



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0004548
(43) 공개일자 2024년01월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/167 (2006.01) A61K 31/4412 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01) A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 31/167 (2013.01)
A61K 31/4412 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2023-7039721

(22) 출원일자(국제) 2022년04월29일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2023년11월20일

(86) 국제출원번호 PCT/US2022/026928

(87) 국제공개번호 WO 2022/232509

국제공개일자 2022년11월03일

(30) 우선권주장

63/182,408 2021년04월30일 미국(US)

(71) 출원인

시티 오브 호프

미국 91010-3000 캘리포니아주 두아르테 이스트
두아르테 로드 1500

(72) 발명자

랄먼 로버트

미국 91010-3000 캘리포니아 두아르테 이스트 두
아르테 로드 1500

말커스 린다 에이치

미국 91010-3000 캘리포니아 두아르테 이스트 두
아르테 로드 1500

히키 로버트 제이

미국 91010-3000 캘리포니아 두아르테 이스트 두
아르테 로드 1500

(74) 대리인

김진희, 김태홍

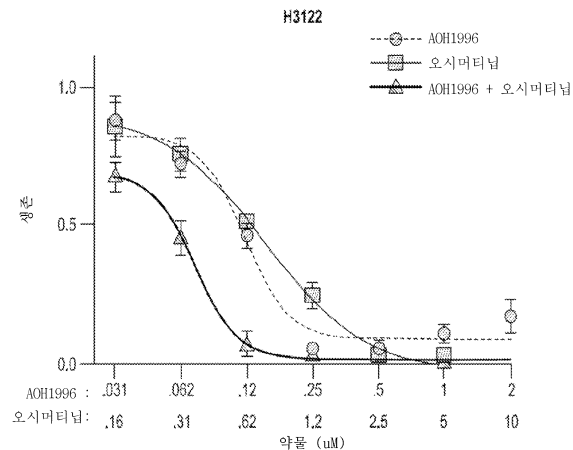
전체 청구항 수 : 총 38 항

(54) 발명의 명칭 암 치료를 위한 PCNA 억제제 및 EGFR 억제제

(57) 요약

본원에는 특히 EGFR-TK 억제제 및 PCNA 억제제, 및 EGFR-TK 억제제 및 PCNA 억제제를 포함하는 제약 조성물을 사용하여 암을 치료하는 방법이 기술된다.

대표도 - 도4b



(52) CPC특허분류

A61K 31/444 (2013.01)

A61K 31/4709 (2013.01)

A61K 31/4725 (2013.01)

A61K 31/506 (2013.01)

A61K 31/517 (2013.01)

A61K 31/5377 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

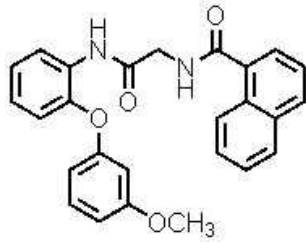
A61K 2300/00 (2023.05)

명세서

청구범위

청구항 1

필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 대상체에게 유효량의 EGFR-TK 억제제 및 유효량의 화학식 (A)의 화합물 또는 이의 제약상 허용되는 염을 투여하는 단계를 포함하며; 상기 화학식 (A)의 화합물은 하기와 같은, 방법:



청구항 2

제1항에 있어서, 상기 EGFR-TK 억제제는 오시머티닙, 게피티닙, 아파티닙, 네라티닙, 에를로티닙, 로실레티닙, 올무티닙, 레이저티닙, 나자르티닙, 나퀴티닙, 마벨레르티닙, 아비베르티닙, 올라페르티닙, 알플루티닙, 아미반탐, 타록스티닙, 모보세르티닙, 사볼리티닙, 카프마티닙, 세특시맙, 파니투무맙, 라파티닙, 다코미티닙, 네시투무맙, 만데타닙, 이코티니닙, 카네르티닙, 알리티닙, 바를리티닙, 테세바티닙, 펠리티닙, 사피티닙, EAI045, TAK-285, AG-1478, AEE788, CUDC-101, WZ8040, WZ4002, WZ3146, AG-490, 또는 PD153035인, 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 EGFR-TK 억제제는 오시머티닙, 게피티닙, 아파티닙, 네라티닙 또는 에를로티닙인, 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 EGFR-TK 억제제는 오시머티닙이고, 상기 암은 비소세포폐암인, 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 암은 비소세포폐암, 결장직장암, 췌장암, 유방암, 갑상선암 또는 두경부암인, 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 암은 백혈병, 폐암, 뇌암, 신경모세포종, 흑색종, 난소암, 신장암 또는 전립선암인, 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 암은 EGFR 돌연변이를 갖는, 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 EGFR 돌연변이는 L858R, ex19del, Ex10ins, T790M, 또는 이들 중 2개 이상의 조합을 포함하는, 방법.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 암은 KRAS 돌연변이를 갖는, 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 KRAS 돌연변이는 G12 돌연변이, G13 돌연변이, 또는 Q61 돌연변이, 또는 이들 중 2개 이

상의 조합을 포함하는, 방법.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 암은 BRAF 돌연변이를 갖는, 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 BRAF 돌연변이는 V600E 돌연변이인, 방법.

청구항 13

제1항에 있어서, 상기 암은 EGFR-TK 내성 암인, 방법.

청구항 14

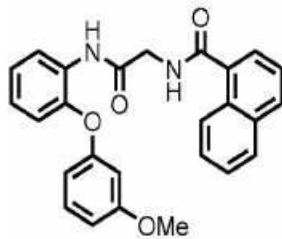
제1항에 있어서, (i) EGFR-TK 억제제 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제1 제약 조성물의 유효량, 및 (ii) 화학식(A)의 화합물 또는 이의 제약상 허용되는 염 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제2 제약 조성물의 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 15

제1항에 있어서, EGFR-TK 억제제, 화학식(A)의 화합물 또는 이의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물의 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 16

EGFR-TK 억제제, 화학식 (A)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물로서; 상기 화학식 (A)의 화합물은 하기와 같은, 방법:



청구항 17

제16항에 있어서, 상기 EGFR-TK 억제제는 오시머티닙, 게피티닙, 아파티닙, 네라티닙, 에를로티닙, 로실레티닙, 올무티닙, 레이저티닙, 나자르티닙, 나퀴티닙, 마벨레르티닙, 아비베르티닙, 올라페르티닙, 알플루티닙, 아미반탐, 타록시티닙, 모보세르티닙, 사볼리티닙, 카프마티닙, 세톡시맙, 파니투무맙, 라파티닙, 다코미티닙, 네시투무맙, 반데타닙, 이코티니닙, 카네르티닙, 알리티닙, 바를리티닙, 테세바티닙, 펠리티닙, 사피티닙, EAI045, TAK-285, AG-1478, AEE788, CUDC-101, WZ8040, WZ4002, WZ3146, AG-490, 또는 PD153035인, 제약 조성물.

청구항 18

제16항에 있어서, 상기 EGFR-TK 억제제는 오시머티닙, 게피티닙, 아파티닙, 에를로티닙 또는 네라티닙인, 제약 조성물.

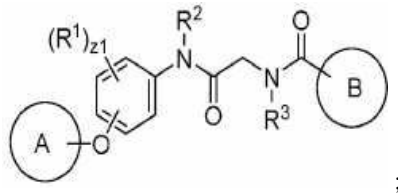
청구항 19

필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 대상체에게 유효량의 EGFR-TK 억제제 및 유효량의 증식 세포 핵 항원 억제제를 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 증식 세포 핵 항원 억제제는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 제약상 허용되는 염이고; 상기 화학식 (I)의 화합물은 하기와 같고:

[화학식 (I)]



상기 식에서,

고리 A는 치환 또는 비치환 페닐, 또는 치환 또는 비치환 5 내지 6원 헤테로아릴이고;

고리 B는 치환 또는 비치환된 나프틸, 치환 또는 비치환된 퀴놀리닐, 또는 치환 또는 비치환된 이소퀴놀리닐이고;

R^1 은 독립적으로 할로젠, $-CX^1_3$, $-CHX^1_2$, $-CH_2X^1$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{10}$, $-SO_{v1}NR^7R^8$, $-NHNH_2$, $-ONR^7R^8$, $-NHC(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)NR^7R^8$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^7R^8$, $-C(O)R^9$, $-C(O)-OR^9$, $-C(O)NR^7R^8$, $-OR^{10}$, $-NR^7SO_2R^{10}$, $-NR^7C(=O)R^9$, $-NR^7C(O)-OR^9$, $-NR^7OR^9$, $-OCX^1_3$, $-OCHX^1_2$, $-OCH_2X^1$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; 2개의 인접한 R^1 치환기는 선택적으로 결합되어 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있고;

R^2 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CX^2_3$, $-CHX^2_2$, $-CH_2X^2$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R^3 은 독립적으로 수소, 할로젠, $-CX^3_3$, $-CHX^3_2$, $-CH_2X^3$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R^7 , R^8 , R^9 , 또는 R^{10} 은 독립적으로 수소, 할로젠, $-CX^A_3$, $-CHX^A_2$, $-CH_2X^A$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; 동일한 질소 원자에 결합된 R^7 및 R^8 치환기는 선택적으로 결합되어 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있고;

$z1$ 은 독립적으로 0 내지 4의 정수이고;

$m1$ 및 $v1$ 은 독립적으로 1 또는 2이고;

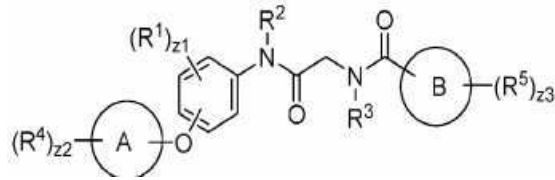
$n1$ 은 독립적으로 0 내지 4의 정수이며;

기호 X^1 , X^2 , X^3 , 및 X^A 는 독립적으로 $-Cl$, $-Br$, $-I$, 또는 $-F$ 인, 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 제약상 허용되는 염이고: 상기 화학식 (II)의 화합물은 하기와 같고:

[화학식 (II)]



상기 식에서,

R^4 는 독립적으로 할로젠, $-CX^4_3$, $-CHX^4_2$, $-CH_2X^4$, $-CN$, $-SO_{m4}R^{14}$, $-SO_{v4}NR^{11,12}$, $-NHNH_2$, $-ONR^{11,12}$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NR^{11,12}$, $-N(O)_{m4}$, $-NR^{11,12}$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)-OR^{13}$, $-C(O)NR^{11,12}$, $-OR^{14}$, $-NR^{11}SO_2R^{14}$, $-NR^{11}C=(O)R^{13}$, $-NR^{11}C(O)-OR^{13}$, $-NR^{11}OR^{13}$, $-OCX^4_3$, $-OCHX^4_2$, $-OCH_2X^4$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; 2개의 인접한 R^4 치환기는 선택적으로 결합되어 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있고;

R^5 는 독립적으로 할로젠, $-CX^5_3$, $-CHX^5_2$, $-CH_2X^5$, $-CN$, $-SO_{m5}R^{18}$, $-SO_{v5}NR^{15,16}$, $-NHNH_2$, $-ONR^{15,16}$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NR^{15,16}$, $-N(O)_{m5}$, $-NR^{15,16}$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)-OR^{17}$, $-C(O)NR^{15,16}$, $-OR^{18}$, $-NR^{15}SO_2R^{18}$, $-NR^{15}C=(O)R^{17}$, $-NR^{15}C(O)-OR^{17}$, $-NR^{15}OR^{17}$, $-OCX^5_3$, $-OCHX^5_2$, $-OCH_2X^5$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; 2개의 인접한 R^5 치환기는 선택적으로 결합되어 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있고;

R^{11} , R^{12} , R^{13} , 및 R^{14} 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CX^B_3$, $-CHX^B_2$, $-CH_2X^B$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; 동일한 질소 원자에 결합된 R^{11} 및 R^{12} 치환기는 선택적으로 결합되어 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있고;

R^{15} , R^{16} , R^{17} , 및 R^{18} 은 독립적으로 수소, 할로젠, $-CX^C_3$, $-CHX^C_2$, $-CH_2X^C$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; 동일한 질소 원자에 결합된 R^{15} 및 R^{16} 치환기는 선택적으로 결합되어 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있고;

$z2$ 는 독립적으로 0 내지 5의 정수이며;

$z3$ 는 독립적으로 0 내지 7의 정수이며;

$m4$, $m5$, $v4$, 및 $v5$ 는 독립적으로 1 또는 2이고;

$n4$ 및 $n5$ 는 독립적으로 0 내지 4의 정수이며;

X^4 , X^5 , X^B , 및 X^C 는 독립적으로 $-Cl$, $-Br$, $-I$, 또는 $-F$ 인, 방법.

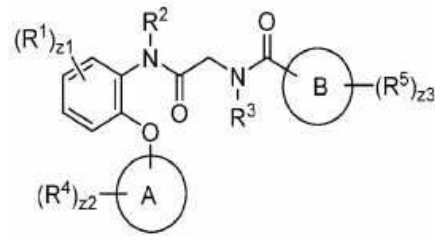
청구항 22

제20항에 있어서, 상기 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 제약상 허용되는 염; 화학식

(IV)의 화합물 또는 이의 제약상 허용되는 염; 또는 화학식 (V)의 화합물 또는 이의 제약상 허용되는 염이고;

상기 화학식 (III)의 화합물은 하기와 같거나;

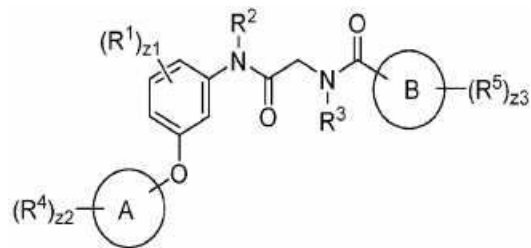
[화학식 (III)]



;

상기 화학식 (IV)의 화합물은 하기와 같거나:

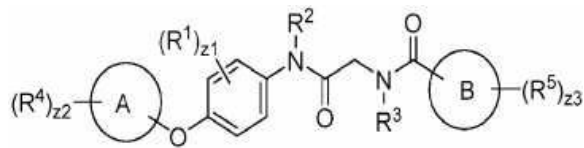
[화학식 (IV)]



; 또는

상기 화학식 (V)의 화합물은 하기와 같은, 방법:

[화학식 (V)]



청구항 23

제20항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, R¹은 독립적으로 할로젠, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, -OH, -NH₂, -SH, 비치환된 C₁-C₄ 알킬, 또는 비치환된 2원 내지 4원 헤테로알킬인, 방법.

청구항 24

제20항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, R⁴는 독립적으로 -OR¹⁴, 할로젠, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, -NH₂, -SH, 비치환된 C₁-C₄ 알킬, 또는 비치환된 2 내지 4원 헤테로알킬이고; R¹⁴는 수소 또는 비치환된 C₁-C₅ 알킬인, 방법.

청구항 25

제20항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, R⁵는 독립적으로 할로젠, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, -OH, -NH₂, -SH, 비치환된 C₁-C₄ 알킬, 또는 비치환된 2원 내지 4원 헤테로알킬인, 방법.

청구항 26

제20항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, R²는 수소, 비치환된 메틸, 비치환된 에틸, 또는 비치환된 이소프로필인, 방법.

청구항 27

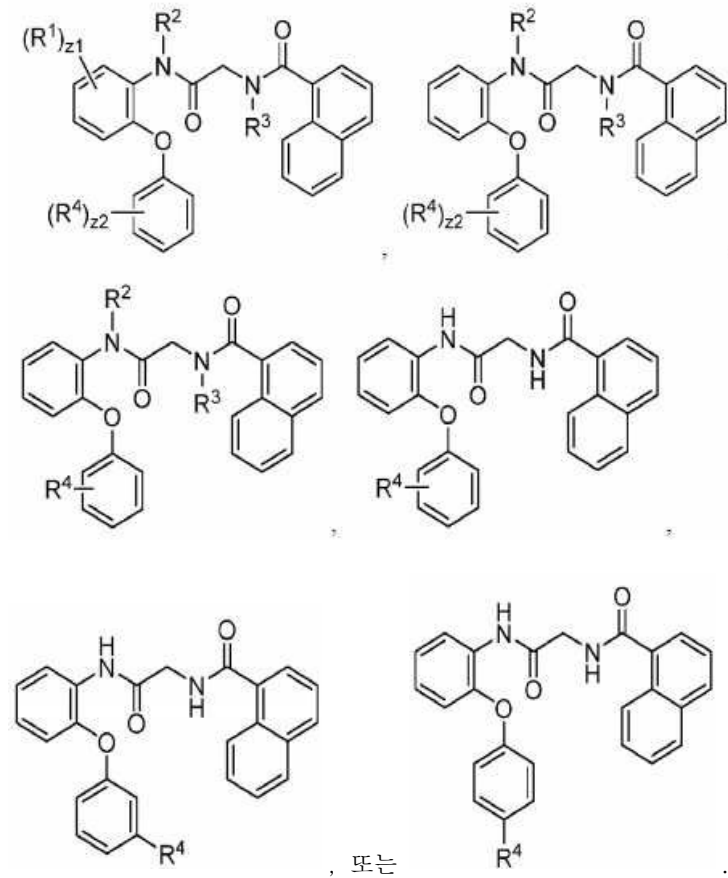
제20항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 은 수소, 비치환된 메틸, 비치환된 에틸, 또는 비치환된 이소프로필인, 방법.

청구항 28

제20항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 A는 페닐, 티에닐 또는 피리딘이고, 고리 B는 나프틸, 퀴놀리닐 또는 이소퀴놀리닐인, 방법.

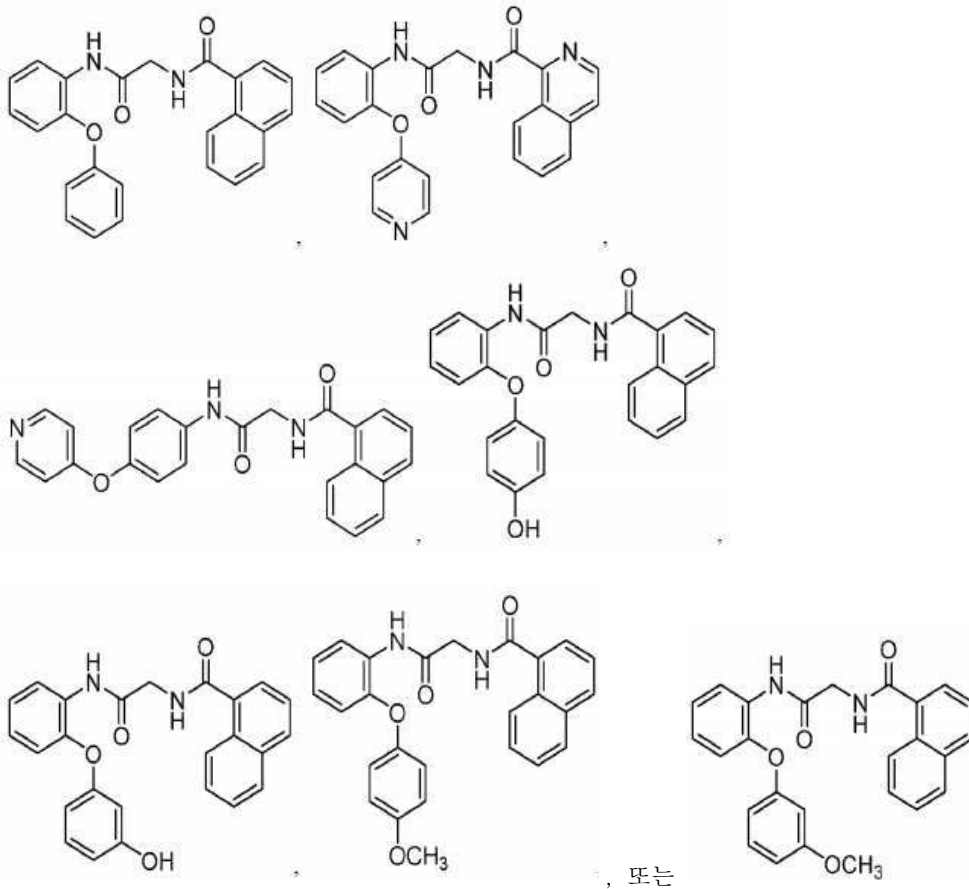
청구항 29

제20항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 다음 화학식을 갖는, 방법:



청구항 30

제20항에 있어서, 상기 화합물은 다음 화학식을 갖는, 방법:



청구항 31

제19항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 EGFR-TK 억제제는 오시머티닙, 게피티닙, 아파티닙, 네라티닙, 에를로티닙, 로실레티닙, 올무티닙, 레이저티닙, 나자르티닙, 나퀴티닙, 마벨레르티닙, 아비베르티닙, 올라페르티닙, 알플루티닙, 아미반탐, 타록시티닙, 모보세르티닙, 사볼리티닙, 카프마티닙, 세특시맙, 파니투무맙, 라파티닙, 다코미티닙, 네시투무맙, 반데타닙, 이코티니닙, 카네르티닙, 알리티닙, 바를리티닙, 테세바티닙, 펠리티닙, 사피티닙, EAI045, TAK-285, AG-1478, AEE788, CUDC-101, WZ8040, WZ4002, WZ3146, AG-490, 또는 PD153035인, 방법.

