC(O)NR^{1b,1c}, -OC(=NR^{1a})NR^{1b,1c}, -OS(O)R^{1a}, -OS(O)₂R^{1a}, -OS(O)NR^{1b,1c}, -OS(O)₂NR^{1b,1c}, -NR^{1b,1c}, -NR^{1a}C(O)R^{1d}, -NR^{1a}C(O)OR^{1d}, -NR^{1a}C(O)NR^{1b,1c}, -NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b,1c}, -NR^{1a}S(O)R^{1d}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1d}, -NR^{1a}S(O)NR^{1b,1c}, -NR^{1a}S(O)₂NR^{1b,1c}, -SR^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)NR^{1b,1c} 또는 -S(O)₂NR^{1b,1c}이며; 여기서 각각의 R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} 및 R^{1d}는 독립적으로 (i) 수소; (ii) C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₁₀ 시클로알킬, C₆₋₁₄ 아릴, C₇₋₁₅ 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴; 또는 (iii) R^{1b} 및 R^{1c}는 이들이 부착되어 있는 N 원자와 함께 헤테로시클릴을 형성하며;

[0016] 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;

[0017] R^{5a}는 (a) 수소 또는 할로; (b) C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₁₀ 시클로알킬, C₆₋₁₄ 아릴, C₇₋₁₅ 아랄킬,

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

[0018] R^{5b} 는 (a) 할로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴; 또는 (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이며;

[0019] R^{5c} 는 $-(CR^{5f}R^{5g})_n$ (C_{6-14} 아릴) 또는 $-(CR^{5f}R^{5g})_n$ -헤테로아릴이며;

[0020] 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;

[0021] R^{5f} 및 R^{5g} 는 각각 독립적으로 (a) 수소 또는 할로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴; 또는 (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이거나; 또는 (d) 하나의 R^{5f} 및 하나의 R^{5g} 가 동일한 탄소 원자에 부착될 경우, R^{5f} 및 R^{5g} 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 C_{3-10} 시클로알킬 또는 헤테로시클릴을 형성하며;

[0022] R^6 는 수소, C_{1-6} 알킬, $-S-C_{1-6}$ 알킬, $-S(O)-C_{1-6}$ 알킬 또는 $-SO_2-C_{1-6}$ 알킬이며;

[0023] m은 0 또는 1이며;

[0024] n은 0, 1, 2, 3 또는 4이며;

[0025] 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, 헤테로 알킬렌, 알케닐, 알케닐렌, 헤테로알케닐렌, 알키닐, 시클로알킬, 아릴, 아랄킬, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴은 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기 Q로 임의로 치환되며, 여기서 각각의 치환기 Q는 독립적으로 (a) 옥소, 시아노, 할로 및 니트로; (b) 각각 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a로 추가로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴; 및 (c) $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$,

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

[0026]

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, 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; 여기서 각각의 R^e , R^f , R^g 및 R^h 는 독립적으로 (i) 수소; (ii) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴; 또는 (iii) R^f 및 R^g 는 이들이 부착되어 있는 N 원자와 함께 헤테로시클릴을 형성하며;

[0027]

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

[0028]

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

[0029]

몇몇 실시양태에서, R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 독립적으로 (a) 할로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 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 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이다.

[0030]

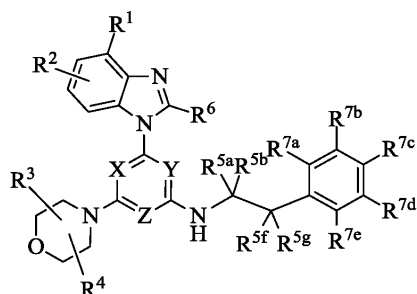
몇몇 실시양태에서, R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 1, 2 또는 3 개의 할로(들)로 임의로 치환된 메틸이다. 몇몇 실시양태에서, n은 1이다. 몇몇 실시양태에서, n은 1이며, R^{5f} 및 R^{5g} 는 각각 수소이다. 몇몇 실시양태에서, n은 0이다. 몇몇 실시양태에서, m은 0이다.

[0031]

화학식 (I)의 화합물의 합성은 미국 특허 제9,056,852호(B2)에 기재되어 있으며, 이 특허는 본 개시내용에 대한

참조로 포함된다.

[0032] 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (XI)의 화합물 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다:



화학식 (XI)

[0033]

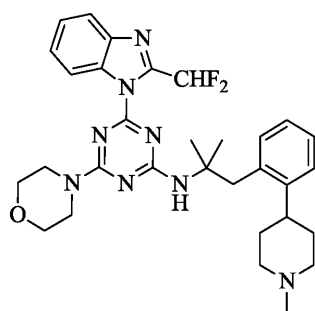
[0034] 상기 식에서,

[0035] 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 4 개의 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

[0036] 서로 이웃하는 R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 중 둘은, 각각 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{3-10} 시클로알케닐, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴을 형성한다.

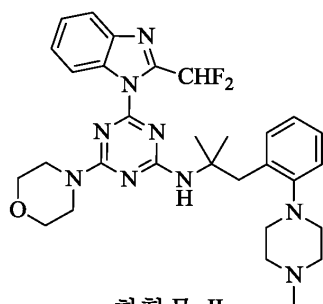
[0037] 화학식 (XI)의 화합물의 합성은 미국 특허 제9,056,852호(B2)에 기재되어 있으며, 이 특허는 본 개시내용에 대한 참조로 포함된다.

[0038] 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화합물 I, 그의 동위원소 변이체, 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다:



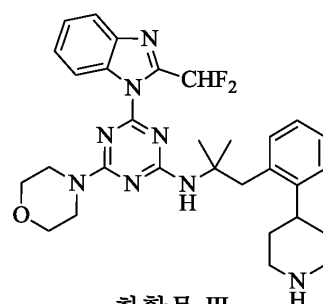
[0039]

[0040] 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화합물 II, 그의 동위원소 변이체, 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다:



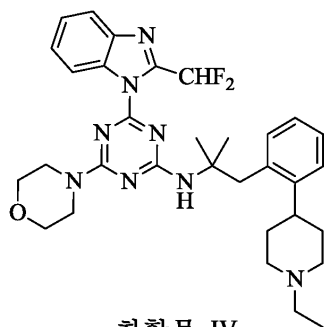
화합물 II

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



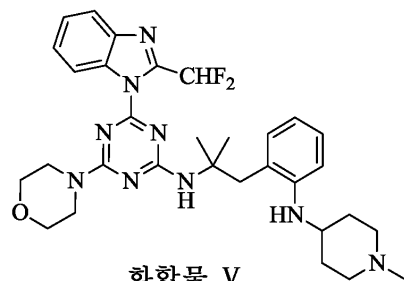
화합물 III

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



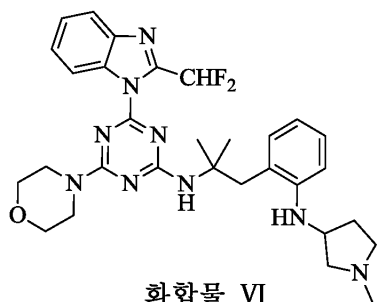
화합물 IV

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



화합물 V

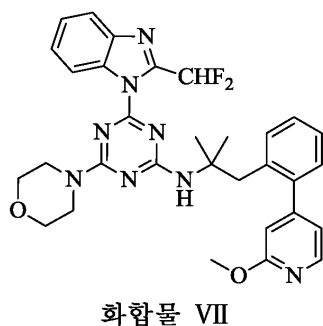
몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화합물 VI, 그의 동위원소 변이체, 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다:



[0049]

[0050]

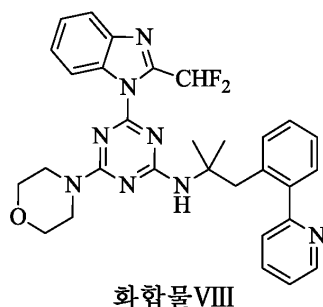
몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화합물 VII, 그의 동위원소 변이체, 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다:



[0051]

[0052]

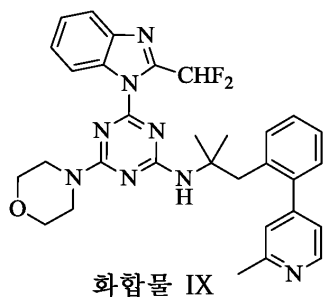
몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화합물 VIII, 그의 동위원소 변이체, 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다:



[0053]

[0054]

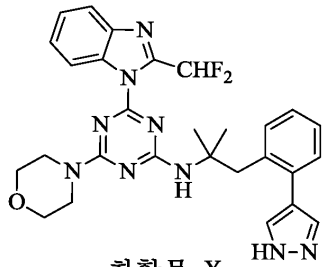
몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화합물 IX, 그의 동위원소 변이체, 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다:



[0055]

[0056]

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



화합물 X

[0057]

[0058]

몇몇 실시양태에서, 제2 작용제는 BTK 억제제이다. 몇몇 실시양태에서, 제2 작용제는 이브루티닙, BGB3111, CC-292, ACP 196, CNX-774, CGI1746, LFM-A13, CNX-774, ONO-4059, RN486 CPI-0610, DUAL946, GSK525762, I-BET151, JQ1, OTX015, PFI-1, RVX-208, RVX2135, TEN-010 및 이들의 조합으로부터 선택된 BTK 억제제이다. 몇몇 실시양태에서, 제2 작용제는 이브루티닙 및 BGB3111로부터 선택된 BTK 억제제이다. 또 다른 실시양태에서, 제2 작용제는 BTK 억제제, 이브루티닙이다. 또 다른 실시양태에서, 제2 작용제는 BTK 억제제 BGB3111이다. 몇몇 실시양태에서, 제2 작용제는 Bcl-2 억제제이다. 몇몇 실시양태에서, 제2 작용제는 베네토클락스 및 PNT2258로부터 선택된 Bcl-2 억제제이다. 몇몇 실시양태에서, 제2 작용제는 EZH2 억제제이다. 몇몇 실시양태에서, 제2 작용제는 EZH2 억제제 타제메토스타트이다.

[0059]

몇몇 실시양태에서, 치료되는 질환은 암이다. 몇몇 실시양태에서, 치료되는 질환은 만성 림프구성 백혈병 또는 비호지킨 림프종이다. 몇몇 실시양태에서, 치료되는 암은 비호지킨 림프종이며, 비호지킨 림프종은 미만성 거대 B세포 림프종(DLBCL)이다. 몇몇 실시양태에서, 미만성 거대 B세포 림프종은 활성화 B세포(ABC DLBCL) 또는 배증심 B세포(GCB DLBCL)의 것이다.

[0060]

참조 인용

[0061]

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

도면의 간단한 설명

[0062]

본 발명의 신규한 특징은 첨부된 청구범위에서 구체적으로 설명된다. 본 발명의 특징 및 잇점의 더 나은 이해는 본 발명의 원리를 이용하는 예시의 실시양태 및 첨부되는 도면을 설명하는 하기 상세한 설명을 참조하여 얻을 것이다.

도 1은 ATPLite 검정에서 측정시 DB세포에서의 성장 억제율(%) 대 화합물 I의 농도를 도시한다.

도 2는 ATPLite 검정에서 측정시 DOHH-2 세포에서 성장 억제율(%) 대 화합물 I의 농도를 도시한다.

도 3은 ATPLite 검정에서 측정시 HT 세포에서 성장 억제율(%) 대 화합물 I의 농도를 도시한다.

도 4는 ATPLite 검정에서 측정시 NU-DHL-1 세포에서 성장 억제율(%) 대 화합물 I의 농도를 도시한다.

도 5는 ATPLite 검정에서 측정시 OCI-Ly19 세포에서 성장 억제율(%) 대 화합물 I의 농도를 도시한다.

도 6은 ATPLite 검정에서 측정시 OCI-Ly3 세포에서 성장 억제율(%) 대 화합물 I의 농도를 도시한다.

도 7은 ATPLite 검정에서 측정시 파이프(Pfeiffer) 세포에서 성장 억제율(%) 대 화합물 I의 농도를 도시한다.

도 8은 ATPLite 검정에서 측정시 SU-DHL-10 세포에서 성장 억제율(%) 대 화합물 I의 농도를 도시한다.

도 9는 테스트한 세포주에서 화합물 I에 대한 성장 억제(GI₅₀)를 도시한다.

도 10은 테스트한 세포주에서 화합물 I에 대한 성장 억제율(%)을 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0063]

본원에는 i) PI3K 억제제; 및 ii) BTK 억제제, Bcl-2 억제제, EZH2 억제제 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는 약학적 조성물이 기재되어 있다. 몇몇 경우에서, 본원에 기재된 약학적 조성물은 질환 또는 질병, 예컨대 암, 자가면역 질환 또는 염증성 질환의 치료에 사용될 수 있다. 또한, 본원에는 i) PI3K 억제제 및 ii) BTK 억제제, Bcl-2 억제제, EZH2 억제제 또는 이들의 임의의 조합의 병용으로 질환 및 질병, 예컨대 암, 자가면역 질환 또는

염증성 질환을 치료하는 방법이 기재되어 있다.

[0064] 본원에 명시된 개시내용의 이해를 돕기 위하여, 다수의 용어는 하기에 정의된다:

[0065] 일반적으로, 본원에 사용된 명명법 및 본원에 기재된 유기 화학, 의학 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 한 의미를 갖는다.

[0066] 정의

[0067] 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.

[0068] 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.

[0069] 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 얻는 위험을 감소시키는 방법을 포함하는 것을 의미한다.

[0070] 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 임상의로 의하여 추구되는 생물학적 분자(예, 단백질, 효소, RNA 또는 DNA), 세포, 조직, 계, 동물 또는 사람의 생물학적 또는 의학적 반응을 규명하기에 충분한 화합물의 양을 지칭한다.

[0071] 용어 "약학적으로 허용 가능한 담체", "약학적으로 허용 가능한 부형제", "생리학상 허용 가능한 담체" 및 "생리학상 허용 가능한 부형제"는 약학적-허용 가능한 물질, 조성물 또는 비히클, 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 Raton, FL, 2009]을 참조한다.

[0072] 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" 또는 "대략"은 제시된 값 또는 범위의 50%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5% 또는 0.05% 이내라는 것을 의미한다.

[0073] 용어 "활성 성분" 및 "활성 물질"은 질병, 질환 또는 병태의 하나 이상의 증상의 치료, 예방 또는 향상시키기 위하여 단독으로 또는 하나 이상의 약학적으로 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.

[0074] 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.

[0075] 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.

[0076] 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 유형I 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 유형II 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 유형IV 키나제이다. 특정한 실시양태에서, PI3K는 mTOR, ATM, ATR 또는 DNA-PK이다.

[0077] 본원에 사용된 바와 같이, "BTK"는 브루톤 티로신 키나제를 지칭한다. BTK는 Tec 티로신 키나제 패밀리에 속한다(Vetrie et al., *Nature* 361: 226-233, 1993; Bradshaw, *Cell Signal.* 22: 1175-84, 2010). BTK는 주로 대부분의 조혈 세포, 예컨대 B세포, 비만 세포 및 포식세포에서 발현되며(Smith et al., *J. Immunol.* 152: 557-565, 1994), 골수, 비장 및 림프절 조직에 편재되어 있다. BTK는 B세포 발생, 분화를 수반하는 B세포 수용체 (BCR) 및 Fc γ 신호 경로에서 중요한 역할을 한다(Khan, *Immunol. Res.* 23: 147, 2001). BTK 억제제는 미국 특허 번호 8,084,620B2; 7,514,444B2; 7,718,662B1; 및 7,393,848B1; 미국 공보 번호 2016/0083392A1; 2015/0005277A1; 2015/0259354A1; 2012/053189A1; 2010/254905A1; 2008/0139582A1; 2012/0077832A1; 2012/0232054A1; 2012/082702A1; 2010/0160303A1, 2012/129852A1; 2006/0178367A1; 2006/0183746A1; 2012/040961A1; 2010/144705A1; 2012/0028981A1; 2012/058996A1; 2009/0318448A1; 2010/0016301A1; 2009/105209A1; 2010/0222325A1; 및 2010/0004231A1; 국제 공개 번호 WO 2011/153514; WO 2011/046964; WO 2010/009342; WO 2008/121742; WO 2008/054827; WO 2007/087068; WO 2011/090760; WO 2010/028236; WO 2009/158571; WO 2009/051822, WO 2010/123870; WO 2010/126960; WO 2011/162515; WO 2012/135801; WO 2011/152351; WO 2007/136790A2; WO 2002/050071; WO 2008/116064; WO 2010/011837; WO 2011/159857, WO 2011/019780, WO 2011/029043; WO 2011/029046; WO 2005/005429; WO 2005/014599; WO 2005/047290; WO 2006/053121; WO 2008/033834; WO 2008/033858; WO 2006/099075; WO 2008/033854; WO 2008/033857; WO 2009/039397, WO 2009/137596; WO 2010/056875; WO 2010/068788; WO 2010/068806; WO 2010/068810, WO 2011/140488; WO 2012/030990; WO 2012/031004; WO 2005/011597; WO 2008/045627; WO 2008/144253, WO 2007/140222, WO 2013/008095, WO 2012/170976A2, WO 2012/135944A1; WO 2010/065898A2; WO 2012/158795A1; WO 2012/158764A1; WO 2012/158810A1; WO 2012156334A1; WO 2012020008; WO 2010122038; WO 2010006970; WO 2010006947; WO 2010000633; WO 2009077334; WO 2009098144, WO 2006065946; WO 2007027594; WO 2007027729 및 EP2068849에 개시된 화합물로부터 선택될 수 있다. BTK 억제제는 또한 이브루티닙, BGB3111, CC-292(AVL-292), ACP 196(아칼라브루티닙), CNX-774, CGI1746, LFM-A13, CNX-774, ONO-4059, RN486 CPI-0610, DUAL946, GSK525762, I-BET151, JQ1, OTX015, PFI-1, RVX-208, RVX2135, TEN-010 및 이들의 조합으로부터 선택될 수 있다. 한 실시양태에서, BTK 억제제는 이브루티닙 또는 BGB3111이다.

[0078] 본원에 사용된 바와 같이, "Bcl-2"는 만성 림프구성 백혈병, 흑색종, 유방, 전립선 및 폐 암종을 포함한 다양한 유형의 암과 관련되어 있는 항아포토시스 단백질인 B세포 림프종 2를 지칭한다. 한 실시양태에서, Bcl-2 억제제는 ABT-199(베네토클락스), ABT-737, ABT-263(나비토클락스) 또는 PNT2258이다. 또 다른 실시양태에서, Bcl-2 억제제는 베네토클락스 또는 PNT2258이다.

[0079] 본원에 사용된 바와 같이, "EZH2"는 DNA 메틸화 및 궁극적으로 전사 억제에 참여하는 EZH2 유전자에 의하여 코

당되는 히스톤-리신 N-메틸트랜스퍼라제 효소(EC 2.1.1.43)인 제스트 동족체 2의 인헨서를 지칭한다. EZH2의 변이 또는 과발현은 많은 형태의 암과 관련되어 있다. 한 실시양태에서, EZH2 억제제는 EPZ-6438(타제메토스타트, E7438), DNZeP(3-데아자네플라노신), GSK2816126, EPZ005687 또는 EI1이다. 또 다른 실시양태에서, EZH2 억제제는 타제메토스타트(EPZ-6438)이다.

[0080] 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 BTK 억제제, Bcl-2 억제제, EZH2 억제제 또는 이들의 임의의 조합의 용도)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 사용하며 및/또는 요법을 덜 잦게 투여하는 능력은 제시된 질환, 예컨대 자가면역 질환, 염증성 질환 또는, 만성 림프구성 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 림프구성 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 models, *Breast Cancer Research and Treatment* 46:255-278 (1997)]을 참조하며, 이들 문헌 둘다 병용의 "상승작용", "협동작용" 또는 "상승적" 효과를 측정하는 방법에 대하여 참조로 포함된다.

[0081] 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(^{11}C), 탄소-12(^{12}C), 탄소-13(^{13}C), 탄소-14(^{14}C), 질소-13(^{13}N), 질소-14(^{14}N), 질소-15(^{15}N), 산소-14(^{14}O), 산소-15(^{15}O), 산소-16(^{16}O), 산소-17(^{17}O), 산소-18(^{18}O), 불소-17(^{17}F), 불소-18(^{18}F), 인-31(^{31}P), 인-32(^{32}P), 인-33(^{33}P), 황-32(^{32}S), 황-33(^{33}S), 황-34(^{34}S), 황-35(^{35}S), 황-36(^{36}S), 염소-35(^{35}Cl), 염소-36(^{36}Cl), 염소-37(^{37}Cl), 브롬-79(^{79}Br), 브롬-81(^{81}Br), 요오드-123(^{123}I), 요오드-125(^{125}I), 요오드-127(^{127}I), 요오드-129(^{129}I) 및 요오드-131(^{131}I)을 포함하나 이에 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(^{12}C), 탄소-13(^{13}C), 질소-14(^{14}N), 질소-15(^{15}N), 산소-16(^{16}O), 산소-17(^{17}O), 산소-18(^{18}O), 불소-17(^{17}F), 인-31(^{31}P), 황-32(^{32}S), 황-33(^{33}S), 황-34(^{34}S), 황-36(^{36}S), 염소-35(^{35}Cl), 염소-37(^{37}Cl), 브롬-79(^{79}Br), 브롬-81(^{81}Br) 및 요오드-127(^{127}I)을 포함하나 이에 제한되지 않는 비정상적인 비율의 하나 이상의 동위원소를 함유한다. 특정한 실시양태에서, 화합물의 "동위원소 변이체"는 방사성인 불안정한 형태로 존재한다. 특정한 실시양태에서, 화합물의 "동위원소 변이체"는 삼중수소(^3H), 탄소-11(^{11}C), 탄소-14(^{14}C), 질소-13(^{13}N), 산소-14(^{14}O), 산소-15(^{15}O), 불소-18(^{18}F), 인-32(^{32}P), 인-33(^{33}P), 황-35(^{35}S), 염소-36(^{36}Cl), 요오드-123(^{123}I), 요오드-125(^{125}I), 요오드-129(^{129}I) 및 요오드-131(^{131}I)을 포함하나 이에 제한되지 않는 비정상적인 비율의 하나 이상의 동위원소를 함유한다. 본원에 제공된 바와 같은 화합물에서, 당업계의 기술자의 판단에 따라 실행 가능한 경우 임의의 수소는 예를 들면 ^2H 일 수 있으며, 임의의 탄소는 예를 들면 ^{13}C 일 수 있으며, 임의의 질소는 예를 들면 ^{15}N 일 수 있거나 또는 임의의 산소는 예를 들면 ^{18}O 일 수 있는 것으로 이해될 것이다. 특정한 실시양태에서, 화합물의 "동위원소 변이체"는 비정상적인 비율의 중수소(D)를 함유한다.

[0082] 용어 "알킬"은 선형 또는 분지형 포화 1가 탄화수소 라디칼을 지칭하며, 여기서 알킬렌은 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 치환기 Q로 임의로 치환될 수 있다. 용어 "알킬"은 또한 달리 명시되지 않는다면 선형 및 분지형 알킬 둘다를 포함한다. 특정한 실시양태에서, 알킬은 1 내지 20개(C_{1-20}), 1 내지 15개(C_{1-15}), 1 내지 10개

(C₁₋₁₀) 또는 1 내지 6개(C₁₋₆)의 탄소 원자의 선형 포화 1가 탄화수소 라디칼 또는 3 내지 20개(C₃₋₂₀), 3 내지 15개(C₃₋₁₅), 3 내지 10개(C₃₋₁₀) 또는 3 내지 6개(C₃₋₆)의 탄소 원자의 분지형 포화 1가 탄화수소 라디칼이다. 본원에 사용된 바와 같이, 선형 C₁₋₆ 및 분지형 C₃₋₆ 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 C₁₋₆ 알킬은 1 내지 6개의 탄소 원자의 선형 포화 1가 탄화수소 라디칼 또는 3 내지 6개의 탄소 원자의 분지형 포화 1가 탄화수소 라디칼을 지칭한다.

[0083] 용어 "알킬렌"은 선형 또는 분지형 포화 2가 탄화수소 라디칼을 지칭하며, 여기서 알킬렌은 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 치환기 Q로 임의로 치환될 수 있다. 용어 "알킬렌"은 달리 명시하지 않는다면 선형 및 분지형 알킬렌 둘다를 포함한다. 특정한 실시양태에서, 알킬렌은 1 내지 20개(C₁₋₂₀), 1 내지 15개(C₁₋₁₅), 1 내지 10개(C₁₋₁₀) 또는 1 내지 6개(C₁₋₆)의 탄소 원자를 갖는 선형 포화 2가 탄화수소 라디칼 또는 3 내지 20개(C₃₋₂₀), 3 내지 15개(C₃₋₁₅), 3 내지 10개(C₃₋₁₀) 또는 3 내지 6개(C₃₋₆)의 탄소 원자를 갖는 분지형 포화 2가 탄화수소 라디칼이다. 본원에 사용된 바와 같이, 선형 C₁₋₆ 및 분지형 C₃₋₆ 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 C₁₋₆ 알킬렌은 1 내지 6개의 탄소 원자의 선형 포화 2가 탄화수소 라디칼 또는 3 내지 6개의 탄소 원자의 분지형 포화 2가 탄화수소 라디칼을 지칭한다.

[0084] 용어 "헤테로알킬렌"은 각각 독립적으로 탄화수소 쇄에서 O, S 및 N으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 선형 또는 분지형 포화 2가 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 예를 들면 C₁₋₆ 헤테로알킬렌은 1 내지 6개의 탄소 원자의 선형 포화 2가 탄화수소 라디칼 또는 3 내지 6개의 탄소 원자의 분지형 포화 2가 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 특정한 실시양태에서, 헤테로알킬렌은 1 내지 20개(C₁₋₂₀), 1 내지 15개(C₁₋₁₅), 1 내지 10개(C₁₋₁₀) 또는 1 내지 6개(C₁₋₆)의 탄소 원자를 갖는 선형 포화 2가 탄화수소 라디칼 또는 3 내지 20개(C₃₋₂₀), 3 내지 15개(C₃₋₁₅), 3 내지 10개(C₃₋₁₀) 또는 3 내지 6개(C₃₋₆)의 탄소 원자의 분지형 포화 2가 탄화수소 라디칼이다. 본원에 사용된 바와 같이, 선형 C₁₋₆ 및 분지형 C₃₋₆ 헤테로알킬렌 기는 또한 "저급 헤테로알킬렌"으로서 지칭된다. 헤테로알킬렌 기의 예는 -CH₂O-, -CH₂OCH₂-, -CH₂CH₂O-, -CH₂NH-, -CH₂NHCH₂-, -CH₂CH₂NH-, -CH₂S-, -CH₂SCH₂- 및 -CH₂CH₂S-를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 특정한 실시양태에서, 헤테로알킬렌은 또한 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 치환기 Q로 임의로 치환될 수 있다.

[0085] 용어 "알케닐"은 하나 이상, 한 실시양태에서 1, 2, 3, 4 또는 5 개, 또 다른 실시양태에서 1개의 탄소-탄소 이중 결합(들)을 함유하는 선형 또는 분지형 1가 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 알케닐은 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 치환기 Q로 임의로 치환될 수 있다. 용어 "알케닐"은 또한 당업계의 통상의 기술자가 인지하는 바와 같이 "시스" 및 "트랜스" 형태 또는 대안으로 "Z" 및 "E" 형태를 갖는 라디칼을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "알케닐"은 달리 명시하지 않는다면 선형 및 분지형 알케닐 둘다를 포함한다. 예를 들면 C₂₋₆ 알케닐은 2 내지 6개의 탄소 원자의 선형 불포화 1가 탄화수소 라디칼 또는 3 내지 6개의 탄소 원자의 분지형 불포화 1가 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 특정한 실시양태에서, 알케닐은 2 내지 20개(C₂₋₂₀), 2 내지 15개(C₂₋₁₅), 2 내지 10개(C₂₋₁₀) 또는 2 내지 6개(C₂₋₆)의 탄소 원자의 선형 1가 탄화수소 라디칼 또는 3 내지 20개(C₃₋₂₀), 3 내지 15개(C₃₋₁₅), 3 내지 10개(C₃₋₁₀) 또는 3 내지 6개(C₃₋₆)의 탄소 원자의 분지형 1가 탄화수소 라디칼이다. 알케닐 기의 예는 에테닐, 프로펜-1-일, 프로펜-2-일, 알릴, 부테닐 및 4-메틸부테닐을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0086] 용어 "알케닐렌"은 하나 이상, 한 실시양태에서 1, 2, 3, 4 또는 5 개, 또 다른 실시양태에서 1개의 탄소-탄소 이중 결합(들)을 함유하는 선형 또는 분지형 2가 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 알케닐렌은 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 치환기 Q로 임의로 치환될 수 있다. 유사하게는, 용어 "알케닐렌"은 또한 "시스" 및 "트랜스" 형태 또는 대안으로, "E" 및 "Z" 형태를 갖는 라디칼을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "알케닐렌"은 달리 명시하지 않는다면 선형 및 분지형 알케닐렌 둘다를 포함한다. 예를 들면 C₂₋₆ 알케닐렌은 2 내지 6개의 탄소

소 원자의 선형 불포화 2가 탄화수소 라디칼 또는 3 내지 6개의 탄소 원자의 분지형 불포화 2가 탄화수소 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.

[0087] 용어 "헤테로알케닐렌"은 1개 이상, 한 실시양태에서 1, 2, 3, 4 또는 5 개, 또 다른 실시양태에서 1개의 탄소-탄소 이중 결합(들)을 함유하며, 각각 탄화수소 쇠에서 O, 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, 헤테로알케닐렌은 2 내지 20개(C_{2-20}), 2 내지 15개(C_{2-15}), 2 내지 10개(C_{2-10}) 또는 2 내지 6개(C_{2-6})의 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. 헤테로알케닐렌 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.

[0088] 용어 "알키닐"은 1개 이상, 한 실시양태에서 1, 2, 3, 4 또는 5 개, 또 다른 실시양태에서 1개의 탄소-탄소 삼중 결합(들)을 함유하는 선형 또는 분지형 1가 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 알키닐은 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 치환기 Q로 임의로 치환될 수 있다. 용어 "알키닐"은 또한 달리 명시하지 않는다면 선형 및 분지형 알키닐 둘다를 포함한다. 특정한 실시양태에서, 알키닐은 2 내지 20개(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.

[0089] 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.

[0090] 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.

[0091] 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 페닐, 나프틸, 플루오레닐, 아줄레닐, 안트릴, 페난트릴, 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(테트라리닐)이다. 특정한 실시양태에서, 아릴은 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 치환기 Q로 임의로 치환될 수 있다.

[0092] 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 예는 벤질, 2-페닐에틸 및 3-페닐프로필을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 특정한 실시양태에서, 아랄킬은 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 치환기 Q로 임의로 치환된다.

[0093] 용어 "헤테로아릴"은 적어도 1개의 방향족 고리를 함유하며, 적어도 1개의 방향족 고리가 고리에서 O, S, N 및 P로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 1가 모노시클릭 방향족 기 또는 1가 폴리시클릭 방향족 기를 지칭한다. 헤테로아릴 기는 분자의 나머지에 그의 방향족 고리를 통하여 결합된다. 헤테로아릴 기의 각각의 고리는 1 또는 2개의 O 원자, 1 또는 2개의 S 원자, 1 내지 4개의 N 원자 및/또는 1 또는 2개의 P 원자를 함유할 수 있으나, 단 각각의 고리에서 헤테로원자의 총 개수는 4개 이하이며, 각각의 고리는 적어도 1개의 탄소 원자를 함유한다. 특정한 실시양태에서, 헤테로아릴은 5 내지 20개, 5 내지 15개 또는 5 내지 10개의 고리 원자를 갖는다. 모노시클릭 헤테로아릴 기의 예는 푸라닐, 이미다졸릴, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 옥사디아졸릴, 옥사졸릴, 피라지닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리딜, 피리미디닐, 피롤릴, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 티에닐, 테트라졸릴, 트리아지닐 및 트리아졸릴을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 비시클릭 헤테로아릴 기의 예는 벤조푸라닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조이속사졸릴, 벤조피라닐, 벤조티아디아졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티에닐, 벤조트리아졸릴, 벤조사졸릴, 푸로피리딜, 이미다조피리디닐, 이미다조티아졸릴, 인돌리지닐, 인돌릴, 인다졸릴, 이소벤조푸라닐, 이소벤조티에닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀리닐, 이소티아졸릴, 나프티리디닐, 옥사졸로피리디닐, 프탈라지닐, 프테리디닐, 푸리닐, 피리도피리딜, 피롤로피리딜, 퀴놀리닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 티아디아졸로피리미딜 및 티에노피리딜을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 트리시클릭 헤테로아릴 기의 예는 아크리디닐, 벤즈인돌릴, 카르바졸릴, 디벤조푸라닐, 페리미디닐, 페난트롤리닐, 페난트리디닐, 페나르사지닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 펜옥사지닐 및 크산테닐을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 특정한 실시양태에서, 헤테로아릴은 또한 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 치환기 Q로 임의로 치환될 수 있다.

[0094] 용어 "헤테로시클릭" 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, 헤테로시클릭 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. 헤테로시클릭 기는 분자의 나머지에 그의 비방향족 고리를 통하여 결합된다. 특정한 실시양태에서, 헤테로시클릭은 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. 헤테로시클릭은 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 주요 구조에 연결될 수 있으며, 그리하여 안정한 화합물을 생성한다. 그러한 헤테로시클릭 기의 예는 아제피닐, 벤조디옥사닐, 벤조디옥솔릴, 벤조푸라노닐, 벤조피라노닐, 벤조피라닐, 벤조테트라히드로푸라닐, 벤조테트라히드로티에닐, 벤조티오피라닐, 벤조사지닐, β -카르볼리닐, 크로마닐, 크로모닐, 신놀리닐, 쿠마리닐, 데카히드로이소퀴놀리닐, 디히드로벤즈이소티아지닐, 디히드로벤즈이속사지닐, 디히드로푸릴, 디히드로이소인돌릴, 디히드로피라닐, 디히드로피라졸릴, 디히드로피라지닐, 디히드로피리디닐, 디히드로피리미디닐, 디히드로피롤릴, 디옥솔라닐, 1,4-디티아닐, 푸라노닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 인돌리닐, 이소벤조테트라히드로푸라닐, 이소벤조테트라히드로티에닐, 이소크로마닐, 이소쿠마리닐, 이소인돌리닐, 이소티아졸리디닐, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 옥타히드로인돌릴, 옥타히드로이소인돌릴, 옥사졸리디노닐, 옥사졸리디닐, 옥시라닐, 피페라지닐, 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, 헤테로시클릭은 또한 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 치환기 Q로 임의로 치환될 수 있다.

[0095] 용어 "할로젠", "할라이드" 및 "할로"는 불소, 염소, 브롬 및/또는 요오드를 지칭한다.

[0096] 용어 "임의로 치환된"은 기 또는 치환기, 예컨대 알킬, 알킬렌, 헤테로알킬렌, 알케닐, 알케닐렌, 헤테로알케닐렌, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아릴, 아랄킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬 및 헤테로시클릭 기가 각각 예를 들면 (a) 옥소(=O), 할로, 시아노(-CN) 및 니트로(-NO₂); (b) 각각 1개 이상, 한 실시양태에서 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 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 헤테로시클릭; 및 (c) -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^bR^c,

$-C(NR^a)NR^bR^c$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)NR^bR^c$, $-OC(=NR^a)NR^bR^c$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-OS(O)NR^bR^c$, $-OS(O)_2NR^bR^c$, $-NR^bR^c$, $-NR^aC(O)R^d$, $-NR^aC(O)OR^d$, $-NR^aC(O)NR^bR^c$, $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)R^d$, $-NR^aS(O)_2R^d$, $-NR^aS(O)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$, $-P(O)R^aR^d$, $-P(O)(OR^a)R^d$, $-P(O)(OR^a)(OR^d)$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)NR^bR^c$ 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 4 개의 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 부착되어 있는 N 원자와 함께 1개 이상, 한 실시양태에서 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴을 형성한다. 본원에 사용된 바와 같이, 치환될 수 있는 모든 기는 달리 명시하지 않는다면 "임의로 치환된다".

[0097]

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, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴; 및 (c) $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)NR^fR^g$, $-C(NR^e)NR^fR^g$, $-OR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)OR^e$, $-OC(O)NR^fR^g$, $-OC(=NR^e)NR^fR^g$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)NR^fR^g$, $-OS(O)_2NR^fR^g$, $-NR^fR^g$, $-NR^eC(O)R^h$, $-NR^eC(O)OR^h$, $-NR^eC(O)NR^fR^g$, $-NR^eC(=NR^h)NR^fR^g$, $-NR^eS(O)R^h$, $-NR^eS(O)_2R^h$, $-NR^eS(O)NR^fR^g$, $-NR^eS(O)_2NR^fR^g$, $-P(O)R^eR^h$, $-P(O)(OR^e)R^h$, $-P(O)(OR^e)(OR^h)$, $-SR^e$, $-S(O)R^e$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)NR^fR^g$ 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, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이거나; 또는 (ii) R^f 및 R^g는 이들이 부착되어 있는 N 원자와 함께 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴을 형성한다.

[0098]

특정한 실시양태에서, "광학 활성" 및 "거울상 이성질체 활성"은 약 50% 이상, 약 70% 이상, 약 80% 이상, 약 90% 이상, 약 91% 이상, 약 92% 이상, 약 93% 이상, 약 94% 이상, 약 95% 이상, 약 96% 이상, 약 97% 이상, 약 98% 이상, 약 99% 이상, 약 99.5% 이상 또는 약 99.8% 이상의 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.

[0099]

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 편광면을 우측으로 또는 시계 방향으로 회전시킨다는 것을 나타낸다. 그러나, 광학 회전의 부호인 (+) 및 (-)는 분자의 절대 형태인 R 및 S와 관련되지 않는다.

[0100]

어구 "그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그"는 어구 "본원에 언급된 화합물의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 본원에 언급된 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그; 또는 본원에 언급된 화합물의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변이체의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그"와 동일한 의미를 갖는다.

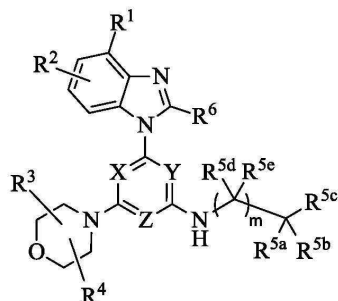
[0101]

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. 수화

물의 예는 헤미수화물, 일수화물, 이수화물, 삼수화물, 사수화물 및 오수화물을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0102] 화합물

[0103] 본원에는 하기 화학식 (I)의 PI3K 억제제 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그가 개시되어 있다:



화학식 (I)

[0104]

[0105] 상기 식에서,

[0106] 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;

[0107] 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,1c}, -C(NR^{1a})NR^{1b,1c}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)OR^{1a}, -OC(O)NR^{1b,1c}, -OC(=NR^{1a})NR^{1b,1c}, -OS(O)R^{1a}, -OS(O)₂R^{1a}, -OS(O)NR^{1b,1c}, -OS(O)₂NR^{1b,1c}, -NR^{1b,1c}, -NR^{1a}C(O)R^{1d}, -NR^{1a}C(O)OR^{1d}, -NR^{1a}C(O)NR^{1b,1c}, -NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b,1c}, -NR^{1a}S(O)R^{1d}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1d}, -NR^{1a}S(O)NR^{1b,1c}, -NR^{1a}S(O)₂NR^{1b,1c}, -SR^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)NR^{1b,1c} 또는 -S(O)₂NR^{1b,1c}이며; 여기서 각각의 R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} 및 R^{1d}는 독립적으로 (i) 수소; (ii) C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₁₀ 시클로알킬, C₆₋₁₄ 아릴, C₇₋₁₅ 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이거나; 또는 (iii) R^{1b} 및 R^{1c}는 이들이 부착되어 있는 N 원자와 함께 헤테로시클릴을 형성하며;

[0108] 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;

[0109] R^{5a}는 (a) 수소 또는 할로; (b) C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₁₀ 시클로알킬, C₆₋₁₄ 아릴, C₇₋₁₅ 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴; 또는 (c) -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b,1c}, -C(NR^{1a})NR^{1b,1c}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)OR^{1a}, -OC(O)NR^{1b,1c}, -OC(=NR^{1a})NR^{1b,1c}, -OS(O)R^{1a}, -OS(O)₂R^{1a}, -OS(O)NR^{1b,1c}, -OS(O)₂NR^{1b,1c}, -NR^{1b,1c}, -NR^{1a}C(O)R^{1d}, -NR^{1a}C(O)OR^{1d}, -NR^{1a}C(O)NR^{1b,1c}, -NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b,1c}, -NR^{1a}S(O)R^{1d}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1d}, -NR^{1a}S(O)NR^{1b,1c}, -NR^{1a}S(O)₂NR^{1b,1c}, -SR^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)NR^{1b,1c} 또는 -S(O)₂NR^{1b,1c}이며;

[0110] 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 헤테로시클릴; 또는 (c) -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b,1c}, -C(NR^{1a})NR^{1b,1c}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)OR^{1a}, -OC(O)NR^{1b,1c}, -OC(=NR^{1a})NR^{1b,1c}, -OS(O)R^{1a}, -OS(O)₂R^{1a}, -OS(O)NR^{1b,1c}, -OS(O)₂NR^{1b,1c}, -NR^{1b,1c}, -NR^{1a}C(O)R^{1d},

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

[0111] R^{5c} 는 $-(\text{CR}^{5f}\text{R}^{5g})_n-(\text{C}_{6-14}\text{아릴})$ 또는 $-(\text{CR}^{5f}\text{R}^{5g})_n$ -헤테로아릴이며;

[0112] 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) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{C}(\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$, $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(=\text{NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{SR}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 또는 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 이며;

[0113] 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) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{C}(\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$, $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(=\text{NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{SR}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 또는 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 이거나; 또는 (d) 하나의 R^{5f} 및 하나의 R^{5g} 가 동일한 탄소 원자에 부착될 경우, R^{5f} 및 R^{5g} 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 C_{3-10} 시클로알킬 또는 헤테로시클릴을 형성하며;

[0114] R^6 은 수소, C_{1-6} 알킬, $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$ 알킬, $-\text{S}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ 알킬 또는 $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-6}$ 알킬이며;

[0115] m은 0 또는 1이며;

[0116] n은 0, 1, 2, 3 또는 4이며;

[0117] 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, 헤테로 알킬렌, 알케닐, 알케닐렌, 헤테로알케닐렌, 알키닐, 시클로알킬, 아릴, 아랄킬, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴은 1개 이상, 한 실시양태에서 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기 Q로 임의로 치환되며, 여기서 각각의 치환기 Q는 독립적으로 (a) 옥소, 시아노, 할로 및 니트로; (b) 각각 1개 이상, 한 실시양태에서 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 추가로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴; 및 (c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{NR}^a)\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{OR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{OC}(=\text{NR}^a)\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^d$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^d$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{NR}^d)\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})\text{R}^d$, $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^d$, $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{SR}^a$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 및 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 로부터 선택되며, 여기서 각각의 R^a , R^b , R^c 및 R^d 는 독립적으로 (i) 수소; (ii) 각각 1개 이상, 한 실시양태에서 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 추가로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이거나; 또는 (iii) R^b 및 R^c 는 이들이 부착되어 있는 N 원자와 함께 1개 이상, 한 실시양태에서 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 추가로 임의로 치환된 헤테로시클릴을 형성하며,

- [0118] 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, 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; 여기서 각각의 R^e , R^f , R^g 및 R^h 는 독립적으로 (i) 수소; (ii) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴; 또는 (iii) R^f 및 R^g 는 이들이 부착되어 있는 N 원자와 함께 헤테로시클릴을 형성하거나; 또는
- [0119] 서로 이웃하는 두 치환기 Q는 각각 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{3-10} 시클로알케닐, C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴을 임의로 형성한다.
- [0120] 화학식 (I)의 화합물의 한 실시양태에서,
- [0121] 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;
- [0122] R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 (a) 수소, 시아노, 할로 또는 니트로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴; 또는 (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이며; 여기서 각각의 R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} 및 R^{1d} 는 독립적으로 (i) 수소; (ii) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이거나; 또는 (iii) R^{1b} 및 R^{1c} 는 이들이 부착되어 있는 N 원자와 함께 헤테로시클릴을 형성하며;
- [0123] 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;
- [0124] R^{5a} 는 (a) 수소 또는 할로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴; 또는 (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이며;
- [0125] R^{5b} 는 (a) 할로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴; 또는 (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이며;

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

[0126] R^{5c} 는 $-(\text{CR}^{5f}\text{R}^{5g})_n-(\text{C}_{6-14}\text{아릴})$ 또는 $-(\text{CR}^{5f}\text{R}^{5g})_n$ -헤테로아릴이며;

[0127] 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) $-\text{C(O)}\text{R}^{1a}$, $-\text{C(O)}\text{OR}^{1a}$, $-\text{C(O)}\text{NR}^{1b,1c}$, $-\text{C}(\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b,1c}$, $-\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC(O)}\text{R}^{1a}$, $-\text{OC(O)}\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC(O)}\text{NR}^{1b,1c}$, $-\text{OC(=NR}^{1a})\text{NR}^{1b,1c}$, $-\text{OS(O)}\text{R}^{1a}$, $-\text{OS(O)}_2\text{R}^{1a}$, $-\text{OS(O)}\text{NR}^{1b,1c}$, $-\text{OS(O)}_2\text{NR}^{1b,1c}$, $-\text{NR}^{1b,1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)}\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)}\text{OR}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)}\text{NR}^{1b,1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(=NR}^{1d})\text{NR}^{1b,1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}_2\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}\text{NR}^{1b,1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b,1c}$, $-\text{SR}^{1a}$, $-\text{S(O)}\text{R}^{1a}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{1a}$, $-\text{S(O)}\text{NR}^{1b,1c}$ 또는 $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b,1c}$ 이며; R^{5f} 및 R^{5g} 는 각각 독립적으로 (a) 수소 또는 할로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴; 또는 (c) $-\text{C(O)}\text{R}^{1a}$, $-\text{C(O)}\text{OR}^{1a}$, $-\text{C(O)}\text{NR}^{1b,1c}$, $-\text{C}(\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b,1c}$, $-\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC(O)}\text{R}^{1a}$, $-\text{OC(O)}\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC(O)}\text{NR}^{1b,1c}$, $-\text{OC(=NR}^{1a})\text{NR}^{1b,1c}$, $-\text{OS(O)}\text{R}^{1a}$, $-\text{OS(O)}_2\text{R}^{1a}$, $-\text{OS(O)}\text{NR}^{1b,1c}$, $-\text{OS(O)}_2\text{NR}^{1b,1c}$, $-\text{NR}^{1b,1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)}\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)}\text{OR}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)}\text{NR}^{1b,1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(=NR}^{1d})\text{NR}^{1b,1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}_2\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}\text{NR}^{1b,1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b,1c}$, $-\text{SR}^{1a}$, $-\text{S(O)}\text{R}^{1a}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{1a}$, $-\text{S(O)}\text{NR}^{1b,1c}$ 또는 $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b,1c}$ 이거나; 또는 (d) 하나의 R^{5f} 및 하나의 R^{5g} 가 동일한 탄소 원자에 부착될 경우, R^{5f} 및 R^{5g} 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 C_{3-10} 시클로알킬 또는 헤테로시클릴을 형성하며;

[0128] R^6 은 수소, C_{1-6} 알킬, $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$ 알킬, $-\text{S(O)}-\text{C}_{1-6}$ 알킬 또는 $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-6}$ 알킬이며;

[0129] m은 0 또는 1이며;

[0130] n은 0, 1, 2, 3 또는 4이며;

[0131] 여기서 각각의 알킬, 알킬렌, 헤테로알킬렌, 알케닐, 알케닐렌, 헤테로알케닐렌, 알키닐, 시클로알킬, 아릴, 아랄킬, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴은 본원에서 정의된 바와 같은 1개 이상, 한 실시양태에서 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기 Q로 임의로 치환된다.

[0132] 화학식 (I)의 화합물의 또 다른 실시양태에서,

[0133] 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;

[0134] R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 (a) 수소, 시아노, 할로 또는 니트로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴; 또는 (c) $-\text{C(O)}\text{R}^{1a}$, $-\text{C(O)}\text{OR}^{1a}$, $-\text{C(O)}\text{NR}^{1b,1c}$, $-\text{C}(\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b,1c}$, $-\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC(O)}\text{R}^{1a}$, $-\text{OC(O)}\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC(O)}\text{NR}^{1b,1c}$, $-\text{OC(=NR}^{1a})\text{NR}^{1b,1c}$, $-\text{OS(O)}\text{R}^{1a}$, $-\text{OS(O)}_2\text{R}^{1a}$, $-\text{OS(O)}\text{NR}^{1b,1c}$, $-\text{OS(O)}_2\text{NR}^{1b,1c}$, $-\text{NR}^{1b,1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)}\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)}\text{OR}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)}\text{NR}^{1b,1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(=NR}^{1d})\text{NR}^{1b,1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}_2\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}\text{NR}^{1b,1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b,1c}$, $-\text{SR}^{1a}$, $-\text{S(O)}\text{R}^{1a}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{1a}$, $-\text{S(O)}\text{NR}^{1b,1c}$ 또는 $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b,1c}$ 이며; 여기서 각각의 R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} 및 R^{1d} 는 독립적으로 (i) 수소; (ii) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이거나; 또는 (iii) R^{1b} 및 R^{1c} 는 이들이 부착되어 있는 N 원자와 함께 헤테로시클릴을 형성하며;

[0135] 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, C₂₋₆ 알케닐렌 또는 C₂₋₆ 헤테로알케닐렌을 형성하며;

[0136] R^{5a}는 (a) 수소 또는 할로; (b) C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₁₀ 시클로알킬, C₆₋₁₄ 아릴, C₇₋₁₅ 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴; 또는 (c) -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b,1c}R^{1c}, -C(NR^{1a})NR^{1b,1c}R^{1c}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)OR^{1a}, -OC(O)NR^{1b,1c}R^{1c}, -OC(=NR^{1a})NR^{1b,1c}R^{1c}, -OS(O)R^{1a}, -OS(O)₂R^{1a}, -OS(O)NR^{1b,1c}R^{1c}, -OS(O)₂NR^{1b,1c}R^{1c}, -NR^{1b,1c}R^{1c}, -NR^{1a}C(O)R^{1d}, -NR^{1a}C(O)OR^{1d}, -NR^{1a}C(O)NR^{1b,1c}R^{1c}, -NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b,1c}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)R^{1d}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1d}, -NR^{1a}S(O)NR^{1b,1c}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)₂NR^{1b,1c}R^{1c}, -SR^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)NR^{1b,1c}R^{1c} 또는 -S(O)₂NR^{1b,1c}R^{1c}이며;

[0137] 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 헤테로시클릴; 또는 (c) -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b,1c}R^{1c}, -C(NR^{1a})NR^{1b,1c}R^{1c}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)OR^{1a}, -OC(O)NR^{1b,1c}R^{1c}, -OC(=NR^{1a})NR^{1b,1c}R^{1c}, -OS(O)R^{1a}, -OS(O)₂R^{1a}, -OS(O)NR^{1b,1c}R^{1c}, -OS(O)₂NR^{1b,1c}R^{1c}, -NR^{1b,1c}R^{1c}, -NR^{1a}C(O)R^{1d}, -NR^{1a}C(O)OR^{1d}, -NR^{1a}C(O)NR^{1b,1c}R^{1c}, -NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b,1c}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)R^{1d}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1d}, -NR^{1a}S(O)NR^{1b,1c}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)₂NR^{1b,1c}R^{1c}, -SR^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)NR^{1b,1c}R^{1c} 또는 -S(O)₂NR^{1b,1c}R^{1c}이며;

[0138] R^{5c}는 -(CR^{5f}R^{5g})_n-(C₆₋₁₄ 아릴) 또는 -(CR^{5f}R^{5g})_n-헤테로아릴이며;

[0139] 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, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴; 또는 (c) -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b,1c}R^{1c}, -C(NR^{1a})NR^{1b,1c}R^{1c}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)OR^{1a}, -OC(O)NR^{1b,1c}R^{1c}, -OC(=NR^{1a})NR^{1b,1c}R^{1c}, -OS(O)R^{1a}, -OS(O)₂R^{1a}, -OS(O)NR^{1b,1c}R^{1c}, -OS(O)₂NR^{1b,1c}R^{1c}, -NR^{1b,1c}R^{1c}, -NR^{1a}C(O)R^{1d}, -NR^{1a}C(O)OR^{1d}, -NR^{1a}C(O)NR^{1b,1c}R^{1c}, -NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b,1c}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)R^{1d}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1d}, -NR^{1a}S(O)NR^{1b,1c}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)₂NR^{1b,1c}R^{1c}, -SR^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)NR^{1b,1c}R^{1c} 또는 -S(O)₂NR^{1b,1c}R^{1c}이며;

[0140] R^{5f} 및 R^{5g}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, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴; 또는 (c) -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b,1c}R^{1c}, -C(NR^{1a})NR^{1b,1c}R^{1c}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)OR^{1a}, -OC(O)NR^{1b,1c}R^{1c}, -OC(=NR^{1a})NR^{1b,1c}R^{1c}, -OS(O)R^{1a}, -OS(O)₂R^{1a}, -OS(O)NR^{1b,1c}R^{1c}, -OS(O)₂NR^{1b,1c}R^{1c}, -NR^{1b,1c}R^{1c}, -NR^{1a}C(O)R^{1d}, -NR^{1a}C(O)OR^{1d}, -NR^{1a}C(O)NR^{1b,1c}R^{1c}, -NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b,1c}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)R^{1d}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1d}, -NR^{1a}S(O)NR^{1b,1c}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)₂NR^{1b,1c}R^{1c}, -SR^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)NR^{1b,1c}R^{1c} 또는 -S(O)₂NR^{1b,1c}R^{1c}이거나; 또는 (d) 하나의 R^{5f} 및 하나의 R^{5g}가 동일한 탄소 원자에 부착될 경우, R^{5f} 및 R^{5g}는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 C₃₋₁₀ 시클로알킬 또는 헤테로시클릴을 형성하며;

[0141] R⁶은 수소, C₁₋₆ 알킬, -S-C₁₋₆ 알킬, -S(O)-C₁₋₆ 알킬 또는 -SO₂-C₁₋₆ 알킬이며;

[0142] m은 0 또는 1이며;

[0143] n은 0, 1, 2, 3 또는 4이며;

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

[0145] 화학식 (I)의 화합물의 또 다른 실시양태에서,

[0146] 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;

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

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

[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} 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;

[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} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬,

C₆₋₁₄ 아릴, C₇₋₁₅ 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴; 또는 (c) -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b}R^{1c}, -C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)OR^{1a}, -OC(O)NR^{1b}R^{1c}, -OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)R^{1a}, -OS(O)₂R^{1a}, -OS(O)NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(O)R^{1d}, -NR^{1a}C(O)OR^{1d}, -NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)R^{1d}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1d}, -NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -SR^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)NR^{1b}R^{1c} 또는 -S(O)₂NR^{1b}R^{1c}이거나; 또는 (d) 하나의 R^{5f} 및 하나의 R^{5g}가 동일한 탄소 원자에 부착될 경우, R^{5f} 및 R^{5g}는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 C₃₋₁₀ 시클로알킬 또는 헤테로시클릴을 형성하며;

[0154] R⁶은 수소, C₁₋₆ 알킬, -S-C₁₋₆ 알킬, -S(O)-C₁₋₆ 알킬 또는 -SO₂-C₁₋₆ 알킬이며;

[0155] m은 0 또는 1이며;

[0156] n은 0, 1, 2, 3 또는 4이며;

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

[0158] 화학식 (I)의 화합물의 또 다른 실시양태에서,

[0159] X, Y 및 Z는 N이며;

[0160] 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}R^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)OR^{1a}, -OC(O)NR^{1b}R^{1c}, -OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)R^{1a}, -OS(O)₂R^{1a}, -OS(O)NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(O)R^{1d}, -NR^{1a}C(O)OR^{1d}, -NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)R^{1d}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1d}, -NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -SR^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)NR^{1b}R^{1c} 또는 -S(O)₂NR^{1b}R^{1c}이며; 여기서 각각의 R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} 및 R^{1d}는 독립적으로 (i) 수소; (ii) C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₁₀ 시클로알킬, C₆₋₁₄ 아릴, C₇₋₁₅ 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이거나; 또는 (iii) R^{1b} 및 R^{1c}는 이들이 부착되어 있는 N 원자와 함께 헤테로시클릴을 형성하며;

[0161] 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;

[0162] R^{5a}는 (a) 수소 또는 할로; (b) C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₁₀ 시클로알킬, C₆₋₁₄ 아릴, C₇₋₁₅ 아랄킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴; 또는 (c) -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b}R^{1c}, -C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)OR^{1a}, -OC(O)NR^{1b}R^{1c}, -OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)R^{1a}, -OS(O)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;

[0163] 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}, -OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(O)R^{1d}, -NR^{1a}C(O)OR^{1d},

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

[0164] R^{5c} 는 $-(\text{CR}^{5f}\text{R}^{5g})_n-(\text{C}_{6-14}\text{아릴})$ 또는 $-(\text{CR}^{5f}\text{R}^{5g})_n$ -헤테로아릴이며;

[0165] 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) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{C}(\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$, $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(=\text{NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{SR}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 또는 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 이며;

[0166] 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) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{C}(\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$, $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(=\text{NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{SR}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 또는 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 이거나; 또는 (d) 하나의 R^{5f} 및 하나의 R^{5g} 가 동일한 탄소 원자에 부착될 경우, R^{5f} 및 R^{5g} 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 C_{3-10} 시클로알킬 또는 헤테로시클릴을 형성하며;

[0167] R^6 은 수소, C_{1-6} 알킬, $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$ 알킬, $-\text{S}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ 알킬 또는 $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-6}$ 알킬이며;

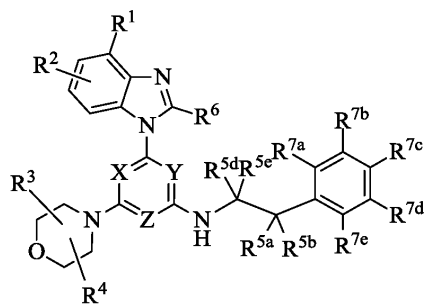
[0168] m은 0 또는 1이며;

[0169] n은 0, 1, 2, 3 또는 4이며;

[0170] 여기서 각각의 알킬, 알킬렌, 헤테로알킬렌, 알케닐, 알케닐렌, 헤테로알케닐렌, 알키닐, 시클로알킬, 아릴, 아랄킬, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴은 본원에서 정의된 바와 같은 1개 이상, 한 실시양태에서 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기 Q로 임의로 치환된다.

[0171] 화학식 (I)의 화합물의 합성은 미국 특허 제9,056,852 B2호에 기재되어 있으며, 이는 상기 개시를 위하여 참조로 포함된다.