청구항 32

제31항에 있어서, 상기 EGFR-TK 억제제는 오시머티닙, 게피티닙, 아파티닙, 네라티닙 또는 에를로티닙인, 방법.

청구항 33

제19항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 비소세포폐암, 결장직장암, 췌장암, 유방암, 갑상선암 또는 두경부암인, 방법.

청구항 34

제19항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 백혈병, 폐암, 뇌암, 신경모세포종, 흑색종, 난소암, 신장암 또는 전립선암인, 방법.

청구항 35

제19항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 L858R, ex19del, Ex10ins, T790M, 또는 이들 중 2개 이상의 조합을 포함하는 EGFR 돌연변이를 갖는, 방법.

청구항 36

제19항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 G12 돌연변이, G13 돌연변이, Q61 돌연변이, 또는 이들 중 2개 이상의 조합을 포함하는 KRAS 돌연변이를 갖는, 방법.

청구항 37

제19항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 V600E 돌연변이를 포함하는 BRAF 돌연변이를 갖는, 방법.

청구항 38

제19항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 EGFR 돌연변이, KRAS 돌연변이, BRAF 돌연변이, 또는 이들 중 2개 이상의 조합을 갖는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원의 교차 참조

[0002] 본 출원은 2021년 4월 30일에 출원된 미국 출원 제63/182,408호에 대한 우선권의 이익을 주장하며, 이의 개시내용은 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

배경 기술

[0003] 폐암은 세계적으로 가장 흔한 암이며, 비소세포폐암(NSCLC: non-small cell lung cancer)이 폐암 사례의 약 85%를 차지한다. 서구 국가에서는 10 내지 15%의 비소세포폐암(NSCLC) 환자가 종양에서 표피 성장 인자 수용체(EGFR: epidermal growth factor receptor) 돌연변이를 발현하며, 아시아 국가에서는 30 내지 40%만큼 높은 비율을 보고하였다. 주요 발암성 EGFR 돌연변이(L858R 및 ex19del)는 EGFR NSCLC의 약 90%를 차지한다. EGFR 엑손 20 삽입 돌연변이(Ex20ins)는 환자의 모든 EGFR 돌연변이의 4 내지 10%를 차지하는 것으로 설명되었다. EGFR 엑손 20 삽입 돌연변이에는 EGFR 20 복제 돌연변이가 포함된다.

[0004] EGFR 돌연변이 환자에게는 1차 요법으로서 EGFR 억제제가 투여된다. 그러나 대부분의 환자에서는 후천적 내성이 생긴다. 1세대 EGFR-TK 억제제라고도 불리는 1세대 가역적 EGFR 티로신 키나제 억제제(EGFR-TK 억제제), 예컨대 엘로티닙, 게피티닙 및 이코티닙으로 치료받은 원발성 EGFR 돌연변이를 보유한 NSCLC 환자의 최대 50%에서, 2차 "게이트키퍼(gatekeeper)" T790M 돌연변이가 발생한다. 이러한 내성 메커니즘을 극복하기 위해 2세대 EGFR-TK 억제제(예컨대, 아파티닙 및 다코미티닙)가 개발되었다. 이들은 EGFR ATP 부위에서 시스테인 797에 공유결합하는 비가역적 약제이다. 2세대 EGFR-TK 억제제는 전임상 모델에서 활성화(L858R, ex19del) 및 후천적 T790M 돌연변이 모두에 강력하다. 그러나 이들의 임상적 효능은 제한적인 것으로 입증되었다.

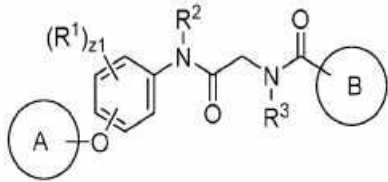
[0005] 이것은 WT EGFR 스페어링(sparing)이고 EGFR 돌연변이(L858R, ex19del) 및 후천적 T790M을 활성화하는 데 상대적으로 동일한 효능을 갖는 3세대 EGFR TKI의 이어졌다. 오시머티닙(osimertinib) 및 로실레티닙(rociletinib)과 같은 3세대 EGFR TKI가 개발되었다. 오시머티닙(TAGRISSO®, AstraZeneca)은 EGFR 티로신 키나제 억제제(TKI) 치료 중 또는 그 이후에 진행된 전이성 표피 성장 인자 수용체(EGFR) T790M 돌연변이-양성 비소세포폐암(NSCLC) 환자의 치료용으로 승인되었다.

[0006] 그러나 EGFR-TK 억제제를 사용한 치료는 전체 생존기간 연장으로 확실하게 전환되는 것으로 나타나지 않았다. 따라서 EGFR 암 환자를 위한 추가적인 치료 옵션이 필요하다. 본 개시내용은 이러한 목적뿐만 아니라 기타 중요한 목적에 관한 것이다.

발명의 내용

[0007] 대상체에게 유효량의 EGFR-TK 억제제 및 유효량의 증식 세포 핵 항원(PCNA: proliferating cell nuclear antigen) 억제제를 투여함으로써 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 실시형태에서, PCNA 억제제는 화학식(I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:

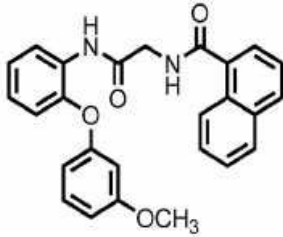
[0008] [화학식 (I)]



[0009]

[0010]

대상체에게 유효량의 EGFR-TK 억제제 및 유효량의 화학식 (A)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여함으로써 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다:



[0011]

[0012]

EGFR-TK 억제제, PCNA 억제제 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물이 본원에 제공된다. 실시형태에서, PCNA 억제제는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다. 실시형태에서, PCNA 억제제는 화학식 (A)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0013]

본 개시내용의 이러한 실시형태 및 다른 실시형태가 본원에 상세하게 제공된다.

도면의 간단한 설명

[0014]

도 1a 내지 도 1d는 EGFR 티로신 키나제 억제제(TKI) 게피티닙, 아파타닙, 네라티닙, 에를로티닙과 조합하여 테스트된 AOH1996의 결과를 보여준다. 이 조합은 유방암 세포주 모델인 MCF7 세포주를 사멸시키는 데 가장 효과적이었다. 도 1b 및 도 1c에서, 용량 0.5/3.7에서 상부 선은 AOH1996이고 중간 선은 아파타닙이다.

도 2a 내지 도 2f는 야생형 EGFR을 발현하는 H358, H3122 및 H2228 비소세포폐암(NSCLC) 세포주에서 효능 증가를 테스트하기 위해 AOH1996과 조합된 게피티닙의 2개의 용량 범위의 결과를 보여준다. 도 2a 내지 도 2f에서 정사각형은 게피티닙을 나타내고, 원은 AOH1996을 나타내며, 삼각형은 게피티닙과 AOH1996의 조합을 나타낸다. 원과 사각형을 모두 포함하는 선은 AOH1996을 나타내는데, 사각형은 위와 아래에 표준편차 선이 있는 원이기 때문이다.

도 3은 야생형 EGFR을 발현하는 NSCLC 세포주의 패널에 대한 AOH1996 및 게피티닙 GI50 용량에 대한 조사이다. H358, H3122 및 H2228 세포주의 GI50 값은 우리 연구실에서 수행된 용량 반응 곡선으로부터 유도되었다. 나머지 세포주의 GI50 값은 국립 암 연구소(National Cancer Institute)의 발달 치료 프로그램(Developmental Therapeutics Program)을 통해 얻었다.

도 4a 내지 도 4c는 야생형 EGFR을 갖는 NSCLC 세포주에서 AOH1996 단독, 오시머티닙 단독, 및 AOH1996과 오시머티닙의 조합을 비교한 용량 반응 검정이다.

도 5a 내지 도 5f는 돌연변이된 EGFR을 갖는 NSCLC 세포주에 대한 AOH1996/오시머티닙 용량 반응 검정을 보여준다. HCC827 및 H1975 세포주는 EGFR을 활성화하고 세포주를 EGFR TKI에 민감하게 하는 EGFR L858R 돌연변이를 가지고 있다. H1975 세포주에는 1세대 및 2세대 EGFR TKI에 내성을 부여하지만 오시머티닙과 같은 3세대 TKI에는 내성을 부여하지 않는 추가 T790M 돌연변이가 있다. HCC827-R 및 H1975-R 세포주는 오시머티닙에 대한 내성을 획득했으며, 이들은 어느 약물 단독보다 AOH1996과 조합된 오시머티닙에 더 민감했다(도 5b, 도 5d). 도 5e: 오시머티닙에 대한 내성을 획득한 NSCLC의 특성화에서는 내성에 기여하는 많은 게놈 변화가 발견되었다. 이러한 변화 중 일부는 NCI60 세포주에 존재하며 차트에 표시된다. 각 원은 x축에 나열된 게놈 변화를 부여하는 내성을 갖는 세포주를 나타낸다. BRAF 및 KRAS 돌연변이 세포주는 AOH1996 민감도에 대한 분포가 눈에 띄게 왜곡되었다. 도 5f: 독시사이클린(Dox)의 존재 하에 발암성 KRAS를 발현하도록 조작된 2개의 세포주(14837, 14838)가 용량 반응 검정에서 증가하는 용량의 AOH1996으로 처리되었다. 두 세포주는 돌연변이 KRAS가 발현될 때 AOH1996에 민감했지만 발현이 억제되었을 때에는 그렇지 않았다.

도 6a 내지 도 6c는 AOH1996 또는 오시머티닙 단독 또는 조합으로 처리된 HCC827 세포로부터 염색질 분획의 단

리를 보여준다. 도 6a: 500 nM의 AOH1996 또는 4 nM의 오시머티닙을 단독으로 또는 조합하여 처리한 HCC827 세포의 성장 곡선. 염색질 분별은 24시간 시점에 처리된 세포의 병렬 세트에 대해 수행되었다. 도 6b 및 도 6c: 분별 후 샘플을 폴리아크릴아미드 겔 전기영동에 의해 분리하고 면역블로팅하여 PCNA를 검출했다. 폰소(ponceau) S가 총 단백질에 대한 블롯을 염색하는 데 사용되어 샘플들 간의 로딩 및 전달 일관성을 평가하였다. 데이터는 HCC827 세포를 처리하여 염색질로부터 PCNA의 가속화된 손실을 초래하는 AOH1996과 오시머티닙의 조합을 보여준다.

도 7a 및 도 7b는 결장직장암(CRC) 치료에 사용되는 EGFR 표적화 항체를 보여준다. CRC 세포주는 특히 AOH1996에 민감하다. KRAS 및 BRAF 활성화 돌연변이가 있는 CRC는 종종 치료가 어렵지만 돌연변이 KRAS 및 BRAF가 있는 세포주는 AOH1996에 반응한다. 도 7a: 나머지 NCI60 세포주에 대한 CRC 세포주의 IC50. 도 7b: Ras-Raf-Mek-Erk 경로 돌연변이의 존재 및 유형에 따라 분류된 CRC 세포주 상의 AOH1996 IC50. NCI60 세포주에 대한 IC50은 NCI 발달 치료 프로그램에 의해 결정되었다. CRC 세포주의 돌연변이 상태는 셀로사우루스(Cellosaurus) 데이터베이스에서 발견되었다.

도 8a 내지 도 8d는 AOH1996과 오시머티닙의 조합이 야생형 EGFR(H3122, H358) 및 돌연변이된 EGFR(HCC827, H1975)이 있는 NSCLC 세포주를 사멸하는 데에 어느 약물을 단독으로 사용하는 단독요법보다 더 효과적이라는 것을 보여준다.

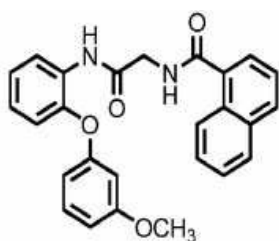
도 9: MDA-MB-468 세포에 24시간 동안 혈청을 공급하지 않은 다음 AOH1996과 오시머티닙으로 30분간 처리한 후 EGF를 15분간 첨가함으로써 세포를 자극했다. DMSO 대조 세포는 초기/중간 및 후기 S 단계의 세포에 대한 전형적인 염색 패턴을 보여준다. AOH1996 처리된 세포는 세포막에 EGFR을 축적하고, 핵에서 PCNA의 점상(punctate) 염색을 소실했으며, 세포질에 대한 PCNA 국소화를 증가시켰다. 두 약물 모두로 처리된 세포는 분명히 국소화를 파괴했고 EGFR 형광 및 종종 분할되는 PCNA 핵 염색을 감소시켰다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0015] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 기술 용어 및 과학 용어는 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 예를 들어 문헌[Singleton et al., Dictionary of Microbiology and Molecular Biology, 2nd ed., J. Wiley & Sons (New York, NY 1994)]; 문헌[Sambrook et al., Molecular Cloning, A Laboratory Manual, Cold Springs Harbor Press (Cold Springs Harbor, NY 1989)] 참조. 본원에 설명된 것과 유사하거나 동등한 임의의 방법, 장치 및 물질이 본 개시내용의 실시예에 사용될 수 있다. 본원에 제시된 화학 구조 및 화학식은 화학 분야에 알려진 표준 화학 원자가 규칙에 따라 구성된다. 다음의 정의는 본원에서 빈번하게 사용되는 특정 용어에 대한 이해를 용이하게 하기 위해 제공되는 것이며, 본 발명의 범주를 제한하도록 의도되지는 않는다.

[0016] "증식 세포 핵 항원" 또는 "PCNA"라는 용어는 개별 PCNA 단백질의 3개 하위단위로 이루어진 단백질 복합체로 자가 조립되는 약 29 kDa 단백질을 지칭한다. 이렇게 결합된 PCNA 분자는 함께 진행 세포에서 DNA 중합효소 δ에 대한 진행성 인자로서 작용하는 DNA 클램프를 형성한다. "PCNA"라는 용어는 인간 PCNA의 뉴클레오티드 서열 또는 단백질 서열을 지칭할 수 있다(예를 들어, Entrez 5111, Uniprot P12004, RefSeq NM_002592, 또는 RefSeq NP_002583). "PCNA"라는 용어는 야생형 형태의 뉴클레오티드 서열 또는 단백질뿐만 아니라 그의 임의의 돌연변이체를 모두 포함한다. 실시형태에서, PCNA는 참조 번호 GI:33239449에 대응하거나, RefSeq NM_002592.2에 대응하거나, 참조 번호 GI:4505641에 대응하거나, 또는 RefSeq NP_002583.1에 대응하는 뉴클레오티드 서열을 갖는다.

[0017] "AOH1996"이라는 용어는 하기 구조를 갖는 화학식 (A)의 화합물을 지칭한다:



[0018] (A). 실시형태에서, 화학식 (A)의 화합물은 제약상 허용되는 염의 형태로 존재한다.

[0019] 본원에 사용되는 용어 "EGFR 단백질" 또는 "EGFR"은 인간에서 ErbB-1 또는 HER1로도 알려진 재조합 또는 자연 발생 형태의 표피 성장 인자 수용체(EGFR), 또는 EGFR 활성(예컨대, EGFR과 비교하여 적어도 50%, 80%, 90%,

95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 활성 이내)을 유지하는 그의 변이체 또는 동족체 중 임의의 것을 포함한다. 실시형태에서, 변이체 또는 동족체는 자연 발생 EGFR 단백질과 비교하여 전체 서열 또는 서열의 일부(예를 들어, 50개, 100개, 150개 또는 200개의 연속 아미노산 부분)에 걸쳐 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 아미노산 서열 일치도를 갖는다. 실시형태에서, EGFR 단백질은 유니프로트(UniProt) 참조 번호 P00533로 식별된 단백질, 또는 이와 실질적인 일치도를 갖는 변이체 또는 동족체와 실질적으로 동일하다. 표피 성장 인자 수용체(EGFR)는 EGF 계열 리간드에 결합하고 RAS-RAF-MEK-ERK 경로, PI3K-AKT 경로, PLCgamma-PKC 경로 및 STAT 경로를 포함한 여러 주요 경로를 활성화하는 수용체 티로신 키나제이다. EGFR은 세포 표면에서의 역할 외에도 세포 증식, DNA 복구 및 화학 내성에 역할을 하는 핵에서도 활성이다. EGFR 신호전달은 종종 암에서 상향조절된다.

[0020] "EGFR 돌연변이"라는 용어는 EGFR 단백질에서의 돌연변이를 지칭한다. EGFR 단백질에서의 예시적인 돌연변이에는 L858R, ex19del, T790M 및 Ex20ins가 포함된다. Ex20ins(또는 Ex 20 삽입 돌연변이)에는 단일 삽입 돌연변이 및 중복 돌연변이가 포함된다.

[0021] "티로신 키나제"라는 용어는 신호 전달 캐스케이드(cascade)에 의해 단백질을 활성화하는 효소를 지칭한다. 단백질은, 인산화라고 불리는, ATP로부터 인산기를 단백질의 티로신 잔기에 첨가함으로써 활성화된다.

[0022] 단백질-억제제 상호작용과 관련하여 "억제", "억제하다", "억제하는" 등의 용어는, 억제제 부재 하의 단백질의 활성 또는 기능에 비해, 단백질의 활성 또는 기능에 부정적으로 영향을 미치는(예를 들어, 감소시키는) 것을 의미한다. 실시형태에서, 억제제는 억제제의 부재 하에서의 단백질의 농도 또는 수준에 비해 단백질의 농도 또는 수준에 부정적으로 영향을 미치는(예를 들어, 감소시키는) 것을 의미한다. 실시형태에서, 억제제는 질환 또는 질환의 증상의 감소를 지칭한다. 실시형태에서, 억제제는 특정 단백질 표적의 활성 감소를 지칭한다. 따라서, 억제제는 자극을 적어도 부분적으로, 부분적 또는 전체적으로 차단하는 것, 활성화를 감소시키거나, 방지하거나 또는 지연시키는 것, 또는 신호 전달 또는 효소 활성 또는 단백질의 양을 불활성화시키거나, 탈감각화시키거나 또는 하향 조절하는 것을 포함한다. 실시형태에서, 억제제는 직접적인 상호작용으로 인한 표적 단백질의 활성의 감소를 지칭한다(예를 들어, 억제제는 표적 단백질에 결합한다). 실시형태에서, 억제제는 간접적인 상호작용으로부터 비롯된 표적 단백질의 활성의 감소를 지칭한다(예를 들어, 억제제는 표적 단백질을 활성화시키는 단백질에 결합하여, 표적 단백질의 활성화를 방지함).

[0023] 용어 "억제제", "리프레서" 또는 "길항제" 또는 "하향조절제"는 주어진 유전자 또는 단백질의 발현 또는 활성을 검출가능하게 감소시킬 수 있는 물질을 상호교환적으로 지칭한다. 길항제는 길항제의 부재 하에서의 대조군과 비교하여 발현 또는 활성을 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 이상 감소시킬 수 있다. 실시형태에서, 발현 또는 활성은 길항제 부재 하에서의 발현 또는 활성보다 1.5배, 2배, 3배, 4배, 5배, 10배 더 낮다.