[0172] 또한, 본원에는 하기 화학식 (IX)의 화합물 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그가 제공된다:



화학식 (IX)

[0173]

[0174]

상기 식에서,

[0175]

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 4 개의 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

[0176]

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

[0177]

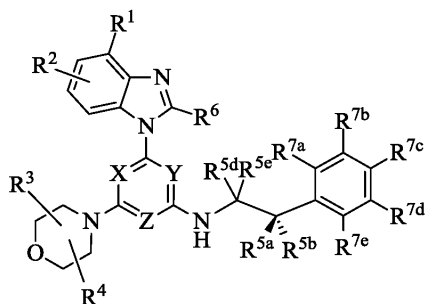
R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^{5a} , R^{5b} , R^{5d} , R^{5e} , X, Y 및 Z는 각각 본원에 정의된 바와 같다.

[0178]

화학식 (IX)의 화합물의 합성은 미국 특허 제9,056,852 B2호에 기재되어 있으며, 이는 상기 개시를 위하여 참조로 포함된다.

[0179]

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



화학식 (IXa)

[0180]

[0181]

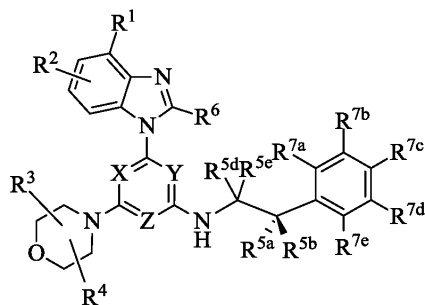
상기 식에서, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5d} , R^{5e} , R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.

[0182]

화학식 (IXa)의 화합물의 합성은 미국 특허 제9,056,852 B2호에 기재되어 있으며, 이는 상기 개시를 위하여 참조로 포함된다.

[0183]

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



화학식 (IXb)

[0184]

[0185]

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 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.

[0186]

화학식 (IXb)의 화합물의 합성은 미국 특허 제9,056,852 B2호에 기재되어 있으며, 이는 상기 개시를 위하여 참조로 포함된다.

[0187]

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 4 개의 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 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴, 예를 들면 페닐이며; 특정한 실시양태에서, R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 1, 2, 3 또는 4 개의 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 4 개의 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 4 개의 치환기 Q^a 로 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 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 페닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이며; 특정한 실시양태에서, R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 페닐, 2-플루오로페닐, 2-클로로페닐, 2-브로모페닐, 2-메틸페닐, 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, 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-메틸술폰피페리딘-4-일 또는 4-메틸피페라진-1-일이다.

[0188]

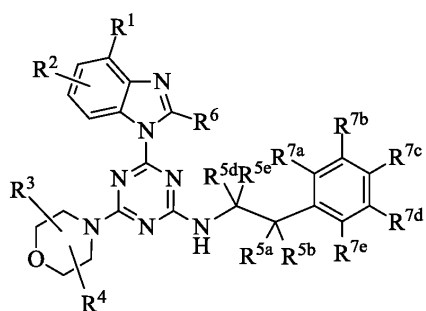
화학식 (IX), (IXa) 또는 (IXb)의 화합물의 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이며; 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴, 예를 들면 페닐이며; 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 헤테로아릴, 예를 들면 5원 또는 6원 헤테로아릴이며; 특정한 실시양태에서, R^{7a}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

정한 실시양태에서, R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 페닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이며; 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 페닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이며; 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 페닐, 2-플루오로페닐, 2-클로로페닐, 2-브로모페닐, 2-메틸페닐, 2-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-브로모페닐, 4-메톡시페닐, 이미다졸-1-일, 피로졸-4-일, 1-메틸-피로졸-4-일, 2-메틸피로졸-3-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 2-메틸피리딘-4-일, 2-메톡시피리딘-4-일, 1-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-메틸술폰닐피페리딘-4-일 또는 4-메틸피페라진-1-일이다.

- [0189] 화학식 (IX), (IXa) 또는 (IXb)의 화합물의 특정한 실시양태에서,
- [0190] R^1 은 수소 또는 $-OR^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이며;
- [0191] R^2 는 수소이며;
- [0192] R^3 및 R^4 는 수소이며;
- [0193] R^6 은 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이며;
- [0194] R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 독립적으로 수소, 할로, 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이며;
- [0195] R^{5d} 및 R^{5e} 는 각각 독립적으로 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이며;
- [0196] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이며;
- [0197] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이며;
- [0198] X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 N 또는 CR^x 이되, 단 X, Y 및 Z 중 적어도 2개는 N이며; 여기서 R^x 는 수소 또는 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다.
- [0199] 화학식 (IX), (IXa) 또는 (IXb)의 화합물의 특정한 실시양태에서,
- [0200] R^1 은 수소 또는 메톡시이며;
- [0201] R^2 는 수소이며;
- [0202] R^3 및 R^4 는 수소이며;
- [0203] R^6 은 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이며;
- [0204] R^{5a} 및 R^{5b} 는 수소이며;
- [0205] R^{5d} 및 R^{5e} 는 각각 독립적으로 C_{1-6} 알킬이며;

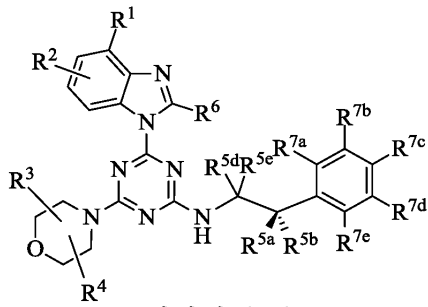
- [0206] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이며;
- [0207] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이며;
- [0208] X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 N 또는 CH이다.
- [0209] 화학식 (IX), (IXa) 또는 (IXb)의 화합물의 특정한 실시양태에서,
- [0210] R^1 은 수소 또는 메톡시이며;
- [0211] R^2 는 수소이며;
- [0212] R^3 및 R^4 는 수소이며;
- [0213] R^6 은 디플루오로메틸이며;
- [0214] R^{5a} 및 R^{5b} 는 수소이며;
- [0215] R^{5d} 및 R^{5e} 는 메틸이며;
- [0216] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴, 모노시클릭 헤테로아릴 또는 모노시클릭 헤테로시클릴이며;
- [0217] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이며;
- [0218] X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 N 또는 CH이다.
- [0219] 화학식 (IX), (IXa) 또는 (IXb)의 화합물의 특정한 실시양태에서,
- [0220] R^1 은 수소 또는 메톡시이며;
- [0221] R^2 는 수소이며;
- [0222] R^3 및 R^4 는 수소이며;
- [0223] R^6 은 디플루오로메틸이며;
- [0224] R^{5a} 및 R^{5b} 는 수소이며;
- [0225] R^{5d} 및 R^{5e} 는 메틸이며;
- [0226] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 페닐, 5원 또는 6원 헤테로아릴 또는 5원 또는 6원 헤테로시클릴이며;
- [0227] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이며;
- [0228] X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 N 또는 CH이다.
- [0229] 화학식 (IX), (IXa) 또는 (IXb)의 화합물의 특정한 실시양태에서,
- [0230] R^1 은 수소 또는 메톡시이며;
- [0231] R^2 는 수소이며;
- [0232] R^3 및 R^4 는 수소이며;
- [0233] R^6 은 디플루오로메틸이며;

- [0234] R^{5a} 및 R^{5b} 는 수소이며;
- [0235] R^{5d} 및 R^{5e} 는 메틸이며;
- [0236] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 페닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이며;
- [0237] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이며;
- [0238] X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 N 또는 CH이다.
- [0239] 화학식 (IX), (IXa) 또는 (IXb)의 화합물의 특정한 실시양태에서,
- [0240] R^1 은 수소 또는 메톡시이며;
- [0241] R^2 는 수소이며;
- [0242] R^3 및 R^4 는 수소이며;
- [0243] R^6 은 디플루오로메틸이며;
- [0244] R^{5a} 및 R^{5b} 는 수소이며;
- [0245] R^{5d} 및 R^{5e} 는 메틸이며;
- [0246] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 페닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이며;
- [0247] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이며;
- [0248] X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 N 또는 CH이다.
- [0249] 또한, 본원에는 하기 화학식 (X)의 화합물 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그가 제공된다:



화학식 (X)

- [0250]
- [0251] 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.
- [0252] 화학식 (X)의 화합물의 합성은 미국 특허 제9,056,852 B2호에 기재되어 있으며, 이는 상기 개시를 위하여 참조로 포함된다.
- [0253] 한 실시양태에서, 화학식 (X)의 화합물은 하기 화학식 (Xa)의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다:



화학식 (Xa)

[0254]

[0255]

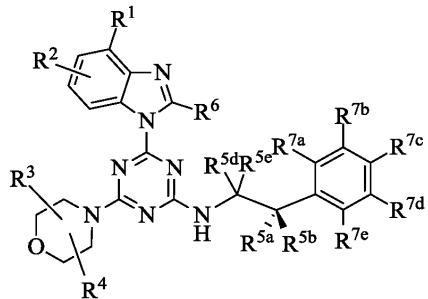
상기 식에서, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5d} , R^{5e} , R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다.

[0256]

화학식 (Xa)의 화합물의 합성은 미국 특허 제9,056,852 B2호에 기재되어 있으며, 이는 상기 개시를 위하여 참조로 포함된다.

[0257]

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



화학식 (Xb)

[0258]

[0259]

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.

[0260]

화학식 (Xb)의 화합물의 합성은 미국 특허 제9,056,852 B2호에 기재되어 있으며, 이는 상기 개시를 위하여 참조로 포함된다.

[0261]

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 4 개의 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 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴, 예를 들면 페닐이며; 특정한 실시양태에서, R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 1, 2, 3 또는 4 개의 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 각각 1, 2, 3 또는 4 개의 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 4 개의 치환기 Q^a 로 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 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 페닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이며; 특정한 실시양태에서, R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 페닐, 2-플루오로페닐, 2-클로로페닐, 2-브로모페닐, 2-메틸페닐, 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-디메틸아미노프로

필)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-메틸술폰닐피페리딘-4-일 또는 4-메틸피페라진-1-일이다.

[0262] 화학식 (X), (Xa) 또는 (Xb)의 화합물의 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 각각 하나 이상의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이며; 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴, 예를 들면 페닐이며; 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 헤테로아릴, 예를 들면 5원 또는 6원 헤테로아릴이며; 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 헤테로시클릴, 예를 들면 5원 또는 6원 헤테로시클릴이며; 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 페닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이며; 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 페닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이며; 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 페닐, 2-플루오로페닐, 2-클로로페닐, 2-브로모페닐, 2-메틸페닐, 2-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-브로모페닐, 4-메톡시페닐, 이미다졸-1-일, 피로졸-4-일, 1-메틸-피로졸-4-일, 2-메틸피로졸-3-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 2-메틸피리딘-4-일, 2-메톡시피리딘-4-일, 1-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-메틸술폰닐피페리딘-4-일 또는 4-메틸피페라진-1-일이다.

[0263] 화학식 (X), (Xa) 또는 (Xb)의 화합물의 특정한 실시양태에서,

[0264] R^1 은 수소 또는 $-OR^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이며;

[0265] R^2 는 수소이며;

[0266] R^3 및 R^4 는 수소이며;

[0267] R^6 은 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이며;

[0268] R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 독립적으로 수소, 할로, 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이며;

[0269] R^{5d} 및 R^{5e} 는 각각 독립적으로 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이며;

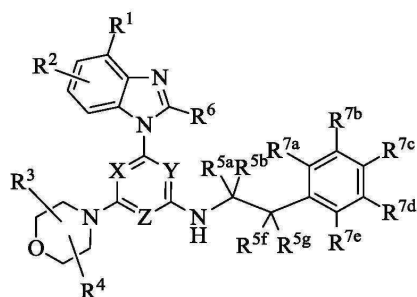
[0270] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이며;

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

[0272] 화학식 (X), (Xa) 또는 (Xb)의 화합물의 특정한 실시양태에서,

- [0273] R^1 은 수소 또는 메톡시이며;
- [0274] R^2 는 수소이며;
- [0275] R^3 및 R^4 는 수소이며;
- [0276] R^6 은 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이며;
- [0277] R^{5a} 및 R^{5b} 는 수소이며;
- [0278] R^{5d} 및 R^{5e} 는 각각 독립적으로 C_{1-6} 알킬이며;
- [0279] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이며;
- [0280] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이다.
- [0281] 화학식 (X), (Xa) 또는 (Xb)의 화합물의 특정한 실시양태에서,
- [0282] R^1 은 수소 또는 메톡시이며;
- [0283] R^2 는 수소이며;
- [0284] R^3 및 R^4 는 수소이며;
- [0285] R^6 은 디플루오로메틸이며;
- [0286] R^{5a} 및 R^{5b} 는 수소이며;
- [0287] R^{5d} 및 R^{5e} 는 메틸이며;
- [0288] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴, 모노시클릭 헤테로아릴 또는 모노시클릭 헤테로시클릴이며;
- [0289] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이다.
- [0290] 화학식 (X), (Xa) 또는 (Xb)의 화합물의 특정한 실시양태에서,
- [0291] R^1 은 수소 또는 메톡시이며;
- [0292] R^2 는 수소이며;
- [0293] R^3 및 R^4 는 수소이며;
- [0294] R^6 은 디플루오로메틸이며;
- [0295] R^{5a} 및 R^{5b} 는 수소이며;
- [0296] R^{5d} 및 R^{5e} 는 메틸이며;
- [0297] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 페닐, 5원 또는 6원 헤테로아릴 또는 5원 또는 6원 헤테로시클릴이며;
- [0298] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이다.
- [0299] 화학식 (X), (Xa) 또는 (Xb)의 화합물의 특정한 실시양태에서,

- [0300] R^1 은 수소 또는 메톡시이며;
- [0301] R^2 는 수소이며;
- [0302] R^3 및 R^4 는 수소이며;
- [0303] R^6 은 디플루오로메틸이며;
- [0304] R^{5a} 및 R^{5b} 는 수소이며;
- [0305] R^{5d} 및 R^{5e} 는 메틸이며;
- [0306] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 페닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이며;
- [0307] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이다.
- [0308] 화학식 (X), (Xa) 또는 (Xb)의 화합물의 특정한 실시양태에서,
- [0309] R^1 은 수소 또는 메톡시이며;
- [0310] R^2 는 수소이며;
- [0311] R^3 및 R^4 는 수소이며;
- [0312] R^6 은 디플루오로메틸이며;
- [0313] R^{5a} 및 R^{5b} 는 수소이며;
- [0314] R^{5d} 및 R^{5e} 는 메틸이며;
- [0315] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 페닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이며;
- [0316] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이다.
- [0317] 본원에는 하기 화학식 (XI)의 화합물 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그가 제공된다:



화학식 (XI)

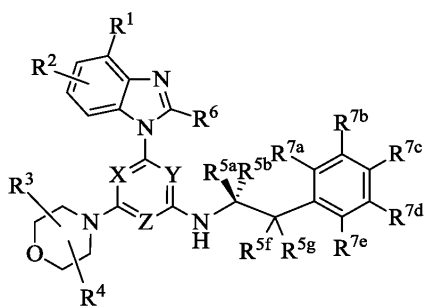
- [0318]
- [0319] 상기 식에서,
- [0320] R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 각각 독립적으로 (a) 수소, 시아노, 할로 또는 니트로; (b) 각각 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 헤

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

[0321] R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^{5a} , R^{5b} , R^{5f} , R^{5g} , X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.

[0322] 화학식 (XI)의 화합물의 합성은 미국 특허 제9,056,852 B2호에 기재되어 있으며, 이는 상기 개시를 위하여 참조로 포함된다.

[0323] 한 실시양태에서, 화학식 (XI)의 화합물은 하기 화학식 (XIa)의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다:

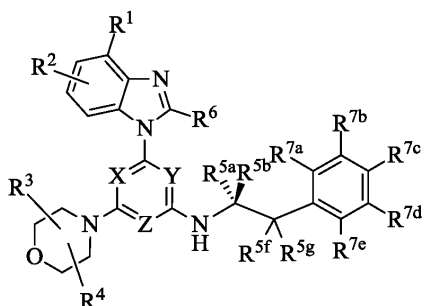


[0324] 화학식 (XIa)

[0325] 상기 식에서, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , 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.

[0326] 화학식 (XIa)의 화합물의 합성은 미국 특허 제9,056,852 B2호에 기재되어 있으며, 이는 상기 개시를 위하여 참조로 포함된다.

[0327] 또 다른 실시양태에서, 화학식 (XI)의 화합물은 하기 화학식 (XIb)의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다:



[0328] 화학식 (XIb)

[0329] 상기 식에서, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , 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.

[0330] 화학식 (XIb)의 화합물의 합성은 미국 특허 제9,056,852 B2호에 기재되어 있으며, 이는 상기 개시를 위하여 참조로 포함된다.

[0331] 화학식 (XI), (XIa) 또는 (XIb)의 화합물의 특정한 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) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$,
 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$,
 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$,
 $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 또는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이며; R¹, R², R³, R⁴, R^{5f}, R^{5g}, R⁶, 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.

[0332]

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 4 개의 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 4 개의 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 4 개의 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 4 개의 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 4 개의 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 하나 이상의 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.

[0333]

화학식 (XI), (XIa) 또는 (XIb)의 화합물의 특정한 실시양태에서, R^{7a}는 각각 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된 C₆₋₁₄ 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이며; 특정한 실시양태에서, R^{7a}는 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된 C₆₋₁₄ 아릴, 예를 들면 페닐이며; 특정한 실시양태에서, R^{7a}는 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된 헤테로아릴, 예를 들면 5원 또는 6원 헤테로아릴이며; 특정한 실시양태에서, R^{7a}는 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된 헤테로시클릴, 예를 들면 5원 또는 6원 헤테로시클릴이며; 특정한 실시양태에서, R^{7a}는 각각 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된 페닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이며; 특정한 실시양태에서, R^{7a}는 각각 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된 페닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이며; 특정한 실시양태에서, R^{7a}는 페닐, 2-플루오로페닐, 2-클로로페닐, 2-브로모페닐, 2-메틸페닐, 2-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-브로모페닐, 4-메톡시페닐, 이미다졸-1-일, 피로졸-4-일, 1-메틸-피로졸-4-일, 2-메틸피로졸-3-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일,

피리딘-4-일, 2-메틸피리딘-4-일, 2-메톡시피리딘-4-일, 1-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-메틸술폰피페리딘-4-일 또는 4-메틸피페라진-1-일이다.

[0334] 화학식 (XI), (XIa) 또는 (XIb)의 화합물의 특정한 실시양태에서,

[0335] R^1 은 수소 또는 $-OR^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이며;

[0336] R^2 는 수소이며;

[0337] R^3 및 R^4 는 수소이며;

[0338] R^6 은 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이며;

[0339] R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 독립적으로 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이며;

[0340] R^{5f} 및 R^{5g} 는 각각 독립적으로 수소, 할로, 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이거나; 또는 R^{5f} 및 R^{5g} 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 각각 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{1-10} 시클로알킬 또는 헤테로시클릴을 형성하며;

[0341] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이며;

[0342] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이며;

[0343] 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 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다.

[0344] 화학식 (XI), (XIa) 또는 (XIb)의 화합물의 특정한 실시양태에서,

[0345] R^1 은 수소 또는 메톡시이며;

[0346] R^2 는 수소이며;

[0347] R^3 및 R^4 는 수소이며;

[0348] R^6 은 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이며;

[0349] R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 독립적으로 C_{1-6} 알킬이며;

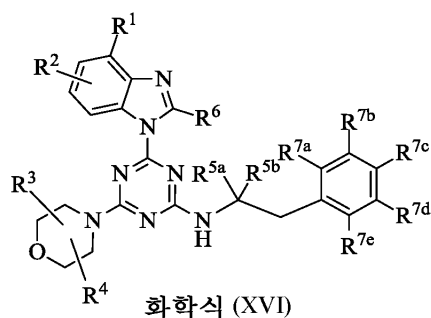
[0350] R^{5f} 및 R^{5g} 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이거나; 또는 R^{5f} 및 R^{5g} 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 C_{1-10} 시클로알킬을 형성하며;

[0351] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이며;

[0352] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이며;

- [0353] X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 N 또는 CH이다.
- [0354] 화학식 (XI), (XIa) 또는 (XIb)의 화합물의 특정한 실시양태에서,
- [0355] R^1 은 수소 또는 메톡시이며;
- [0356] R^2 는 수소이며;
- [0357] R^3 및 R^4 는 수소이며;
- [0358] R^6 은 디플루오로메틸이며;
- [0359] R^{5a} 및 R^{5b} 는 메틸이며;
- [0360] R^{5f} 및 R^{5g} 는 수소이거나; 또는 R^{5f} 및 R^{5g} 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실을 형성하며;
- [0361] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴, 모노시클릭 헤테로아릴 또는 모노시클릭 헤테로시클릴이며;
- [0362] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이며;
- [0363] X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 N 또는 CH이다.
- [0364] 화학식 (XI), (XIa) 또는 (XIb)의 화합물의 특정한 실시양태에서,
- [0365] R^1 은 수소 또는 메톡시이며;
- [0366] R^2 는 수소이며;
- [0367] R^3 및 R^4 는 수소이며;
- [0368] R^6 은 디플루오로메틸이며;
- [0369] R^{5a} 및 R^{5b} 는 메틸이며;
- [0370] R^{5f} 및 R^{5g} 는 수소이거나; 또는 R^{5f} 및 R^{5g} 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실을 형성하며;
- [0371] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 페닐, 5원 또는 6원 헤테로아릴 또는 5원 또는 6원 헤테로시클릴이며;
- [0372] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이며;
- [0373] X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 N 또는 CH이다.
- [0374] 화학식 (XI), (XIa) 또는 (XIb)의 화합물의 특정한 실시양태에서,
- [0375] R^1 은 수소 또는 메톡시이며;
- [0376] R^2 는 수소이며;
- [0377] R^3 및 R^4 는 수소이며;
- [0378] R^6 은 디플루오로메틸이며;
- [0379] R^{5a} 및 R^{5b} 는 메틸이며;

- [0380] R^{5f} 및 R^{5g} 는 수소이거나; 또는 R^{5f} 및 R^{5g} 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실을 형성하며;
- [0381] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 페닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이며;
- [0382] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이며;
- [0383] X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 N 또는 CH이다.
- [0384] 화학식 (XI), (XIa) 또는 (XIb)의 화합물의 특정한 실시양태에서,
- [0385] R^1 은 수소 또는 메톡시이며;
- [0386] R^2 는 수소이며;
- [0387] R^3 및 R^4 는 수소이며;
- [0388] R^6 은 디플루오로메틸이며;
- [0389] R^{5a} 및 R^{5b} 는 메틸이며;
- [0390] R^{5f} 및 R^{5g} 는 수소이거나; 또는 R^{5f} 및 R^{5g} 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실을 형성하며;
- [0391] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 페닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이며;
- [0392] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이며;
- [0393] X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 N 또는 CH이다.
- [0394] 본원에는 하기 화학식 (XVI)의 화합물 또는 그의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 2 이상의 부분 입체 이성질체의 혼합물 또는 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그가 제공된다:



- [0395]
- [0396] 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.
- [0397] 화학식 (XVI)의 화합물의 합성은 미국 특허 제9,056,852 B2호에 기재되어 있으며, 이는 상기 개시를 위하여 참조로 포함된다.
- [0398] 화학식 (XVI)의 화합물의 한 실시양태에서, R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 각각 1, 2, 3 또는 4 개의 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.

- [0399] 화학식 (XVI)의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 1, 2, 3 또는 4 개의 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^7 , R^7 , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} , X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.
- [0400] 화학식 (XVI)의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 헤테로아릴이며; R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , 나머지 R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} , X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.
- [0401] 화학식 (XVI)의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 5원 또는 6원 헤테로아릴이며; R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , 나머지 R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} , X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.
- [0402] 화학식 (XVI)의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 헤테로시클릴이며; R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , 나머지 R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} , X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.
- [0403] 화학식 (XVI)의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 5원 또는 6원 헤테로시클릴이며; R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , 나머지 R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} , X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.
- [0404] 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 4 개의 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.
- [0405] 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 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 페닐, 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.
- [0406] 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-메틸술폰닐피페리딘-4-일 또는 4-메틸피페라진-1-일이다.
- [0407] 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, 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.
- [0408] 화학식 (XVI)의 화합물의 한 실시양태에서, R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{6-14} 아

릴, 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.

[0409] 화학식 (XVI)의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R^{7a} 는 1, 2, 3 또는 4 개의 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.

[0410] 화학식 (XVI)의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R^{7a} 는 1, 2, 3 또는 4 개의 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.

[0411] 화학식 (XVI)의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R^{7a} 는 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 5원 또는 6원 헤테로아릴이며; R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.

[0412] 화학식 (XVI)의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R^{7a} 는 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 헤테로시클릴이며; R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.

[0413] 화학식 (XVI)의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R^{7a} 는 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 5원 또는 6원 헤테로시클릴이며; R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.

[0414] 화학식 (XVI)의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4 개의 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} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.

[0415] 화학식 (XVI)의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 페닐, 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.

[0416] 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-메틸술폰닐피페리딘-4-일 또는 4-메틸피페라진-1-일이다.

[0417] 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; 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.

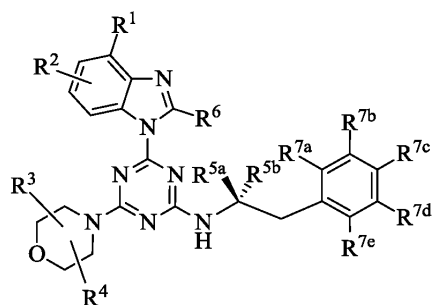
[0418] 화학식 (XVI)의 화합물의 한 실시양태에서,

[0419] R^1 은 수소 또는 $-OR^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이며;

[0420] R^2 는 수소이며;

- [0421] R^3 및 R^4 는 수소이며;
- [0422] R^6 은 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이며;
- [0423] R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 독립적으로 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이며;
- [0424] R^{7a} 는 각각 하나 이상의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이며;
- [0425] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이다.
- [0426] 화학식 (XVI)의 화합물의 한 실시양태에서,
- [0427] R^1 은 수소 또는 메톡시이며;
- [0428] R^2 는 수소이며;
- [0429] R^3 및 R^4 는 수소이며;
- [0430] R^6 은 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이며;
- [0431] R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 독립적으로 C_{1-6} 알킬이며;
- [0432] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이며;
- [0433] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이다.
- [0434] 화학식 (XVI)의 화합물의 한 실시양태에서,
- [0435] R^1 은 수소 또는 메톡시이며;
- [0436] R^2 는 수소이며;
- [0437] R^3 및 R^4 는 수소이며;
- [0438] R^6 은 디플루오로메틸이며;
- [0439] R^{5a} 및 R^{5b} 는 메틸이며;
- [0440] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴, 모노시클릭 헤테로아릴 또는 모노시클릭 헤테로시클릴이며;
- [0441] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이다.
- [0442] 화학식 (XVI)의 화합물의 한 실시양태에서,
- [0443] R^1 은 수소 또는 메톡시이며;
- [0444] R^2 는 수소이며;
- [0445] R^3 및 R^4 는 수소이며;
- [0446] R^6 은 디플루오로메틸이며;
- [0447] R^{5a} 및 R^{5b} 는 메틸이며;

- [0448] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 페닐, 5원 또는 6원 헤테로아릴 또는 5원 또는 6원 헤테로시클릴이며;
- [0449] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이다.
- [0450] 화학식 (XVI)의 화합물의 한 실시양태에서,
- [0451] R^1 은 수소 또는 메톡시이며;
- [0452] R^2 는 수소이며;
- [0453] R^3 및 R^4 는 수소이며;
- [0454] R^6 은 디플루오로메틸이며;
- [0455] R^{5a} 및 R^{5b} 는 메틸이며;
- [0456] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기 Q 로 임의로 치환된 페닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이며;
- [0457] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이다.
- [0458] 화학식 (XVI)의 화합물의 한 실시양태에서,
- [0459] R^1 은 수소 또는 메톡시이며;
- [0460] R^2 는 수소이며;
- [0461] R^3 및 R^4 는 수소이며;
- [0462] R^6 은 디플루오로메틸이며;
- [0463] R^{5a} 및 R^{5b} 는 메틸이며;
- [0464] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 페닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이며;
- [0465] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이다.
- [0466] 한 실시양태에서, 화학식 (XVI)의 화합물은 하기 화학식 (XVIa)의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다:



- [0467]
- [0468] 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.
- [0469] 화학식 (XVIa)의 화합물의 합성은 미국 특허 제9,056,852 B2호에 기재되어 있으며, 이는 상기 개시를 위하여 참조로 포함된다.

- [0470] 화학식 (XVIa)의 화합물의 한 실시양태에서, R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 각각 1, 2, 3 또는 4 개의 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.
- [0471] 화학식 (XVIa)의 화합물의 한 실시양태에서, R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 1, 2, 3 또는 4 개의 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.
- [0472] 화학식 (XVIa)의 화합물의 한 실시양태에서, R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 헤테로아릴이며; R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , 나머지 R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} , X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.
- [0473] 화학식 (XVIa)의 화합물의 한 실시양태에서, R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 5원 또는 6원 헤테로아릴이며; R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , 나머지 R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} , X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.
- [0474] 화학식 (XVIa)의 화합물의 한 실시양태에서, R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 헤테로시클릴이며; R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , 나머지 R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} , X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.
- [0475] 화학식 (XVIa)의 화합물의 한 실시양태에서, R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 5원 또는 6원 헤테로시클릴이며; R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , 나머지 R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} , X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.
- [0476] 화학식 (XVIa)의 화합물의 한 실시양태에서, R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 각각 1, 2, 3 또는 4 개의 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.
- [0477] 화학식 (XVIa)의 화합물의 한 실시양태에서, R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 각각 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 페닐, 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.
- [0478] 화학식 (XVIa)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, 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-메틸술폰닐피페리딘-4-일 또는 4-메틸피페라진-1-일이다.
- [0479] 화학식 (XVIa)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, 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; $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^{5a}, R^{5b}$, 나머지 $R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}$ 및 R^{7e} , X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.

[0480] 화학식 (XVIa)의 화합물의 한 실시양태에서, R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4 개의 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.

[0481] 화학식 (XVIa)의 화합물의 한 실시양태에서, R^{7a} 는 1, 2, 3 또는 4 개의 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.

[0482] 화학식 (XVIa)의 화합물의 한 실시양태에서, R^{7a} 는 1, 2, 3 또는 4 개의 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.

[0483] 화학식 (XVIa)의 화합물의 한 실시양태에서, R^{7a} 는 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 5원 또는 6원 헤테로아릴이며; $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^{5a}, R^{5b}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^{7e}$, X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.

[0484] 화학식 (XVIa)의 화합물의 한 실시양태에서, R^{7a} 는 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 헤테로시클릴이며; $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^{5a}, R^{5b}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^{7e}$, X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.

[0485] 화학식 (XVIa)의 화합물의 한 실시양태에서, R^{7a} 는 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 5원 또는 6원 헤테로시클릴이며; $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^{5a}, R^{5b}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^{7e}$, X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.

[0486] 화학식 (XVIa)의 화합물의 한 실시양태에서, R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 페닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이며; $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^{5a}, R^{5b}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^{7e}$, X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.

[0487] 화학식 (XVIa)의 화합물의 한 실시양태에서, R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 페닐, 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.

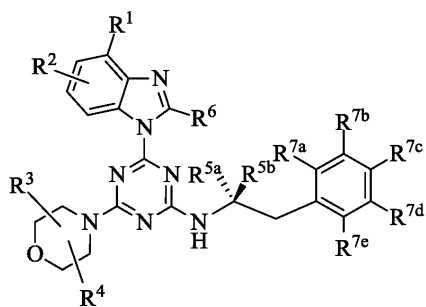
[0488] 화학식 (XVIa)의 화합물의 한 실시양태에서, R^{7a} 는 페닐, 2-플루오로페닐, 2-클로로페닐, 2-브로모페닐, 2-메틸페닐, 2-(3-디메틸아미노프로필)페닐, 2-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-메틸페닐, 3-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-브로모페닐, 4-메톡시페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2,6-디플루오로페닐, 4-플루오로-3-메톡시페닐, 3-메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 3-모르폴린-4-일메틸페닐, 이미다졸-1-일, 피로졸-4-일, 1-메틸-피로졸-4-일, 2-메틸피로졸-3-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 2-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.

[0489] 화학식 (XVIa)의 화합물의 한 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; $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^{5a}, R^{5b}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^{7e}$, X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.

[0490] 화학식 (XVIa)의 화합물의 한 실시양태에서,

- [0491] R^1 은 수소 또는 $-OR^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이며;
- [0492] R^2 는 수소이며;
- [0493] R^3 및 R^4 는 수소이며;
- [0494] R^6 은 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이며;
- [0495] R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 독립적으로 수소 또는 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이며;
- [0496] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이며;
- [0497] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이다.
- [0498] 화학식 (XVIa)의 화합물의 한 실시양태에서,
- [0499] R^1 은 수소 또는 메톡시이며;
- [0500] R^2 는 수소이며;
- [0501] R^3 및 R^4 는 수소이며;
- [0502] R^6 은 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이며;
- [0503] R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이며;
- [0504] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이며;
- [0505] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이다.
- [0506] 화학식 (XVIa)의 화합물의 한 실시양태에서,
- [0507] R^1 은 수소 또는 메톡시이며;
- [0508] R^2 는 수소이며;
- [0509] R^3 및 R^4 는 수소이며;
- [0510] R^6 은 디플루오로메틸이며;
- [0511] R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이며;
- [0512] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴, 모노시클릭 헤테로아릴 또는 모노시클릭 헤테로시클릴이며;
- [0513] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이다.
- [0514] 화학식 (XVIa)의 화합물의 한 실시양태에서,
- [0515] R^1 은 수소 또는 메톡시이며;
- [0516] R^2 는 수소이며;
- [0517] R^3 및 R^4 는 수소이며;

- [0518] R^6 은 디플루오로메틸이며;
- [0519] R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이며;
- [0520] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 페닐, 5원 또는 6원 헤테로아릴 또는 5원 또는 6원 헤테로시클릴이며;
- [0521] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이다.
- [0522] 화학식 (XVIa)의 화합물의 한 실시양태에서,
- [0523] R^1 은 수소 또는 메톡시이며;
- [0524] R^2 는 수소이며;
- [0525] R^3 및 R^4 는 수소이며;
- [0526] R^6 은 디플루오로메틸이며;
- [0527] R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이며;
- [0528] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 페닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이며;
- [0529] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이다.
- [0530] 화학식 (XVIa)의 화합물의 한 실시양태에서,
- [0531] R^1 은 수소 또는 메톡시이며;
- [0532] R^2 는 수소이며;
- [0533] R^3 및 R^4 는 수소이며;
- [0534] R^6 은 디플루오로메틸이며;
- [0535] R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이며;
- [0536] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 페닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이며;
- [0537] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이다.
- [0538] 화학식 (XVIa)의 화합물의 합성은 미국 특허 제9,056,852 B2호에 기재되어 있으며, 이는 상기 개시를 위하여 참조로 포함된다.
- [0539] 또 다른 실시양태에서, 화학식 (XVI)의 화합물은 하기 화학식 (XVIb)의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다:



화학식 (XVIb)

[0540]

[0541]

[0542]

[0543]

[0544]

[0545]

[0546]

[0547]

[0548]

[0549]

[0550]

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.

화학식 (XVIb)의 화합물의 한 실시양태에서, R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 각각 1, 2, 3 또는 4 개의 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.

화학식 (XVIb)의 화합물의 한 실시양태에서, R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 1, 2, 3 또는 4 개의 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.

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

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

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

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

화학식 (XVIb)의 화합물의 한 실시양태에서, R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 각각 1, 2, 3 또는 4 개의 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.

화학식 (XVIb)의 화합물의 한 실시양태에서, R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 중 하나는 각각 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 페닐, 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.

화학식 (XVIb)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, 2-(3-디메틸아미노프로필)페닐, 2-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-클로로페

닐, 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-메틸술폰피페리딘-4-일 또는 4-메틸피페라진-1-일이다.

[0551] 화학식 (XVIb)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, 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} , 나머지 R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} , X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.

[0552] 화학식 (XVIb)의 화합물의 한 실시양태에서, R^{7a} 는 각각 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 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.

[0553] 화학식 (XVIb)의 화합물의 한 실시양태에서, R^{7a} 는 1, 2, 3 또는 4 개의 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.

[0554] 화학식 (XVIb)의 화합물의 한 실시양태에서, R^{7a} 는 1, 2, 3 또는 4 개의 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.

[0555] 화학식 (XVIb)의 화합물의 한 실시양태에서, R^{7a} 는 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 5원 또는 6원 헤테로아릴이며; R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.

[0556] 화학식 (XVIb)의 화합물의 한 실시양태에서, R^{7a} 는 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 헤테로시클릴이며; R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.

[0557] 화학식 (XVIb)의 화합물의 한 실시양태에서, R^{7a} 는 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 5원 또는 6원 헤테로시클릴이며; R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.

[0558] 화학식 (XVIb)의 화합물의 한 실시양태에서, R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4 개의 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} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y 및 Z는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.

[0559] 화학식 (XVIb)의 화합물의 한 실시양태에서, R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 페닐, 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.

[0560] 화학식 (XVIb)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, 피

로졸-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-메틸술폰닐피페리딘-4-일 또는 4-메틸피페라진-1-일이다.

[0561] 화학식 (XVIb)의 화합물의 한 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; 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.

[0562] 화학식 (XVIb)의 화합물의 한 실시양태에서,

[0563] R^1 은 수소 또는 $-OR^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이며;

[0564] R^2 는 수소이며;

[0565] R^3 및 R^4 는 수소이며;

[0566] R^6 은 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이며;

[0567] R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 독립적으로 수소 또는 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이며;

[0568] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이며;

[0569] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이다.

[0570] 화학식 (XVIb)의 화합물의 한 실시양태에서,

[0571] R^1 은 수소 또는 메톡시이며;

[0572] R^2 는 수소이며;

[0573] R^3 및 R^4 는 수소이며;

[0574] R^6 은 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이며;

[0575] R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이며;

[0576] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이며;

[0577] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이다.

[0578] 화학식 (XVIb)의 화합물의 한 실시양태에서,

[0579] R^1 은 수소 또는 메톡시이며;

[0580] R^2 는 수소이며;

[0581] R^3 및 R^4 는 수소이며;

[0582] R^6 은 디플루오로메틸이며;

[0583] R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{-6} 알킬이며;

- [0584] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴, 모노시클릭 헤테로아릴 또는 모노시클릭 헤테로시클릴이며;
- [0585] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이다.
- [0586] 화학식 (XVIb)의 화합물의 한 실시양태에서,
- [0587] R^1 은 수소 또는 메톡시이며;
- [0588] R^2 는 수소이며;
- [0589] R^3 및 R^4 는 수소이며;
- [0590] R^6 은 디플루오로메틸이며;
- [0591] R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이며;
- [0592] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 페닐, 5원 또는 6원 헤테로아릴 또는 5원 또는 6원 헤테로시클릴이며;
- [0593] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이다.
- [0594] 화학식 (XVIb)의 화합물의 한 실시양태에서,
- [0595] R^1 은 수소 또는 메톡시이며;
- [0596] R^2 는 수소이며;
- [0597] R^3 및 R^4 는 수소이며;
- [0598] R^6 은 디플루오로메틸이며;
- [0599] R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이며;
- [0600] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 페닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이며;
- [0601] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이다.
- [0602] 화학식 (XVIb)의 화합물의 한 실시양태에서,
- [0603] R^1 은 수소 또는 메톡시이며;
- [0604] R^2 는 수소이며;
- [0605] R^3 및 R^4 는 수소이며;
- [0606] R^6 은 디플루오로메틸이며;
- [0607] R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이며;
- [0608] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 페닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이며;
- [0609] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이다.

- [0610] 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.
- [0611] 본원에 제공된 임의의 화학식의 한 실시양태에서,
- [0612] R^1 은 수소 또는 $-OR^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이며;
- [0613] R^2 는 수소이며;
- [0614] R^3 및 R^4 는 수소이며;
- [0615] R^6 은 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이며;
- [0616] R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 독립적으로 수소 또는 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이며;
- [0617] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이며;
- [0618] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이며;
- [0619] 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 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다.
- [0620] 본원에 제공된 임의의 화학식의 한 실시양태에서,
- [0621] R^1 은 수소 또는 메톡시이며;
- [0622] R^2 는 수소이며;
- [0623] R^3 및 R^4 는 수소이며;
- [0624] R^6 은 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이며;
- [0625] R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이며;
- [0626] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이며;
- [0627] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이며;
- [0628] X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 N 또는 CH이다.
- [0629] 본원에 제공된 임의의 화학식의 한 실시양태에서,
- [0630] R^1 은 수소 또는 메톡시이며;
- [0631] R^2 는 수소이며;

- [0632] R^3 및 R^4 는 수소이며;
- [0633] R^6 은 디플루오로메틸이며;
- [0634] R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이며;
- [0635] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴, 모노시클릭 헤테로아릴 또는 모노시클릭 헤테로시클릴이며;
- [0636] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이며;
- [0637] X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 N 또는 CH이다.
- [0638] 본원에 제공된 임의의 화학식의 한 실시양태에서,
- [0639] R^1 은 수소 또는 메톡시이며;
- [0640] R^2 는 수소이며;
- [0641] R^3 및 R^4 는 수소이며;
- [0642] R^6 은 디플루오로메틸이며;
- [0643] R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이며;
- [0644] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 페닐, 5원 또는 6원 헤테로아릴 또는 5원 또는 6원 헤테로시클릴이며;
- [0645] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이며;
- [0646] X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 N 또는 CH이다.
- [0647] 본원에 제공된 임의의 화학식의 한 실시양태에서,
- [0648] R^1 은 수소 또는 메톡시이며;
- [0649] R^2 는 수소이며;
- [0650] R^3 및 R^4 는 수소이며;
- [0651] R^6 은 디플루오로메틸이며;
- [0652] R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이며;
- [0653] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 페닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이며;
- [0654] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이며;
- [0655] X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 N 또는 CH이다.
- [0656] 본원에 제공된 임의의 화학식의 한 실시양태에서,
- [0657] R^1 은 수소 또는 메톡시이며;
- [0658] R^2 는 수소이며;

- [0659] R^3 및 R^4 는 수소이며;
- [0660] R^6 은 디플루오로메틸이며;
- [0661] R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이며;
- [0662] R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 페닐, 이미다졸릴, 피로졸릴, 피리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이며;
- [0663] R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} 및 R^{7e} 는 수소이며;
- [0664] X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 N 또는 CH이다.
- [0665] 본원에 제공된 화학식, 예를 들면 화학식 (I), (IX), (X), (XI), (XVI), (Ia), (IXa), (Xa), (XIa), (XVIa), (Ib), (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.
- [0666] 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 5 개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^1 은 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{2-6} 알케닐이다. 특정한 실시양태에서, R^1 은 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{2-6} 알키닐이다. 특정한 실시양태에서, R^1 은 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^1 은 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴이다. 특정한 실시양태에서, R^1 은 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{7-15} 아랄킬이다. 특정한 실시양태에서, R^1 은 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기 Q로 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 특정한 실시양태에서, R^1 은 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기 Q로 임의로 치환된 헤테로시클릴이다.
- [0667] 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 5 개의 치환기 Q로 임의로 치환된다. 특정한 실시양태에서, R^1 은 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시 또는 3-디메틸아미노프로폭시이다. 특정한 실시양태에서, R^1 은 $-OC(O)R^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^1 은 $-OC(O)OR^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^1 은 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^1 은 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1a} , R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^1 은 $-OS(O)R^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^1 은 $-OS(O)_2R^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^1 은 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의

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

[0668]

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

[0669]

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 5 개의 치환기 Q로 임의로 치환된다. 특정한 실시양태에서, R^1 은 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시 또는 3-디메틸아미노프로폭시이다. 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 아미노($-NH_2$)이다. 특정한 실시양태에서, R^2 는 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 이며, 여기서 R^{1a} 및 R^{1d} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^2 는 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 이며, 여기서 R^{1a} 및 R^{1d} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^2 는 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1a} , R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^2 는 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} 및 R^{1d} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^2 는 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 이며, 여기서 R^{1a} 및 R^{1d} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^2 는 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 이며, 여기서 R^{1a} 및 R^{1d} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^2 는 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1a} , R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^2 는 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1a} , R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^2 는 $-SR^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^2 는 $-S(O)R^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^2 는 $-S(O)_2R^{1a}$ 이며, 여기서 R^{1a} 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^2 는 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^2 는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다.

[0670] 특정한 실시양태에서, R^3 은 수소이다. 특정한 실시양태에서, R^3 은 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^3 은 수소, 메틸, 에틸 또는 프로필(예를 들면 n-프로필, 이소프로필 또는 2-이소프로필)이다.

[0671] 특정한 실시양태에서, R^4 는 수소이다. 특정한 실시양태에서, R^4 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^4 는 수소, 메틸, 에틸 또는 프로필(예를 들면 n-프로필, 이소프로필 또는 2-이소프로필)이다.

[0672] 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 5 개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬렌을 형성한다. 특정한 실시양태에서, R^3 및 R^4 는 함께 연결되어 각각 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 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 5 개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{1-6} 헤테로알킬렌을 형성한다. 특정한 실시양태에서, R^3 및 R^4 는 함께 연결되어 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{2-6} 알케닐렌을 형성한다. 특정한 실시양태에서, R^3 및 R^4 는 함께 연결되어 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{2-6} 헤테로알케닐렌을 형성한다.

[0673] 특정한 실시양태에서, R^6 은 수소이다. 특정한 실시양태에서, R^6 은 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^6 은 1개 이상, 한 실시양태에서 1, 2 또

는 3 개의 할로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^6 은 1개 이상, 한 실시양태에서 1, 2 또는 3 개의 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 5 개의 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 5 개의 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 5 개의 치환기 Q로 임의로 치환된다.

[0674]

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

[0675]

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 5 개의 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

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

[0676] 특정한 실시양태에서, R^{5a} 는 (a) 수소 또는 할로; (b) 각각 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 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 5 개의 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 헤테로아릴이다.

[0677] 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 5 개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{5b} 는 각각 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 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 5 개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{2-6} 알케닐이다. 특정한 실시양태에서, R^{5b} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{2-6} 알키닐이다. 특정한 실시양태에서, R^{5b} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{5b} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{3-7} 시클로알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{5b} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴이다. 특정한 실시양태에서, R^{5b} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C_{7-15} 아랄킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{5b} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기 Q로 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 특정한 실시양태에서, R^{5b} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4

또는 5 개의 치환기 Q로 임의로 치환된 헤테로시클릴이다. 특정한 실시양태에서, R^{5b} 는 헤테로시클릴이 아니다.

[0678]

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 5 개의 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.

[0679]

특정한 실시양태에서, R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 독립적으로, 각각 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 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.

[0680]

특정한 실시양태에서, R^{5c} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 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 5 개의 치환기 Q로 임의로 치

환된 페닐 또는 나프틸이다. 특정한 실시양태에서, R^{5c} 는 각각 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 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 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기 Q로 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 특정한 실시양태에서, R^{5c} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기 Q로 임의로 치환된 모노시클릭 헤테로아릴이다. 특정한 실시양태에서, R^{5c} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기 Q로 임의로 치환된 5원 또는 6원 헤테로아릴이다. 특정한 실시양태에서, R^{5c} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기 Q로 임의로 치환된 비시클릭 헤테로아릴이다.

[0681]

특정한 실시양태에서, R^{5c} 는 $-(CR^{5f}R^{5g})_n-(C_{6-14}$ 아릴)이며, 여기서 C_{6-14} 아릴은 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 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 5 개의 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 5 개의 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 $-CH_2-(C_{6-14}$ 아릴)이며, 여기서 C_{6-14} 아릴은 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기 Q로 임의로 치환된다. 특정한 실시양태에서, R^{5c} 는 $-C(CH_3)_2-(C_{6-14}$ 아릴)이며, 여기서 C_{6-14} 아릴은 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기 Q로 임의로 치환된다. 특정한 실시양태에서, R^{5c} 는 $-CH_2$ -페닐 또는 $-CH_2$ -나프틸이며, 여기서 페닐 또는 나프틸은 각각 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 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 $-CH_2$ -페닐, $-CH_2$ -나프타-1-일 또는 $-CH_2$ -나프타-2-일이며, 여기서 페닐 또는 나프틸은 각각 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 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 $-CH_2$ -페닐, $-CH_2$ -나프타-1-일 또는 $-CH_2$ -나프타-2-일이며, 여기서 페닐 또는 나프틸은 각각 하나 이상의 F, Cl, Br, I, -CN, -CH₃, -CF₃, -OCH₃, -OCF₃으로 임의로 치환된다. 기타 실시양태에서, R^{5c} 는 $-CH_2$ -페닐, $-CH_2$ -나프타-1-일 또는 $-CH_2$ -나프타-2-일이며, 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 $-CH_2$ -페닐, $-C(CH_3)_2$ -페닐, $-CH_2$ -(2-메틸페닐), $-CH_2$ -(2-메톡시페닐), $-CH_2$ -(2-플루오로페닐), $-CH_2$ -(2-클로로페닐), $-CH_2$ -(2-브로모페닐), $-CH_2$ -(3-메틸페닐), $-CH_2$ -(3-메톡시페닐), $-CH_2$ -(3-플루오로페닐), $-CH_2$ -(3-클로로페닐), $-CH_2$ -(3-브로모페닐), $-CH_2$ -(4-메틸페닐), $-CH_2$ -(4-메톡시페닐), $-CH_2$ -(4-플루오로페닐), $-CH_2$ -(4-클로로페닐),

-CH₂-(4-브로모페닐), -CH₂-나프타-1-일 또는 -CH₂-나프타-2-일이다.

[0682] 특정한 실시양태에서, R^{5c}는 -(CR^{5f}R^{5g})-(C₆₋₁₄ 아릴)이며, 여기서 C₆₋₁₄ 아릴은 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기 Q로 임의로 치환되며, 여기서 R^{5f} 및 R^{5g}는 이들이 부착되어 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.

[0683] 특정한 실시양태에서, R^{5c}는 -(CR^{5f}R^{5g})_n-헤테로아릴이며, 여기서 헤테로아릴은 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기 Q로 임의로 치환되며, 여기서 n은 본원의 다른 곳에서 정의되어 있다. 특정한 실시양태에서, R^{5c}는 -CH₂-(모노시클릭 헤테로아릴)이며, 여기서 헤테로아릴은 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기 Q로 임의로 치환된다. 특정한 실시양태에서, R^{5c}는 -CH₂-(5원 또는 6원 헤테로아릴)이며, 여기서 헤테로아릴은 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기 Q로 임의로 치환된다. 특정한 실시양태에서, R^{5c}는 -CH₂-(비시클릭 헤테로아릴)이며, 여기서 헤테로아릴은 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5 개 치환기로 임의로 치환된다.

[0684] 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 5 개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{5d}는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 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 5 개의 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 5 개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C₂₋₆ 알케닐이다. 특정한 실시양태에서, R^{5d}는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C₂₋₆ 알키닐이다. 특정한 실시양태에서, R^{5d}는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C₃₋₁₀ 시클로알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{5d}는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C₆₋₁₄ 아릴이다. 특정한 실시양태에서, R^{5d}는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C₇₋₁₅ 아랄킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{5d}는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기 Q로 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 특정한 실시양태에서, R^{5d}는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기 Q로 임의로 치환된 헤테로시클릴이다.

[0685] 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 5 개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{5d}는 -C(O)OCH₃이다. 특정한 실시양태에서, R^{5d}는 -C(O)NR^{1b}R^{1c}이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c}는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5d}는 -C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}이며, 여기서 R^{1a}, R^{1b} 및 R^{1c}는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5d}는 -OR^{1a}이며, 여기서 R^{1a}는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5d}는 -OC(O)R^{1a}이며, 여기서 R^{1a}는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5d}는 -OC(O)OR^{1a}이며, 여기서 R^{1a}는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5d}는 -OC(O)NR^{1b}R^{1c}이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c}는 각각 본원에

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

[0686]

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

[0687]

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 5 개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{5e}는 -C(O)OCH₃이다. 특정한 실시양태에서, R^{5e}는 -C(O)NR^{1b}R^{1c}이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c}는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5e}는 -C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}이며, 여기서 R^{1a}, R^{1b} 및 R^{1c}는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5e}는 -OR^{1a}이며, 여기서 R^{1a}는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5e}는 -OC(O)R^{1a}이며, 여기서 R^{1a}는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5e}는 -OC(O)OR^{1a}이며, 여기서 R^{1a}는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5e}는 -OC(O)NR^{1b}R^{1c}이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c}는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5e}는 -OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}이며, 여기서 R^{1a}, R^{1b} 및 R^{1c}는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5e}는 -OS(O)R^{1a}이며, 여기서 R^{1a}는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5e}는 -OS(O)₂R^{1a}이며, 여기서 R^{1a}는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5e}는 -OS(O)NR^{1b}R^{1c}이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c}는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5e}는 -OS(O)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(-NH₂)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.

[0688]

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 5 개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{5f}는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 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 5 개의 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 5 개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C₂₋₆ 알케닐이다. 특정한 실시양태에서, R^{5f}는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C₂₋₆ 알키닐이다. 특정한 실시양태에서, R^{5f}는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C₃₋₁₀ 시클로알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{5f}는 본원에 기재된 바와 같은

1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C₆₋₁₄ 아릴이다. 특정한 실시양태에서, R^{5f}는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C₇₋₁₅ 아랄킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{5f}는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기 Q로 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 특정한 실시양태에서, R^{5f}는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기 Q로 임의로 치환된 헤테로시클릴이다.

[0689]

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 5 개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{5f}는 -C(O)OCH₃이다. 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)R^{1a}이며, 여기서 R^{1a}는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5f}는 -OC(O)OR^{1a}이며, 여기서 R^{1a}는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5f}는 -OC(O)NR^{1b}R^{1c}이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c}는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5f}는 -OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}이며, 여기서 R^{1a}, R^{1b} 및 R^{1c}는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5f}는 -OS(O)R^{1a}이며, 여기서 R^{1a}는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5f}는 -OS(O)₂R^{1a}이며, 여기서 R^{1a}는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5f}는 -OS(O)NR^{1b}R^{1c}이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c}는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5f}는 -OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c}는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5f}는 -NR^{1b}R^{1c}이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c}는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{5f}는 아미노(-NH₂)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.

[0690]

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 5 개의 치환기 Q로 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{5g}는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 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 5 개의 치환기 Q로 임의로 치환된 메틸, 에

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

[0691]

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

R^{5g} 는 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 이며, 여기서 R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 본원에 정의된 바와 같다.

[0692]

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

[0693]

특정한 실시양태에서, 하나의 R^{5f} 및 하나의 R^{5g} 가 동일한 탄소 원자에 부착될 경우, R^{5f} 및 R^{5g} 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기 Q로 임의로 치환된 헥테로시클릴을 형성한다. 특정한 실시양태에서, 하나의 R^{5f} 및 하나의 R^{5g} 가 동일한 탄소 원자에 부착될 경우, R^{5f} 및 R^{5g} 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기 Q로 임의로 치환된 3원 헥테로시클릴을 형성한다. 특정한 실시양태에서, 하나의 R^{5f} 및 하나의 R^{5g} 가 동일한 탄소 원자에 부착될 경우, R^{5f} 및 R^{5g} 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기 Q로 임의로 치환된 4원 헥테로시클릴을 형성한다. 특정한 실시양태에서, 하나의 R^{5f} 및 하나의 R^{5g} 가 동일한 탄소 원자에 부착될 경우, R^{5f} 및 R^{5g} 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기 Q로 임의로 치환된 5원 헥테로시클릴을 형성한다. 특정한 실시양태에서, 하나의 R^{5f} 및 하나의 R^{5g} 가 동일한 탄소 원자에 부착될 경우, R^{5f} 및 R^{5g} 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기 Q로 임의로 치환된 6원 헥테로시클릴을 형성한다.

[0694]

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 4 개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된 C₂₋₆ 알케닐이다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된 C₂₋₆ 알키닐이다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a로 임의로 치환된 C₃₋₇ 시클로알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3

또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴이다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 페닐이다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 각각 플루오로, 클로로, 브로모, 메틸 및 메톡시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 페닐이다. 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-메톡시페닐이다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{7-15} 아랄킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 모노시클릭 헤테로아릴이다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 5원 헤테로아릴이다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4 개의 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 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 6원 헤테로아릴이다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 피리딘릴이다. 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 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 헤테로시클릴이다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 모노시클릭 헤테로시클릴이다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 5원 헤테로시클릴이다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 6원 헤테로시클릴이다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 피페리딘릴 또는 피페라지닐이다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 1-메틸피페리딘-4-일 또는 4-메틸피페라진-1-일이다.

[0695]

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

기서 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 $-S(O)_2R^a$ 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.

[0696] 특정한 실시양태에서, R^{7a} 는 각각 1, 2, 3 또는 4 개의 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-메틸술폰피페리딘-4-일 또는 4-메틸피페라진-1-일이다.

[0697] 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 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{7b} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{2-6} 알케닐이다. 특정한 실시양태에서, R^{7b} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{2-6} 알킬닐이다. 특정한 실시양태에서, R^{7b} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{7b} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{3-7} 시클로알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{7b} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴이다. 특정한 실시양태에서, R^{7b} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{7-15} 아랄킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{7b} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 특정한 실시양태에서, R^{7b} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 헤테로시클릴이다.

[0698] 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 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된다. 특정한 실시양태에서, R^a 는 메톡시, 에톡시, 프로톡시, 이소프로톡시 또는 3-디메틸아미노프로톡시이다. 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 $-OS(O)_2NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7b} 는 $-NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7b} 는 아미노($-NH_2$)이다. 특정한 실시양태에서, R^{7b} 는 $-NR^aC(O)R^d$ 이며, 여기서 R^a 및 R^d 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7b} 는 $-NR^aC(O)OR^d$ 이며, 여기서 R^a 및 R^d 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7b} 는 $-NR^aC(O)NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^a , R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7b} 는 $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^a , R^b , R^c 및 R^d 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7b} 는 $-NR^aS(O)R^d$ 이며, 여기서 R^a 및 R^d 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7b} 는 $-NR^aS(O)_2R^d$ 이며, 여기서 R^a 및 R^d 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7b} 는 $-NR^aS(O)NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^a , R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7b} 는 $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$ 이며, 여기서 R^a , R^b 및 R^c 는 각각 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7b} 는 $-SR^a$ 이며, 여기서 R^a 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7b} 는 $-S(O)R^a$ 이며, 여기서 R^a 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, R^{7b} 는 $-S(O)_2R^a$ 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.

[0699] 특정한 실시양태에서, R^{7b} 는 각각 1, 2, 3 또는 4 개의 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-메틸술폰닐피페리딘-4-일 또는 4-메틸피페라진-1-일이다.