[0024] "EGFR-TK 억제제" 또는 "표피 성장 인자 수용체-티로신 키나제 억제제" 또는 "EGFR TKI"라는 용어는 ATP 결합 부위와의 결합을 통해 EGFR에 의해 유도된 하류 신호전달의 활성화를 억제하거나 차단하는 티로신 키나제 억제제를 지칭한다(예를 들어, 티로신 키나제 억제제는 EGFR에 결합하고 EGFR의 티로신 키나제 도메인에 대한 ATP의 결합을 억제한다). EGFR-TK 억제제는 EGFR 돌연변이 및/또는 EGFR의 비정상적인 활성화를 갖는 암을 치료하는데 사용될 수 있다. 예시적인 EGFR-TK 억제제에는 오시머티닙, 게피티닙, 아파티닙, 네라티닙, 에를로티닙, 로실레티닙, 올무티닙, 레이저티닙, 나자르티닙, 나퀴티닙, 마벨레르티닙, 아비베르티닙, 올라페르티닙, 알플루티닙, 아미반탐, 타르록시티닙, 모보세르티닙, 사볼리티닙, 카프마티닙, 세특시맙, 파니투무맙, 라파티닙, 다코미티닙, 네시투무맙, 반데타닙, 이코티니닙, 카네르티닙, 알리티닙, 바를리티닙, 테세바티닙, 펠리티닙, 사피틴이브, EAI045(CAS 번호 1942114-09-1 또는 2-(5-플루오로-2-하이드록시페닐)-2-(3-옥소-1H-이소인돌-2-일)-N-(1,3-티아졸-2-일)아세트아미드)), TAK-285(M2-[4-[3-클로로-4-[3-(트리플루오로메틸)페녹시]-아닐리노]피롤로[3,2-d]피리미딘-5-일]에틸]-3-하이드록시-3-메틸부탄아미드), AG-1478(티르포스틴 AG 1478 또는 N-(3-클로로페닐)-6,7-디메톡시-4-퀴나졸리나린), AEE788 (6-{4-[(4-에틸-1-피페라지닐)메틸]페닐}-N-[(1R)-1-페닐에틸]-1H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민), CUDC-101(7-[[4-(3-에틸닐페닐아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일]옥시]-N-하이드록시헵탄아미드), WZ8040(N-[3-[[5-클로로-2-[[4-(4-메틸-1-피페라지닐)페닐]아미노]-4-피리미디닐]티오]페닐]-2-프로펜아미드), WZ4002(N-[3-[[5-클로로-2-[[2-메톡시-4-(4-메틸-1-피페라지닐)페닐]아미노]-4-피리미디닐]옥시]페닐]-2-프로펜아미드), WZ3146(N-[3-[[5-클로로-2-[[4-(4-메틸-1-피페라지닐)페닐]아미노]-4-피리미디닐]옥시]페닐]-2-프로펜아미드), AG-490((2E)-2-시아노-3-(3,4-디하이드록시페닐)-N-(페닐메틸)-2-프로펜아미드) 및 PD153035(N-(3-브로모페닐)-6,7-디메톡시-4-퀴나졸린아민)이 포함된다. 본원에 기술된 EGFR-TK 억제제는 제약상 허용되는 염의 형태일 수 있다.

- [0025] 본원에 사용되는 용어 "비정상"은 정상과 다른 것을 나타낸다. 효소적 활성을 설명하는데 사용될 때, 비정상은 정상 대조군 또는 정상적인 질환에 걸리지 않은 대조군 시료의 평균보다 크거나 작은 활성을 말한다. 비정상 활성은 질환을 생성하는 활성의 양을 말할 수 있으며, 여기서 비정상 활성을 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 화합물을 투여하거나 방법을 사용하여) 정상 또는 질환에 걸리지 않은 관련 양으로 되돌리면, 질환 또는 하나 이상의 질환 증상이 감소된다.
- [0026] 본원에 사용되는 용어 "신호전달 경로"는, 하나의 구성요소에서의 변경을 하나 이상의 다른 구성요소로 전달하여, 차례로 추가적인 구성요소로 변경을 전달할 수 있고, 선택적으로 다른 신호전달 경로 구성요소로 전파시키는, 세포 구성요소 및 선택적으로 세포-외 구성요소 (예컨대, 단백질, 핵산, 소분자, 이온, 지질) 사이의 일련의 상호작용을 지칭한다.
- [0027] 용어 "알킬"은, 그 자체로 또는 다른 치환기의 일부로서, 달리 명시되지 않는 한, 직쇄(즉, 비분지형) 또는 분지형 비환형 탄소 사슬 (또는 탄소), 또는 이들의 조합을 의미하며, 이는 완전히 포화되거나, 단일- 또는 다중불포화될 수 있고, 2가- 및 다가 라디칼을 포함할 수 있으며, 표기된 탄소 원자 수를 갖는다(즉, C₁-C₁₀은 1 내지 10개의 탄소를 의미함). 포화 탄화수소 라디칼의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, t-부틸, 이소부틸, sec-부틸, (사이클로헥실)메틸, 예를 들어 n-펜틸, n-헥실, n-헵틸, n-옥틸 등의 동족체 및 이성질체와 같은 기를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 불포화 알킬기는 하나 이상의 이중 결합 또는 삼중 결합을 갖는 것이다. 불포화 알킬기의 예는 비닐, 2-프로페닐, 크로틸, 2-이소펜테닐, 2-(부타디에닐), 2,4-펜타디에닐, 3-(1,4-펜타디에닐), 에티닐, 1-프로피닐 및 3-프로피닐, 3-부티닐, 및 고급 동족체 및 이성질체를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 알콕시는 산소 링커(-O-)를 통해 분자의 나머지 부분에 부착된 알킬이다. 알킬 모이어티는 알케닐모이어티일 수 있다. 알킬 모이어티는 알킬닐 모이어티일 수 있다. 알킬 모이어티는 완전 포화될 수 있다.
- [0028] 용어 "알킬렌"은, 그 자체로 또는 다른 치환기의 일부로서, 달리 언급되지 않는 한, -CH₂CH₂CH₂CH₂-로 예시되지만 이에 제한되지 않는 알킬로부터 유도된 2가 라디칼을 의미한다. 전형적으로, 알킬(또는 알킬렌)기는 1 내지 24개의 탄소 원자를 가질 것이며, 본 발명에서는 10개 이하의 탄소 원자를 갖는 기가 바람직하다. "저급 알킬" 또는 "저급 알킬렌"은 일반적으로 8개 이하의 탄소 원자를 갖는 단쇄 알킬기 또는 알킬렌기이다. 용어 "알케닐렌"은, 그 자체로 또는 다른 치환기의 일부로서, 달리 언급되지 않는 한, 알켄으로부터 유도된 2가 라디칼을 의미한다.
- [0029] 용어 "헤테로알킬"은, 그 자체로 또는 또 다른 용어와 조합으로, 달리 언급되지 않는 한, 적어도 하나의 탄소 원자 및 적어도 하나의 헤테로원자(예를 들어, O, N, P, Si 또는 S)를 포함하는 안정한 직선 또는 분지형 비환형 사슬 또는 이들의 조합을 의미하며, 여기서 질소 및 황 원자는 선택적으로 산화될 수 있고, 질소 헤테로원자는 선택적으로 사차화될 수 있다. 상기 헤테로원자(들) (예를 들어, O, N, P, S, 또는 Si)는, 헤테로알킬기의 임의의 내부 위치, 또는 알킬기가 그 분자의 나머지에 부착되는 위치에 배치될 수 있다. 예로는, -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃, -CH₂-S-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂, -S(O)-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃, -CH=CH-O-CH₃, -Si(CH₃)₃, -CH₂-CH=N-OCH₃, -CH=CH-N(CH₃)-CH₃, -O-CH₃, -O-CH₂-CH₃, 및 -CN이 포함되지만, 이에 제한되지는 않는다. 예를 들어, -CH₂-NH-OCH₃ 및 -CH₂-O-Si(CH₃)₃와 같이 최대 2개 또는 3개의 헤테로원자가 연속될 수 있다. 헤테로알킬 모이어티는 1개의 헤테로원자를 포함할 수 있다. 헤테로알킬 모이어티는 2개의 선택적으로 상이한 헤테로원자를 포함할 수 있다. 헤테로알킬 모이어티는 3개의 선택적으로 상이한 헤테로원자를 가질 수 있다. 헤테로알킬 모이어티는 4개의 선택적으로 상이한 헤테로원자를 가질 수 있다.
- [0030] "헤테로알킬렌"이라는 용어는, 그 자체로 또는 다른 치환기의 일부로, 달리 명시되지 않는 한, 비제한적으로, -CH₂-CH₂-S-CH₂-CH₂- 및 -CH₂-S-CH₂-CH₂-NH-CH₂-로 예시되는 헤테로알킬에서 유도된 2가 라디칼을 의미한다. 헤테로알킬렌기의 경우, 헤테로원자는 또한 사슬 말단(예를 들어, 알킬렌옥시, 알킬렌디옥시, 알킬렌아미노, 알킬렌디아미노 등) 중 어느 한쪽 또는 양쪽 모두를 차지할 수 있다. 나아가, 알킬렌 및 헤테로알킬렌 연결기의 경우, 연결기의 화학식이 작성된 방향이 연결기의 배향을 암시하지는 않는다. 예를 들어, 화학식 -C(O)₂R'-는 -C(O)₂R'- 및 -R'C(O)₂- 둘 모두를 나타낸다. 전술한 바와 같이, 본원에서 사용되는 헤테로알킬기는, -C(O)R', -C(O)NR', -NR'R'', -OR', -SR', 및/또는 -SO₂R'와 같은, 헤테로원자를 통해 분자의 나머지에 부착된 기를 포함한다. "헤테로알킬"이 언급되고, 이어서 -NR'R'' 등과 같은 특정 헤테로알킬기가 언급되는 경우, 헤테로알킬 및 -NR'R''라는 용어는 중복되거나 상호 배타적이지 않은 것으로 이해될 것이다. 오히려, 명확성을 더하기 위해 특

정 헤테로알킬기가 언급된다. 따라서, 용어 "헤테로알킬"은 본원에서는 -NR'R'' 등과 같은 특정 헤테로알킬기를 배제하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0031]

용어 "사이클로알킬" 및 "헤테로사이클로알킬"은, 단독으로 또는 다른 용어와 조합으로, 달리 언급되지 않는 한, 각각 "알킬" 및 "헤테로알킬"의 비방향족 환형 버전을 의미하며, 여기서 상기 고리 또는 고리들을 구성하는 탄소는 비수소 원자와의 결합에 참여하는 모든 탄소 원자로 인해, 반드시 수소에 결합되어야 하는 것은 아니다. 또한, 헤테로사이클로알킬의 경우, 헤테로원자는 헤테로사이클이 분자의 나머지에 부착된 위치를 차지할 수 있다. 사이클로알킬의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 1-사이클로헥세닐, 3-사이클로헥세닐, 사이클로헵틸, 3-하이드록시-사이클로부트-3-에닐-1,2, 디온, 1H-1,2,4-트리아졸릴-5(4H)-온, 4H-1,2,4-트리아졸릴 등을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 헤테로사이클로알킬의 예는 1-(1,2,5,6-테트라하이드로피리딜), 1-피페리디닐, 2-피페리디닐, 3-피페리디닐, 4-모르폴리닐, 3-모르폴리닐, 테트라하이드로푸란-2-일, 테트라하이드로푸란-3-일, 테트라하이드로티오펜-2-일, 테트라하이드로티오펜-3-일, 1-피페라지닐, 2-피페라지닐 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. "사이클로알킬렌" 및 "헤테로사이클로알킬렌"은 단독으로 또는 다른 치환기의 일부로서, 각각 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬로부터 유도된 2가 라디칼을 의미한다. 헤테로사이클로알킬 모이어티는 하나의 고리 헤테로원자(예를 들어, O, N, S, Si 또는 P)를 포함할 수 있다. 헤테로사이클로알킬 모이어티는 2개의 선택적으로 상이한 고리 헤테로원자를 포함할 수 있다. 헤테로알킬 모이어티는 3개의 선택적으로 상이한 고리 헤테로원자를 포함할 수 있다.

[0032]

용어 "할로" 또는 "할로젠"은, 그 자체로 또는 다른 치환기의 일부로서, 달리 언급되지 않는 한, 불소, 염소, 브롬 또는 요오드 원자를 의미한다. 또한, "할로알킬"과 같은 용어는, 모노할로알킬 및 폴리할로알킬을 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, 용어 "할로(C₁-C₄)알킬"은 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 4-클로로부틸, 3-브로모프로필 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0033]

용어 "아실"은, 달리 언급되지 않는 한, -C(O)R을 의미하며, 여기서 R은 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다.

[0034]

용어 "아릴"은, 달리 언급되지 않는 한, 함께 융합되거나(즉, 융합 고리 아릴) 공유 결합된 단일 고리 또는 다중 고리(바람직하게는 1 내지 3개의 고리)일 수 있는 폴리불포화 방향족 탄화수소 치환기를 의미한다. 융합 고리 아릴은 융합된 고리 중 적어도 하나가 아릴 고리인 함께 융합된 다중 고리를 지칭한다. 용어 "헤테로아릴"은 N, O 또는 S와 같은 적어도 하나의 헤테로원자를 포함하는 아릴기(또는 아릴 고리)를 지칭하며, 여기서 질소 및 황 원자는 선택적으로 산화되고, 질소 원자(들)는 선택적으로 사차화된다. 따라서, 용어 "헤테로아릴"은 융합 고리 헤테로아릴기(즉, 융합된 고리 중 적어도 하나가 헤테로방향족 고리인 함께 융합된 다중 고리)를 포함한다. 5,6-융합 고리 헤테로아릴렌은 함께 융합된 2개의 고리를 지칭하는 것으로, 여기서 하나의 고리는 5원 고리이고 다른 고리는 6원 고리이며, 적어도 하나의 고리는 헤테로아릴 고리이다. 마찬가지로, 6,6-융합 고리 헤테로아릴렌은 함께 융합된 2개의 고리를 지칭하는 것으로, 여기서 하나의 고리는 6원 고리이고 다른 고리는 6원 고리이며, 적어도 하나의 고리는 헤테로아릴 고리이다. 또한, 6,5-융합 고리 헤테로아릴렌은 함께 융합된 2개의 고리를 지칭하는 것으로, 여기서 하나의 고리는 6원 고리이고 다른 고리는 5원 고리이며, 적어도 하나의 고리는 헤테로아릴 고리이다. 헤테로아릴기는 탄소 또는 헤테로원자를 통해 분자의 나머지 부분에 부착될 수 있다. 아릴 및 헤테로아릴 기의 비제한적인 예는 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 4-바이페닐, 1-피롤릴, 2-피롤릴, 3-피롤릴, 3-피라졸릴, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴, 피라지닐, 2-옥사졸릴, 4-옥사졸릴, 2-페닐-4-옥사졸릴, 5-옥사졸릴, 3-이속사졸릴, 4-이속사졸릴, 5-이속사졸릴, 2-티아졸릴, 4-티아졸릴, 5-티아졸릴, 2-푸릴, 3-푸릴, 2-티에닐, 3-티에닐, 2-피리디닐, 3-피리디닐, 4-피리디닐, 2-피리미디닐, 4-피리미디닐, 5-벤조티아졸릴, 퓨리닐, 2-벤즈이미다졸릴, 5-인돌릴, 1-이소퀴놀릴, 5-이소퀴놀릴, 2-퀴녹살리닐, 5-퀴녹살리닐, 3-퀴놀릴 및 6-퀴놀릴을 포함한다. 상기에서 언급된 각각의 아릴 및 헤테로아릴 고리 시스템에 대한 치환기는 아래에서 기술되는 허용 가능한 치환기의 군으로부터 선택된다. "아릴렌" 및 "헤테로아릴렌"은, 단독으로 또는 다른 치환기의 일부로서, 각각, 아릴 및 헤테로아릴로부터 유도된 2가 라디칼을 의미한다. 아릴 및 헤테로아릴기의 비제한적인 예는 피리디닐, 피리미디닐, 티오펜일, 티에닐, 푸라닐, 인돌릴, 벤즈옥사디아졸릴, 벤조디옥솔릴, 벤조디옥사닐, 티아나프타닐, 피롤로피리디닐, 인다졸릴, 퀴놀리닐, 퀴녹살리닐, 피리도피라지닐, 퀴나졸리노닐, 벤조이속사졸릴, 이미다조피리디닐, 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 벤조티오펜일, 페닐, 나프틸, 바이페닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 피라지닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 푸릴티에닐, 피리디닐, 피리미디닐, 벤조티아졸릴, 퓨리닐, 벤즈이미다졸릴, 이소퀴놀릴, 티아디아졸릴, 옥사디아졸릴, 피롤릴, 디아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 벤조티아디아졸릴, 이소티아졸릴, 피라졸로피리미디닐, 피롤로피리미디닐, 벤조트리아졸릴, 벤

즈옥사졸릴, 또는 퀴놀릴을 포함한다. 상기 예들은 치환되거나 비치환될 수 있고 상기 각각의 헤테로아릴 예의 2가 라디칼은 헤테로아릴렌의 비제한적인 예이다. 헤테로아릴 모이어티는 1개의 고리 헤테로원자를 포함할 수 있다. 헤테로아릴 모이어티는 2개의 선택적으로 상이한 고리 헤테로원자를 포함할 수 있다. 헤테로아릴 모이어티는 3개의 선택적으로 상이한 고리 헤테로원자를 포함할 수 있다. 헤테로아릴 모이어티는 4개의 선택적으로 상이한 고리 헤테로원자를 가질 수 있다. 아릴 모이어티는 단일 고리를 가질 수 있다. 아릴 모이어티는 2개의 선택적으로 상이한 고리를 가질 수 있다. 아릴 모이어티는 3개의 선택적으로 상이한 고리를 가질 수 있다. 아릴 모이어티는 4개의 선택적으로 상이한 고리를 가질 수 있다. 헤테로아릴 모이어티는 단일 고리를 가질 수 있다. 헤테로아릴 모이어티는 2개의 선택적으로 상이한 고리를 가질 수 있다. 헤테로아릴 모이어티는 3개의 선택적으로 상이한 고리를 가질 수 있다.

[0035] 융합 고리 헤테로사이클로알킬-아릴은 헤테로사이클로알킬에 융합된 아릴이다. 융합 고리 헤테로사이클로알킬-헤테로아릴은 헤테로사이클로알킬에 융합된 헤테로아릴이다. 융합 고리 헤테로사이클로알킬-사이클로알킬은 사이클로알킬에 융합된 헤테로사이클로알킬이다. 융합 고리 헤테로사이클로알킬-헤테로사이클로알킬은 또 다른 헤테로사이클로알킬에 융합된 헤테로사이클로알킬이다. 융합 고리 헤테로사이클로알킬-아릴, 융합 고리 헤테로사이클로알킬-헤테로아릴, 융합 고리 헤테로사이클로알킬-사이클로알킬, 또는 융합 고리 헤테로사이클로알킬-헤테로사이클로알킬 각각은 독립적으로, 비치환되거나 본원에 기술된 치환기 중 하나 이상으로 치환될 수 있다.

[0036] 본원에서 사용되는 용어 "옥소"는 탄소 원자에 이중 결합된 산소를 의미한다.

[0037] 본원에서 사용되는 용어 "알킬설폰닐"은 화학식 $-S(O_2)-R'$ 를 갖는 모이어티를 의미하고, 식 중, R' 는 상기에 정의된 바와 같은 치환 또는 비치환된 알킬기이다. R' 는 명시된 수의 탄소를 가질 수 있다(예를 들어, " C_1-C_4 알킬설폰닐").

[0038] 상기 용어(예를 들어, "알킬", "헤테로알킬", "사이클로알킬", "헤테로사이클로알킬", "아릴", 및 "헤테로아릴")는 각각 지시된 라디칼의 치환된 형태 및 비치환된 형태를 모두 포함한다. 각 유형의 라디칼에 대한 바람직한 치환기는 하기에 제공된다.