[0700] 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 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^{7c} 는 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의

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

[0701]

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

[0702]

특정한 실시양태에서, R^{7c} 는 각각 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 페닐, 이미다졸릴, 피로졸릴,

피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이다. 특정한 실시양태에서, R^{7c} 는 페닐, 2-플루오로페닐, 2-클로로페닐, 2-브로모페닐, 2-메틸페닐, 2-(3-디메틸아미노프로필)페닐, 2-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-메틸페닐, 3-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-브로모페닐, 4-메톡시페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2,6-디플루오로페닐, 4-플루오로-3-메톡시페닐, 3-메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 3-모르폴린-4-일메틸페닐, 이미다졸-1-일, 피로졸-4-일, 1-메틸-피로졸-4-일, 2-메틸피로졸-3-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 2-플루오로피리딘-3-일, 2-메틸피리딘-4-일, 2-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-4-일, 2-메톡시피리딘-4-일, 피리미딘-5-일, 피롤리딘-3-일, 1-메틸피롤리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 1-메틸피페리딘-4-일, 1-에틸피페리딘-4-일, 1-이소프로필피페리딘-4-일, 1-아세틸피페리딘-4-일, 1-메틸술폰닐피페리딘-4-일 또는 4-메틸피페라진-1-일이다.

[0703]

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

[0704]

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^a 는 $-O-C_{1-6}$ 알킬이며, 여기서 알킬은 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4 개의 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 , 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 $-S(O)_2R^a$ 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.

[0705]

특정한 실시양태에서, R^{7d} 는 각각 1, 2, 3 또는 4 개의 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-메틸술폰닐피페리딘-4-일 또는 4-메틸피페라진-1-일이다.

[0706]

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

[0707]

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 4 개의 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 $-S(O)_2R^a$ 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.

[0708]

특정한 실시양태에서, R^{7e} 는 각각 1, 2, 3 또는 4 개의 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-메틸술폰닐피페리딘-4-일 또는 4-메틸피페라진-1-일이다.

[0709]

특정한 실시양태에서, R^{7a} 및 R^{7b} 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 각각 1, 2, 3 또는 4 개의 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 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{3-10} 시클로알케닐을 형성한다. 특정한 실시양태에서, R^{7a} 및 R^{7b} 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기 Q^a 로 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴을 형성한다. 특정한

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

[0715] 특정한 실시양태에서, m 은 0이며, n 은 0, 1, 2 또는 3이다. 특정한 실시양태에서, m 은 0이며, n 은 0, 1 또는 2이다. 특정한 실시양태에서, m 은 0이며, n 은 0 또는 1이다. 특정한 실시양태에서, m 은 0이며, n 은 0이다. 특정한 실시양태에서, m 은 0이며, n 은 1이다. 특정한 실시양태에서, m 은 1이며, n 은 0, 1, 2 또는 3이다. 특정한 실시양태에서, m 은 1이며, n 은 0, 1 또는 2이다. 특정한 실시양태에서, m 은 1이며, n 은 0 또는 1이다. 특정한 실시양태에서, m 은 1이며, n 은 0이다. 특정한 실시양태에서, m 은 1이며, n 은 1이다.

[0716] 특정한 실시양태에서, m 은 0이며, n 은 1이며, R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 메틸이다.

[0717] 특정한 실시양태에서, X 는 N 이다. 특정한 실시양태에서, X 는 CR^x 이며, 여기서 R^x 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, X 는 CH 이다.

[0718] 특정한 실시양태에서, Y 는 N 이다. 특정한 실시양태에서, Y 는 CR^x 이며, 여기서 R^x 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, Y 는 CH 이다.

[0719] 특정한 실시양태에서, Z 는 N 이다. 특정한 실시양태에서, Z 는 CR^x 이며, 여기서 R^x 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, Z 는 CH 이다.

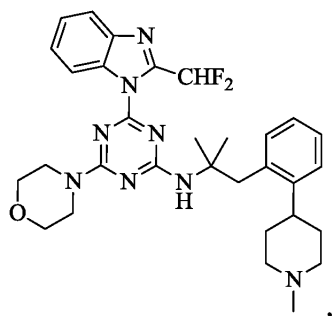
[0720] 특정한 실시양태에서, X , Y 및 Z 는 N 이다. 특정한 실시양태에서, X 및 Y 는 N 이며, Z 는 CH 이다. 특정한 실시양태에서, X 및 Z 는 N 이며, Y 는 CH 이다. 특정한 실시양태에서, Y 및 Z 는 N 이며, X 는 CH 이다.

[0721] 특정한 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 4-(2-(디플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)-6-모르폴리노-N-(2-페닐-2-(피롤리딘-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-모르폴리노피리미딘-4-아민이 아니다.

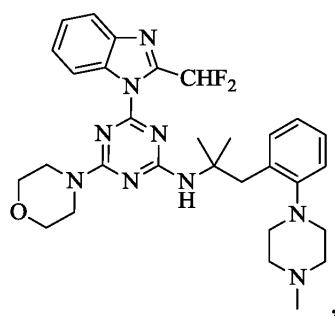
[0722] 특정한 실시양태에서, X , Y 및 Z 는 N 이며, R^{5a} 는 수소인 경우, R^{5b} 는 헤테로시클릴이 아니다. 특정한 실시양태에서, X , Y 및 Z 는 N 이며, R^{5a} 는 수소인 경우, R^{5b} 는 5원 헤테로시클릴이 아니다. 특정한 실시양태에서, X , Y 및 Z 는 N 이며, R^{5a} 는 수소인 경우, R^{5b} 는 피롤리딘일이다. 특정한 실시양태에서, X , Y 및 Z 는 N 이며, R^{5a} 는 수소인 경우, R^{5b} 는 피롤리딘-1-일이 아니다.

[0723] 특정한 실시양태에서, X 및 Z 는 N 이며, Y 는 CH 이며, R^{5a} 는 수소인 경우, R^{5b} 는 모르폴리노-치환된 페닐이다. 특정한 실시양태에서, X 및 Z 는 N 이며, Y 는 CH 이며, R^{5a} 는 수소인 경우, R^{5b} 는 4-((R)-3-(메톡시메틸)모르폴리노)페닐이 아니다.

[0724] 한 실시양태에서, 본원에는 하기로부터 선택된 화합물이 제공된다:

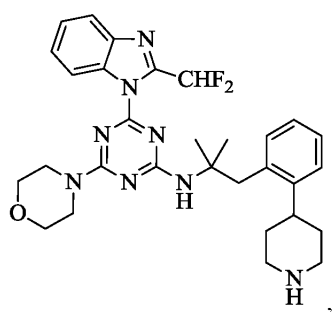


화합물 I

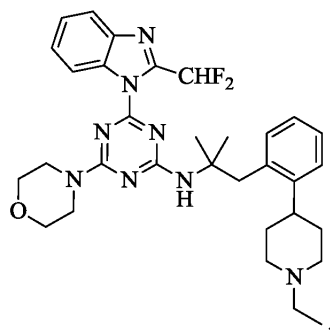


화합물 II

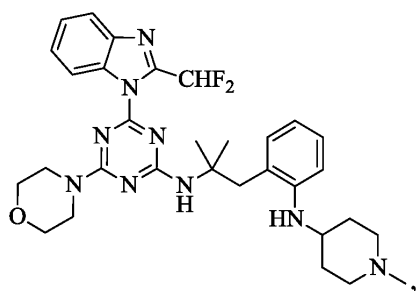
[0725]



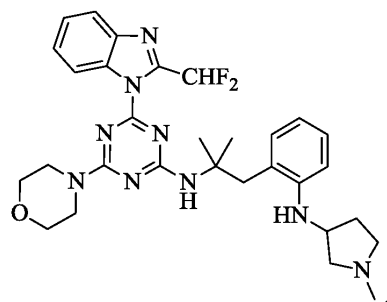
화합물 III



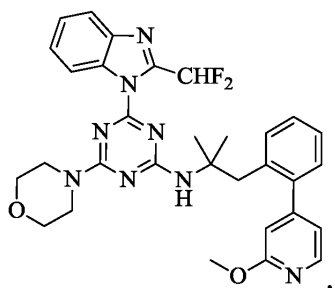
화합물 IV



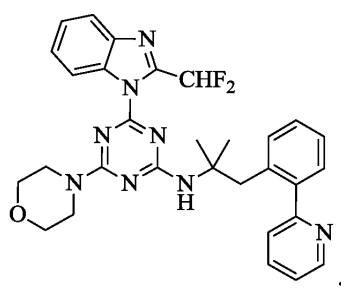
화합물 V



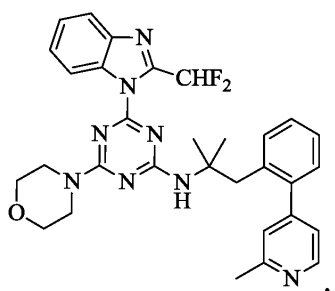
화합물 VI



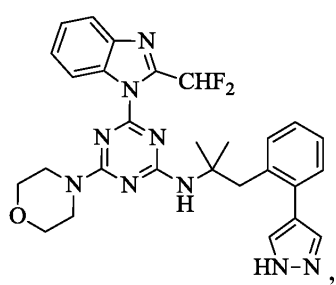
화합물 VII



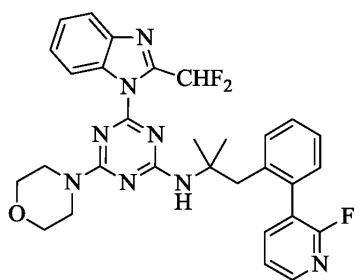
화합물 VIII



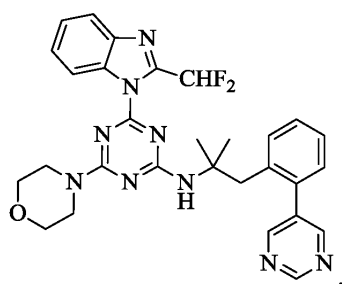
화합물 IX



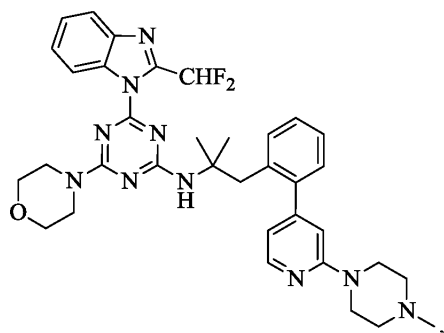
화합물 X



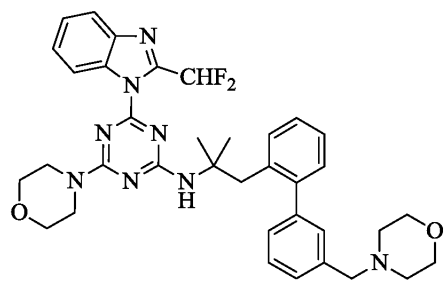
화합물 XI



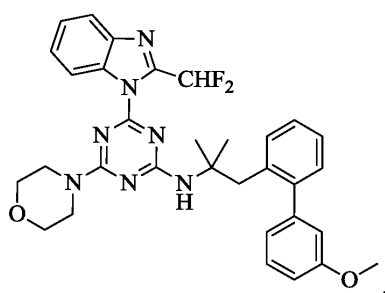
화합물 XII



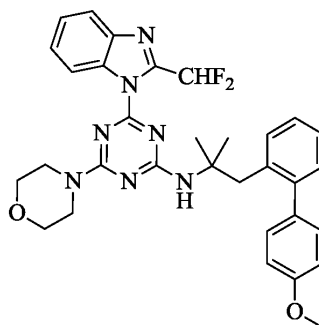
화합물 XIII



화합물 XIV



화합물 XV



화합물 XVI

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

제2 작용제

본원에 제공된 몇몇 실시양태는 제2 작용제와 병용된 본원에 기재된 PI3K 억제제를 포함하는 약학적 조성물 또는 약학적 조성물을 사용하는 방법을 기재한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 작용제는 BTK 억제제, Bcl-2 억제제, EZH2 억제제 또는 이들의 임의의 조합이다.

몇몇 실시양태에서, 제2 작용제는 BTK 억제제이다. 임의의 적절한 BTK 억제제는 본원에 기재된 PI3K 억제제와 병용하여 사용될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, BTK 억제제는 이브루티닙, BGB3111, CC-292, ACP 196, CNX-774, CGI1746, LFM-A13, CNX-774, ONO-4059, RN486 CPI-0610, DUAL946, GSK525762, I-BET151, JQ1, OTX015, PFI-1,

RVX-208, RVX2135, TEN-010 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 몇몇 실시양태에서, BTK 억제제는 이브루티닙 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 BGB3111 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 또 다른 실시양태에서, BTK 억제제는 이브루티닙 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 또 다른 실시양태에서, BTK 억제제는 BGB3111 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0737] 몇몇 실시양태에서, 제2 작용제는 Bcl-2 억제제이다. 임의의 적절한 Bcl-2 억제제는 본원에 기재된 PI3K 억제제와 병용하여 사용될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, Bcl-2 억제제는 ABT-199(베네토클락스), ABT-737, ABT-263(나비토클락스) 또는 PNT2258 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 몇몇 실시양태에서, Bcl-2 억제제는 베네토클락스 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 PNT2258 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 또 다른 실시양태에서, Bcl-2 억제제는 베네토클락스 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 또 다른 실시양태에서, Bcl-2 억제제는 PNT2258 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0738] 몇몇 실시양태에서, 제2 작용제는 EZH2 억제제이다. 임의의 적절한 EZH2 억제제는 본원에 기재된 PI3K 억제제와 병용하여 사용될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, EZH2 억제제는 EPZ-6438(타제메토스타트, E7438), DNZeP(3-데아자네플라노신), GSK2816126, EPZ005687, EI1 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 몇몇 실시양태에서, EZH2 억제제는 타제메토스타트(EPZ-6438) 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 기타 실시양태에서, EZH2 억제제는 타제메토스타트 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0739] 사용 방법

[0740] 특정한 실시양태에서, 본원에는 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그, 그리고 유효량의, BTK 억제제, Bcl-2 억제제, EZH2 억제제 또는 이들의 조합으로부터 선택된 제2 작용제를 투여하는 단계를 포함하는, 질환의 치료 또는 예방 방법이 제공된다. 몇몇 실시양태에서, 제2 작용제는 이브루티닙, BGB3111, 베네토클락스 또는 타제메토스타트 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 I 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 II 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 III 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 IV 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 V 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 VI 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 VII 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 VIII 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 IX 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 X 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 XI 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 XII 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 XIII 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 XIV 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 XV 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 XVI 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다.

[0741] 한 실시양태에서, 본원에는 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그 및 유효량의 BTK 억제제를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 암, 자가면역 질환 및 염증성 질환을 포함한 증식성 질환인 질환의 치료 또는 예방 방법이 제공된다. 한 실시양태에서, BTK 억제제는 이브루티닙 또는 BGB3111 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 I이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 II이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 III이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 IV이다.

용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 X 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 XI 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 XII 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 XIII 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 XIV 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 XV 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 XVI 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다.

[0744] 특정한 실시양태에서, 증식성 질환은 암이다. 특정한 실시양태에서, 증식성 질환은 혈액암이다. 특정한 실시양태에서, 증식성 질환은 염증성 질환이다. 특정한 실시양태에서, 증식성 질환은 면역 질환이다.

[0745] 본원에 제공된 화합물로 치료 가능한 질병, 질환 또는 병태는 (1) 전신 아나필락시스 및 과민성 질환, 아토피 피부염, 두드러기, 약물 알러지, 곤충 쏘임 알러지, 식품 알러지(복강 질환 등을 포함) 및 비만세포증을 포함한 염증성 또는 알러지 질환; (2) 크론병, 궤양성 대장염, 회장염 및 소장염을 포함한 염증성 장 질환; (3) 혈관염 및 베체트 증후군; (4) 건선 및, 피부염, 습진, 아토피 피부염, 알러지성 접촉성 피부염, 두드러기를 포함한 염증성 피부증, 사람 유두종바이러스, HIV 또는 RLV 감염, 세균성, 플루갈(flugal)로부터 유도된 것을 포함한 바이러스성 피부 병리학 및 기타 기생충성 피부 병리학 및 피부 홍반 루푸스; (5) 알러지성 천식, 운동 유발 천식, 알러지성 비염, 중이염, 알러지성 결막염, 과민성 폐 질환 및 만성 폐쇄성 폐 질환을 포함한 천식 및 호흡기 알러지성 질환; (6) 관절염(류마티스성 및 건선성 포함), 전신 홍반 루푸스, 제1형 당뇨병, 중증 근무력증, 다발 경화증, 그레이브스병 및 사구체신염을 포함한 자가면역 질환; (7) 이식편 거부반응(동종이식 거부반응 및 이식편 대 숙주 질환 포함), 예를 들면 피부 이식 거부반응, 고형 장기 이식 거부반응, 골수 이식 거부반응; (8) 열; (9) 급성 심부전, 저혈압, 고혈압, 협심증, 심근 경색증, 심근병증, 울혈성 심부전, 죽상동맥경화증, 관상 동맥 질환, 재협착 및 혈관 협착을 포함한 심혈관 질환; (10) 외상성 뇌 손상, 뇌졸중, 허혈성 재관류 손상 및 동맥류를 포함한 뇌혈관 질환; (11) 유방, 피부, 전립선, 자궁경부, 자궁, 난소, 고환, 방광, 폐, 간, 후두, 구강, 결장 및 위장관(예를 들면 식도, 위, 췌장), 뇌, 갑상선, 혈액 및 림프계의 암; (12) 섬유증, 결합 조직 질환 및 사코이드증, (13) 발기 부전을 포함한 생식기 및 생식 병태; (14) 위염, 궤양, 구역, 췌장염 및 구토를 포함한 위장관 질환; (15) 알츠하이머병을 포함한 신경학적 질환; (16) 불면증, 기면증, 수면 무호흡 증후군 및 피크윅 증후군을 포함한 수면 질환; (17) 통증; (18) 신장병; (19) 녹내장을 포함한 안구 질환 및 (20) HIV를 포함한 감염 질환을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0746] 특정한 실시양태에서, 본원에 제공된 방법으로 치료 가능한 암은 (1) 급성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수구성 백혈병, 예컨대 골수모구, 전골수구성, 골수단핵구, 단핵구, 적백혈병 백혈병 및 골수형성이상 증후군 또는 그의 증상(예컨대 빈혈, 저혈소판증, 호중성백혈구감소증, 이혈구감소증 또는 범혈구감소증), 불응성 빈혈(RA), 환형 철적모구 RA(RARS), 과다 모세포 RA(RAEB), 전환중인 RAEB(RAEB-T), 전백혈병 및 만성 골수단핵구 백혈병(CMML)을 포함하나 이에 제한되지 않는 백혈병, (2) 만성 골수구성(과립) 백혈병, 만성 림프구성 백혈병 및 털모양 세포 백혈병을 포함하나 이에 제한되지 않는 만성 백혈병; (3) 진성 적혈구증가; (4) 호지킨병 및 비호지킨병을 포함하나 이에 제한되지 않는 림프종; (5) 무증상 골수종, 비분비성 골수종, 골경화 골수종, 형질 세포 백혈병, 고립성 형질세포종 및 골수외 형질세포종을 포함하나 이에 제한되지 않는 다발성 골수종; (6) 발렌스트롬 마크로글로불린혈증; (7) 미결정 유의성 단일클론 감마병증; (8) 양성 단세포군 감마글로불린병증; (9) 중쇄 질환; (10) 골 육종, 뼈육종, 연골육종, 유잉 육종, 악성 거대 세포 종양, 골의 섬유육종, 척삭종, 골막 육종, 연조직 육종, 혈관육종(혈관육종), 섬유육종, 카포시 육종, 평활근육종, 지방육종, 림프관육종, 전이성 암, 신경집종, 횡문근육종 및 윤활막 육종을 포함하나 이에 제한되지 않는 골 및 결합 조직 육종; (11) 신경아교종, 별아교세포, 뇌간 교종, 뇌실막세포종, 회소돌기아교세포종, 비아교세포 종양, 청신 경초종, 두개인두종, 수모세포종, 수막종, 송과체종, 송과체모세포종 및 원발성 뇌 림프종을 포함하나 이에 제한되지 않는 뇌종양; (12) 선암종, 소엽성(소세포) 암종, 관내 암종, 수질 유방암, 점액성 유방암, 관상형 유방암, 유두상 유방암, 원발암, 파제트병 및 염증성 유방암을 포함하나 이에 제한되지 않는 유방암; (13) 크롬친화세포종 및 부신 피질 암종을 포함하나 이에 제한되지 않는 부신암; (14) 유두상 또는 소포 갑상선암, 수질 갑상선암 및 역형성 갑상선암을 포함하나 이에 제한되지 않는 갑상선암; (15) 인슐린종, 가스트린종, 글루카곤종, 비포마, 소마토스타틴 분비 종양 및 카르시노이드 또는 도세포 종양을 포함하나 이에 제한되지 않는 췌장암; (16) 쿠싱병, 프로

락틴 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(표피유사암 암종), 선암종, 대세포 암종 및 소세포 폐암을 포함하나 이에 제한되지 않는 폐암; (31) 배세포 종양, 고환종, 역형성, 고전(전형적), 정모세포, 비정상피종, 배 암종, 기형종 암종 및 융모막암종(난황낭 종양)을 포함하나 이에 제한되지 않는 고환암; (32) 선암종, 평활근육종 및 횡문근육종을 포함하나 이에 제한되지 않는 전립선암; (33) 음경암; (34) 편평 세포 암종을 포함하나 이에 제한되지 않는 구강암; (35) 기저암; (36) 선암종, 점액표피 암종 및 선양낭성 암종을 포함하나 이에 제한되지 않는 타액선암; (37) 편평 세포암 및 사마귀모양을 포함하나 이에 제한되지 않는 인두암; (38) 기저 세포 암종, 편평 세포 암종 및 흑색종, 표재 확산 흑색종, 결절 흑색종, 흑색점 악성 흑색종 및 말단 흑자 흑색종을 포함하나 이에 제한되지 않는 피부암; (39) 신장 세포암, 선암종, 콩팥세포암종, 섬유육종 및 이행 세포 암종(신우 및/또는 요관)을 포함하나 이에 제한되지 않는 신장암; (40) 윌름즈 종양; (41) 이행 세포 암종, 편평 세포암, 선암종 및 암육종을 포함하나 이에 제한되지 않는 방광암; 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).

[0747]

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

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

[0748] 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.

[0749] 특정한 실시양태에서, 혈액학상 악성종양은 B세포 악성종양이다. 특정한 실시양태에서, B세포 악성종양은 급성 림프모구 백혈병(ALL), 급성 골수형성 백혈병(AML), 만성 골수형성 백혈병(CML), 급성 단핵구 백혈병(AMoL), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 고 위험 만성 림프구성 백혈병(CLL), 소림프구 림프종(SLL), 고 위험 소림프구 림프종(SLL), 소포 림프종(FL), 미만성 거대 B세포 림프종(DLBCL), 외투 세포 림프종(MCL), 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 다발성 골수종, 림프절외 변연부 B세포 림프종, 결절성 변연부 B세포림프종, 버킷 림프종, 비-버킷 고 등급 B세포림프종, 원발성 종격 B세포 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 B세포 림프종, 혈관내 거대 B세포 림프종, 원발성 삼출 림프종 또는 림프종모양 육아종증을 포함한다. 특정한 실시양태에서, B세포 악성종양은 미만성 거대 B세포 림프종(DLBCL)이다. 특정한 실시양태에서, 혈액학상 악성종양은 미만성 거대 B세포 림프종(DLBCL)이다. 특정한 실시양태에서, DLBCL은 활성화 B세포 DLBCL(ABC-DLBCL), 배종심 B세포 유사 DLBCL(GBC-DLBCL), 이중유전자이상 DLBCL(DH-DLBCL) 또는 삼중유전자이상 DLBCL(TH-DLBCL)이다.

[0750] 특정한 실시양태에서, 혈액학상 악성종양은 재발된 또는 무반응성 혈액학상 악성종양이다. 특정한 실시양태에서, 재발된 또는 무반응성 혈액학상 악성종양은 재발된 또는 무반응성 T-세포 악성종양이다. 특정한 실시양태에서, 재발된 또는 무반응성 혈액학상 악성종양은 재발된 또는 무반응성 B세포 악성종양이다.

[0751] 본원에 제공된 몇몇 실시양태는 제2 작용제와 병용된 PI3K 억제제를 투여하는 단계를 포함하는 증식성 질환 또는 질병의 치료 또는 예방 방법을 기재한다. 몇몇 실시양태에서, 본원에 기재된 PI3K 억제제(예를 들면 화학식 (I)의 화합물) 및 제2 작용제의 병용 요법은 상승적 효과를 제공한다. 몇몇 실시양태에서, 본원에 기재된 PI3K 억제제(예를 들면 화학식 (I)의 화합물) 및 제2 작용제의 병용 요법은 상승적 항종양성 또는 항암성 활성을 제공한다. 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 병용 요법은 PI3K 억제제 및/또는 제2 작용제의 더 적은 투약량의 사용을 허용한다. 몇몇 실시양태에서, 본원에 기재된 병용 요법은 대상체에게 PI3K 억제제 및/또는 제2 작용제의 덜 잦은 투여를 허용한다. 몇몇 실시양태에서, 본원에 기재된 병용 요법은 암, 예컨대 만성 림프구성 백혈병의 예방, 관리, 치료 또는 향상에서의 효능을 감소시키지 않으면서 대상체에게 PI3K 억제제 및/또는 제2 작용제의 투여와 관련된 독성을 감소시킨다. 몇몇 실시양태에서, 본원에 기재된 병용 요법으로 관찰된 상승적 효과는 암, 예컨대 만성 림프구성 백혈병의 예방, 관리, 치료 또는 향상에서 요법의 개선된 효능을 초래한다.

[0752] 몇몇 실시양태에서, 본원에 기재된 병용 요법은 PI3K 억제제 및/또는 제2 작용제의 사용과 관련된 불리하거나 또는 원치않는 부작용을 배제 또는 감소시킨다. 몇몇 실시양태에서, 본원에 기재된 병용 요법은 병용 요법을 받은 환자에서 감염, 호중성백혈구감소증, 설사, 폐렴, 빈혈, 저혈소판증, 구역, 구토, 사지에서의 부기 또는 이들의 조합을 배제, 감소 또는 최소화한다. 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 병용 요법은 감염의 발병률을 배제, 감소 또는 최소화한다. 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 병용 요법은 호중성백혈구감소증의 발병률을 배제, 감소 또는 최소화한다. 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 병용 요법은 설사의 발병률을 배제, 감소 또는 최소화한다. 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 병용 요법은 폐렴의 발병률을 배제, 감소 또는 최소화한다. 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 병용 요법은 빈혈의 발병률을 배제, 감소 또는 최소화한다. 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 병용 요법은 저혈소판증의 발병률을 배제, 감소 또는 최소화한다. 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 병용 요법은 구역의 발병률을 배제, 감소 또는 최소화한다. 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 병용 요법은 구토의 발병률을 배제, 감소 또는 최소화한다. 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 병용 요법은 말단에서의 부기의 발병률을 배제, 감소 또는 최소화한다.

[0753] 치료하고자 하는 질병, 질환 또는 병태 및 대상체의 병태에 의존하여, 본원에 제공된 화합물 또는 약학적 조성물은 투여의 경구, 비경구(예를 들면 근육내, 복강내, 피내, 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 약학적으로 허용 가능한 부형제, 담체, 아주버트 및 비히클과 함께 적절한 투여 단위로 제제화될 수 있다.

[0754] 투약량 및 투여 섭생

[0755] 특정한 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그 및, BTK 억제제, Bcl-2 억제제 및 EZH2 억제제로부터 선택된 제2 작용제를 환자에게 투여의 동일하거나 또는 상이한 경로에 의하여 동시에 또는 순차적으로 투여하는 단계를 포함한다. 특정한 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그 및, 이브루티닙, BGB3111, 베네토클라스 및 타제메토스타트로부터 선택된 제2 작용제를 환자에게 투여의 동일하거나 또는 상이한 경로에 의하여 동시에 또는 순차적으로 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 I 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 II 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 III 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 IV 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 V 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 VI 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 VII 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 VIII 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 IX 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 X 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 XI 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 XII 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 XIII 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 XIV 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 XV 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 XVI 또는 그의 동위원소 변이체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그이다.

[0756] 특정한 활성제에 사용된 투여의 특정한 경로의 적합성은 활성제 그 자체(예를 들면 혈류에 투입되기 이전에 분해되지 않으면서 경구 투여될 수 있는지의 여부) 및 치료되는 질환에 의존할 것이다. 제2 활성제에 대한 투여의 추천되는 경로는 당업계의 기술자에게 공지되어 있다. 예를 들면 문헌[Physicians' Desk Reference, 1755-1760 (56th ed., 2002)]을 참조한다.

[0757] 특정한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그 및, BTK 억제제, Bcl-2 억제제 및 EZH2 억제제로부터 선택된 제2 작용제는 동시에, 본질적으로 동시에 또는 순차적으로 투여된다. 투여가 순차적으로 발생할 경우, 제2 작용제는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그의 투여 이전에 또는 이후에 투여될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 제2 작용제는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그의 투여 이전에 투여된다. 몇몇 실시양태에서, 제2 작용제는 화학식 (I)의 화합물, 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그의 투여와 동시에 투여된다. 몇몇 실시양태에서, 제2 작용제는 화학식 (I)의 화합물, 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그의 투여 이후에 투여된다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변

이체; 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그 및 제2 작용제는 동일한 비히클에 의하여 투여될 필요는 없다. 몇몇 실시양태에서, 제2 작용제 및 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 상이한 비히클로 투여된다. 제2 작용제는 1회 이상 투여될 수 있으며, 병용의 각각의 성분의 투여 횟수는 동일하거나 또는 상이할 수 있다. 게다가, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그 및 제2 작용제는 동일한 부위에 투여될 필요는 없다.