[0039] 알킬 및 헤테로알킬 라디칼에 대한 치환기(알킬렌, 알케닐, 헤테로알킬렌, 헤테로알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 사이클로알케닐 및 헤테로사이클로알케닐로 종종 지칭되는 것들을 포함함)는, 0 내지 $(2m'+1)$ (여기서 m' 는 라디칼의 총 탄소 원자수임) 범위의 수로, $-OR'$, $=O$, $=NR'$, $=N-OR'$, $-NR'R''$, $-SR'$, -할로젠, $-SiR'R''R'''$, $-OC(O)R'$, $-C(O)R'$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-OC(O)NR'R''$, $-NR'C(O)R'$, $-NR'-C(O)NR'R''$, $-NR'C(O)_2R'$, $-NR-C(NR'R''R''')=NR''''$, $-NR-C(NR'R'')=NR''''$, $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R''$, $-NRSO_2R'$, $-NR'NR'R''$, $-ONR'R''$, $-NR'C(=O)NR''NR''''R''''$, $-CN$, $-NO_2$ 로부터 선택되지만 이에 제한되지는 않는 다양한 기 중 하나 이상일 수 있다. R , R' , R'' , R''' 및 R'''' 는, 각각 바람직하게는, 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴(예를 들어, 1 내지 3개의 할로젠으로 치환된 아릴), 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 알킬기, 알콕시기 또는 티오알콕시기, 또는 아릴알킬기를 나타낸다. 본 발명의 화합물이 하나 초과 R 기를 포함하는 경우, 예를 들어 R 기는 각각 독립적으로 하나 초과 이러한 기가 존재하는 경우 각각의 R' , R'' , R''' , 및 R'''' 기와 같이 선택된다. R' 과 R'' 가 동일한 질소 원자에 부착되어 있는 경우, 이들은 질소 원자와 결합되어 4원, 5원, 6원 또는 7원 고리를 형성할 수 있다. 예를 들어, $-NR'R''$ 에는, 비제한적으로, 1-피롤리디닐과 4-모르폴리닐이 포함된다. 치환기에 대한 상기 논의로부터, 당업자는, 용어 "알킬"이 수소 기 이외의 기에 결합된 탄소 원자를 포함하는 기, 예를 들어 할로알킬(예를 들어, $-CF_3$ 및 $-CH_2CF_3$) 및 아실(예를 들어, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CF_3$, $-C(O)CH_2OCH_3$ 등)을 포함하는 것으로 의도된다는 것을 이해할 것이다.

[0040] 알킬 라디칼에 대해 기술된 치환기와 유사하게, 아릴 및 헤테로아릴기에 대한 치환기는 다양하며, 0 내지 방향족 고리계 상의 총 개방 원자가 범위의 수로, 예를 들어, $-OR'$, $-NR'R''$, $-SR'$, -할로젠, $-SiR'R''R'''$, $-OC(O)R'$, $-C(O)R'$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-OC(O)NR'R''$, $-NR'C(O)R'$, $-NR'-C(O)NR'R''$, $-NR'C(O)_2R'$, $-NR-C(NR'R''R''')=NR''''$, $-NR-C(NR'R'')=NR''''$, $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R''$, $-NRSO_2R'$, $-NR'NR'R''$, $-ONR'R''$, $-NR'C(=O)NR''NR''''R''''$, $-CN$, $-NO_2$, $-R'$, $-N_3$, $-CH(Ph)_2$, 플루오로(C_1-C_4)알콕시, 및 플루오로(C_1-C_4)알킬로부터 선택되고; 여기서, R' , R'' , R''' , 및 R'''' 은 바람직하게는 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치

환 또는 비치환된 아릴, 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택된다. 본원에서 기술되는 화합물이 하나 초과 R 기를 포함하는 경우, 예를 들어 R 기는 각각 독립적으로 하나 초과 이러한 기가 존재하는 경우 각각의 R', R'', R''' 및 R'''' 기와 같이 선택된다.

[0041] 2개 이상의 치환기는 선택적으로 결합되어 아릴기, 헤테로아릴기, 사이클로알킬기 또는 헤테로사이클로알킬기를 형성할 수 있다. 이러한 소위 고리 형성 치환기는, 반드시 아니지만 전형적으로는, 사이클릭 베이스 구조에 부착된 것으로 확인된다. 실시형태에서, 고리-형성 치환체는 베이스 구조의 인접한 구성원에 부착된다. 예를 들어, 사이클릭 베이스 구조의 인접 구성원에 부착된 2개의 고리 형성 치환기는 융합 고리 구조를 생성한다. 실시형태에서, 고리 형성 치환기는 베이스 구조의 단일 구성원에 부착된다. 예를 들어, 사이클릭 베이스 구조의 단일 구성원에 부착된 2개의 고리 형성 치환기는 스피로사이클릭 구조를 생성한다. 실시형태에서, 고리-형성 치환체는 베이스 구조의 비-인접한 구성원에 부착된다.

[0042] 아릴 또는 헤테로아릴 고리의 인접한 원자 상의 치환기 중 2개는 선택적으로 화학식 $-T-C(O)-(CRR')_q-U-$ 의 고리를 형성할 수 있으며, 여기서, T 및 U는 독립적으로 $-NR-$, $-O-$, $-CRR'-$ 또는 단일 결합이고, q는 0 내지 3의 정수이다. 대안적으로, 아릴 또는 헤테로아릴 고리의 인접한 원자 상의 치환기 중 2개는 선택적으로 화학식 $-A-(CH_2)_r-B-$ 의 치환기로 대체될 수 있으며, 여기서 A 및 B는 독립적으로 $-CRR'-$, $-O-$, $-NR-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2NR'-$ 또는 단일 결합이고, r은 1 내지 4의 정수이다. 이와 같이 형성된 새로운 고리의 단일 결합 중 하나는 선택적으로 이중 결합으로 대체될 수 있다. 대안적으로, 아릴 또는 헤테로아릴 고리의 인접한 원자 상의 치환체 중 2개는 선택적으로 화학식 $-(CRR')_s-X'-(C'R'R''')_d-$ (여기서, s 및 d는 독립적으로 0 내지 3의 정수이고, X'는 $-O-$, $-NR'-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, 또는 $-S(O)_2NR'-$ 임)의 치환기로 대체될 수 있다. 치환기 R, R', R'' 및 R'''는 바람직하게는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴에서 선택된다.

[0043] 치환기가 좌측에서 우측으로 작성된 그의 통상적인 화학식으로 명시되는 경우, 이는 우측에서 좌측으로 구조를 작성하여 유도되는 화학적으로 동일한 치환기를 동등하게 포함하며, 예를 들어 $-CH_2O-$ 는 $-OCH_2-$ 와 동일하다.

[0044] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로원자" 또는 "고리 헤테로원자"는 산소(O), 질소(N), 황(S), 인(P) 및 규소(Si)를 포함하는 것을 의미한다.

[0045] 본원에 사용되는 "치환기 그룹"은 다음 모이어티로부터 선택된 기를 의미한다: (A) 옥소, 할로젠, $-CF_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(=O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, 비치환 알킬, 비치환 헤테로알킬, 비치환 사이클로알킬, 비치환 헤테로사이클로알킬, 비치환 아릴, 비치환 헤테로아릴, 및 (B) 하기 (i) 및 (ii)로부터 선택된 적어도 하나의 치환기로 치환된 알킬, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴: (i) 옥소, 할로젠, $-CF_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(=O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, 비치환 알킬, 비치환 헤테로알킬, 비치환 사이클로알킬, 비치환 헤테로사이클로알킬, 비치환 아릴, 비치환 헤테로아릴, 및 (ii) 하기 (a) 및 (b)로부터 선택된 적어도 하나의 치환기로 치환된 알킬, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴: 옥소, 할로젠, $-CF_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(=O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, 비치환 알킬, 비치환 헤테로알킬, 비치환 사이클로알킬, 비치환 헤테로사이클로알킬, 비치환 아릴, 비치환 헤테로아릴, 및 (b) 하기로부터 선택된 적어도 하나의 치환기로 치환된 알킬, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴: 옥소, 할로젠, $-CF_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(=O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, 비치환 알킬, 비치환 헤테로알킬, 비치환 사이클로알킬, 비치환 헤테로사이클로알킬, 비치환 아릴, 비치환 헤테로아릴.

[0046] 본원에서 사용되는 "크기-제한 치환기(size-limited substituent)" 또는 "크기-제한 치환기 그룹(size-limited substituent group)"은 "치환기 그룹"에 대해 상기 기술된 모든 치환기로부터 선택되는 기를 의미하며, 여기서

각각의 치환 또는 비치환된 알킬은 치환 또는 비치환된 C_1-C_{20} 알킬이고, 각각의 치환 또는 비치환된 헤테로알킬은 치환 또는 비치환된 2원 내지 20원 헤테로알킬이고, 각각의 치환 또는 비치환된 사이클로알킬은 치환 또는 비치환된 C_3-C_8 사이클로알킬이고, 각각의 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬은 치환 또는 비치환된 3원 내지 8원 헤테로사이클로알킬이고, 각각의 치환 또는 비치환된 아릴은 치환 또는 비치환된 C_6-C_{10} 아릴이고, 각각의 치환 또는 비치환된 헤테로아릴은 치환 또는 비치환된 5원 내지 10원 헤테로아릴이다.

[0047] 본원에서 사용되는 "저급 치환기(lower substituent)" 또는 "저급 치환기 그룹(lower substituent group)"은 "치환기"에 대해 상기 기술된 모든 치환기로부터 선택되는 기를 의미하며, 여기서 각각의 치환 또는 비치환된 알킬은 치환 또는 비치환된 C_1-C_8 알킬이고, 각각의 치환 또는 비치환된 헤테로알킬은 치환 또는 비치환된 2원 내지 8원 헤테로알킬이고, 각각의 치환 또는 비치환된 사이클로알킬은 치환 또는 비치환된 C_3-C_7 사이클로알킬이고, 각각의 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬은 치환 또는 비치환된 3원 내지 7원 헤테로사이클로알킬이고, 각각의 치환 또는 비치환된 아릴은 치환 또는 비치환된 C_6-C_{10} 아릴이고, 각각의 치환 또는 비치환된 헤테로아릴은 치환 또는 비치환된 5원 내지 9원 헤테로아릴이다.

[0048] 실시형태에서, 본원에서 화합물에 기재된 각각의 치환된 기는 적어도 하나의 치환 기로 치환된다. 실시형태에서, 본원에서 화합물에 기재된 각각의 치환된 알킬, 치환된 헤테로알킬, 치환된 사이클로알킬, 치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 아릴, 치환된 헤테로아릴, 치환된 알킬렌, 치환된 헤테로알킬렌, 치환된 사이클로알킬렌, 치환된 헤테로사이클로알킬렌, 치환된 아릴렌 및/또는 치환된 헤테로아릴렌은 적어도 하나의 치환 기로 치환된다. 실시형태에서, 이들 기 중 적어도 하나 또는 전부는 적어도 하나의 크기-제한 치환 기로 치환된다. 다른 실시형태에서, 이러한 기 중 적어도 하나 또는 전부는 적어도 하나의 저급 치환 기로 치환된다.

[0049] 본원의 화합물의 실시형태에서, 각각의 치환 또는 비치환된 알킬은 치환 또는 비치환된 C_1-C_{20} 알킬이고/이거나, 각각의 치환 또는 비치환된 헤테로알킬은 치환 또는 비치환된 2원 내지 20원 헤테로알킬이고/이거나, 각각의 치환 또는 비치환된 사이클로알킬은 치환 또는 비치환된 C_3-C_8 사이클로알킬이고/이거나, 각각의 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬은 치환 또는 비치환된 3원 내지 8원 헤테로사이클로알킬이고/이거나, 각각의 치환 또는 비치환된 아릴은 치환 또는 비치환된 C_6-C_{10} 아릴이고/이거나, 각각의 치환 또는 비치환된 헤테로아릴은 치환 또는 비치환된 5원 내지 10원 헤테로아릴이다. 본원에서 화합물의 실시형태에서, 각각의 치환 또는 비치환된 알킬렌은 치환 또는 비치환된 C_1-C_{20} 알킬렌이고/이거나, 각각의 치환 또는 비치환된 헤테로알킬렌은 치환 또는 비치환된 2 내지 20원의 헤테로알킬렌이고/이거나, 각각의 치환 또는 비치환된 사이클로알킬렌은 치환 또는 비치환된 C_3-C_8 사이클로알킬렌이고/이거나, 각각의 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬렌은 치환 또는 비치환된 3 내지 8원의 헤테로사이클로알킬렌이고/이거나, 각각의 치환 또는 비치환된 아릴렌은 치환 또는 비치환된 C_6-C_{10} 아릴렌이고/이거나, 각각의 치환 또는 비치환된 헤테로아릴렌은 치환 또는 비치환된 5 내지 10원의 헤테로아릴렌이다.

[0050] 실시형태에서, 각각의 치환 또는 비치환된 알킬은 치환 또는 비치환된 C_1-C_8 알킬이고/이거나, 각각의 치환 또는 비치환된 헤테로알킬은 치환 또는 비치환된 2 내지 8원의 헤테로알킬이고/이거나, 각각의 치환 또는 비치환된 사이클로알킬은 치환 또는 비치환된 C_3-C_7 사이클로알킬이고/이거나, 각각의 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬은 치환 또는 비치환된 3 내지 7원의 헤테로사이클로알킬이고/이거나, 각각의 치환 또는 비치환된 아릴은 치환 또는 비치환된 C_6-C_{10} 아릴이고/이거나, 각각의 치환 또는 비치환된 헤테로아릴은 치환 또는 비치환된 5 내지 9원의 헤테로아릴이다. 실시형태에서, 각각의 치환 또는 비치환된 알킬렌은 치환 또는 비치환된 C_1-C_8 알킬렌이고, 각각의 치환 또는 비치환된 헤테로알킬렌은 치환 또는 비치환된 2 내지 8원 헤테로알킬렌이고, 각각의 치환 또는 비치환된 사이클로알킬렌은 치환 또는 비치환된 C_3-C_7 사이클로알킬렌이고, 각각의 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬렌은 치환 또는 비치환된 3 내지 7원 헤테로사이클로알킬렌이고, 각각의 치환 또는 비치환된 아릴렌은 치환 또는 비치환된 C_6-C_{10} 아릴렌이고/거나, 각각의 치환 또는 비치환된 헤테로아릴렌은 치환 또는 비치환된 5 내지 9원 헤테로아릴렌이다.

[0051] 용어 "제약상 허용되는 염"은 본원에서 기술되는 화합물에서 발견되는 특정 치환기에 따라 상대적으로 무독성의 산 또는 염기로 제조되는 활성 화합물의 염을 포함하는 것을 의미한다. 본 발명의 화합물이 비교적 산성의 작용기를 함유하는 경우, 이러한 화합물의 중성 형태를 충분한 양의 목적하는 염기와 용매 없이 또는 적절한 불활

성 용매 중에서 접촉시킴으로써 염기 부가 염이 수득될 수 있다. 제약상 허용되는 염기 부가염의 예는 나트륨, 칼륨, 칼슘, 암모늄, 유기 아미노 또는 마그네슘 염, 또는 유사 염을 포함한다. 본 발명의 화합물이 비교적 염기성의 작용기를 함유하는 경우, 이러한 화합물의 중성 형태를 충분한 양의 목적하는 산과 용매 없이 또는 적합한 불활성 용매 중에서 접촉시킴으로써 산 부가 염이 수득될 수 있다. 제약상 허용되는 산 부가염의 예는 염산, 브롬화수소산, 질산, 탄산, 탄산일수소산, 인산, 인산일수소산, 인산이수소산, 황산, 황산일수소산, 요오드화수소산 또는 아인산 등과 같은 무기산으로부터 유도되는 것들 뿐만 아니라, 아세트산, 프로피온산, 이소부티르산, 말레산, 말론산, 벤조산, 숙신산, 수베르산, 푸마르산, 락트산, 만델산, 프탈산, 벤젠설폰산, p-톨릴설폰산, 시트르산, 타르타르산, 메탄설폰산 등과 같은 비교적 비독성의 유기산으로부터 유도되는 염을 포함한다. 알기네이트 등과 같은 아미노산의 염, 및 글루쿠론산 또는 갈락투론산 등과 같은 유기산의 염이 또한 포함된다. 본 발명의 일부 특정 화합물은, 상기 화합물이 염기 또는 산 부가 염으로 전환될 수 있도록 하는 염기성 및 산성 작용기를 모두 함유한다. 당업자에게 공지된 다른 제약상 허용되는 담체가 본 발명에 적합하다. 염은 대응하는 유리 염기 형태이기보다는 수성 또는 기타 양성자성 용매에 더 잘 녹는 경향이 있다.

[0052] 본원에 기술된 화합물은 제약상 허용되는 산과 같은 염으로 존재할 수 있다. 이러한 염의 예는 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 설페이트, 메탄설폰네이트, 니트레이트, 말레에이트, 아세테이트, 시트레이트, 푸마레이트, 타르트레이트(예를 들어, (+)-타르트레이트, (-)-타르트레이트, 또는 라세미 혼합물을 포함하는 이들의 혼합물), 숙시네이트, 벤조에이트, 및 글루탐산과 같은 아미노산과의 염을 포함한다. 이러한 염은 당업계에 알려진 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0053] 상기 화합물의 중성 형태는 염을 염기 또는 산과 접촉시키고, 부모 화합물을 통상적인 방식으로 단리함으로써 재생된다. 상기 화합물의 모 형태는 극성 용매에서의 용해도와 같은 특정 물리적 특성에 있어서 다양한 염 형태와 상이하다.

[0054] 실시형태에서, 본원에 기술된 화합물은 수화된 형태를 비롯한 비용매화된 형태 및 용매화된 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 용매화된 형태는 비용매화된 형태와 동등하며, 본 발명의 범위 내에 포함된다. 특정 화합물은 다수의 결정질 또는 비결정질 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 모든 물리적 형태는 본 발명에 의해 고려되는 용도에 상응하며, 이는 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다.

[0055] 특정 화합물은 비대칭 탄소 원자(광학 또는 키랄 중심) 또는 이중 결합을 포함하며; 거울상이성질체, 라세미체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 기하이성질체, 절대 화학(absolute stereochemistry)의 관점에서 아미노산에 대해 (R)- 또는 (S)-로 또는 (D)- 또는 (L)-로 정의될 수 있는 입체이성질체 형태, 및 개별 이성질체는 본 발명의 범위 내에 포함된다. 화합물은 합성 및/또는 단리하기에 너무 불안정한 것으로 당업계에 알려진 것들을 포함하지 않는다. 본 개시내용은 라세미 및 광학적으로 순수한 형태의 화합물을 포함한다. 광학 활성 (R)- 및 (S)-, 또는 (D)- 및 (L)-이성질체는 키랄 신티온(synthon) 또는 키랄 시약을 사용하여 제조하거나 통상적인 기술을 사용하여 분해할 수 있다. 본원에서 기술되는 화합물이 올레핀 결합 또는 다른 기하학적 비대칭 중심을 함유하는 경우, 달리 명시되지 않는 한, 화합물은 E 및 Z 기하 이성질체를 모두 포함하는 것으로 의도된다. 달리 언급되지 않는 한, 본원에 도시된 구조는 구조의 모든 입체화학적 형태, 즉, 각각의 비대칭 중심에 대한 R 및 S 구성을 포함하는 것으로 의도된다.

[0056] 용어 "이성질체"는 동일한 수 및 종류의 원자를 가지며, 따라서 동일한 분자량을 갖지만 원자의 구조적 배열 또는 구성의 관점에서 상이한 화합물을 지칭한다.

[0057] 용어 "호변이성질체"는 평형 상태로 존재하며, 하나의 이성질체 형태에서 또 다른 형태로 용이하게 전환되는 2 개 이상의 구조 이성질체 중 하나를 지칭한다. 특정 화합물이 호변이성질체 형태로 존재할 수 있으며, 화합물의 모든 이러한 호변이성질체 형태가 본 개시내용의 범위 내에 포함된다는 것은 당업자에게 명백할 것이다.

[0058] 달리 언급되지 않는 한, 본원에 도시된 구조는 또한 하나 이상의 동위원소 농축 원자(isotopically enriched atom)의 존재에 있어서만 상이한 화합물을 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, 수소를 중수소 또는 삼중수소로 대체하거나, 탄소를 ^{13}C - 또는 ^{14}C -강화된 탄소로 대체한 것을 제외하고는 본 발명의 구조를 갖는 화합물은 본 발명의 범위 내에 포함된다.

[0059] 화합물은 또한 이러한 화합물을 구성하는 하나 이상의 원자에 비자연적인 비율의 원자 동위원소를 함유할 수 있다. 예를 들어, 화합물은, 예를 들어 삼중수소(^3H), 요오드-125(^{125}I) 또는 탄소-14(^{14}C)와 같은 방사성 동위원소로 방사성 표지될 수 있다. 본 발명의 화합물의 모든 동위원소 변형은, 방사성인지 여부에 관계없이, 본 발

명의 범위 내에 포함된다.

[0060] 기호 " $\sim$ " 및 "-"는 분자 또는 화학식의 나머지 부분에 대한 화학적 모이어티의 부착 지점을 나타낸다.