[0758] 특정한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그 및, BTK 억제제, Bcl-2 억제제 및 EZH2 억제제로부터 선택된 제2 작용제는 환자에게 주기적으로 투여된다. 순환 요법은 일정 기간 동안 활성제 또는 활성제의 병용의 투여에 이어서 일정 기간 동안 휴약 및 그러한 순차적 투여를 반복하는 것을 포함한다. 순환 요법은 요법 중 하나 이상에 대한 내성의 발생을 감소시키거나, 요법 중 하나의 부작용을 배제 또는 감소시키며 및/또는 치료의 효능을 개선시킬 수 있다.

[0759] 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 질병, 질환 또는 병태의 하나 이상의 증상의 치료, 예방 또는 향상에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그의 적절한 투약량 레벨은 일반적으로 약 1 내지 1,000 mg, 약 1 내지 약 500 mg, 약 5 내지 약 500 mg, 약 5 내지 약 200 mg, 약 5 내지 약 250 mg 또는 약 10 내지 약 150 mg 범위내이며, 이는 1회 또는 복수회 투여로 투여될 수 있다. 특정한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 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 약학적으로 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 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 약 60 mg의 양으로 투여된다. 특정한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 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 50, 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 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 약 45 mg의 양으로 투여된다. 특정한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 약 60 mg의 양으로 투여된다. 특정한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 약 90 mg의 양으로 투여된다. 특정한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 약 120 mg의 양으로 투여된다. 특정한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 약 150 mg의 양으로 투여된다. 특정한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그는 약 180 mg의 양으로 투여된다.

[0760] 경구 투여의 경우, 본원에 제공된 약학적 조성물은 치료하고자 하는 환자에게 투약량의 증상적 조절을 위하여 약 1.0 내지 약 1,000 mg의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그, 한 실시양태에서, 약 1, 약 5, 약 10, 약 15, 약 20, 약 25, 약 45, 약 50, 약 60, 약 75, 약 90, 약 100, 약 120, 약 150, 약 180, 약 200, 약 250, 약 300, 약 400, 약 500, 약 600, 약 750, 약 800, 약 900 및 약 1,000 mg의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그를 함유하는 정제의 형태로 제제화될 수 있다. 약학적 조성물은 1일당 1회, 2회, 3회 및 4회를 포함한 1일당 1 내지 4회의 섭생으로 투여될 수 있다.

[0761] 본원에 기재된 질병, 질환 또는 병태의 하나 이상의 증상의 치료, 예방 또는 향상의 방법에서, 제2 작용제의 적

절한 투약량 레벨은 1일당 약 0.1 내지 2,000 밀리그램 범위내이다. 예를 들면 1일당 1회 또는 복수회로 1-500 밀리그램은 원하는 결과를 얻기에 효과적일 수 있다.

[0762] 특정한 실시양태에서, 제2 작용제는 BTK 억제제 이브루티닙이며, 투여되는 이브루티닙의 양은 약 10 mg/일 내지 1,000 mg/일까지이다. 특정한 실시양태에서, 투여되는 이브루티닙의 양은 약 10 mg/일 내지 600 mg/일이다. 특정한 실시양태에서, 투여되는 이브루티닙의 양은 약 100 mg/일 내지 600 mg/일이다. 특정한 실시양태에서, 1일당 투여되는 이브루티닙의 양은 약 10 mg, 약 50 mg, 약 100 mg, 약 140 mg, 약 280 mg, 약 420 mg 또는 약 560 mg이다.

[0763] 특정한 실시양태에서, 제2 작용제는 베네토클락스이며, 투여되는 베네토클락스의 양은 약 10 mg/일 내지 1,000 mg/일까지이다. 특정한 실시양태에서, 투여되는 베네토클락스의 양은 약 10 mg/일 내지 600 mg/일이다. 특정한 실시양태에서, 투여되는 베네토클락스의 양은 약 50 mg/일 내지 500 mg/일이다. 특정한 실시양태에서, 1일당 투여되는 베네토클락스의 양은 약 100 mg-400 mg이다.

[0764] 특정한 실시양태에서, 제2 작용제는 타제메토스타트이며, 투여되는 타제메토스타트의 양은 약 10 mg 내지 2,000 mg이다. 특정한 실시양태에서, 투여되는 타제메토스타트의 양은 약 100 mg 내지 1,000 mg이다. 특정한 실시양태에서, 투여되는 타제메토스타트의 양은 약 800 mg이다. 특정한 실시양태에서, 투여되는 타제메토스타트의 양은 약 800 mg b.i.d.이다.

[0765] 특정한 실시양태에서, 제2 작용제는 1일 1회, 1일 2회 또는 1일 3회로 투여된다. 특정한 실시양태에서, 제2 작용제는 1일 1회로 투여된다. 특정한 실시양태에서, 제2 작용제는 1일 1회, 1일 2회 또는 1일 3회로 투여된다. 특정한 실시양태에서, 제2 작용제는 1일 1회로 투여된다. 특정한 실시양태에서, 제2 작용제는 (예를 들면 단일 투여 형태로) 1일 1회 동시투여된다.

[0766] 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 경중도 및 요법을 받는 숙주를 포함한 다양한 요인에 의존할 것이다.

[0767] 추가적 병용 요법

[0768] 특정한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화물, 수화물 또는 프로드러그 및, BTK 억제제, Bcl-2 억제제 및 EZH2 억제제로부터 선택된 제2 작용제를 포함한 병용 요법의 방법은 또한 증식성 질병, 질환 또는 병태의 적어도 하나의 증상의 치료, 예방 또는 향상에서 유용한 제3 작용제 또는 요법과 병용되거나 또는 병용 사용될 수 있다.

[0769] 요법의 적절한 제3 작용제는 (1) 알파-아드레날린제; (2) 항부정맥제; (3) 항죽상경화제, 예컨대 ACAT 억제제; (4) 항생제, 예컨대 안트라사이클린, 블레오마이신, 미토마이신, 닥티노마이신 및 플리카마이신; (5) 항암제 및 세포독성제, 예를 들면 알킬화제, 예컨대 질소 머스타드, 알킬 술포네이트, 니트로소우레아, 에틸렌이민 및 트리아젠; (6) 항응고제, 예컨대 아세노쿠마롤, 아르기트로반, 비발리루딘, 레피루딘, 폰다파리녹스, 헤파린, 페닌딘, 와르파린 및 시멜라가트란, (7) 항당뇨제, 예컨대 비구아니드(예를 들면 메트포르민), 글루코시다제 억제제(예를 들면 아카르보스), 인슐린, 메글리티니드(예를 들면 레파글리니드), 술폰일우레아(예를 들면 글리메피리드, 글리부리드 및 글리피지드), 티오졸리딘디온(예를 들면 트로글리타존, 로시글리타존 및 피오글리타존) 및 PPAR-감마 모니스트; (8) 항진균제, 예컨대 아모록시, 암포테리신 B, 아니둘라퐁긴, 비포나졸, 부테나핀, 부토코나졸, 카스포퐁긴, 시클로피록스, 클로트리마졸, 에코나졸, 펜티코나졸, 필리핀, 플루코나졸, 이소코나졸, 이트라코나졸, 케토코나졸, 미카퐁긴, 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, 브로페낙, 카르프로펜, 셀레코시브, 콜린 마그네슘 살리실레이트, 디클로페낙, 디플루니살, 에토돌락, 에토리콕시브, 파이슬라민, 펜부펜, 페노프로펜, 플루르비프로펜, 이부프로펜, 인도메타신, 케토프로펜, 케토롤락, 로르녹시감, 록소프로펜, 루미라콕시브, 메클라페남산, 메페남산, 멜록시감, 메타미졸, 메틸 살리실레이트, 마그네슘 살리실레이트, 나부메톤, 나프록센, 니메술리드 옥시펜부타존, 파레콕시브, 페닐부타존, 피록시감, 살리실 살리실레이트, 술린다, 술핀피라존, 수프로펜, 테녹시감, 티아프로펜산 및 톨메틴; (10) 항대사물질, 예컨대 폴레이트 길항제, 푸린 유사체 및 피리미딘 유사체; (11) 항혈소판제, 예컨대 GPIIb/IIIa 차단제(예를 들면 압시시맙, 엡티피바티드 및 티로피반), P2Y(AC) 길항제(예를 들면 클로피도그렐, 티클로피딘 및 CS-747), 실로스타졸, 디피리다몰 및 아스피린; (12) 항증식제, 예컨대 메토트렉세이트, FK506(타크롤리무스)

및 미코페놀레이트 모페틸; (13) 항-TNF 항체 또는 가용성 TNF 수용체, 예컨대 에타네르셉트, 라파마이신 및 레플루니미드; (14) aP2 억제제; (15) 베타-아드레날린제, 예컨대 카르베디롤 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) 이노제, 예컨대 클로로티아지드, 히드로클로로티아지드, 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 조절제; (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) 미네랄코르티코이드수용체 길항제, 예컨대 스피로놀락톤 및 에플레레논; (34) 미세관 분해제, 예컨대 액테이나시딘; (35) 미세관 안정화제, 예컨대 팍시탁셀, 도세탁셀 및 에포틸론 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 빈카 알칼로이드, 에피도도필로톡신 및 타산; (40) 혈소판 활성 인자(PAF) 길항제; (41) 백금 배위 착체, 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, 베클로메타손, 베타메타손, 데옥스코르티코스테론 아세테이트, 플루드로코르티손, 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, 스트렙토키나제, 우로키나제, 프로우로키나제 및 아니솔화 플라스미노겐 스트렙토키나제 활성화제 착체(APSAC); (51) 트롬복산 수용체 길항제, 예컨대 이페트로반; (52) 토포이소머라제 억제제; (53) 바소펩티다제 억제제(이중 NEP-ACE 억제제), 예컨대 오마파르티랄 및 게모파르티랄 및 (54) 기타 제제, 예컨대 히드록시우레아, 프로카르바진, 미토탄, 헥사메틸멜라민 및 금 화합물을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0770] 특정한 실시양태에서, 본원에 제공된 방법과 병용하여 사용될 수 있는 제3의 요법은 수술, 엔도크린 요법, 생물학적 반응 조절제(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.

[0771] 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 메토포렉세이트), 푸린 길항제 및 피리미딘 길항제(6-머캅토프린, 5-플루오로우라실, 시타르빈 및 겐시타빈), 방추사독(빈블라스틴, 빈크리스틴 및 비노렐빈), 포도필로톡신(에토포시드, 이리노테칸 및 토포테칸), 항생제(다우노루비신, 독소루비신, 블레오마이신 및 미토마이신), 니트로소우레아(카르무스틴 및 로무스틴), 효소(아스파라기나제) 및 호르몬(타목시펜, 류프롤리드, 플루타미드 및 메게스트롤), 이마티닙, 아드리아마이신, 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, 이들 전체 개시내용은 본원에 참조로 포함된다.

[0772] 또 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그 및, BTK 억제제, Bcl-2 억제제 및 EZH2 억제제로부터 선택된 제2 작용제의 투여와 함께 알킬화제(예를 들면 시스플라틴, 카르보플라틴); 항대사물질(예를 들면 메토포렉세이트 및 5-FU); 항종양성 항생제(예를 들면 아드리아마이신 및 블레오마이신); 항종양성 식물성 알칼로이드(예를 들면 타크솔 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 요법의 투여를 포함한다. 특정한 실시양태에서, 하나 이상의 화학치료제 및/또는 요법은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그 및 BTK 억제제

의 투여 이전에, 도중에 또는 이후에 대상체에게 투여된다.

[0773] 상기 기타 제제 또는 약물은 경로에 의하여 및 이에 대하여 통상적으로 사용되는 양으로 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그 및 BTK 억제제와 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 화학식 (I)의 화합물 및 BTK 억제제가 하나 이상의 기타 약물과 동시에 사용될 경우, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그 및 BTK 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.

[0774] 약학적 조성물 및 투여 경로

[0775] 본원에는 본원에 제공된 화합물(화학식 (I)의 화합물, BTK 억제제, Bcl-2 억제제 또는 EZH2 억제제) 및 약학적으로 허용 가능한 부형제, 아주번트, 담체, 완충제 또는 안정화제를 포함하는 약학적 조성물이 제공된다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 및, BTK 억제제, Bcl-2 억제제 및 EZH2 억제제로부터 선택된 제2 작용제는 동일한 약학적 조성물 중에 존재한다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 및, BTK 억제제, Bcl-2 억제제 및 EZH2 억제제로부터 선택된 제2 작용제는 상이한 약학적 조성물 중에 존재한다.

[0776] 한 실시양태에서, 약학적 조성물은 본원에 제공된 화합물 및 하나 이상의 약학적으로 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 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜을 포함할 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 캡슐은 고체 담체, 예컨대 젤라틴을 포함한다.

[0777] 또 다른 실시양태에서, 약학적 조성물은 본원에 제공된 화합물 및 하나 이상의 약학적으로 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 투여 가능한 수용액의 형태로 존재할 것이다. 당업계의 관련 지식을 가진 자는 예를 들면 등장성 비히클, 예컨대 염화나트륨 주사액, 링거 주사액 또는 락테이트 첨가된 링거 주사액을 사용하는 적절한 용액을 생성할 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 방부제, 안정화제, 완충제, 항산화제 및/또는 기타 첨가제는 필요시 포함된다.

[0778] 또 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물 및 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제 또는 담체를 포함하는 약학적 조성물은 국소 투여용 투여 형태로 제공된다.

[0779] 약학적 조성물은 또한 지연, 확대, 연장, 지속, 박동, 제어, 가속, 급속, 표적 및 프로그래밍된 방출을 포함한 조정된 방출 투여 형태 및 위 정제 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).

[0780] 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.

[0781] 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 조정 시간에 걸쳐 조절되어야 하는 것으로 이해한다.

- [0782] 특정한 실시양태에서, 본원에 제공된 약학적 조성물은 본원에서 정의된 바와 같은 하나 이상의 화학치료를 추가로 포함한다.
- [0783] A. 경구 투여
- [0784] 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 흡착, 설하, 설하 투여를 포함한다. 적절한 경구 투여 형태는 정제, 신속용용제, 츄어블 정제, 캡슐, 환제, 스트립, 트로키, 로젠지, 향정, 카세제, 펠릿, 약물첨가된 츄잉 껌, 벌크 분말, 발포성 또는 비발포성 분말 또는 과립, 구강 미스트, 액제, 에멀전, 현탁액, 웨이퍼, 스프링클, 엘릭시르 및 시럽을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 활성 성분(들) 이외에, 약학적 조성물은 결합제, 충전제, 희석제, 봉해제, 습윤화제, 윤활제, 활택제, 착색제, 이염 억제제, 감미제, 풍미제, 유화제, 현탁제 및 분산제, 방부제, 용매, 비수성 액제, 유기 산 및 이산화탄소 공급원을 포함하나 이에 제한되지 않는 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 함유할 수 있다.
- [0785] 결합제 또는 과립화제는 정제가 압착후 무상해 상태로 남아있는 것을 보장하기 위하여 정제에 응집성을 부여한다. 적절한 결합제 또는 과립화제는 전분, 예컨대 옥수수 전분, 가자 전분 및 예비젤라틴화된 전분(예를 들면 스타치(STARCH) 1500); 젤라틴; 당, 예컨대 수크로스, 글루코스, 텍스트로스, 당밀 및 락토스; 천연 및 합성 껌, 예컨대 아카시아, 알긴산, 알기네이트, 아일랜드 이끼 추출물, 판워 껌, 가티 껌, 이사브굴 겔겔질의 점액질, 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈(PVP), 비검, 낙엽송 아라보갈락탄(larch anarabogalactan), 분말 트라가칸트 및 구아 껌; 셀룰로스, 예컨대 에틸 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 카르복시메틸 셀룰로스 칼슘, 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 히드록시에틸셀룰로스(HEC), 히드록시프로필셀룰로스(HPC), 히드록시프로필 메틸 셀룰로스(HPMC); 미정질 셀룰로스, 예컨대 아비셀(AVICEL)-PH-101, 아비셀-PH-103, 아비셀 RC-581, 아비셀-PH-105(에프엠씨 코포레이션(FMC Corp.)), 미국 펜실베이니아주 마커스 후크 소재); 및 그의 혼합물을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 적절한 충전제는 탈크, 탄산칼슘, 미정질 셀룰로스, 분말 셀룰로스, 텍스트레이트, 카올린, 만니톨, 규산, 소르비톨, 전분, 예비젤라틴화된 전분 및 그의 혼합물을 포함하나 이에 제한되지 않는다, 본원에 제공된 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.
- [0786] 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 충분한 양으로 존재할 경우 입에서 씹어서 봉해를 허용하는 몇몇 압출 정제에 성질을 부여할 수 있다. 그러한 압출 정제는 츄어블 정제로서 사용될 수 있다. 본원에 제공된 약학적 조성물 중의 희석제의 양은 제제의 유형에 의존하여 변경되며, 당업계의 통상의 기술자가 쉽게 인식할 수 있다.
- [0787] 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; 폴라크틸린 포타슘; 전분, 예컨대 옥수수 전분, 감자 전분, 타피오카 전분 및 예비젤라틴화된 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.
- [0788] 적절한 윤활제는 스테아르산칼슘; 스테아르산마그네슘; 미네랄 오일; 라이트 미네랄 오일; 글리세린; 소르비톨; 만니톨; 글리콜, 예컨대 글리세롤 베헤네이트 및 폴리에틸렌 글리콜(PEG); 스테아르산; 소듐 라우릴 술페이트; 탈크; 땅콩유, 면실유, 해바라기유, 참기름, 올리브 오일, 옥수수 오일 및 대두유를 포함한 수소화 식물성 오일; 스테아르산아연; 에틸 올레에이트; 에틸 라우레이트; 한천; 전분; 석송속; 실리카 또는 실리카 겔, 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 보스턴 소재); 및 그의 혼합물을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 본원에 제공된 약학적 조성물은 약 0.1 내지 약 5 중량%의 윤활제를 함유할 수 있다.
- [0789] 적절한 활택제는 콜로이드성 이산화규소, CAB-O-SIL® 캐봇 컴파니, 미국 매사추세츠주 보스턴 소재) 및 무석면 탈크를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 적절한 착색제는 알루미늄 수화물 상에 현탁된 임의의 승인, 인증된 수용성 FD&C 염료 및 수불용성 FD&C 염료 및 레이크 안료 및 그의 혼합물을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 레이

크 안료는 중금속의 가수 산화물에 수용성 염료의 흡착에 의한 조합으로 염료의 불용성 형태를 생성한다. 적절한 풍미제는 식물, 예컨대 과일로부터 추출된 천연 향료 및, 페퍼민트와 같은 상쾌한 미각 감각을 생성하는 화합물과 메틸 살리실레이트의 합성 블렌드를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 적절한 감미제는 수크로스, 락토스, 만니톨, 시럽, 글리세린 및 인공 감미료, 예컨대 사카린 및 아스파탐을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 적절한 유화제는 젤라틴, 아카시아, 트라가칸트, 벤토나이트 및 계면활성제, 예컨대 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트(트윈(TWEEN)® 20), 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트 80(트윈® 80) 및 트리에탄올아민 올레에이트를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 적절한 현탁제 및 분산제는 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 펙틴, 트라가칸트, 비검, 아카시아, 소듐 카르보메틸셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스 및 폴리비닐피롤리돈을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 적절한 방부제는 글리세린, 메틸 및 프로필파라벤, 벤조산, 벤조산나트륨 및 알콜을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 적절한 습윤화제는 프로필렌 글리콜 모노스테아레이트, 소르비탄 모노올레에이트, 디에틸렌 글리콜 모노라우레이트 및 폴리옥시에틸렌 라우릴 에테르를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 적절한 용매는 글리세린, 소르비톨, 에틸 알콜 및 시럽을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 에멀전 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.

[0790] 다수의 담체 및 부형제는 동일한 제제 내에서조차 여러 기능을 수행할 수 있는 것으로 이해하여야 한다.

[0791] 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 분해되어 위의 산성 환경으로부터 활성 성분을 보호하는 물질로 코팅된 압출 정제이다. 장용피는 지방산, 지방, 페닐 살리실레이트, 왁스, 셀락, 암모니아화 셀락 및 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 당의정은 불쾌한 맛 또는 냄새를 덮고, 정제를 산화로부터 보호하는데 이로우 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 초과 압축 사이클에 의하여 생성된 압축 정제이다.

[0792] 정제 투여 형태는 분말, 결정성 또는 과립성 형태로 활성 성분으로부터 단독으로 또는 결합제, 분해제, 제어 방출 중합체, 윤활제, 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.

[0793] 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 방부제를 함유할 수 있다. 적절한 방부제는 메틸- 및 프로필-파라벤 및 소르브산을 포함한 본원에 기재된 것이다. 본원에 제공된 액체, 반고체 및 고체 투여 형태는 캡슐 내에 캡슐화될 수 있다. 적절한 액체 및 반고체 투여 형태는 프로필렌 카르보네이트, 식물성 오일 또는 트리글리세리드 중의 용액 또는 현탁액을 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.

[0794] 경구 투여용 본원에 제공된 약학적 조성물은 에멀전, 용액, 현탁액, 엘릭시르 및 시럽을 포함한 액체 및 반고체 투여 형태로 제공될 수 있다. 에멀전은 하나의 액체가 또 다른 액체 전체에 소구체의 형태로 분산되어 수중유 또는 유중수가 될 수 있는 2상계이다. 에멀전은 약학적으로 허용 가능한 비수성 액체 또는 용매, 유화제 및 방부제를 포함할 수 있다. 현탁액은 약학적으로 허용 가능한 현탁제 및 방부제를 포함할 수 있다. 수성 알콜성 용액은 약학적으로 허용 가능한 아세트알, 예컨대 저급 알킬 알데히드의 디(저급 알킬) 아세트알, 예를 들면 아세트알데히드 디에틸 아세트알; 및 하나 이상의 히드록실 기를 갖는 수산화성 용매, 예컨대 프로필렌 글리콜 및 에탄올을 포함할 수 있다. 엘릭시르는 맑고, 감미된 히드로알콜성 용액이다. 시럽은 당, 예를 들면 수크로스의 농축 수용액이며, 또한 방부제를 함유할 수 있다. 액체 투여 형태의 경우, 예를 들면 폴리에틸렌 글리콜 중의 용액은 투여를 위하여 편리하게 측정된 충분한량의 약학적으로 허용 가능한 액체 담체, 예를 들면 물로 희석될 수 있다.

- [0795] 기타 유용한 액체 반고체 투여 형태는 1,2-디메톡시메탄, 디글리콜, 트리글리콜, 테트라글리콜, 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.
- [0796] 경구 투여용 본원에 제공된 약학적 조성물은 리포솜, 미셀, 미소구체 또는 나노시스템의 형태로 제공될 수 있다. 미셀 투여 형태는 미국 특허 제6,350,458호에 기재된 바와 같이 생성될 수 있다.
- [0797] 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 약학적으로 허용 가능한 담체 및 부형제는 희석제, 감미제 및 습윤화제를 포함할 수 있다. 발포성 과립 또는 분말에 사용되는 약학적으로 허용 가능한 담체 및 부형제는 유기 산 및 이산화탄소 공급원을 포함할 수 있다.
- [0798] 착색제 및 풍미제는 상기 투여 형태 모두에 사용될 수 있다.
- [0799] 경구 투여용 본원에 제공된 약학적 조성물은 지연, 지속, 박동, 제어, 표적 및 프로그래밍된 방출 형태를 포함하는 즉시 또는 변경된 방출 투여 형태로서 제제화될 수 있다.
- [0800] B. 비경구 투여
- [0801] 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.
- [0802] 비경구 투여를 위한 본원에 제공된 약학적 조성물은 액체, 현탁액, 에멀전, 미셀, 리포솜, 미소구체, 나노계 및, 주사전 액체 중의 액체 또는 현탁액에 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).
- [0803] 비경구 투여하고자 하는 약학적 조성물은 수성 비히클, 수혼화성 비히클, 비수성 비히클, 미생물의 성장에 대한 항균제 또는 방부제, 안정화제, 용해도 향상제, 등장화제, 완충제, 항산화제, 국소 마취제, 현탁제 및 분산제, 습윤화제 또는 유화제, 착화제, 격리제 또는 킬레이트화제, 동결보호제, 동결건조보호제, 농조화제, pH 조절제 및 불활성 기체를 포함하나 이에 제한되지 않는 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체 및 부형제를 포함할 수 있다.
- [0804] 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 수혼화성 비히클은 에탄올, 1,3-부탄디올, 액체 폴리에틸렌 글리콜(예를 들면 폴리에틸렌 글리콜 300 및 폴리에틸렌 글리콜 400), 프로필렌 글리콜, 글리세린, N-메틸-2-피롤리돈, N,N-디메틸아세트아미드 및 디메틸 술폰시드를 포함하나 이에 제한되지 않는다.
- [0805] 적절한 항균제 또는 방부제는 페놀, 크레졸, 머큐리얼(mercurial), 벤질 알콜, 클로로부탄올, 메틸 및 프로필 p-히드록시벤조에이트, 티메로살, 염화벤잘코늄(예를 들면 염화벤제토늄), 메틸- 및 프로필-파라벤 및 소르브산을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 적절한 등장화제는 염화나트륨, 글리세린 및 텍스트로스를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 적절한 완충제는 인산염 및 시트르산염을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 적절한 항산화제는 중아황산염 및 메타중아황산나트륨을 포함한 본원에 기재된 것이다. 적절한 국소 마취제는 프로카인 히드로클로라이드를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 적절한 현탁제 및 분산제는 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스 및 폴리비닐피롤리돈을 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 -시클로텍스트린, β -시클로텍스트린, 히드록시프로필- β -시클로텍스트린, 술포부틸에테르- β -시클로텍스트린 및 술포부틸에테르 7- β -시클로텍스트린(캡티솔(CAPTISOL)®, 사이텍스(CyDex), 미국 캔사스주 레넥사 소재)를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

- [0806] 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.
- [0807] 한 실시양태에서, 비경구 투여를 위한 약학적 조성물은 사용 준비가 된 멸균 액체로서 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 현탁액으로서 제공된다. 또 다른 실시양태에서, 약학적 조성물은 사용전 비히클로 재구성되는 멸균 건조 불용성 제품으로서 제공된다. 또 다른 실시양태에서, 약학적 조성물은 사용 준비가 된 멸균 에멀전으로서 제공된다.
- [0808] 비경구 투여를 위한 본원에 제공된 약학적 조성물은 지연, 지속, 파동, 제어, 표적 및 프로그래밍된 방출 형태를 포함한 즉시 또는 변형 방출 투여 형태로서 제제화될 수 있다.
- [0809] 비경구 투여를 위한 본원에 제공된 약학적 조성물은 이식된 데포로서 투여하기 위한 현탁액, 고체, 반고체 또는 텍스토로피 액체로서 제제화될 수 있다. 한 실시양태에서, 본원에 제공된 약학적 조성물은 약학적 조성물 중의 활성 성분이 확산되는 제액 중에 불용성인 외부 중합체 막에 의하여 둘러싸인 고체 내부 매트릭스 내에 분산된다.
- [0810] 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.
- [0811] 적절한 외부 중합체 막은 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 에틸렌/프로필렌 공중합체, 에틸렌/에틸 아크릴레이트 공중합체, 에틸렌/비닐 아세테이트 공중합체, 실리콘 고무, 폴리디메틸 실록산, 네오프렌 고무, 염소화 폴리에틸렌, 폴리비닐클로라이드, 비닐 아세테이트, 비닐리덴 클로라이드, 에틸렌 및 프로필렌과의 비닐 클로라이드 공중합체, 이오노머 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 부틸 고무 에피클로로히드린 고무, 에틸렌/비닐 알콜 공중합체, 에틸렌/비닐 아세테이트/비닐 알콜 삼원중합체 및 에틸렌/비닐옥시에탄올 공중합체를 포함하나 이에 제한되지 않는다.
- [0812] C. 국소 투여
- [0813] 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.
- [0814] 본원에 제공된 약학적 조성물은 에멀전, 액체, 현탁액, 크림, 젤, 히드로겔, 연고, 살포 분제, 드레싱, 엘릭시르, 로션, 현탁액, 팅크제, 페이스트, 포움, 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 리포솜, 미셀, 미소구체, 나노계 및 그의 혼합을 포함할 수 있다.
- [0815] 본원에 제공된 국소 제제에 사용하기에 적절한 약학적으로 허용 가능한 담체 및 부형제는 수성 비히클, 수산화성 비히클, 비수성 비히클, 미생물의 성장에 대한 항균제 또는 방부제, 안정화제, 용해도 향상제, 등장화제, 완충제, 항산화제, 국소 마취제, 현탁제 및 분산제, 습윤화제 또는 유화제, 착화제, 격리제 또는 킬레이트화제, 투과 향상제, 동결보호제, 동결건조보호제, 농조화제 및 불활성 기체를 포함하나 이에 제한되지 않는다.
- [0816] 약학적 조성물은 또한 전기천공, 이온이동법, 음성영동법, 음과영동 또는 미세바늘 또는 무침 주사, 예컨대 파워젝트(POWDERJECT)TM(치론 코포레이션(Chiron Corp.)), 미국 캘리포니아주 에머리빌 소재) 및 바이오젝트(BIOJECT)TM(바이오젝트 메디칼 테크놀로지즈 인코포레이티드(Bioject Medical Technologies Inc.)), 미국 오레곤주 투알라틴 소재)에 의하여 국소 투여될 수 있다.
- [0817] 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 에멀전 비히클, 유중수(W/O) 에멀전 또는 수중유(O/W) 에멀전을 포함한다(문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 상동] 참조). 그러한 비히클은 연화성을 갖지만, 일반적으로 향산화제 및 방부제의 첨가를 필요로 한다.

[0818] 적절한 크림 베이스는 수중유 또는 유중수일 수 있다. 적절한 크림 비히클은 물 세척 가능할 수 있으며, 오일 상, 유화제 및 수성 상을 함유한다. 상기 오일 상은 일반적으로 바셀린 및 지방 알콜, 예컨대 세틸 또는 스테아릴 알콜로 구성되는 "내부" 상으로도 지칭된다. 수성 상은 반드시 아니지만 일반적으로 부피 면에서 오일 상을 초과하고, 일반적으로 보습제를 함유한다. 몇몇 실시양태에서, 크림 제제 중의 유화제는 비이온성, 음이온성, 양이온성 또는 양쪽성 계면활성제이다.

[0819] 겔은 반고체 현탁액 유형의 제이다. 단일 상 겔은 액체 담체 전체에 실질적으로 균일하게 분포된 유기 거대분자를 함유한다. 적절한 겔화제는 가교된 아크릴산 중합체, 예컨대 카르보머, 카르복시폴리알킬렌 및 카르보폴(CARBOPOL)®; 친수성 중합체, 예컨대 폴리에틸렌 옥사이드, 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 겔을 제조하기 위하여, 분산제, 예컨대 알콜 또는 글리세린을 첨가할 수 있거나 또는 분쇄, 기계적 혼합 및/또는 교반에 의하여 겔화제를 분산시킬 수 있다.

[0820] 본원에서 제공된 약학 조성물은 좌제, 폐사리, 요도좌제(bougies), 찜질제(poultices) 또는 습포제(catapasm), 페이스트, 분말, 드레싱, 크림, 회반죽, 피임제, 연고, 액제, 에멀전, 현탁액, 탐폰, 겔, 포움, 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.

[0821] 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 약학적으로 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 향산화제를 포함한다. 적절한 비히클은 코코아 버터(테오브로마유(theobroma 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.

[0822] 본원에 제공된 약학적 조성물은 액제, 현탁액, 연고, 에멀전, 겔 형성 액제, 액제용 분말, 겔, 눈 삽입물 및 이식물의 형태로 눈에 투여될 수 있다.

[0823] 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 점적제로서 제공될 수 있다. 비강내 사용의 경우, 상기 분말은 키토산 또는 시클로덱스트린을 포함하는 생체접착제를 포함할 수 있다.

[0824] 가압된 용기, 펌프, 스프레이, 아토마이저 또는 분사기에 사용하기 위한 액제 또는 현탁액은 에탄올, 수성 에탄올 또는 본원에 제공된 활성 성분의 분산, 가용화 또는 확대 방출에 적절한 대안의 작용제; 용매로서 추진제; 및/또는 계면활성제, 예컨대 소르비탄 트리올레에이트, 올레산 또는 올리고락트산을 함유하도록 제제화될 수 있다.

[0825] 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 분무

건조를 사용하여 생성될 수 있다.

[0826] 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 믹스를 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.

[0827] 국소 투여를 위한 본원에 제공된 약학적 조성물은 지연, 지속, 박동, 제어, 표적 및 프로그래밍된 방출을 포함한 즉시 방출 또는 조정 방출되도록 제제화될 수 있다.

[0828] D. 조정 방출

[0829] 본원에 제공된 약학적 조성물은 조정 방출 투여 형태로 제제화될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "조정 방출"은 동일한 경로에 의하여 투여시 활성 성분(들)의 방출 속도 또는 장소가 즉시 방출 투여 형태의 것과 상이한 투여 형태를 지칭한다. 조정 방출 투여 형태는 지연, 연장, 장기, 지속, 박동, 제어, 가속, 신속, 표적, 프로그래밍된 방출 및 위 정제 투여 형태를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 조정 방출 투여 형태의 약학적 조성물은 매트릭스 제어 방출 장치, 삼투 제어 방출 장치, 다중미립자 제어 방출 장치, 이온 교환 수지, 장용피, 다층 코팅물, 미소구체, 리포솜 및 이들의 조합을 포함하나 이에 제한되지 않는, 당업계의 기술자에게 공지된 다양한 조정 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.

[0830] 조정 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.

[0831] 1. 매트릭스 제어 방출 장치

[0832] 본원에 제공된 약학적 조성물은 당업계의 통상의 기술자에게 공지된 매트릭스 제어 방출 장치를 사용하여 제조될 수 있다. 문헌[Takada et al., in *Encyclopedia of Controlled Drug Delivery*; Mathiowitz Ed.; Wiley: 1999; Vol. 2]을 참조한다.

[0833] 특정한 실시양태에서, 조정 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.

[0834] 부식성 매트릭스의 형성에 유용한 물질은 키틴, 키토산, 텍스트란 및 풀룰란(pullulan); 껌 한천, 껌 아라비아, 껌 카라야, 로커스트 콩 껌, 껌 트라가칸트, 카라기닌, 껌 가티, 구아 껌, 크산탄 껌 및 스크레로글루칸(scleroglucan); 전분, 예컨대 텍스트린 및 말토텍스트린; 친수성 콜로이드, 예컨대 펙틴; 포스포타이드, 예컨대 레시틴; 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(유드라짓(EUDRAGIT)®, 롬 아메리카 인코포레이티드(Rohm America, Inc.), 미국 뉴저지주 피스카타웨이 소재); 폴리(2-히드록시에틸-메타크릴레이트); 폴리락티드; 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.

[0835] 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 방출된

다. 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.

[0836] 매트릭스 제어 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.

[0837] 조정 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.

[0838] 2. 삼투 제어 방출 장치

[0839] 조정 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 제어 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.

[0840] 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 겔 및 소듐 전분 글리콜레이트를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0841] 삼투제의 기타 부류는 물을 흡수하여 둘러싸는 코팅의 차단체를 가로지른 삼투압 구배에 영향을 미칠 수 있는 오스모젠(osmogen)이다. 적절한 오스모젠은 무기 염, 예컨대 황산마그네슘, 염화마그네슘, 염화칼슘, 염화나트륨, 염화리튬, 황산칼륨, 인산칼륨, 탄산나트륨, 아황산나트륨, 황산리튬, 염화칼륨 및 황산나트륨; 당, 예컨대 텍스트로스, 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-톨루엔술폰산, 숙신산 및 타르타르산; 우레아; 및 그의 혼합물을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0842] 상이한 용해 속도의 삼투제를 사용하여 활성 성분(들)을 초기에 투여 형태로부터 얼마나 신속하게 전달하는지에 영향을 미칠 수 있다. 예를 들면, 비결정질 당, 예컨대 만노젠(MANNOGEM)TM 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.

[0843] 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.

[0844] 반투과성 막의 형성에 유용한 물질은 생리학적 관련 pH에서 수투과성 및 수불용성이거나 또는 화학적 변경, 예

컨대 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 숙시네이트, 셀룰로스 아세테이트 트리멜리테이트(CAT), CA 디메틸아미노아세테이트, CA 에틸 카르보네이트, CA 클로로아세테이트, CA 에틸 옥살레이트, CA 메틸 술포네이트, CA 부틸 술포네이트, CA p-톨루엔 술포네이트, 아가 아세테이트, 아밀로스 트리아세테이트, 베타 글루칸 아세테이트, 베타 글루칸 트리아세테이트, 아세트알데히드 디메틸 아세테이트, 로커스트 빈 껍의 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.

[0845] 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.

[0846] 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 원 위치에서 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.

[0847] 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.

[0848] 삼투 제어 방출 투여 형태의 약학적 조성물은 제제의 성능 또는 가공을 촉진시키기 위하여 본원에 기재된 바와 같은 추가의 통상적인 부형제 또는 담체를 추가로 포함할 수 있다.

[0849] 삼투 제어 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.

[0850] 특정한 실시양태에서, 본원에 제공된 약학적 조성물은 활성 성분(들) 및 기타 약학적으로 허용 가능한 부형제 또는 담체를 포함하는 코어를 코팅하는 비대칭 삼투막을 포함하는 AMT 제어 방출 투여 형태로서 제제화된다. 예를 들면, 미국 특허 제5,612,059호 및 WO 2002/17918호를 참조한다. AMT 제어 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.

[0851] 특정한 실시양태에서, 본원에 제공된 약학적 조성물은 활성 성분(들), 히드록시에틸 셀룰로스 및 기타 약학적으로 허용 가능한 부형제 또는 담체를 포함하는 코어를 코팅하는 삼투막을 포함하는 ESC 제어 방출 투여 형태로서 제제화된다.

[0852] 3. 다중미립자 제어 방출 장치

[0853] 조정 방출 투여 형태로 본원에 제공된 약학적 조성물은 약 10 μm 내지 약 3 mm, 약 50 μm 내지 약 2.5 mm, 또는 약 100 μm 내지 약 1 mm 범위내의 직경을 갖는 다수의 입자, 과립 또는 펠렛을 포함하는 다중미립자 제어 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.

[0854] 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, 수 팽윤성 및 수용성 중합체에 의하여 코팅될 수 있다. 다중미립자는 캡슐 또는 정제로서 더 가공될 수 있다.

[0855] 4. 표적 전달

[0856] 본원에 제공된 약학적 조성물은 또한 리포솜-, 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.

[0857] 5. 제조 물품

[0858] 본원에 제공된 화합물은 또한 당업계의 기술자에게 널리 공지된 포장 물질을 사용하여 제조 물품으로서 제공될 수 있다. 예를 들면 미국 특허 번호 5,323,907; 5,052,558; 및 5,033,252를 참조한다. 약학적 포장 물질의 예는 블리스터, 팩, 병, 튜브, 흡입기, 펌프, 백, 바이알, 용기, 주사기 및, 선택된 제제 및 투여 및 치료의 의도하는 방식에 적절한 임의의 포장 물질을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0859] 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 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그 및, BTK 억제제, Bcl-2 억제제 및 EZH2 억제제로부터 선택된 제2 작용제의 투여 형태를 포함한다.

[0860] 특정한 실시양태에서, 본원에 제공된 키트는 하나 이상의 용기 및, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 동위원소 변이체; 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그 및 BTK 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.

[0861] 본원에 제공된 키트는 하나 이상의 활성 성분을 투여하는 데 사용될 수 있는 약학적으로 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. 약학적으로 허용 가능한 비히클의 예는 주사용수 USP, 염화나트륨 주사액, 링거 주사액, 텍스트로스 주사액, 텍스트로스 및 염화나트륨 주사액 및 락테이트 첨가된 링거 주사액을 포함하나 이에 제한되지 않는 수성 비히클; 에틸 알콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리프로필렌 글리콜을 포함하나 이에 제한되지 않는 수혼화성 비히클; 및 옥수수유, 면실유, 땅콩유, 참깨유, 에틸 올레에이트, 이소프로필 미리스테이트 및 벤질 벤조에이트를 포함하나 이에 제한되지 않는 비수성 비히클을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0862] 본 개시내용은 하기 비제한적인 예에 의하여 추가로 이해될 것이다.

[0863] 실시예

[0864] 본원에 사용된 바와 같이, 이들 공정, 반응식 및 실시예에 사용된 부호 및 약어는 특정한 약어가 구체적으로 정의되는지와는 상관 없이 동시대의 과학 문헌, 예를 들면 [*Journal of the American Chemical Society* 또는 the *Journal of Biological Chemistry*]에 사용된 것과 일치한다. 구체적으로, 비제한적으로, 하기 약어는 실시예에서 및 명세서 전체에서 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 분석계).

[0865] 하기 실시예 모두에서, 당업계의 기술자에게 공지된 표준 워크업 및 정제 방법을 사용할 수 있다. 달리 나타내지 않는다면, 모든 온도는 $^{\circ}$ C(섭씨)로 나타낸다. 모든 반응은 달리 나타내지 않는다면 실온에서 실시하였다. 본원에 예시된 합성 방법은 구체적인 예의 사용에 의하여 적용 가능한 화학을 예시하고자 하며, 본 개시내용의 범주를 나타내지는 않는다.

[0866] 화합물 I의 합성은 미국 특허 제9,056,852 B2호에 기재되어 있으며, 이는 상기 개시를 위하여 참조로 포함된다.

[0867] 실시예 1: 4-(2-(디플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)-N-(2-메틸-1-(2-(1-메틸피페리딘-4-일)페닐)프로판-2-일)-6-모르폴리노-1,3,5-트리아진-2-아민, 화합물 I의 합성

[0868] 메탄올(2 ml) 중의 4-(2-(디플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)-N-(2-메틸-1-(2-(피페리딘-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 시아노붕수소화나트륨(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.

[0869] 실시예 2: 병용 실험

[0870] 화합물 I의 활성은 하기 나타낸 8종의 DLBCL 세포주(7종의 GCB 서브타입 세포주 및 1종의 ABC 서브타입 세포주)의 패널에 대하여 PCI-32765(이브루티닙), ABT-199(베네토클락스) 및 EPZ-6438(타제메토스타트)과 병용하여 조사하였다.

표 I

세포주	서브타입
DB	GCB
DOHH-2	GCB
HT	GCB
NU-DHL-1	GCB
파이프	GCB
SU-DHL-10	GCB
OCI-Ly19	GCB
OCI-Ly3	ABC

[0871]

[0872] ATPLite 검정

[0873] 세포 생육성의 측정으로서 성장 억제에 대한 테스트 화합물 및 병용의 효과는 ATPLite 검정으로 측정하였다. 검정의 종점 판독은 생육성 세포의 지시제로서 ATP의 정량에 기초하였다.

[0874] 세포를 액체 질소 보존된 상태에서부터 해동시켰다. 세포가 그의 예상된 2배의 시간에서 팽창 및 분할되었다면, 스크리닝을 시작한다. 성장 배지 내에서 흑색 384-웰 조직 배양액 처리된 평판에서 웰당 500개의 세포로(분석기에서 언급된 경우 제외) 세포를 파종하였다. 세포를 검정 평판에서 원심분리에 의하여 평형화시키고, 처리 전 37°C에서 24 시간 동안 주입 모듈(Dosing Modules)에 부착된 인큐베이터에 넣었다. 처리시, 검정 평판 세트(처리하지 않음)를 수집하고, ATPLite(퍼킨 엘머(Perkin Elmer))를 첨가하여 ATP 레벨을 측정하였다. 이들 T_{세포} (T₀) 평판은 초민감 발광을 사용하여 인비전(Envision) 평판 판독기 상에서 판독하였다. 처리된 검정 평판을 화합물로 72 시간 동안 인큐베이션하였다. 모든 데이터 포인트를 자동화 과정에 의하여 수집하였으며; 품질 제어 하고; 호라이즌 디스커버리(Horizon Discovery) 독점 소프트웨어를 사용하여 분석하였다. 검정 평판이 하기 품질 제어 기준을 합경할 경우 허용하였으며; 상대적 루시페라제 값은 전체 실험에서 일치하였으며, Z-인자 점수는 0.6보다 컸으며, 미처리/비히클 대조군은 평판 상에서 일관되게 나타났다.

[0875] 성장 억제(GI)는 세포 생육성의 측정으로서 사용하였다. 비히클의 세포 생육성은 주입시(T₀) 및 72 시간 후(T₇₂) 측정하였다. 0%의 GI 판독은 성장 억제를 나타내지 않았으며-화합물로 처리한 세포, T₇₂ 또는 T₁₂₀ 비히클 신호는 부합되었다. GI 100%는 완전한 성장 억제를 나타냈으며-화합물로 처리한 세포, T₀ 비히클 신호는 부합되었다. 세포 개수는 GI 100%의 웰에서 처리 기간 중에 증가되지 않았으며, 이는 화합물이 상기 효과 수준에서 평탄부에 도달하는 세포증식억제 효과를 시사할 수 있다. GI 200%는 배양 웰에서 모든 세포의 완전 사멸을 나타낸다. GI 200%의 활성 평탄부에 도달하는 화합물은 세포독성인 것으로 간주한다. GI는 하기 테스트 및 수학적식을 적용하여 계산하였다:

$$100 \cdot \left(1 - \frac{T - V_0}{V_0}\right)$$

[0876] T < V₀인 경우,

- [0877] $100 \cdot \left(1 - \frac{T-V_0}{V-V_0}\right)$
 $T \geq V_0$ 인 경우,
- [0878] 상기 식에서, T는 테스트 물품에 대한 신호 측정이다. V는 비히클-처리된 대조군 측정이며, V_0 은 시간 제로에서 비히클 대조군 측정이다. 상기 수식은 미국 국립 암 연구소(National Cancer Institute) [sic] NCI[sic]-60 고속 처리 스크린에 사용된 성장 억제 계산법으로부터 유도한다.
- [0879] 도 1-8은 표 1에 나타난 세포주에서 화합물 I에 의한 성장 억제에 대한 단일[sic] 제제 투여 반응 곡선을 제공한다.
- [0880] 도 9에 도시한 바와 같이, 화합물 I은 세포주 패널에 대한 다양한 활성 레벨을 갖는다. 모든 세포주는 $1.73 \mu\text{M}$ 의 중앙 GI_{50} 을 갖는 >50%의 성장 억제 수준을 달성하였다.
- [0881] 도 10에 도시한 바와 같이, 화합물 I은 3종의 세포주(DOHH-2, OCI-Ly3 및 OCI-Ly19)에서 세포독성 효과를 유발하였으며, 3종의 세포주(SU-DIAL-10, 파이프 및 NU-DHL-1)에서 세포증식억제 효과 이하를 유발하였다.
- [0882] 뢰베(Loewe) 상가작용 모델
- [0883] 뢰베 상가작용 모델은 약물 병용의 효과를 측정하는데 사용하였다. 뢰베 상가작용 모델은 투여량에 기초하며, 단일 제제에 의하여 달성된 활성 수준에만 적용한다. 뢰베 부피는 과잉의 뢰베 상가작용 모델과의 병용 상호작용의 전체 규모를 평가하는데 사용하였다. 뢰베 부피는 표현형 활성(양의 뢰베 부피) 대 상승적 길항작용(음의 뢰베 부피)에서의 상승적 증가를 밝힐 때 특히 유용하다. 길항작용이 관찰될 경우, 뢰베 부피는 길항작용 및 특정 약물 표적 활성 또는 세포 유전형 사이의 임의의 상관관계가 존재하는지를 조사하기 위하여 평가하여야 한다. 그러한 모델은 병용 투여 매트릭스 표면이 그 자체와 교차된 약물로부터 식별 불가하여야만 하는 비상승적 병용 상호작용으로서 상가작용을 정의한다. 상가작용에 대한 계산은 하기와 같다:
- [0884] $(X/X_I) + (Y/Y_I) = 1$ 을 충족하는 $I_{\text{뢰베}}$
- [0885] 상기 식에서, X_I 및 Y_I 는 관찰된 병용 효과 I에 대한 단일 제제 유효 농도이다. 예를 들면 50% 억제가 1 mM의 약물 A 또는 1 mM의 약물 B에 의하여 별도로 달성될 경우, 0.5 mM의 A 및 0.5 mM의 B의 병용도 또한 50% 억제하여야 한다.
- [0886] 상승작용 점수
- [0887] 과잉의 뢰베 상가작용에서의 병용 효과를 측정하기 위하여, 상승적 상호작용의 강도를 특징화하기 위한 스칼라 측정은 상승작용 점수를 고안 및 명명하였다. 상승작용 점수는 하기와 같이 계산하였다:
- [0888] $\text{상승작용 점수} = \log f_x \log f_y \sum \max(0, I_{\text{데이터}})(I_{\text{데이터}} - I_{\text{뢰베}})$
- [0889] 각각의 성분 제제 및 매트릭스에서의 병용점에 대한 분율 억제(fractional inhibition)는 모든 비히클 처리된 대조군 웰의 중앙값에 대하여 계산하였다. 상승작용 점수 방정식은 상가작용에 대한 뢰베 모델을 사용하여 성분 제제의 활성으로부터 수치 유도된 과잉의 모델 표면에서 매트릭스에서의 각각의 포인트에서 실험으로 관찰된 활성 부피를 적분한다. 상승작용 점수 방정식(상기)에서의 추가의 용어는 개개의 제제에 대하여 사용된 다양한 희석 인자에 대하여 정규화하고, 전체 실험에 대한 상승작용 점수의 비교를 허용하는데 사용하였다. 양의 억제 게이팅 또는 $I_{\text{데이터}}$ 승수의 포함은 제로 효과 수준 부근에서 노이즈를 제거하고, 높은 활성 수준에서 발생하는 상승적 상호작용에 대한 바이어스(bias)가 생성되었다.
- [0890] 효력 이동은 이소볼로그래ם(isobologram)을 사용하여 평가하였으며, 이는 원하는 효과 수준을 달성하는데 필요한 단일 제제 투여와 비교시 그러한 효과를 달성하는데는 병용에서 훨씬 더 적은 약물이 필요하다는 것을 입증한다. 이소볼로그래ם은 나타난 억제 수준의 교차에 해당하는 농도의 궤적을 확인하여 그린다. 이는 기타 단일 제제의 농도에 대한 투여 매트릭스에서의 각각의 단일 제제 농도에 대한 교차 포인트를 찾아서 수행하였다. 실제로, 각각의 수직 농도 C_Y 는 고정시키고, 이때 반응 표면 $Z(C_X, C_Y)$ 에서 선택된 효과 수준을 생성하는 수직 투여와 병용된 수평 농도 C_X 를 확인하는데 이분 알고리즘을 사용하였다. 그 후, 이들 농도를 선형 보간법에 의하여 연결하여 이소볼로그래ם 디스플레이를 생성하였다. 상승적 상호작용의 경우, 이소볼로그래ם 윤곽은 상가작용 역치 미만으로 떨어지며, 원점에 육박하며, 길항적 상호작용은 상가작용 역치보다 높게 된다. 오차 막대는 이소

블로그그램을 생성하는데 사용되는 개개의 데이터 포인트로부터 발생하는 불확실성을 나타낸다. 각각의 교차 포인트에 대한 불확실성은 $Z - \sigma_z(C_X, C_Y)$ 및 $Z + \sigma_z(C_X, C_Y)$ 가 I_{케트}를 교차하는 농도를 찾는 이분법을 사용하여 반응 오차로부터 상정하며, 여기서 σ_z 는 효과 규모에 대한 잔류 오차의 표준 편차이다.

[0891] 테스트한 병용에 대한 상승작용 점수는 하기 표 2에 제공한다.

[0892] 특정한 실시양태에서, 0의 상승작용 점수는 상가적 결과이다. 특정한 실시양태에서, 0-2의 상승작용 점수는 상가적이거나 또는 바로 위의 상가적인 것으로 간주될 수 있다. 특정한 실시양태에서, 상승작용 점수 값이 높을수록, 2종의 제제에 대하여 상승적 결과 더 강하다.

표 2

	DLBCL-GCB							DLBCL-ABC
	DB	DOHH- 2	HT	NU-DHL-1	파이퍼	SU-DHL-10	OCI-Ly19	OCI-Ly3
화합물 I + 베네토클락스	12.50	32.10	3.09	20.10	1.11	0.18	5.58	4.79
베네토클락스 + PCI-32765	3.35	36.40	0.56	8.88	0.39	0.81	2.44	0.33
타제메토스타트 + 화합물 I	1.1.5	8.49	4.66	10.10	19.30	5.40	1.77	0.09
화합물 I + 이브루티닙	0.39	34.70	9.94	10.40	30.10	20.70	1.32	0.25

[0893]

[0894] 데이터로부터 알 수 있는 바와 같이, GCB-DLBCL 세포주에서 화합물 I과 이브루티닙의 병용에 대한 활성의 강한 폭이 관찰되었다. DOHE-2 세포주에서 이브루티닙과 베네토클락스 및, DOM-I-2 세포주에서 화합물 I과 베네토클락스에 대한 강한 상승작용이 관찰되었다.

[0895] 상기 설명된 실시예는 당분야의 통상의 기술자에게 청구된 실시양태를 생성 및 사용하는 방법의 충분한 개시내용 및 기재를 제시하기 위하여 제공되며, 본원에 개시되는 것의 범주를 제한하지 않는다. 당업계의 기술자에게 명백한 변형은 하기 청구범위의 범주내에 포함시키고자 한다.

[0896] 실시예 3: 만성 림프구성 백혈병(CLL)을 갖는 환자에서 PI3K 억제제 및 이브루티닙의 병용의 실현

[0897] 본 실험의 목적은 CLL을 갖는 환자에서 화합물 I, II, III 또는 IV(3종의 투여량: 60 mg, 120 mg 및 150 mg/일) 및 이브루티닙의 안전성 및 유효성을 평가하기 위함이다.

[0898] 1차 결과 측정: 치료와 관련된 허용 가능한 유해 사례의 결정[시간 프레임: 요법 6 개월]. 유해 사례의 발병률, 임의의 잠재적인 비정상 실험 결과 및 임의의 투여량 제한 독성의 측정.

[0899] 2차 결과 측정: 전체 반응 속도[시간 프레임: 1 년까지]. 화합물 I, II, III 또는 IV 및 이브루티닙의 병용으로 처치한 CLL을 갖는 환자에서 전체 반응 속도(ORR).

아암	할당된 인터벤션
실험: 이브루티닙 + 화합물 I, II, III 또는 IV 이브루티닙 경구 1 일 투여량 - 420 mg, 280 mg 또는 140 mg 화합물 I, II, III 또는 IV 경구 1 일 투여량 - 60 mg	PI3K 억제제: 화합물 I, II, III 또는 IV 1 일 1 회 경구 약제 이브루티닙 1 일 1 회 경구 약제
실험: 이브루티닙 + 화합물 I, II, III 또는 IV 이브루티닙 경구 1 일 투여량 - 420 mg, 280 mg 또는 140 mg 화합물 I, II, III 또는 IV 경구 1 일 투여량 - 120 mg	PI3K 억제제: 화합물 I, II, III 또는 IV 1 일 1 회 경구 약제 이브루티닙 1 일 1 회 경구 약제
실험: 이브루티닙 + 화합물 I, II, III 또는 IV 이브루티닙 경구 1 일 투여량 - 420 mg, 280 mg 또는 140 mg 화합물 I, II, III 또는 IV 경구 1 일 투여량 - 150 mg	PI3K 억제제: 화합물 I, II, III 또는 IV 1 일 1 회 경구 약제 이브루티닙 1 일 1 회 경구 약제

[0900]

- [0901] 환자는 연구 엔트리 전 화합물에 노출되지 않아야 한다. 환자는 시험 개시 2 주 이내에 그의 암에 대한 치료를 받지 않아야 한다. 치료는 화학요법, 조혈 성장 인자 및 생물학적 요법, 예컨대 모노클로날 항체의 사용을 포함한다. 환자는 이전 치료와 관련된 (등급 0 또는 1에 대한) 모든 독성으로부터 회복되어야만 한다. 모든 대상체는 안전성에 대하여 평가받아야 하며, 약물동태학적 분석을 위하여 모든 혈액 수집을 예정대로 수집한다. 모든 연구는 제도 윤리 위원회의 승인 및 환자의 동의로 수행한다.
- [0902] 화합물의 투여량은 하기 상술되는 바와 같은 평가에 기초하여 독성에 대하여 유지 또는 조정될 수 있다. 치료는 허용 불가능한 독성의 부재하에 28 일마다 반복한다. 투여량 제한 독성은 미국 국립 암 연구소(NCI) 유해 사례에 대한 공통 용어(CTCAE) 버전 3.0(2006년 8월 9일)에 의하여 설정된 정의 및 표준에 따라 측정한다.
- [0903] 혈액 샘플링 연속 혈액을 화합물의 투여 이전에 및 이후에 직접 정맥 천자에 의하여 채혈한다. 혈청 농도 측정을 위한 정맥 혈액 샘플(5 ml)은 투여 전 약 10 분에 및 투여 후 대략 1, 8 및 15일차의 시간에 얻는다. 각각의 혈청 샘플을 2개의 분액으로 나눈다. 모든 혈청 샘플을 -20℃에서 보관한다. 혈청 샘플을 드라이 아이스 상에서 선적한다.
- [0904] 약물동태학: 환자에게서 치료 시작 전 및 1, 8 및 15일차에 약물동태학 평가를 위하여 혈장/혈청 샘플을 수집하였다. 약물동태학 파라미터는 바이오발(BIOAVL) 소프트웨어의 최신 버전을 사용하여 디지털 이큅먼트 코퍼레이션(Digital Equipment Corporation) VAX 8600 컴퓨터 시스템 상에서 모델 독립 방법에 의하여 계산한다. 하기 약물동태학 파라미터를 측정하였다: 피크 혈청 농도(C_{max}); 피크 혈청 농도까지의 시간(t_{max}); 선형 사다리꼴 법칙을 사용하여 계산한 시간 제로로부터 최종 혈액 샘플링 시간까지의 농도-시간 곡선하 면적(AUC)(AUC_{0-72}); 및 제거 속도 상수로부터 계산한 말기 제거 반감기($t_{1/2}$). 제거 속도 상수는 로그-선형 농도-시간 플롯의 말기 선형 구역에서 연속 데이터 포인트의 선형 회귀에 의하여 상정한다. 약물동태학 파라미터의 평균, 표준 편차(SD) 및 변동 계수(CV)는 각각의 치료에 대하여 계산한다. 파라미터 평균의 비(보존된 제제/비보존된 제제)를 계산한다.
- [0905] 병용 요법에 대한 환자 반응: 환자 반응은 X선, CT 스캔 및 MRI를 사용한 영상화에 의하여 평가하며, 영상화는 실험 시작 이전에 및 제1회 사이클 종료시 수행하며, 추가의 영상화는 4 주마다 또는 후속 사이클의 종료시 수행한다. 영상화 기법은 암 유형 및 실행성/유용성에 기초하여 선택하며, 동일한 영상화 기법을 유사한 암 유형에 대하여 뿐 아니라, 각각의 환자의 실험 과정 전체에 사용한다. 환자 반응은 또한 전혈 세포수 및/또는 골수 생검에 의하여 평가한다. 반응 속도는 RECIST 기준을 사용하여 측정한다. (Therasse et al., *J. Natl. Cancer Inst.* 2000 Feb 2; 92(3):205-16; <http://ctep.cancer.gov/forms/TherasseRECISTJNCI.pdf>). 연구 처치 완료 후, 환자는 주기적으로 4 주간 추적한다.
- [0906] 실시예 4: 만성 림프구성 백혈병(CLL)을 갖는 환자에서 PI3K 억제제 및 베네토클락스의 병용 연구
- [0907] 본 연구의 목적은 CLL을 갖는 환자에서 화합물 I, II, III 또는 IV(3종의 투여량: 60 mg, 120 mg 및 150 mg/일) 및 베네토클락스의 안전성 및 유효성을 평가하기 위함이다.
- [0908] 1차 결과 측정: 치료와 관련된 허용 가능한 유해 사례의 결정[시간 프레임: 요법 6 개월]. 유해 사례의 발병률, 임의의 잠재적인 비정상 실험 결과 및 투여량 제한 독성의 측정.
- [0909] 2차 결과 측정: 전체 반응 속도[시간 프레임: 1 년까지]. 화합물 I, II, III 또는 IV 및 베네토클락스의 병용으로 처치한 CLL을 갖는 환자에서 전체 반응 속도(ORR).