[0061] 본원에 사용되는 단수 표현은 하나 이상을 의미한다. 또한, 본원에서 사용되는, 구절 "n개로 치환된"은, 명시된 기가 명명된 치환기 중 임의의 하나 이상 또는 전부로 치환될 수 있다는 것을 의미한다. 예를 들어, 기, 예컨대, 알킬 또는 헤테로알킬이 "비치환된 C_1-C_{20} 알킬, 또는 비치환된 2원 내지 20원 헤테로알킬로 치환"되는 경우, 기는 하나 이상의 비치환된 C_1-C_{20} 알킬 및/또는 하나 이상의 비치환된 2원 내지 20원 헤테로알킬을 포함할 수 있다. 또한, 특정 모이어티가 R 치환기로 치환되는 경우, 기는 "R-치환된" 것으로 지칭될 수 있다. 모이어티가 R-치환된 경우, 이러한 모이어티는 적어도 하나의 R 치환기로 치환되고, 각각의 R 치환기는 선택적으로 상이하다.

[0062] "대조군" 또는 "대조군 실험" 또는 "표준 대조군"은 이의 통상의 의미에 따라 사용되며, 실험의 대상 또는 시약이 실험의 절차, 시약 또는 변수의 생략을 제외하고는 병행 실험으로 처리되는 실험을 나타낸다. 예에서, 대조군은 실험 효과를 평가할 때 비교 기준으로 사용된다. 실시형태에서, 대조군은 대조군과 비교되는 비-대조 실험 또는 치료 방법에 사용된 화합물(예를 들어, 본원에 기술된 바와 같은)이 없는 동일한 실험 또는 치료 방법이다.

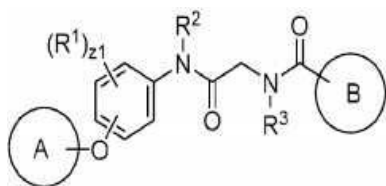
[0063] 단백질-활성화제(예를 들어 작용제) 상호작용과 관련하여 용어 "활성화", "활성화하다", "활성화하는" 등은 활성화제(예를 들어, 본원에 기술된 화합물)의 부제 하에 단백질의 활성 또는 기능에 비해 단백질의 활성 또는 기능에 긍정적인 영향을 미치는(예를 들어 증가시키는) 것을 의미한다. 따라서, 활성화는, 적어도 부분적으로, 부분적으로 또는 전체적으로 자극을 증가시키거나, 활성화를 증가 또는 가능하게 하거나, 또는 신호 전달 또는 효소 활성 또는 질병에서 감소된 단백질의 양을 활성화, 감작화 또는 상향조절하는 것을 포함할 수 있다. 활성화는, 적어도 부분적으로, 부분적으로 또는 전체적으로 자극을 증가시키거나, 활성화를 증가 또는 가능하게 하거나, 또는 신호 전달 또는 효소 활성 또는 단백질의 양을 활성화, 감작화 또는 상향조절하는 것을 포함할 수 있다.

[0064] 용어 "약"은 특정 값을 포함하는 값의 범위를 의미하며, 당업자는 특정 값과 합리적으로 유사하다고 간주할 수 있다. 실시형태에서, 약(about)은 당업계에서 일반적으로 허용되는 측정법을 사용하는 표준 편차 이내를 의미한다. 실시형태에서, "약"은 명시된 값의 $\pm 10\%$ 까지 확장되는 범위를 의미한다.

[0065] 화합물

[0066] 본원에서는 PCNA 억제제 및 이의 제약상 허용되는 염이 제공된다. 본원에서는 화학식 (I)의 PCNS 억제제 또는 이의 제약상 허용되는 염이 제공된다:

[0067] [화학식 (I)]



[0068] .

[0069] 고리 A는 치환 또는 비치환 페닐, 또는 치환 또는 비치환 5 내지 6원 헤테로아릴이다. 고리 B는 치환 또는 비치환된 나프틸, 치환 또는 비치환된 퀴놀리닐, 또는 치환 또는 비치환된 이소퀴놀리닐이다.

[0070] R^1 은 독립적으로 수소, 할로젠, $-CX^1_3$, $-CHX^1_2$, $-CH_2X^1$, $-CN$, $-SO_2Cl$, $-SO_{n1}R^{10}$, $-SO_{v1}NR^{7,8}$, $-NHN R^{7,8}$, $-ONR^{7,8}$, $-NHC(=O)NHN R^{7,8}$, $-NHC(=O)NR^{7,8}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{7,8}$, $-C(O)R^9$, $-C(O)-OR^9$, $-C(O)NR^{7,8}$, $-OR^{10}$, $-NR^7SO_2R^{10}$, $-NR^7C(=O)R^9$, $-NR^7C(O)-OR^9$, $-NR^7OR^9$, $-OCX^1_3$, $-OCHX^1_2$, $-OCH_2X^1$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; 2개의 인접한 R^1 치환기는 선택적으로 결합되어 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된

된 헤테로아릴을 형성할 수 있다. 실시형태에서, R^1 은 독립적으로 할로젠, $-CX^1_3$, $-CHX^1_2$, $-CH_2X^1$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{10}$, $-SO_{v1}NR^7R^8$, $-NHNH_2$, $-ONR^7R^8$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NR^7R^8$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^7R^8$, $-C(O)R^9$, $-C(O)-OR^9$, $-C(O)NR^7R^8$, $-OR^{10}$, $-NR^7SO_2R^{10}$, $-NR^7C=(O)R^9$, $-NR^7C(O)-OR^9$, $-NR^7OR^9$, $-OCX^1_3$, $-OCHX^1_2$, $-OCH_2X^1$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; 2개의 인접한 R^1 치환기는 선택적으로 결합되어 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있다. $z1$ 이 0이면 R^1 은 수소인 것으로 이해된다.

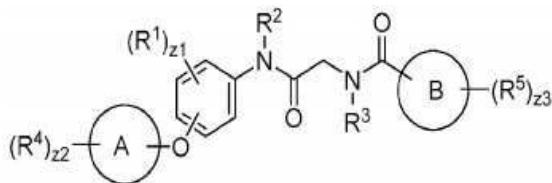
[0071] R^2 는 수소, 할로젠, $-CX^2_3$, $-CHX^2_2$, $-CH_2X^2$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX^2_3$, $-OCHX^2_2$, $-OCH_2X^2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다.

[0072] R^3 은 수소, 할로젠, $-CX^3_3$, $-CHX^3_2$, $-CH_2X^3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX^3_3$, $-OCHX^3_2$, $-OCH_2X^3$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다.

[0073] R^7 , R^8 , R^9 , 및 R^{10} 은 독립적으로 수소, 할로젠, $-CX^A_3$, $-CHX^A_2$, $-CH_2X^A$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX^A_3$, $-OCHX^A_2$, $-OCH_2X^A$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 동일한 질소 원자에 결합된 R^7 및 R^8 치환기는 선택적으로 결합되어 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있다.

[0074] 기호 $z1$ 은 0 내지 4의 정수이다. 기호 $m1$ 및 $v1$ 은 독립적으로 1 또는 2의 정수이다. 기호 $n1$ 은 0 내지 4의 정수이다. 기호 X^1 , X^2 , X^3 , 및 X^A 는 독립적으로 $-Cl$, $-Br$, $-I$, 또는 $-F$ 이다.

[0075] 실시형태에서, PCNS 억제제는 다음 화학식을 갖는 화합물이며:



[0076] (II); 상기 식에서 R^1 , R^2 , R^3 , 고리 A, 고리 B 및 $z1$ 은 본원에 기재된 바와 같으며, 화학식 (I)의 화합물에서의 것을 포함하고 실시형태에서의 것을 포함한다. 실시형태에서, 고리 A는 페닐(R^4 로 치환 또는 비치환) 또는 5 내지 6원 헤테로아릴(R^4 로 치환 또는 비치환)이고, 고리 B는 나프틸(R^5 로 치환 또는 비치환), 퀴놀리닐(R^5 로 치환 또는 비치환), 또는 이소퀴놀리닐(R^5 로 치환 또는 비치환)이다.

[0077] R^4 는 독립적으로 할로젠, $-CX^4_3$, $-CHX^4_2$, $-CH_2X^4$, $-CN$, $-SO_2Cl$, $-SO_{n4}R^{14}$, $-SO_{v4}NR^{11}R^{12}$, $-NHNH^{11}R^{12}$, $-ONR^{11}R^{12}$, $-NHC=(O)NHNH^{11}R^{12}$, $-NHC=(O)NR^{11}R^{12}$, $-N(O)_{m4}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)-OR^{13}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-OR^{14}$, $-NR^{11}SO_2R^{14}$, $-NR^{11}C=(O)R^{13}$, $-NR^{11}C(O)-OR^{13}$, $-NR^{11}OR^{13}$, $-OCX^4_3$, $-OCHX^4_2$, $-OCH_2X^4$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된

된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; 2개의 인접한 R^4 치환기는 선택적으로 결합되어 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있다. 실시형태에서, R^4 는 독립적으로 할로젠, $-CX_3^4$, $-CHX_2^4$, $-CH_2X^4$, $-CN$, $-SO_{n4}R^{14}$, $-SO_{v4}NR^{11,12}$, $-NHN R^{11,12}$, $-ONR^{11,12}$, $-NHC(=O)NHN R^{11,12}$, $-NHC(=O)NR^{11,12}$, $-N(O)_{m4}$, $-NR^{11,12}$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)-OR^{13}$, $-C(O)NR^{11,12}$, $-OR^{14}$, $-NR^{11}SO_2R^{14}$, $-NR^{11}C(=O)R^{13}$, $-NR^{11}C(O)-OR^{13}$, $-NR^{11}OR^{13}$, $-OCX_3^4$, $-OCHX_2^4$, $-OCH_2X^4$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; 2개의 인접한 R^4 치환기는 선택적으로 결합되어 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있다. $z2$ 가 0이면 R^4 는 수소인 것으로 이해된다.

[0078]

R^5 는 독립적으로 할로젠, $-CX_3^5$, $-CHX_2^5$, $-CH_2X^5$, $-CN$, $-SO_2Cl$, $-SO_{n5}R^{18}$, $-SO_{v5}NR^{15,16}$, $-NHN R^{15,16}$, $-ONR^{15,16}$, $-NHC(=O)NHN R^{15,16}$, $-NHC(=O)NR^{15,16}$, $-N(O)_{m5}$, $-NR^{15,16}$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)-OR^{17}$, $-C(O)NR^{15,16}$, $-OR^{18}$, $-NR^{15}SO_2R^{18}$, $-NR^{15}C(=O)R^{17}$, $-NR^{15}C(O)-OR^{17}$, $-NR^{15}OR^{17}$, $-OCX_3^5$, $-OCHX_2^5$, $-OCH_2X^5$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; 2개의 인접한 R^5 치환기는 선택적으로 결합되어 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있다. 실시형태에서, R^5 는 독립적으로 할로젠, $-CX_3^5$, $-CHX_2^5$, $-CH_2X^5$, $-CN$, $-SO_{n5}R^{18}$, $-SO_{v5}NR^{15,16}$, $-NHN R^{15,16}$, $-ONR^{15,16}$, $-NHC(=O)NHN R^{15,16}$, $-NHC(=O)NR^{15,16}$, $-N(O)_{m5}$, $-NR^{15,16}$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)-OR^{17}$, $-C(O)NR^{15,16}$, $-OR^{18}$, $-NR^{15}SO_2R^{18}$, $-NR^{15}C(=O)R^{17}$, $-NR^{15}C(O)-OR^{17}$, $-NR^{15}OR^{17}$, $-OCX_3^5$, $-OCHX_2^5$, $-OCH_2X^5$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; 2개의 인접한 R^5 치환기는 선택적으로 결합되어 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있다. $z3$ 이 0이면 R^5 는 수소인 것으로 이해된다.

[0079]

R^{11} , R^{12} , R^{13} , 및 R^{14} 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CX_3^B$, $-CHX_2^B$, $-CH_2X^B$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(=O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX_3^B$, $-OCHX_2^B$, $-OCH_2X^B$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 동일한 질소 원자에 결합된 R^{11} 및 R^{12} 치환기는 선택적으로 결합되어 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있다.

[0080]

R^{15} , R^{16} , R^{17} , 및 R^{18} 은 독립적으로 수소, 할로젠, $-CX_3^C$, $-CHX_2^C$, $-CH_2X^C$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(=O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX_3^C$, $-OCHX_2^C$, $-OCH_2X^C$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 동일한 질소 원자에 결합된 R^{15} 및 R^{16} 치환기는 선택적으로 결합되어 치환 또는 비치환된 헤테

로사이클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있다.

[0081] 기호 z_2 는 0 내지 5의 정수이다. 기호 z_3 는 0 내지 7의 정수이다. 기호 m_4 , m_5 , v_4 및 v_5 는 독립적으로 1 또는 2의 정수이다. 기호 n_4 및 n_5 는 독립적으로 0 내지 4의 정수이다. 기호 X^A , X^B , X^C , 및 X^D 는 독립적으로 -Cl, -Br, -I, 또는 -F이다.

[0082] 실시형태에서, 고리 A는 치환된 페닐이다. 실시형태에서, 고리 A는 비치환된 페닐이다. 실시형태에서, 고리 A는 페닐이다. 실시형태에서, 고리 A는 치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다. 실시형태에서, 고리 A는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다. 실시형태에서, 고리 A는 5원 내지 6원 헤테로아릴이다. 실시형태에서, 고리 A는 치환된 티에닐이다. 실시형태에서, 고리 A는 비치환된 티에닐이다. 실시형태에서, 고리 A는 티에닐이다. 실시형태에서, 고리 A는 2-티에닐이다. 실시형태에서, 고리 A는 3-티에닐이다. 실시형태에서, 고리 A는 치환된 피리딜이다. 실시형태에서, 고리 A는 비치환된 피리딜이다. 실시형태에서, 고리 A는 피리딜이다. 실시형태에서, 고리 A는 2-피리딜이다. 실시형태에서, 고리 A는 3-피리딜이다. 실시형태에서, 고리 A는 4-피리딜이다. 실시형태에서, 고리 A는 비치환된 피롤릴이다. 실시형태에서, 고리 A는 치환된 피롤릴이다. 실시형태에서, 고리 A는 피롤릴이다. 실시형태에서, 고리 A는 비치환된 푸라닐이다. 실시형태에서, 고리 A는 치환된 푸라닐이다. 실시형태에서, 고리 A는 푸라닐이다. 실시형태에서, 고리 A는 비치환된 피라졸릴이다. 실시형태에서, 고리 A는 치환된 피라졸릴이다. 실시형태에서, 고리 A는 피라졸릴이다. 실시형태에서, 고리 A는 비치환된 이미다졸릴이다. 실시형태에서, 고리 A는 치환된 이미다졸릴이다. 실시형태에서, 고리 A는 이미다졸릴이다. 실시형태에서, 고리 A는 비치환된 옥사졸릴이다. 실시형태에서, 고리 A는 치환된 옥사졸릴이다. 실시형태에서, 고리 A는 옥사졸릴이다. 실시형태에서, 고리 A는 비치환된 이속사졸릴이다. 실시형태에서, 고리 A는 치환된 이속사졸릴이다. 실시형태에서, 고리 A는 이속사졸릴이다. 실시형태에서, 고리 A는 비치환된 티아졸릴이다. 실시형태에서, 고리 A는 치환된 티아졸릴이다. 실시형태에서, 고리 A는 티아졸릴이다. 실시형태에서, 고리 A는 비치환된 트리아졸릴이다. 실시형태에서, 고리 A는 치환된 트리아졸릴이다. 실시형태에서, 고리 A는 트리아졸릴이다. 실시형태에서, 고리 B는 치환된 나프틸이다. 실시형태에서, 고리 B는 비치환된 나프틸이다. 실시형태에서, 고리 B는 나프틸이다. 실시형태에서, 고리 B는 1-나프틸이다. 실시형태에서, 고리 B는 2-나프틸이다. 실시형태에서, 고리 B는 퀴놀리닐이다. 실시형태에서, 고리 B는 치환된 퀴놀리닐이다. 실시형태에서, 고리 B는 비치환된 퀴놀리닐이다. 실시형태에서, 고리 B는 이소퀴놀리닐이다. 실시형태에서, 고리 B는 치환된 이소퀴놀리닐이다. 실시형태에서, 고리 B는 비치환된 이소퀴놀리닐이다. 실시형태에서, 고리 B는 1-이소퀴놀리닐이다. 실시형태에서, 고리 B는 3-이소퀴놀리닐이다. 실시형태에서, 고리 B는 4-이소퀴놀리닐이다.

[0083] 실시형태에서, R^1 은 독립적으로 할로젠, -CF₃, -CHF₂, -OCF₃, -OCHF₂, 치환 또는 비치환된 C₁-C₈ 알킬, 치환 또는 비치환된 2 내지 8원 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₈ 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 3 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₆-C₁₀ 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 5 내지 10원 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^1 은 독립적으로 할로젠, -CF₃, -OH, -NH₂, -SH, 치환 또는 비치환된 C₁-C₄ 알킬, 치환 또는 비치환된 2 내지 4원 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₆ 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 또는 치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^1 은 독립적으로 할로젠, -OH, -NH₂, -SH, 비치환된 C₁-C₄ 알킬 또는 비치환된 2 내지 4원 헤테로알킬이다. 실시형태에서, R^1 은 독립적으로 할로젠, -OH, 비치환된 메틸 또는 비치환된 메톡시이다. 실시형태에서, R^1 은 독립적으로 할로젠이다. 실시형태에서, R^1 은 독립적으로 -CF₃이다. 실시형태에서, R^1 은 독립적으로 -CHF₂이다. 실시형태에서, R^1 은 독립적으로 -CH₂F이다. 실시형태에서, R^1 은 독립적으로 -OCF₃이다. 실시형태에서, R^1 은 독립적으로 -OCHF₂이다. 실시형태에서, R^1 은 독립적으로 -OCH₂F이다. 실시형태에서, R^1 은 독립적으로 치환 또는 비치환된 C₁-C₈알킬이다. 실시형태에서, R^1 은 독립적으로 치환 또는 비치환된 2원 내지 8원 헤테로알킬이다. 실시형태에서, R^1 은 독립적으로 치환 또는 비치환된 C₃-C₈ 사이클로알킬이다. 실시형태에서, R^1 은 독립적으로 치환 또는 비치환된 3원 내지 8원 헤테로사이클로알킬이다. 실시형태에서, R^1 은 독립적으로 치환 또는 비치환된 C₆-C₁₀ 아릴이다. 실시형태에서, R^1 은 독립적으로 치환 또는 비치환된 5원 내지 10원 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^1 은

독립적으로 -OH이다. 실시형태에서, R^1 은 독립적으로 -NH₂이다. 실시형태에서, R^1 은 독립적으로 -SH이다. 실시형태에서, R^1 은 독립적으로 치환 또는 비치환된 C₁-C₄알킬이다. 실시형태에서, R^1 은 독립적으로 치환 또는 비치환된 2원 내지 4원 헤테로알킬이다. 실시형태에서, R^1 은 독립적으로 치환 또는 비치환된 C₃-C₆ 사이클로알킬이다. 실시형태에서, R^1 은 독립적으로 치환 또는 비치환된 3원 내지 6원 헤테로사이클로알킬이다. 실시형태에서, R^1 은 독립적으로 치환 또는 비치환된 페닐이다. 실시형태에서, R^1 은 독립적으로 치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0084]

실시형태에서, R^1 은 독립적으로 치환된 C₁-C₈ 알킬이다. 실시형태에서, R^1 은 독립적으로 치환된 2 내지 8원 헤테로알킬이다. 실시형태에서, R^1 은 독립적으로 치환된 C₃-C₈ 사이클로알킬이다. 실시형태에서, R^1 은 독립적으로 치환된 3 내지 8원 헤테로사이클로알킬이다. 실시형태에서, R^1 은 독립적으로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴이다. 실시형태에서, R^1 은 독립적으로 치환된 5 내지 10원 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^1 은 독립적으로 치환된 C₁-C₄ 알킬이다. 실시형태에서, R^1 은 독립적으로 치환된 4원 헤테로알킬이다. 실시형태에서, R^1 은 독립적으로 치환된 C₃-C₆ 사이클로알킬이다. 실시형태에서, R^1 은 독립적으로 치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬이다. 실시형태에서, R^1 은 독립적으로 치환된 페닐이다. 실시형태에서, R^1 은 독립적으로 치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^1 은 독립적으로 비치환된 C₁-C₈ 알킬이다. 실시형태에서, R^1 은 독립적으로 비치환된 2원 내지 8원 헤테로알킬이다. 실시형태에서, R^1 은 독립적으로 비치환된 C₃-C₈ 사이클로알킬이다. 실시형태에서, R^1 은 독립적으로 비치환된 3 내지 8원 헤테로사이클로알킬이다. 실시형태에서, R^1 은 독립적으로 비치환된 C₆-C₁₀ 아릴이다. 실시형태에서, R^1 은 독립적으로 비치환된 5 내지 10원 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^1 은 독립적으로 비치환된 C₁-C₄ 알킬이다. 실시형태에서, R^1 은 독립적으로 비치환된 2원 내지 4원 헤테로알킬이다. 실시형태에서, R^1 은 독립적으로 비치환된 C₃-C₆ 사이클로알킬이다. 실시형태에서, R^1 은 독립적으로 비치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬이다. 실시형태에서, R^1 은 독립적으로 비치환된 페닐이다. 실시형태에서, R^1 은 독립적으로 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^1 은 독립적으로 비치환된 메틸이다. 실시형태에서, R^1 은 독립적으로 비치환된 에틸이다. 실시형태에서, R^1 은 독립적으로 비치환된 이소프로필이다. 실시형태에서, R^1 은 독립적으로 비치환된 tert-부틸이다. 실시형태에서, R^1 은 독립적으로 비치환된 메톡시이다. 실시형태에서, R^1 은 독립적으로 비치환된 에톡시이다. 실시형태에서, R^1 은 독립적으로 -F이다. 실시형태에서, R^1 은 독립적으로 -Cl이다. 실시형태에서, R^1 은 독립적으로 -Br이다. 실시형태에서, R^1 은 독립적으로 -I이다. 실시형태에서, R^1 은 독립적으로 수소이다. 실시형태에서, R^1 은 독립적으로 할로겐, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, -OH, -NH₂, -SH, 비치환된 C₁-C₄ 알킬, 또는 비치환된 2원 내지 4원 헤테로알킬이다.