아암	할당된 인터벤션
<p>실험: 베네토클락스 + 화합물 I, II, III 또는 IV 베네토클락스 경구 1 일 투여량 –</p> <p>1 주차: 20 mg/일 2 주차: 50 mg/일 3 주차: 100 mg/일 4 주차: 200 mg/일 5 주차: 400 mg/일; 질환 진행 또는 허용 불가한 독성 발생 때까지 400 mg 의 1 일 투여량을 지속함.</p> <p>화합물 I, II, III 또는 IV 경구 1 일 투여량 – 60 mg</p>	<p>PI3K 억제제: 화합물 I, II, III 또는 IV 1 일 1 회 경구 약제 베네토클락스 1 일 1 회 경구 약제</p>
<p>실험: 베네토클락스 + 화합물 I, II, III 또는 IV 베네토클락스 경구 1 일 투여량 –</p> <p>1 주차: 20 mg/일 2 주차: 50 mg/일 3 주차: 100 mg/일 4 주차: 200 mg/일 5 주차: 400 mg/일; 질환 진행 또는 허용 불가한 독성 발생 때까지 400 mg 의 1 일 투여량을 지속함.</p> <p>화합물 I, II, III 또는 IV 경구 1 일 투여량 – 120 mg</p>	<p>PI3K 억제제: 화합물 I, II, III 또는 IV 1 일 1 회 경구 약제 베네토클락스 1 일 1 회 경구 약제</p>
<p>실험: 베네토클락스 + 화합물 I, II, III 또는 IV 베네토클락스 경구 1 일 투여량 –</p> <p>1 주차: 20 mg/일 2 주차: 50 mg/일 3 주차: 100 mg/일 4 주차: 200 mg/일 5 주차: 400 mg/일; 질환 진행 또는 허용 불가한 독성 발생 때까지 400 mg 의 1 일 투여량을 지속함.</p> <p>화합물 I, II, III 또는 IV 경구 1 일 투여량 – 150 mg</p>	<p>PI3K 억제제: 화합물 I, II, III 또는 IV 1 일 1 회 경구 약제 베네토클락스 1 일 1 회 경구 약제</p>

[0910]

[0911]

환자는 연구 엔트리 전 화합물에 노출되지 않아야 한다. 환자는 시험 개시 2 주 이내에 그의 암에 대한 치료를 받지 않아야 한다. 치료는 화학요법, 조혈 성장 인자 및 생물학적 요법, 예컨대 모노클로날 항체의 사용을 포함한다. 환자는 이전 치료와 관련된 (등급 0 또는 1에 대한) 모든 독성으로부터 회복되어야만 한다. 모든 대상체는 안전성에 대하여 평가받아야 하며, 약물동태학적 분석을 위하여 모든 혈액 수집을 예정대로 수집한다. 모든 연구는 제도 윤리 위원회의 승인 및 환자의 동의로 수행한다.

[0912]

화합물의 투여량은 하기 상술되는 바와 같은 평가에 기초하여 독성에 대하여 유지 또는 조정될 수 있다. 치료는 허용 불가한 독성의 부재하에 28 일마다 반복한다. 투여량 제한 독성은 미국 국립 암 연구소(NCI) 유해 사례에 대한 공통 용어(CTCAE) 버전 3.0(2006년 8월 9일)에 의하여 설정된 정의 및 표준에 따라 측정한다.

[0913]

혈액 샘플링 연속 혈액을 화합물의 투여 이전에 및 이후에 직접 정맥 천자에 의하여 채혈한다. 혈청 농도 측정을 위한 정맥 혈액 샘플(5 mL)은 투여 전 약 10 분에 및 투여 후 대략 1, 8 및 15일차의 시간에 얻는다. 각각의 혈청 샘플을 2개의 분액으로 나눈다. 모든 혈청 샘플을 -20°C에서 보관한다. 혈청 샘플을 드라이 아이스 상에서 선적한다.

[0914]

약물동태학: 환자에게서 치료 시작 전 및 1, 8 및 15일차에 약물동태학 평가를 위하여 혈장/혈청 샘플을 수집하였다. 약물동태학 파라미터는 바이오발 소프트웨어의 최신 버전을 사용하여 디지털 이큅먼트 코포레이션 VAX 8600 컴퓨터 시스템 상에서 모델 독립 방법에 의하여 계산한다. 하기 약물동태학 파라미터를 측정하였다: 피크 혈청 농도(C_{max}); 피크 혈청 농도까지의 시간(t_{max}); 선형 사다리꼴 법칙을 사용하여 계산한 시간 제로로부터 최종 혈액 샘플링 시간까지의 농도-시간 곡선하 면적(AUC)(AUC_{0-72}); 및 제거 속도 상수로부터 계산한 말기 제거 반감기($t_{1/2}$). 제거 속도 상수는 로그-선형 농도-시간 플롯의 말기 선형 구역에서 연속 데이터 포인트의 선형 회귀에 의하여 상정한다. 약물동태학 파라미터의 평균, 표준 편차(SD) 및 변동 계수(CV)는 각각의 치료에 대하여 계산한다. 파라미터 평균의 비(보존된 제제/비보존된 제제)를 계산한다.

[0915] 병용 요법에 대한 환자 반응: 환자 반응은 X선, CT 스캔 및 MRI를 사용한 영상화에 의하여 평가하며, 영상화는 실험 시작 이전에 및 제1회 사이클 종료시 수행하며, 추가의 영상화는 4 주마다 또는 후속 사이클의 종료시 수행한다. 영상화 기법은 암 유형 및 실행성/유용성에 기초하여 선택하며, 동일한 영상화 기법을 유사한 암 유형에 대하여 뿐 아니라, 각각의 환자의 실험 과정 전체에 사용한다. 환자 반응은 또한 전혈 세포수 및/또는 골수 생검에 의하여 평가한다. 반응 속도는 RECIST 기준을 사용하여 측정한다. (Therasse et al., *J. Natl. Cancer Inst.* 2000 Feb 2; 92(3):205-16; <http://ctep.cancer.gov/forms/TherasseRECISTJNCI.pdf>). 연구 처치 완료 후, 환자는 주기적으로 4 주간 추적한다.

[0916] 실시예 5: 비호지킨 림프종을 갖는 환자에서 PI3K 억제제 및 타제메토스타트의 병용 연구

[0917] 본 연구의 목적은 비호지킨 림프종을 갖는 환자에서 화합물 I, II, III 또는 IV(3종의 투여량: 60 mg, 120 mg 및 150 mg/일) 및 타제메토스타트의 안전성 및 유효성을 평가하기 위함이다.

[0918] 1차 결과 측정: 치료와 관련된 허용 가능한 유해 사례의 결정[시간 프레임: 요법 6 개월]. 유해 사례의 발병률, 임의의 잠재적인 비정상 실험 결과 및 투여량 제한 독성의 측정.

[0919] 2차 결과 측정: 전체 반응 속도[시간 프레임: 1 년까지]. 화합물 I, II, III 또는 IV 및 타제메토스타트의 병용으로 처치한 비호지킨 림프종을 갖는 환자에서 전체 반응 속도(ORR).

아암	할당된 인터벤션
실험: 타제메토스타트 + 화합물 I, II, III 또는 IV 타제메토스타트 경구 BID 투여량 - 800 mg 화합물 I, II, III 또는 IV 경구 1 일 투여량 - 60 mg	PI3K 억제제: 화합물 I, II, III 또는 IV 1 일 1 회 경구 약제 타제메토스타트 1 일 2 회 경구 약제
실험: 타제메토스타트 + 화합물 I, II, III 또는 IV 타제메토스타트 경구 BID 투여량 - 800 mg 화합물 I, II, III 또는 IV 경구 1 일 투여량 - 120 mg	PI3K 억제제: 화합물 I, II, III 또는 IV 1 일 1 회 경구 약제 타제메토스타트 1 일 2 회 경구 약제
실험: 타제메토스타트 + 화합물 I, II, III 또는 IV 타제메토스타트 경구 BID 투여량 - 800 mg 화합물 I, II, III 또는 IV 경구 1 일 투여량 - 150 mg	PI3K 억제제: 화합물 I, II, III 또는 IV 1 일 1 회 경구 약제 타제메토스타트 1 일 2 회 경구 약제

[0920]

[0921] 환자는 연구 엔트리 전 화합물에 노출되지 않아야 한다. 환자는 시험 개시 2 주 이내에 그의 암에 대한 치료를 받지 않아야 한다. 치료는 화학요법, 조혈 성장 인자 및 생물학적 요법, 예컨대 모노클로날 항체의 사용을 포함한다. 환자는 이전 치료와 관련된 (등급 0 또는 1에 대한) 모든 독성으로부터 회복되어야만 한다. 모든 대상체는 안전성에 대하여 평가받아야 하며, 약물동태학적 분석을 위하여 모든 혈액 수집을 예정대로 수집한다. 모든 연구는 제도 윤리 위원회의 승인 및 환자의 동의로 수행한다.

[0922] 화합물의 투여량은 하기 상술되는 바와 같은 평가에 기초하여 독성에 대하여 유지 또는 조정될 수 있다. 치료는 허용 불가한 독성의 부재하에 28 일마다 반복한다. 투여량 제한 독성은 미국 국립 암 연구소(NCI) 유해 사례에 대한 공통 용어(CTCAE) 버전 3.0(2006년 8월 9일)에 의하여 설정된 정의 및 표준에 따라 측정한다.

[0923] 혈액 샘플링 연속 혈액을 화합물의 투여 이전에 및 이후에 직접 정맥 천자에 의하여 채혈한다. 혈청 농도 측정을 위한 정맥 혈액 샘플(5 ml)은 투여 전 약 10 분에 및 투여 후 대략 1, 8 및 15일차의 시간에 얻는다. 각각의 혈청 샘플을 2개의 분액으로 나눈다. 모든 혈청 샘플을 -20°C에서 보관한다. 혈청 샘플을 드라이 아이스 상에서 선적한다.

[0924] 약물동태학: 환자에게서 치료 시작 전 및 1, 8 및 15일차에 약물동태학 평가를 위하여 혈장/혈청 샘플을 수집하였다. 약물동태학 파라미터는 바이오발 소프트웨어의 최신 버전을 사용하여 디지털 이쿠펀트 코포레이션 VAX 8600 컴퓨터 시스템 상에서 모델 독립 방법에 의하여 계산한다. 하기 약물동태학 파라미터를 측정하였다: 피크 혈청 농도(C_{max}); 피크 혈청 농도까지의 시간(t_{max}); 선형 사다리꼴 법칙을 사용하여 계산한 시간 제로로부터 최종 혈액 샘플링 시간까지의 농도-시간 곡선하 면적(AUC)(AUC_{0-72}); 및 제거 속도 상수로부터 계산한 말기 제거 반감기($t_{1/2}$). 제거 속도 상수는 로그-선형 농도-시간 플롯의 말기 선형 구역에서 연속 데이터 포인트의 선형 회

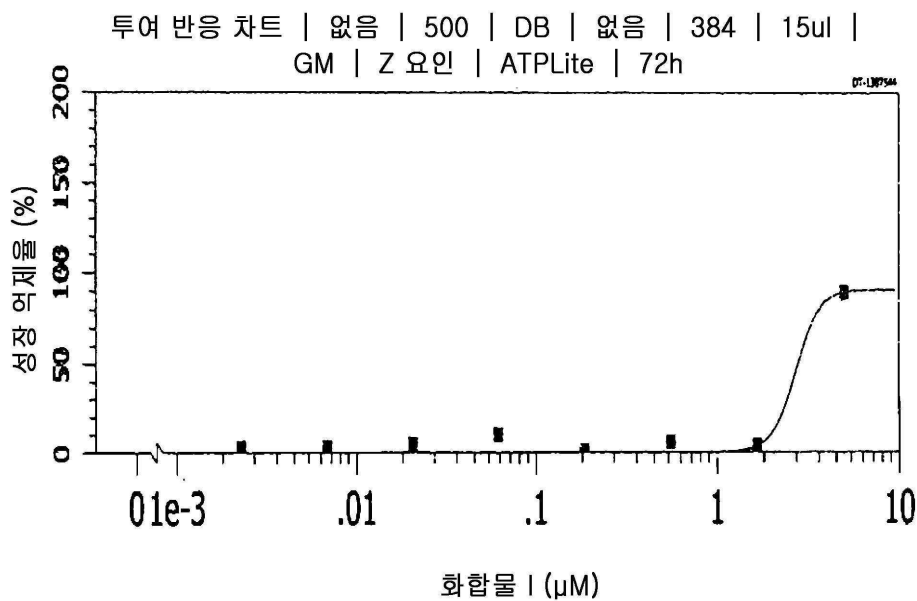
귀에 의하여 상정한다. 약물동태학 파라미터의 평균, 표준 편차(SD) 및 변동 계수(CV)는 각각의 치료에 대하여 계산한다. 파라미터 평균의 비(보존된 제제/비보존된 제제)를 계산한다.

[0925]

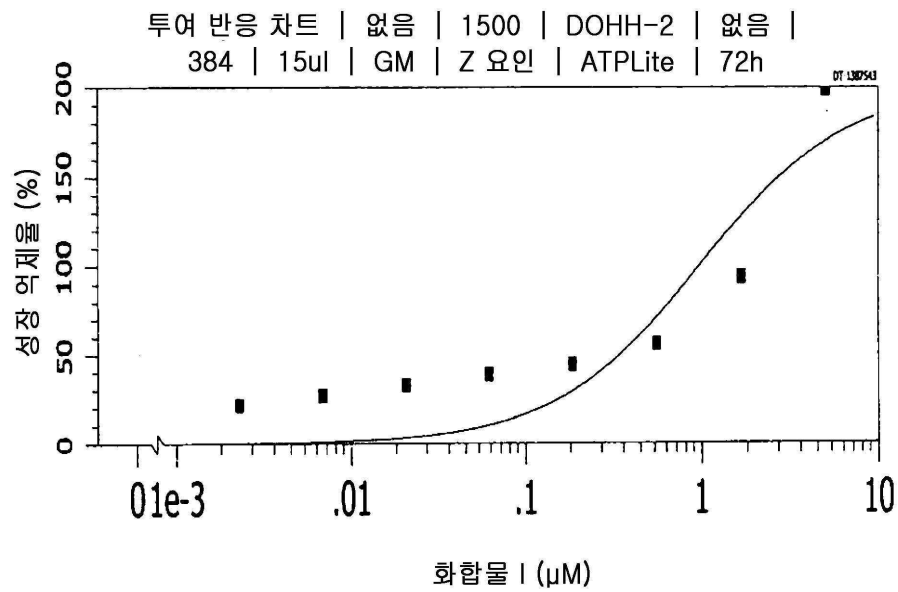
병용 요법에 대한 환자 반응: 환자 반응은 X선, CT 스캔 및 MRI를 사용한 영상화에 의하여 평가하며, 영상화는 실험 시작 이전에 및 제1회 사이클 종료시 수행하며, 추가의 영상화는 4 주마다 또는 후속 사이클의 종료시 수행한다. 영상화 기법은 암 유형 및 실행성/유용성에 기초하여 선택하며, 동일한 영상화 기법을 유사한 암 유형에 대하여 뿐 아니라, 각각의 환자의 실험 과정 전체에 사용한다. 환자 반응은 또한 전혈 세포수 및/또는 골수 생검에 의하여 평가한다. 반응 속도는 RECIST 기준을 사용하여 측정한다. (Therasse et al., *J. Natl. Cancer Inst.* 2000 Feb 2; 92(3):205-16; <http://ctep.cancer.gov/forms/TherasseRECISTJNCI.pdf>). 연구 처치 완료 후, 환자는 주기적으로 4 주간 추적한다.

도면

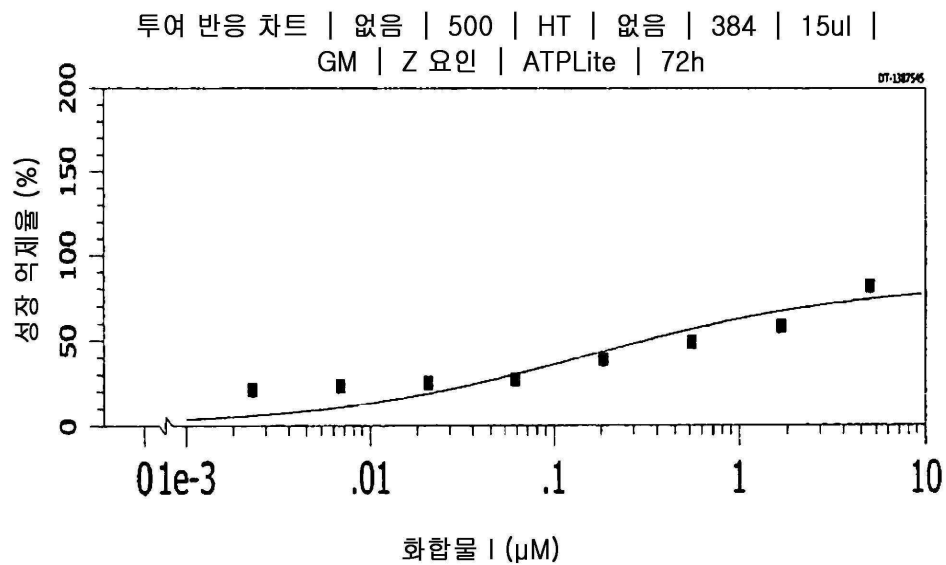
도면1



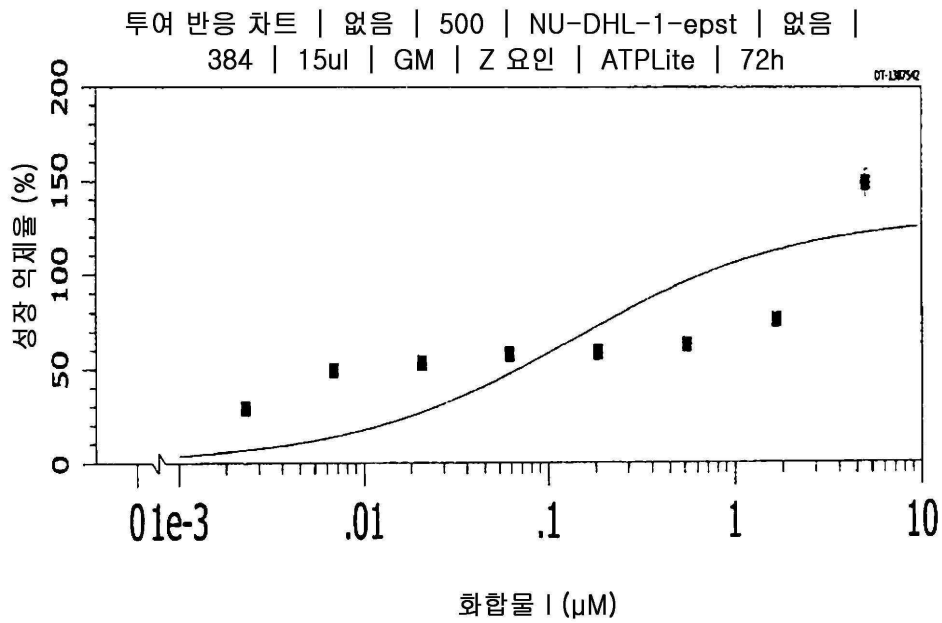
도면2



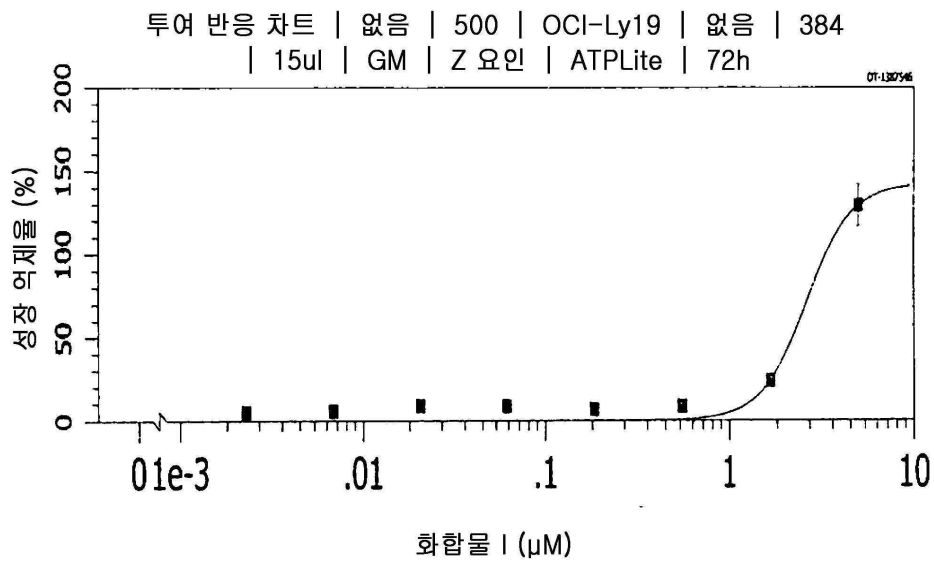
도면3



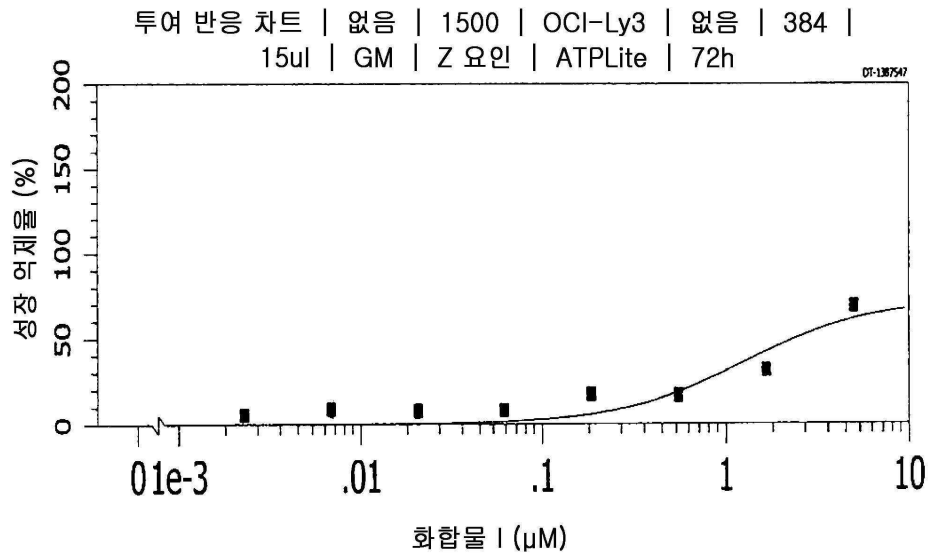
도면4



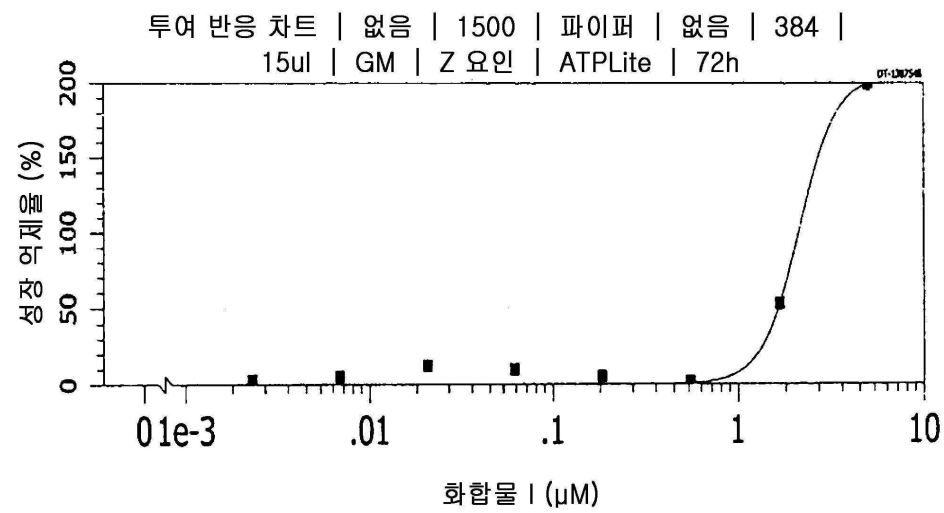
도면5



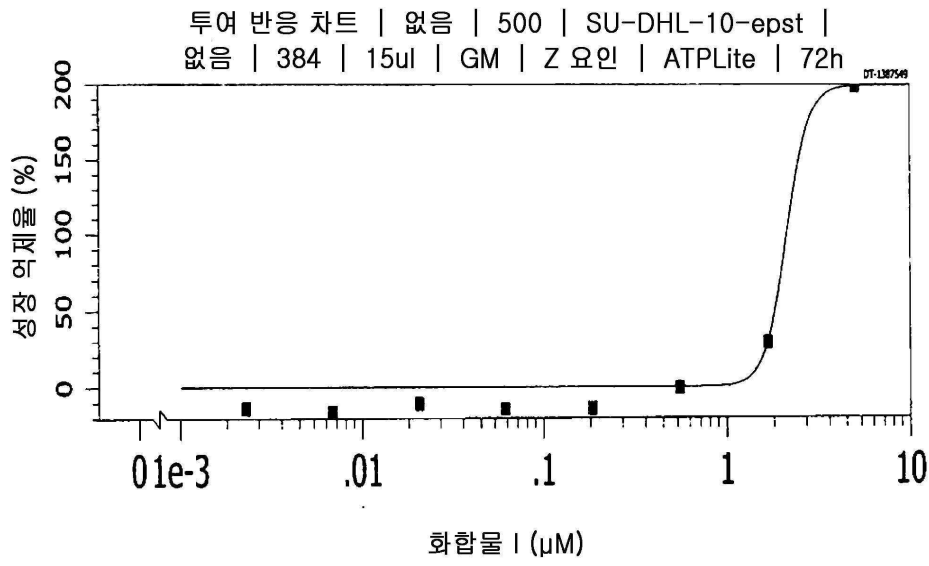
도면6



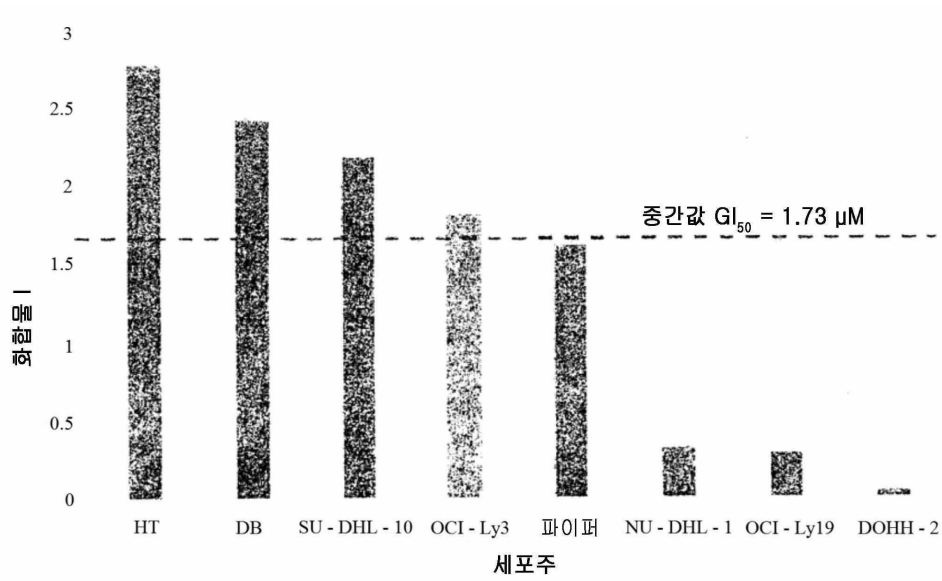
도면7



도면8



도면9



도면10