[0085]

실시형태에서, z₁은 1이다. 실시형태에서, z₁은 0이다. 실시형태에서, z₁은 2이다. 실시형태에서, z₁은 3이다. 실시형태에서, z₁은 4이다.

[0086]

실시형태에서, R^2 는 수소, -CX₃², -CHX₂², -CH₂X², -CN, -C(O)H, -C(O)OH, -C(O)NH₂, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₆ 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 또는 치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^2 는 수소, 비치환된 메틸, 비치환된 에틸, 또는 비치환된 이소프로필이다. 실시형태에서, R^2 는 수소이다. 실시형태에서, R^2 는 비치환된 메틸이다. 실시형태에서, R^2 는 비치환된 에틸이다. 실시형태에

서, R^2 는 비치환된 이소프로필이다. 실시형태에서, R^2 는 비치환된 tert-부틸이다.

[0087] 실시형태에서, R^2 는 수소, 할로젠, $-CX_3^2$, $-CHX_2^2$, $-CH_2X^2$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다.

[0088] 실시형태에서, R^3 은 수소, $-CX_3^3$, $-CHX_2^3$, $-CH_2X^3$, $-CN$, $-C(O)H$, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, 치환 또는 비치환된 C1-C₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₆ 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 또는 치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^3 은 수소, 비치환된 메틸, 비치환된 에틸, 또는 비치환된 이소프로필이다. 실시형태에서, R^3 은 수소이다. 실시형태에서, R^3 은 비치환된 메틸이다. 실시형태에서, R^3 은 비치환된 에틸이다. 실시형태에서, R^3 은 비치환된 이소프로필이다. 실시형태에서, R^3 은 비치환된 tert-부틸이다. 실시형태에서, R^3 은 수소, 할로젠, $-CX_3^3$, $-CHX_2^3$, $-CH_2X^3$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다.

[0089] 실시형태에서, R^4 는 독립적으로 할로젠, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, 치환 또는 비치환된 C₁-C₈ 알킬, 치환 또는 비치환된 2원 내지 8원 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₈ 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 3원 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₆-C₁₀ 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 5원 내지 10원 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^4 는 독립적으로 할로젠, $-CF_3$, $-OH$, $-NH_2$, $-SH$, 치환 또는 비치환된 C₁-C₄ 알킬, 치환 또는 비치환된 2 내지 4원 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₆ 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 또는 치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^4 는 독립적으로 할로젠, $-OH$, $-NH_2$, $-SH$, 비치환된 C₁-C₄ 알킬 또는 비치환된 2 내지 4원 헤테로알킬이다. 실시형태에서, R^4 는 독립적으로 할로젠, $-OH$, 비치환된 메틸 또는 비치환된 메톡시이다. 실시형태에서, R^4 는 독립적으로 할로젠이다. 실시형태에서, R^4 는 독립적으로 $-OH$ 이다. 실시형태에서, R^4 는 독립적으로 비치환된 메틸이다. 실시형태에서, R^4 는 독립적으로 비치환된 메톡시이다. 실시형태에서, R^4 는 독립적으로 비치환된 에틸이다. 실시형태에서, R^4 는 독립적으로 $-F$ 이다. 실시형태에서, R^4 는 독립적으로 $-Cl$ 이다. 실시형태에서, R^4 는 독립적으로 $-Br$ 이다. 실시형태에서, R^4 는 독립적으로 $-I$ 이다. 실시형태에서, R^4 는 독립적으로 $-CF_3$ 이다. 실시형태에서, R^4 는 독립적으로 $-NH_2$ 이다. 실시형태에서, R^4 는 독립적으로 $-SH$ 이다. 실시형태에서, R^4 는 독립적으로 비치환된 이소프로필이다. 실시형태에서, R^4 는 독립적으로 비치환된 tert-부틸이다. 실시형태에서, R^4 는 독립적으로 비치환된 에톡시이다. 실시형태에서, R^4 는 독립적으로 비치환된 프로폭시이다.

[0090] 실시형태에서, R^4 는 독립적으로 할로젠이다. 실시형태에서, R^4 는 독립적으로 $-CX_3^4$ 이다. 실시형태에서, R^4 는 독립적으로 $-CHX_2^4$ 이다. 실시형태에서, R^4 는 독립적으로 $-CH_2X^4$ 이다. 실시형태에서, R^4 는 독립적으로 $-CN$ 이다. 실시형태에서, R^4 는 독립적으로 $-SO_mR^{14}$ 이다. 실시형태에서, R^4 는 독립적으로 $-SR^{14}$ 이다. 실시형태에서, R^4 는 독립적으로 $-SO_vNR^{11}R^{12}$ 이다. 실시형태에서, R^4 는 독립적으로 $-NHNH^{11}R^{12}$ 이다. 실시형태에서, R^4 는 독립적으로 $-ONR^{11}R^{12}$ 이다. 실시형태에서, R^4 는 독립적으로 $-NHC(=O)NHNH^{11}R^{12}$ 이다. 실시형태에서, R^4 는 독립적으로 $-NHC(=O)NR^{11}R^{12}$ 이다. 실시형태에서, R^4 는 독립적으로 $-N(O)_m$ 이다. 실시형태에서, R^4 는 독립적으로

$-NR^{11}R^{12}$ 이다. 실시형태에서, R^4 는 독립적으로 $-C(O)R^{13}$ 이다. 실시형태에서, R^4 는 독립적으로 $-C(O)-OR^{13}$ 이다. 실시형태에서, R^4 는 독립적으로 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ 이다. 실시형태에서, R^4 는 독립적으로 $-OR^{14}$ 이다. 실시형태에서, R^4 는 독립적으로 $-NR^{11}SO_2R^{14}$ 이다. 실시형태에서, R^4 는 독립적으로 $-NR^{11}C(=O)R^{13}$ 이다. 실시형태에서, R^4 는 독립적으로 $-NR^{11}C(O)-OR^{13}$ 이다. 실시형태에서, R^4 는 독립적으로 $-NR^{11}OR^{13}$ 이다. 실시형태에서, R^4 는 독립적으로 $-OCX^4_3$ 이다. 실시형태에서, R^4 는 독립적으로 $-OCHX^4_2$ 이다. 실시형태에서, R^4 는 독립적으로 $-OCH_2X^4$ 이다. 실시형태에서, R^4 는 독립적으로 $-CF_3$ 이다. 실시형태에서, R^4 는 독립적으로 $-CHF_2$ 이다. 실시형태에서, R^4 는 독립적으로 $-CH_2F$ 이다. 실시형태에서, R^4 는 독립적으로 $-SO_2CH_3$ 이다. 실시형태에서, R^4 는 독립적으로 $-SO_2NH_2$ 이다. 실시형태에서, R^4 는 독립적으로 $-SH$ 이다. 실시형태에서, R^4 는 독립적으로 $-N(O)_2$ 이다. 실시형태에서, R^4 는 독립적으로 $-NH_2$ 이다. 실시형태에서, R^4 는 독립적으로 $-C(O)CH_3$ 이다. 실시형태에서, R^4 는 독립적으로 $-C(O)OH$ 이다. 실시형태에서, R^4 는 독립적으로 $-C(O)NH_2$ 이다. 실시형태에서, R^4 는 독립적으로 $-OH$ 이다. 실시형태에서, R^4 는 독립적으로 $-OCF_3$ 이다. 실시형태에서, R^4 는 독립적으로 $-OCHF_2$ 이다. 실시형태에서, R^4 는 독립적으로 $-OCH_2F$ 이다.

[0091] 실시형태에서, R^4 는 독립적으로 할로젠, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, 치환 또는 비치환된 C_1-C_8 알킬, 치환 또는 비치환된 2원 내지 8원 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_8 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 3원 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_6-C_{10} 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 5원 내지 10원 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^4 는 독립적으로 할로젠, $-CF_3$, $-OH$, $-NH_2$, $-SH$, 치환 또는 비치환된 C_1-C_4 알킬, 치환 또는 비치환된 2 내지 4원 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 또는 치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^4 는 독립적으로 할로젠, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-OH$, $-NH_2$, $-SH$, 비치환된 C_1-C_4 알킬, 또는 비치환된 2원 내지 4원 헤테로알킬이다.

[0092] 실시형태에서, R^4 는 독립적으로 치환 또는 비치환된 알킬이다. 실시형태에서, R^4 는 독립적으로 치환 또는 비치환된 헤테로알킬이다. 실시형태에서, R^4 는 독립적으로 치환 또는 비치환된 사이클로알킬이다. 실시형태에서, R^4 는 독립적으로 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬이다. 실시형태에서, R^4 는 독립적으로 치환 또는 비치환된 아릴이다. 실시형태에서, R^4 는 독립적으로 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시형태에서, 2개의 인접한 R^4 치환기는 선택적으로 결합되어 치환 또는 비치환된 사이클로알킬을 형성할 수 있다. 실시형태에서, 2개의 인접한 R^4 치환기는 선택적으로 결합되어 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있다. 실시형태에서, 2개의 인접한 R^4 치환기는 선택적으로 결합되어 치환 또는 비치환된 아릴을 형성할 수 있다. 실시형태에서, 2개의 인접한 R^4 치환기는 선택적으로 결합되어 치환 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있다.

[0093] 실시형태에서, R^4 는 독립적으로 치환 또는 비치환된 알킬(예컨대, C_1-C_8 알킬, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_4 알킬), 치환 또는 비치환된 헤테로알킬(예를 들어, 2 내지 10원 헤테로알킬, 2 내지 8원 헤테로알킬, 4 내지 8원 헤테로알킬, 2 내지 6원 헤테로알킬, 또는 2 내지 4원 헤테로알킬), 치환 또는 비치환된 사이클로알킬(예컨대, C_3-C_8 사이클로알킬, C_4-C_8 사이클로알킬, 또는 C_5-C_6 사이클로알킬), 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬(예컨대, 3 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 4 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6원 헤테로사이클로알킬), 치환 또는 비치환된 아릴(예컨대, C_6-C_{10} 아릴 또는 C_6 아릴), 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴(예를 들어, 5 내지 10원 헤테로아릴, 5 내지 9원 헤테로아릴, 또는 5 내지 6원 헤테로아릴)이다. 실시형태에서, R^4 는 독립적으로 치환된 알킬(예컨대, C_1-C_8 알킬, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_4 알킬), 치환된 헤테로알킬(예를 들어, 2 내지 10원

헤테로알킬, 2 내지 8원 헤테로알킬, 4 내지 8원 헤테로알킬, 2 내지 6원 헤테로알킬, 또는 2 내지 4원 헤테로알킬), 치환된 사이클로알킬(예컨대, C₃-C₈ 사이클로알킬, C₄-C₈ 사이클로알킬, 또는 C₅-C₆ 사이클로알킬), 치환된 헤테로사이클로알킬(예컨대, 3 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 4 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6원 헤테로사이클로알킬), 치환된 아릴(예컨대, C₆-C₁₀ 아릴 또는 C₆ 아릴), 또는 치환된 헤테로아릴(예를 들어, 5 내지 10원 헤테로아릴, 5 내지 9원 헤테로아릴, 또는 5 내지 6원 헤테로아릴)이다. 실시형태에서, R⁴는 독립적으로 비치환된 알킬(예컨대, C₁-C₈ 알킬, C₁-C₆ 알킬, 또는 C₁-C₄ 알킬), 비치환된 헤테로알킬(예를 들어, 2 내지 10원 헤테로알킬, 2 내지 8원 헤테로알킬, 4 내지 8원 헤테로알킬, 2 내지 6원 헤테로알킬, 또는 2 내지 4원 헤테로알킬), 비치환된 사이클로알킬(예컨대, C₃-C₈ 사이클로알킬, C₄-C₈ 사이클로알킬, 또는 C₅-C₆ 사이클로알킬), 비치환된 헤테로사이클로알킬(예컨대, 3 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 4 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6원 헤테로사이클로알킬), 비치환된 아릴(예컨대, C₆-C₁₀ 아릴 또는 C₆ 아릴), 또는 비치환된 헤테로아릴(예를 들어, 5 내지 10원 헤테로아릴, 5 내지 9원 헤테로아릴, 또는 5 내지 6원 헤테로아릴)이다.

[0094]

실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 수소, -CX^B₃, -CHX^B₂, -CH₂X^B, -CN, -COOH, -CONH₂, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 수소이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 -CX^B₃이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 -CHX^B₂이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 -CH₂X^B이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 -CN이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 -COOH이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 -CONH₂이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 치환 또는 비치환된 알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 치환 또는 비치환된 헤테로알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 치환 또는 비치환된 사이클로알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 치환 또는 비치환된 아릴이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 치환된 알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 치환된 헤테로알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 치환된 사이클로알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 치환된 헤테로사이클로알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 치환된 아릴이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 치환된 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 비치환된 알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 비치환된 헤테로알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 비치환된 사이클로알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 비치환된 헤테로사이클로알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 비치환된 아릴이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 비치환된 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 치환 또는 비치환된 C₁-C₄알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 치환 또는 비치환된 2원 내지 4원 헤테로알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 치환 또는 비치환된 C₃-C₆ 사이클로알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 치환 또는 비치환된 3원 내지 6원 헤테로사이클로알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 치환 또는 비치환된 페닐이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 치환된 C₁-C₄ 알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 치환된 2 내지 4원 헤테로알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 치환된 C₃-C₆ 사이클로알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 치환된 페닐이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 비치환된 C₁-C₄ 알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 비치환된 2 내지 4원 헤테로알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 비치환된 C₃-

C₆ 사이클로알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 비치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 비치환된 페닐이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R¹⁴는 수소 또는 비치환된 메틸이다.

[0095]

실시형태에서, R¹⁴는 치환 또는 비치환된 피라졸릴이다. 실시형태에서, R¹⁴는 치환 또는 비치환된 피리딜이다. 실시형태에서, R¹⁴는 치환 또는 비치환된 이미다졸릴이다. 실시형태에서, R¹⁴는 치환 또는 비치환된 옥사졸릴이다. 실시형태에서, R¹⁴는 치환 또는 비치환된 이속사졸릴이다. 실시형태에서, R¹⁴는 치환 또는 비치환된 티아졸릴이다. 실시형태에서, R¹⁴는 치환 또는 비치환된 푸라닐이다. 실시형태에서, R¹⁴는 치환 또는 비치환된 피롤릴이다. 실시형태에서, R¹⁴는 치환 또는 비치환된 티에닐이다. 실시형태에서, R¹⁴는 치환된 피라졸릴이다. 실시형태에서, R¹⁴는 치환된 피리딜이다. 실시형태에서, R¹⁴는 치환된 이미다졸릴이다. 실시형태에서, R¹⁴는 치환된 옥사졸릴이다. 실시형태에서, R¹⁴는 치환된 이속사졸릴이다. 실시형태에서, R¹⁴는 치환된 티아졸릴이다. 실시형태에서, R¹⁴는 치환된 푸라닐이다. 실시형태에서, R¹⁴는 치환된 피롤릴이다. 실시형태에서, R¹⁴는 치환된 티에닐이다. 실시형태에서, R¹⁴는 비치환된 피라졸릴이다. 실시형태에서, R¹⁴는 비치환된 피리딜이다. 실시형태에서, R¹⁴는 비치환된 이미다졸릴이다. 실시형태에서, R¹⁴는 비치환된 옥사졸릴이다. 실시형태에서, R¹⁴는 비치환된 이속사졸릴이다. 실시형태에서, R¹⁴는 비치환된 티아졸릴이다. 실시형태에서, R¹⁴는 비치환된 푸라닐이다. 실시형태에서, R¹⁴는 비치환된 피롤릴이다. 실시형태에서, R¹⁴는 비치환된 티에닐이다.

[0096]

실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 수소 또는 비치환된 알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 수소 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 수소 또는 비치환된 C₁-C₅ 알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 수소 또는 비치환된 C₁-C₄ 알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 수소 또는 비치환된 C₁-C₃ 알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 수소 또는 비치환된 C₁-C₂ 알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 수소 또는 비치환된 C₂-C₆ 알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 수소 또는 비치환된 C₂-C₅ 알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 수소 또는 비치환된 C₂-C₄ 알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 수소 또는 비치환된 C₂-C₃ 알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 수소 또는 비치환된 C₃-C₆ 알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 수소 또는 비치환된 C₄-C₆ 알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 수소 또는 비치환된 C₅-C₆ 알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 수소이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 비치환된 알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 비치환된 C₁-C₆ 알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 비치환된 C₁-C₅ 알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 비치환된 C₁-C₄ 알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 비치환된 C₁-C₃ 알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 비치환된 C₁-C₂ 알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 비치환된 C₂-C₆ 알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 비치환된 C₂-C₅ 알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 비치환된 C₂-C₄ 알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 비치환된 C₂-C₃ 알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 비치환된 C₃-C₆ 알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 비치환된 C₄-C₆ 알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 비치환된 C₅-C₆ 알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 -CF₃이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 -CHF₂이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 -CH₂F이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 -CCl₃이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 -CHCl₂이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 -CH₂Cl이다. 실시형태

태에서, R^{14} 는 독립적으로 $-CBr_3$ 이다. 실시형태에서, R^{14} 는 독립적으로 $-CHBr_2$ 이다. 실시형태에서, R^{14} 는 독립적으로 $-CH_2Br$ 이다. 실시형태에서, R^{14} 는 독립적으로 $-CI_3$ 이다. 실시형태에서, R^{14} 는 독립적으로 $-CHI_2$ 이다. 실시형태에서, R^{14} 는 독립적으로 $-CH_2I$ 이다. 실시형태에서, R^{14} 는 독립적으로 비치환된 C_1-C_4 할로알킬이다. 실시형태에서, R^{14} 는 독립적으로 비치환된 C_1-C_3 할로알킬이다. 실시형태에서, R^{14} 는 독립적으로 비치환된 C_1-C_2 할로알킬이다. 실시형태에서, R^{14} 는 독립적으로 비치환된 C_2-C_6 할로알킬이다. 실시형태에서, R^{14} 는 독립적으로 비치환된 C_2-C_5 할로알킬이다. 실시형태에서, R^{14} 는 독립적으로 비치환된 C_2-C_4 할로알킬이다. 실시형태에서, R^{14} 는 독립적으로 비치환된 C_2-C_3 할로알킬이다. 실시형태에서, R^{14} 는 독립적으로 비치환된 메틸이다. 실시형태에서, R^{14} 는 독립적으로 비치환된 에틸이다. 실시형태에서, R^{14} 는 독립적으로 비치환된 프로필이다. 실시형태에서, R^{14} 는 독립적으로 비치환된 이소프로필이다. 실시형태에서, R^{14} 는 독립적으로 비치환된 부틸이다. 실시형태에서, R^{14} 는 독립적으로 비치환된 이소부틸이다. 실시형태에서, R^{14} 는 독립적으로 비치환된 tert-부틸이다.

[0097] 실시형태에서, z_2 는 1이다. 실시형태에서, z_2 는 0이다. 실시형태에서, z_2 는 2이다. 실시형태에서, z_2 는 3이다. 실시형태에서, z_2 는 4이다. 실시형태에서, z_2 는 5이다.

[0098] 실시형태에서, R^5 는 독립적으로 할로젠, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, 치환 또는 비치환된 C_1-C_8 알킬, 치환 또는 비치환된 2원 내지 8원 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_8 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 3원 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_6-C_{10} 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 5원 내지 10원 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^5 는 독립적으로 할로젠, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, 치환 또는 비치환된 C_1-C_8 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 2 내지 8원 헤테로알킬이다.

[0099] 실시형태에서, R^5 는 독립적으로 할로젠, $-CF_3$, $-OH$, $-NH_2$, $-SH$, 치환 또는 비치환된 C_1-C_4 알킬, 치환 또는 비치환된 2 내지 4원 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 또는 치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^5 는 독립적으로 할로젠, $-OH$, $-NH_2$, $-SH$, 비치환된 C_1-C_4 알킬 또는 비치환된 2 내지 4원 헤테로알킬이다. 실시형태에서, R^5 는 독립적으로 할로젠, $-OH$, 비치환된 메틸 또는 비치환된 메톡시이다. 실시형태에서, R^5 는 독립적으로 할로젠이다. 실시형태에서, R^5 는 독립적으로 $-OH$ 이다. 실시형태에서, R^5 는 독립적으로 비치환된 메틸이다. 실시형태에서, R^5 는 독립적으로 비치환된 메톡시이다. 실시형태에서, R^5 는 독립적으로 비치환된 에틸이다. 실시형태에서, R^5 는 독립적으로 $-F$ 이다. 실시형태에서, R^5 는 독립적으로 $-Cl$ 이다. 실시형태에서, R^5 는 독립적으로 $-Br$ 이다. 실시형태에서, R^5 는 독립적으로 $-I$ 이다. 실시형태에서, R^5 는 독립적으로 $-CF_3$ 이다. 실시형태에서, R^5 는 독립적으로 $-NH_2$ 이다. 실시형태에서, R^5 는 독립적으로 $-SH$ 이다. 실시형태에서, R^5 는 독립적으로 비치환된 이소프로필이다. 실시형태에서, R^5 는 독립적으로 비치환된 tert-부틸이다. 실시형태에서, R^5 는 독립적으로 비치환된 에톡시이다. 실시형태에서, R^5 는 독립적으로 비치환된 프로폭시이다.

[0100] 실시형태에서, R^5 는 독립적으로 치환 또는 비치환된 알킬(예컨대, C_1-C_8 알킬, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_4 알킬), 치환 또는 비치환된 헤테로알킬(예를 들어, 2 내지 10원 헤테로알킬, 2 내지 8원 헤테로알킬, 4 내지 8원 헤테로알킬, 2 내지 6원 헤테로알킬, 또는 2 내지 4원 헤테로알킬), 치환 또는 비치환된 사이클로알킬(예컨대, C_3-C_8 사이클로알킬, C_4-C_8 사이클로알킬, 또는 C_5-C_6 사이클로알킬), 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬(예컨대,

3 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 4 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6원 헤테로사이클로알킬), 치환 또는 비치환된 아릴(예컨대, C₆-C₁₀ 아릴 또는 C₆ 아릴), 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴(예를 들어, 5 내지 10원 헤테로아릴, 5 내지 9원 헤테로아릴, 또는 5 내지 6원 헤테로아릴)이다. 실시형태에서, R⁵는 독립적으로 치환된 알킬(예컨대, C₁-C₈ 알킬, C₁-C₆ 알킬, 또는 C₁-C₄ 알킬), 치환된 헤테로알킬(예를 들어, 2 내지 10원 헤테로알킬, 2 내지 8원 헤테로알킬, 4 내지 8원 헤테로알킬, 2 내지 6원 헤테로알킬, 또는 2 내지 4원 헤테로알킬), 치환된 사이클로알킬(예컨대, C₃-C₈ 사이클로알킬, C₄-C₈ 사이클로알킬, 또는 C₅-C₆ 사이클로알킬), 치환된 헤테로사이클로알킬(예컨대, 3 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 4 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6원 헤테로사이클로알킬), 치환된 아릴(예컨대, C₆-C₁₀ 아릴 또는 C₆ 아릴), 또는 치환된 헤테로아릴(예를 들어, 5 내지 10원 헤테로아릴, 5 내지 9원 헤테로아릴, 또는 5 내지 6원 헤테로아릴)이다. 실시형태에서, R⁵는 독립적으로 비치환된 알킬(예컨대, C₁-C₈ 알킬, C₁-C₆ 알킬, 또는 C₁-C₄ 알킬), 비치환된 헤테로알킬(예를 들어, 2 내지 10원 헤테로알킬, 2 내지 8원 헤테로알킬, 4 내지 8원 헤테로알킬, 2 내지 6원 헤테로알킬, 또는 2 내지 4원 헤테로알킬), 비치환된 사이클로알킬(예컨대, C₃-C₈ 사이클로알킬, C₄-C₈ 사이클로알킬, 또는 C₅-C₆ 사이클로알킬), 비치환된 헤테로사이클로알킬(예컨대, 3 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 4 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6원 헤테로사이클로알킬), 비치환된 아릴(예컨대, C₆-C₁₀ 아릴 또는 C₆ 아릴), 또는 비치환된 헤테로아릴(예를 들어, 5 내지 10원 헤테로아릴, 5 내지 9원 헤테로아릴, 또는 5 내지 6원 헤테로아릴)이다. 실시형태에서, R⁵는 독립적으로 할로겐, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, -OH, -NH₂, -SH, 비치환된 C₁-C₄ 알킬, 또는 비치환된 2원 내지 4원 헤테로알킬이다. 실시형태에서, R⁵는 비치환된 C₁-C₄ 알킬 또는 비치환된 2 내지 4원 헤테로알킬이다. 실시형태에서, R⁵는 비치환된 C₁-C₄ 알킬이다. 실시형태에서, R⁵는 비치환된 2 내지 4원 헤테로알킬이다.

[0101] 실시형태에서, R⁵는 독립적으로 비치환된 알킬이다. 실시형태에서, R⁵는 독립적으로 비치환된 C₁-C₆ 알킬이다. 실시형태에서, R⁵는 독립적으로 비치환된 C₁-C₅ 알킬이다. 실시형태에서, R⁵는 독립적으로 비치환된 C₁-C₄ 알킬이다. 실시형태에서, R⁵는 독립적으로 비치환된 C₁-C₃ 알킬이다. 실시형태에서, R⁵는 독립적으로 비치환된 C₁-C₂ 알킬이다. 실시형태에서, R⁵는 독립적으로 비치환된 C₂-C₆ 알킬이다. 실시형태에서, R⁵는 독립적으로 비치환된 C₂-C₅ 알킬이다. 실시형태에서, R⁵는 독립적으로 비치환된 C₂-C₄ 알킬이다. 실시형태에서, R⁵는 독립적으로 비치환된 C₂-C₃ 알킬이다. 실시형태에서, R⁵는 독립적으로 비치환된 C₃-C₆ 알킬이다. 실시형태에서, R⁵는 독립적으로 비치환된 C₄-C₆ 알킬이다. 실시형태에서, R⁵는 독립적으로 비치환된 C₅-C₆ 알킬이다.

[0102] 실시형태에서, z3은 1이다. 실시형태에서, z3은 0이다. 실시형태에서, z3은 2이다. 실시형태에서, z3은 3이다. 실시형태에서, z3은 4이다. 실시형태에서, z3은 5이다. 실시형태에서, z3은 6이다. 실시형태에서, z3은 7이다.

[0103] 실시형태에서, R¹¹, R¹², R¹³, 또는 R¹⁴는 독립적으로 수소, -CX^B₃, -CHX^B₂, -CH₂X^B, -CN, -COOH, -CONH₂, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R¹¹, R¹², R¹³, 또는 R¹⁴는 독립적으로 수소이다. 실시형태에서, R¹¹, R¹², R¹³, 또는 R¹⁴는 독립적으로 -CX^B₃이다. 실시형태에서, R¹¹, R¹², R¹³, 또는 R¹⁴는 독립적으로 -CHX^B₂이다. 실시형태에서, R¹¹, R¹², R¹³, 또는 R¹⁴는 독립적으로 -CH₂X^B이다. 실시형태에서, R¹¹, R¹², R¹³, 또는 R¹⁴는 독립적으로 -CN이다. 실시형태에서, R¹¹, R¹², R¹³, 또는 R¹⁴는 독립적으로 -COOH이다. 실시형태에서, R¹¹, R¹², R¹³, 또는 R¹⁴는 독립적으로 -CONH₂이다. 실시형태에서, R¹¹, R¹², R¹³, 또는 R¹⁴는 독립적으로 치환 또는 비치환된 알킬이다. 실시형태에서, R¹¹, R¹², R¹³, 또는 R¹⁴는 독

[illegible]

[0104]

실시형태에서, 동일한 질소 원자에 결합된 R^{11} 및 R^{12} 치환기는 선택적으로 결합되어 치환 또는 비치환된 헤테로 사이클로알킬을 형성할 수 있고; 실시형태에서, 동일한 질소 원자에 결합된 R^{11} 및 R^{12} 치환기는 선택적으로 결합되어 치환 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있으며; 실시형태에서, 동일한 질소에 결합된 R^{11} 및 R^{12} 치환기는 선택적으로 결합되어 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있다. 실시형태에서, 동일한 질소 원자에 결합된 R^{11} 및 R^{12} 치환기는 선택적으로 결합되어 치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있다. 실시형태에서, 동일한 질소 원자에 결합된 R^{11} 및 R^{12} 치환기는 선택적으로 결합되어 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있다. 실시형태에서, 동일한 질소 원자에 결합된 R^{11} 및 R^{12} 치환기는 선택적으로 결합되어 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있다. 실시형태에서, 동일한 질소 원자에 결합된 R^{11} 및 R^{12} 치환기는 선택적으로 결합되어 치환 또는 비치환된 3원 내지 6원 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있다. 실시형태에서, 동일한 질소 원자에 결합된 R^{11} 및 R^{12}

치환기는 선택적으로 결합되어 치환 또는 비치환된 5원 내지 6원 헤테로아릴을 형성할 수 있다. 실시형태에서, 동일한 질소에 결합된 R^{11} 및 R^{12} 치환기는 선택적으로 결합되어 치환된 3원 내지 6원 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있다. 실시형태에서, 동일한 질소 원자에 결합된 R^{11} 및 R^{12} 치환기는 선택적으로 결합되어 치환된 5 내지 6원 헤테로아릴을 형성할 수 있다. 실시형태에서, 동일한 질소에 결합된 R^{11} 및 R^{12} 치환기는 선택적으로 결합되어 비치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있다. 실시형태에서, 동일한 질소 원자에 결합된 R^{11} 및 R^{12} 치환기는 선택적으로 결합되어 비치환된 5원 내지 6원 헤테로아릴을 형성할 수 있다.

[0105]

실시형태에서, R^{15} , R^{16} , R^{17} , 또는 R^{18} 은 독립적으로 수소, $-CX_3^C$, $-CHX_2^C$, $-CH_2X^C$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^{15} , R^{16} , R^{17} , 또는 R^{18} 은 독립적으로 수소이다. 실시형태에서, R^{15} , R^{16} , R^{17} , 또는 R^{18} 은 독립적으로 $-CX_3^C$ 이다. 실시형태에서, R^{15} , R^{16} , R^{17} , 또는 R^{18} 은 독립적으로 $-CHX_2^C$ 이다. 실시형태에서, R^{15} , R^{16} , R^{17} , 또는 R^{18} 은 독립적으로 $-CH_2X^C$ 이다. 실시형태에서, R^{15} , R^{16} , R^{17} , 또는 R^{18} 은 독립적으로 $-CN$ 이다. 실시형태에서, R^{15} , R^{16} , R^{17} , 또는 R^{18} 은 독립적으로 $-COOH$ 이다. 실시형태에서, R^{15} , R^{16} , R^{17} , 또는 R^{18} 은 독립적으로 $-CONH_2$ 이다. 실시형태에서, R^{15} , R^{16} , R^{17} , 또는 R^{18} 은 독립적으로 치환 또는 비치환된 알킬이다. 실시형태에서, R^{15} , R^{16} , R^{17} , 또는 R^{18} 은 독립적으로 치환 또는 비치환된 헤테로알킬이다. 실시형태에서, R^{15} , R^{16} , R^{17} , 또는 R^{18} 은 독립적으로 치환 또는 비치환된 사이클로알킬이다. 실시형태에서, R^{15} , R^{16} , R^{17} , 또는 R^{18} 은 독립적으로 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬이다. 실시형태에서, R^{15} , R^{16} , R^{17} , 또는 R^{18} 은 독립적으로 치환 또는 비치환된 아릴이다. 실시형태에서, R^{15} , R^{16} , R^{17} , 또는 R^{18} 은 독립적으로 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^{15} , R^{16} , R^{17} , 또는 R^{18} 은 독립적으로 치환된 알킬이다. 실시형태에서, R^{15} , R^{16} , R^{17} , 또는 R^{18} 은 독립적으로 치환된 헤테로알킬이다. 실시형태에서, R^{15} , R^{16} , R^{17} , 또는 R^{18} 은 독립적으로 치환된 사이클로알킬이다. 실시형태에서, R^{15} , R^{16} , R^{17} , 또는 R^{18} 은 독립적으로 치환된 헤테로사이클로알킬이다. 실시형태에서, R^{15} , R^{16} , R^{17} , 또는 R^{18} 은 독립적으로 치환된 아릴이다. 실시형태에서, R^{15} , R^{16} , R^{17} , 또는 R^{18} 은 독립적으로 치환된 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^{15} , R^{16} , R^{17} , 또는 R^{18} 은 독립적으로 비치환된 알킬이다. 실시형태에서, R^{15} , R^{16} , R^{17} , 또는 R^{18} 은 독립적으로 비치환된 헤테로알킬이다. 실시형태에서, R^{15} , R^{16} , R^{17} , 또는 R^{18} 은 독립적으로 비치환된 사이클로알킬이다. 실시형태에서, R^{15} , R^{16} , R^{17} , 또는 R^{18} 은 독립적으로 비치환된 헤테로사이클로알킬이다. 실시형태에서, R^{15} , R^{16} , R^{17} , 또는 R^{18} 은 독립적으로 비치환된 아릴이다. 실시형태에서, R^{15} , R^{16} , R^{17} , 또는 R^{18} 은 독립적으로 비치환된 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^{15} , R^{16} , R^{17} , 또는 R^{18} 은 독립적으로 치환 또는 비치환된 C_1 - C_4 알킬이다. 실시형태에서, R^{15} , R^{16} , R^{17} , 또는 R^{18} 은 독립적으로 치환 또는 비치환된 2원 내지 4원 헤테로알킬이다. 실시형태에서, R^{15} , R^{16} , R^{17} , 또는 R^{18} 은 독립적으로 치환 또는 비치환된 C_3 - C_6 사이클로알킬이다. 실시형태에서, R^{15} , R^{16} , R^{17} , 또는 R^{18} 은 독립적으로 치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬이다. 실시형태에서, R^{15} , R^{16} , R^{17} , 또는 R^{18} 은 독립적으로 치환 또는 비치환된 페닐이다. 실시형태에서, R^{15} , R^{16} , R^{17} , 또는 R^{18} 은 독립적으로 치환 또는 비치환된 5원 내지 6원 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^{15} , R^{16} , R^{17} , 또는 R^{18} 은 독립적으로 치환된 C_1 - C_4 알킬이다. 실시형태에서, R^{15} , R^{16} , R^{17} , 또는 R^{18} 은 독립적으로 치환된 2원 내지 4원 헤테로알킬이다. 실시형태에서, R^{15} , R^{16} , R^{17} , 또는 R^{18} 은 독립적으로 치환된 C_3 - C_6 사이클로알킬이다. 실시형태에서, R^{15} , R^{16} , R^{17} , 또는 R^{18} 은 독립적으로 치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬이다. 실시형태에서, R^{15} , R^{16} , R^{17} , 또는 R^{18} 은 독립적으로 치환된 페닐이다. 실시형태에서, R^{15} , R^{16} , R^{17} , 또는 R^{18} 은 독립적으로 치환된 5

원 내지 6원 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^{15} , R^{16} , R^{17} , 또는 R^{18} 은 독립적으로 비치환된 C_1 - C_4 알킬이다. 실시형태에서, R^{15} , R^{16} , R^{17} , 또는 R^{18} 은 독립적으로 비치환된 2원 내지 4원 헤테로알킬이다. 실시형태에서, R^{15} , R^{16} , R^{17} , 또는 R^{18} 은 독립적으로 비치환된 C_3 - C_6 사이클로알킬이다. 실시형태에서, R^{15} , R^{16} , R^{17} , 또는 R^{18} 은 독립적으로 비치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬이다. 실시형태에서, R^{15} , R^{16} , R^{17} , 또는 R^{18} 은 독립적으로 비치환된 페닐이다. 실시형태에서, R^{15} , R^{16} , R^{17} , 또는 R^{18} 은 독립적으로 비치환된 5원 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0106]

실시형태에서, 동일한 질소 원자에 결합된 R^{15} 및 R^{16} 치환기는 선택적으로 결합되어 치환 또는 비치환된 헤테로 사이클로알킬을 형성할 수 있다. 실시형태에서, 동일한 질소 원자에 결합된 R^{15} 및 R^{16} 치환기는 선택적으로 결합되어 치환 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있다. 실시형태에서, 동일한 질소에 결합된 R^{15} 및 R^{16} 치환기는 선택적으로 결합되어 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있다. 실시형태에서, 동일한 질소 원자에 결합된 R^{15} 및 R^{16} 치환기는 선택적으로 결합되어 치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있다. 실시형태에서, 동일한 질소 원자에 결합된 R^{15} 및 R^{16} 치환기는 선택적으로 결합되어 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있다. 실시형태에서, 동일한 질소 원자에 결합된 R^{15} 및 R^{16} 치환기는 선택적으로 결합되어 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있다. 실시형태에서, 동일한 질소 원자에 결합된 R^{15} 및 R^{16} 치환기는 선택적으로 결합되어 비치환된 3원 내지 6원 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있다. 실시형태에서, 동일한 질소 원자에 결합된 R^{15} 및 R^{16} 치환기는 선택적으로 결합되어 치환 또는 비치환된 5원 내지 6원 헤테로아릴을 형성할 수 있다. 실시형태에서, 동일한 질소에 결합된 R^{15} 및 R^{16} 치환기는 선택적으로 결합되어 치환된 3원 내지 6원 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있다. 실시형태에서, 동일한 질소 원자에 결합된 R^{15} 및 R^{16} 치환기는 선택적으로 결합되어 치환된 5 내지 6원 헤테로아릴을 형성할 수 있다. 실시형태에서, 동일한 질소에 결합된 R^{15} 및 R^{16} 치환기는 선택적으로 결합되어 비치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있다. 실시형태에서, 동일한 질소 원자에 결합된 R^{15} 및 R^{16} 치환기는 선택적으로 결합되어 비치환된 5원 내지 6원 헤테로아릴을 형성할 수 있다.

[0107]

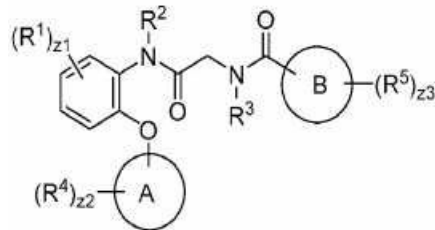
실시형태에서, m_1 은 1이다. 실시형태에서, m_1 은 2이다. 실시형태에서, v_1 은 1이다. 실시형태에서, v_1 은 2이다. 실시형태에서, m_4 는 1이다. 실시형태에서, m_4 는 2이다. 실시형태에서, m_5 는 1이다. 실시형태에서, m_5 는 2이다. 실시형태에서, v_4 는 1이다. 실시형태에서, v_4 는 2이다. 실시형태에서, v_5 는 1이다. 실시형태에서, v_5 는 2이다. 실시형태에서, n_1 은 0이다. 실시형태에서, n_1 은 1이다. 실시형태에서, n_1 은 2이다. 실시형태에서, n_1 은 3이다. 실시형태에서, n_1 은 4이다. 실시형태에서, n_4 는 0이다. 실시형태에서, n_4 는 1이다. 실시형태에서, n_4 는 2이다. 실시형태에서, n_4 는 3이다. 실시형태에서, n_4 는 4이다. 실시형태에서, n_5 는 0이다. 실시형태에서, n_5 는 1이다. 실시형태에서, n_5 는 2이다. 실시형태에서, n_5 는 3이다. 실시형태에서, n_5 는 4이다.

[0108]

실시형태에서, X^1 은 독립적으로 -Cl이다. 실시형태에서, X^1 은 독립적으로 -Br이다. 실시형태에서, X^1 은 독립적으로 -I이다. 실시형태에서, X^1 은 독립적으로 -F이다. 실시형태에서, X^2 는 독립적으로 -Cl이다. 실시형태에서, X^2 는 독립적으로 -Br이다. 실시형태에서, X^2 는 독립적으로 -I이다. 실시형태에서, X^2 는 독립적으로 -F이다. 실시형태에서, X^3 은 독립적으로 -Cl이다. 실시형태에서, X^3 은 독립적으로 -Br이다. 실시형태에서, X^3 은 독립적으로 -I이다. 실시형태에서, X^3 은 독립적으로 -F이다. 실시형태에서, X^4 는 독립적으로 -Cl이다. 실시형태에서, X^4 는 독립적으로 -Br이다. 실시형태에서, X^4 는 독립적으로 -I이다. 실시형태에서, X^4 는 독립적으로 -F이다. 실시형태에서, X^5 는 독립적으로 -Cl이다. 실시형태에서, X^5 는 독립적으로 -Br이다. 실시형태에서, X^5 는 독립적으로 -I이다. 실시형태에서, X^5 는 독립적으로 -F이다. 실시형태에서, X^A 는 독립적으로 -Cl이다. 실시형태에서, X^A 는 독립적으로 -Br이다. 실시형태에서, X^A 는 독립적으로 -I이다. 실시형태에서, X^A 는 독립적으로 -F이다. 실시형태에서, X^B 는 독립적으로 -Cl이다. 실시형태에서, X^B 는 독립적으로 -Br이다. 실

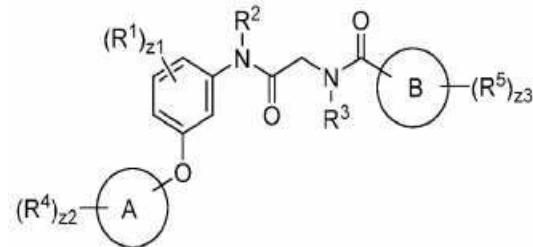
시형태에서, X^B 는 독립적으로 -I이다. 실시형태에서, X^B 는 독립적으로 -F이다. 실시형태에서, X^C 는 독립적으로 -Cl이다. 실시형태에서, X^C 는 독립적으로 -Br이다. 실시형태에서, X^C 는 독립적으로 -I이다. 실시형태에서, X^C 는 독립적으로 -F이다.

[0109] 실시형태에서, PCNS 억제제는 다음 화학식을 갖는 화합물이며:



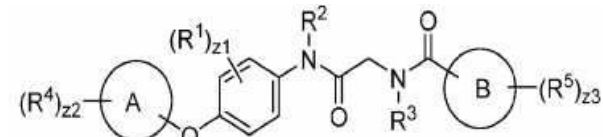
[0110] (III), 상기 식에서 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , 고리 A, 고리 B, $z1$, $z2$, 및 $z3$ 은 본원에 기재된 바와 같으며, 화학식 (I) 및 (II)의 화합물에서의 것을 포함한다. 실시형태에서, $z1$ 은 0이다. 실시형태에서, $z2$ 는 0이다. 실시형태에서, $z3$ 은 0이다. 실시형태에서, R^2 는 수소이다. 실시형태에서, R^3 은 수소이다.

[0111] 실시형태에서, PCNS 억제제는 다음 화학식을 갖는 화합물이며:

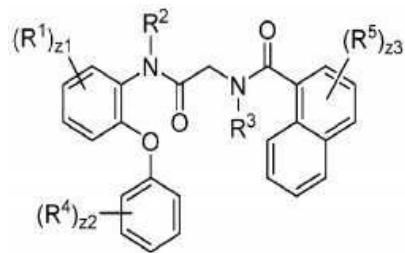


[0112] (IV); 상기 식에서 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , 고리 A, 고리 B, $z1$, $z2$, 및 $z3$ 은 본원에 기재된 바와 같으며, 화학식 (I) 및 (II)의 화합물에서의 것을 포함한다.

[0113] 실시형태에서, PCNS 억제제는 다음 화학식을 갖는 화합물이며:

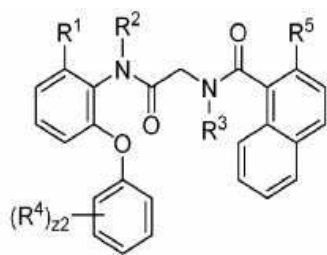


[0114] (V); 상기 식에서 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , 고리 A, 고리 B, $z1$, $z2$, 및 $z3$ 은 본원에 기재된 바와 같으며, 화학식 (I) 및 (II)의 화합물에서의 것을 포함한다.



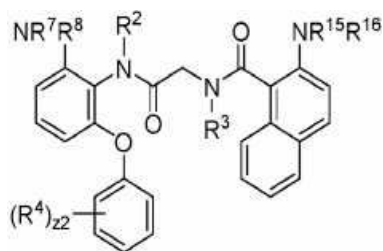
[0115] 실시형태에서, PCNS 억제제는 다음 화학식을 갖는 화합물이며: ; 상기 식에서 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , $z1$, $z2$, 및 $z3$ 은 본원에 기재된 바와 같으며, 화학식 (I) 내지 (V)의 화합물에서의 것을 포함한다.

[0116] 실시형태에서, PCNS 억제제는 다음 화학식을 갖는 화합물이며:



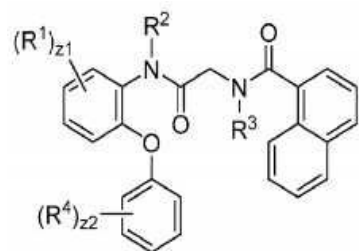
[0117] ; 상기 식에서 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , 및 $z2$ 는 본원에 기재된 바와 같으며, 화학식 (I) 내지 (V)의 화합물에서의 것을 포함한다.

[0118] 실시형태에서, PCNS 억제제는 다음 화학식을 갖는 화합물이며:



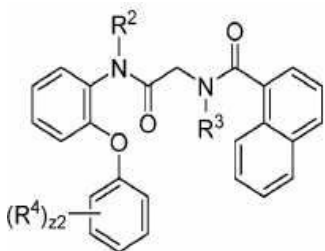
[0119] ; 상기 식에서 R^2 , R^3 , R^4 , R^7 , R^8 , R^{15} , R^{16} , 및 $z2$ 는 본원에 기재된 바와 같으며, 화학식 (I) 내지 (V)의 화합물에서의 것을 포함한다.

[0120] 실시형태에서, PCNS 억제제는 다음 화학식을 갖는 화합물이며:



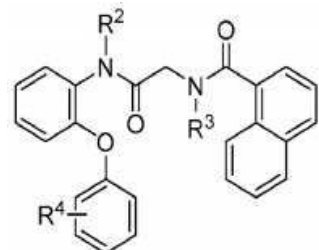
[0121] ; 상기 식에서 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , $z1$, 및 $z2$ 는 본원에 기재된 바와 같으며, 화학식 (I) 내지 (V)의 화합물에서의 것을 포함한다.

[0122] 실시형태에서, PCNS 억제제는 다음 화학식을 갖는 화합물이며:



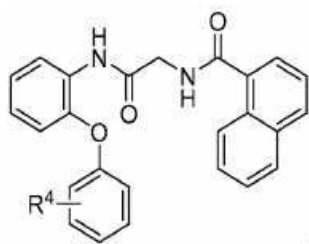
[0123] ; 상기 식에서 R^2 , R^3 , R^4 , 및 $z2$ 는 본원에 기재된 바와 같으며, 화학식 (I) 내지 (V)의 화합물에서의 것을 포함한다.

[0124] 실시형태에서, PCNS 억제제는 다음 화학식을 갖는 화합물이며:



[0125] ; 상기 식에서 R^2 , R^3 , 및 R^4 는 본원에 기재된 바와 같으며, 화학식 (I) 내지 (V)의 화합물에서의 것을 포함한다.

[0126] 실시형태에서, PCNS 억제제는 다음 화학식을 갖는 화합물이며:

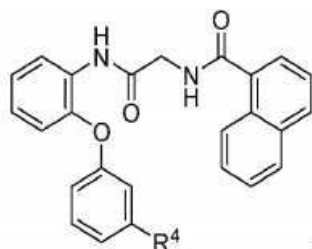


[0127]

상기 식에서 R^4 는 본원에 기재된 바와 같으며, 화학식 (I) 내지 (V)의 화합물에서의 것을 포함한다. 실시형태에서, R^4 는 독립적으로 $-OR^{14}$ 이다. 실시형태에서, R^4 는 독립적으로 $-SR^{14}$ 이다. 실시형태에서, R^{14} 는 독립적으로 수소 또는 비치환된 알킬이다. 실시형태에서, R^{14} 는 독립적으로 수소 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬이다. 실시형태에서, R^{14} 는 독립적으로 수소 또는 비치환된 C_1-C_5 알킬이다. 실시형태에서, R^{14} 는 독립적으로 수소 또는 비치환된 C_1-C_4 알킬이다. 실시형태에서, R^{14} 는 독립적으로 수소 또는 비치환된 C_1-C_3 알킬이다. 실시형태에서, R^{14} 는 독립적으로 수소 또는 비치환된 C_1-C_2 알킬이다. 실시형태에서, R^{14} 는 독립적으로 수소 또는 비치환된 C_2-C_6 알킬이다. 실시형태에서, R^{14} 는 독립적으로 수소 또는 비치환된 C_2-C_5 알킬이다. 실시형태에서, R^{14} 는 독립적으로 수소 또는 비치환된 C_2-C_4 알킬이다. 실시형태에서, R^{14} 는 독립적으로 수소 또는 비치환된 C_2-C_3 알킬이다. 실시형태에서, R^{14} 는 독립적으로 수소 또는 비치환된 C_3-C_6 알킬이다. 실시형태에서, R^{14} 는 독립적으로 수소 또는 비치환된 C_4-C_6 알킬이다. 실시형태에서, R^{14} 는 독립적으로 수소 또는 비치환된 C_5-C_6 알킬이다. 실시형태에서, R^{14} 는 독립적으로 수소이다. 실시형태에서, R^{14} 는 독립적으로 비치환된 알킬이다. 실시형태에서, R^{14} 는 독립적으로 비치환된 C_1-C_6 알킬이다. 실시형태에서, R^{14} 는 독립적으로 비치환된 C_1-C_5 알킬이다. 실시형태에서, R^{14} 는 독립적으로 비치환된 C_1-C_4 알킬이다. 실시형태에서, R^{14} 는 독립적으로 비치환된 C_1-C_3 알킬이다. 실시형태에서, R^{14} 는 독립적으로 비치환된 C_1-C_2 알킬이다. 실시형태에서, R^{14} 는 독립적으로 비치환된 C_2-C_6 알킬이다. 실시형태에서, R^{14} 는 독립적으로 비치환된 C_2-C_5 알킬이다. 실시형태에서, R^{14} 는 독립적으로 비치환된 C_2-C_4 알킬이다. 실시형태에서, R^{14} 는 독립적으로 비치환된 C_2-C_3 알킬이다. 실시형태에서, R^{14} 는 독립적으로 비치환된 C_3-C_6 알킬이다. 실시형태에서, R^{14} 는 독립적으로 비치환된 C_4-C_6 알킬이다. 실시형태에서, R^{14} 는 독립적으로 비치환된 C_5-C_6 알킬이다. 실시형태에서, R^{14} 는 독립적으로 비치환된 메틸이다. 실시형태에서, R^{14} 는 독립적으로 비치환된 에틸이다. 실시형태에서, R^{14} 는 독립적으로 비치환된 프로필이다. 실시형태에서, R^{14} 는 독립적으로 비치환된 이소프로필이다. 실시형태에서, R^{14} 는 독립적으로 비치환된 tert-부틸이다.

[0128]

실시형태에서, PCNS 억제제는 다음 화학식을 갖는 화합물이며:

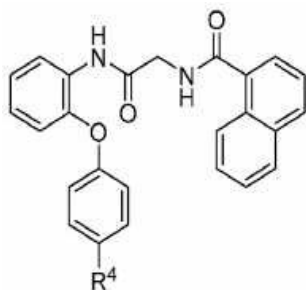


[0129]

상기 식에서 R^4 는 본원에 기재된 바와 같으며, 화학식 (I) 내지 (V)의 화합물에서의 것을 포함한다. 실시형태에서, R^4 는 독립적으로 $-OR^{14}$ 이다. 실시형태에서, R^4 는 독립적으로 $-SR^{14}$ 이다. 실시형태에서, R^{14} 는 독립적으로 수소 또는 비치환된 알킬이다. 실시형태에서, R^{14} 는 독립적으로 수소 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬이다. 실시형태에서, R^{14} 는 독립적으로 수소 또는 비치환된 C_1-C_5 알킬이다. 실시형태에서, R^{14}

는 독립적으로 수소 또는 비치환된 C₁-C₄ 알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 수소 또는 비치환된 C₁-C₃ 알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 수소 또는 비치환된 C₁-C₂ 알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 수소 또는 비치환된 C₂-C₆ 알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 수소 또는 비치환된 C₂-C₅ 알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 수소 또는 비치환된 C₂-C₄ 알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 수소 또는 비치환된 C₂-C₃ 알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 수소 또는 비치환된 C₃-C₆ 알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 수소 또는 비치환된 C₄-C₆ 알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 수소 또는 비치환된 C₅-C₆ 알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 수소이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 비치환된 알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 비치환된 C₁-C₆ 알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 비치환된 C₁-C₅ 알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 비치환된 C₁-C₄ 알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 비치환된 C₁-C₃ 알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 비치환된 C₁-C₂ 알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 비치환된 C₂-C₆ 알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 비치환된 C₂-C₅ 알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 비치환된 C₂-C₄ 알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 비치환된 C₂-C₃ 알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 비치환된 C₃-C₆ 알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 비치환된 C₄-C₆ 알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 비치환된 C₅-C₆ 알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 비치환된 메틸이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 비치환된 에틸이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 비치환된 프로필이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 비치환된 이소프로필이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 비치환된 tert-부틸이다.

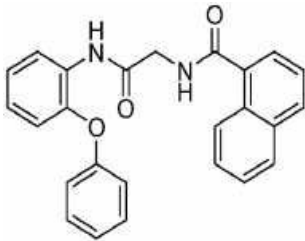
[0130] 실시형태에서, PCNS 억제제는 다음 화학식을 갖는 화합물이며:



[0131] ; 상기 식에서 R⁴는 본원에 기재된 바와 같으며, 화학식 (I) 내지 (V)의 화합물에서의 것을 포함한다. 실시형태에서, R⁴는 독립적으로 -OR¹⁴이다. 실시형태에서, R⁴는 독립적으로 -SR¹⁴이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 수소 또는 비치환된 알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 수소 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 수소 또는 비치환된 C₁-C₅ 알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 수소 또는 비치환된 C₁-C₄ 알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 수소 또는 비치환된 C₁-C₃ 알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 수소 또는 비치환된 C₁-C₂ 알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 수소 또는 비치환된 C₂-C₆ 알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 수소 또는 비치환된 C₂-C₅ 알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 수소 또는 비치환된 C₂-C₄ 알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 수소 또는 비치환된 C₂-C₃ 알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 수소 또는 비치환된 C₃-C₆ 알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 수소 또는 비치환된 C₄-C₆ 알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 수소 또는 비치환된 C₅-

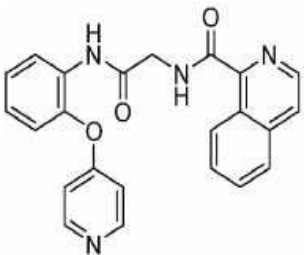
C₆ 알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 수소이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 비치환된 알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 비치환된 C₁-C₆ 알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 비치환된 C₁-C₅ 알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 비치환된 C₁-C₄ 알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 비치환된 C₁-C₃ 알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 비치환된 C₁-C₂ 알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 비치환된 C₂-C₆ 알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 비치환된 C₂-C₅ 알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 비치환된 C₂-C₄ 알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 비치환된 C₂-C₃ 알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 비치환된 C₃-C₆ 알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 비치환된 C₄-C₆ 알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 비치환된 C₅-C₆ 알킬이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 비치환된 메틸이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 비치환된 에틸이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 비치환된 프로필이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 비치환된 이소프로필이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 비치환된 tert-부틸이다.

[0132] 실시형태에서, PCNS 억제제는 다음 화학식을 갖는 화합물이며:



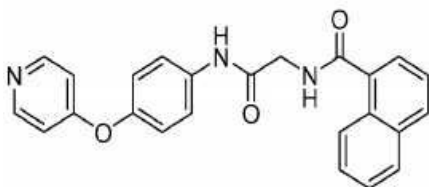
[0133]

[0134] 실시형태에서, PCNS 억제제는 다음 화학식을 갖는 화합물이며:



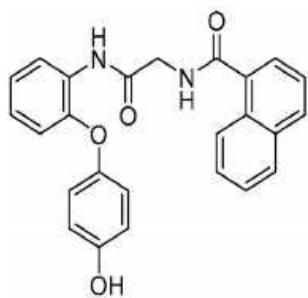
[0135]

[0136] 실시형태에서, PCNS 억제제는 다음 화학식을 갖는 화합물이다:



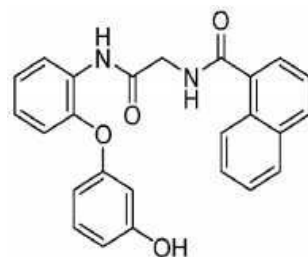
[0137]

[0138] 실시형태에서, PCNS 억제제는 다음 화학식을 갖는 화합물이다:



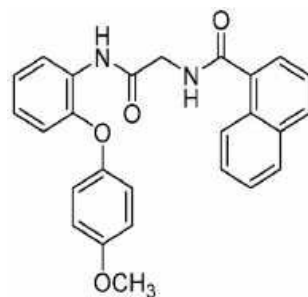
[0139]

[0140] 실시형태에서, PCNS 억제제는 다음 화학식을 갖는 화합물이다:



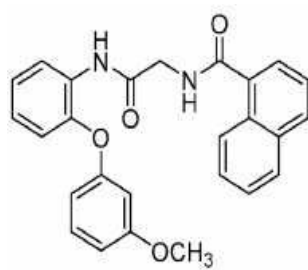
[0141]

[0142] 실시형태에서, PCNS 억제제는 다음 화학식을 갖는 화합물이다:



[0143]

[0144] 실시형태에서, PCNS 억제제는 다음 화학식을 갖는 화합물이다:



[0145]

[0146] 실시형태에서, R^1 은 독립적으로 수소, 옥소, 할로젠, $-CX^1_3$, $-CHX^1_2$, $-OCH_2X^1$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(=O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX^1_3$, $-OCHX^1_2$, $-OCH_2X^1$, R^{30} -치환 또는 비치환된 알킬(예: C_1-C_8 알킬, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_4 알킬), R^{30} -치환 또는 비치환된 헤테로알킬(예를 들어 2 내지 10원 헤테로알킬, 2 내지 8원 헤테로알킬, 4 내지 8원 헤테로알킬, 2 내지 6원 헤테로알킬, 또는 2 내지 4원 헤테로알킬), R^{30} -치환 또는 비치환된 사이클로알킬(예: C_3-C_8 사이클로알킬, C_4-C_8 사이클로알킬 또는 C_5-C_6 사이클로알킬), R^{30} -치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬(예컨대, 3 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 4 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6원 헤테로사이클로알킬), R^{30} -치환 또는 비치환된 아릴(예: C_6-C_{10} 아릴 또는 C_6 아릴), 또는 R^{30} -치환 또는 비치환된 헤테로아릴(예를 들어, 5 내지 10원 헤테로아릴, 5 내지 9원 헤테로아릴, 또는 5 내지 6원 헤테로아릴)이다.

X^1 은 할로젠이다. 실시형태에서, X^1 은 F이다. 실시형태에서, R^1 은 독립적으로 할로젠, $-CX^1_3$, $-CHX^1_2$, $-OCH_2X^1$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(=O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX^1_3$, $-OCHX^1_2$, $-OCH_2X^1$, R^{30} -치환 또는 비치환된 알킬 (예: C_1-C_8 알킬, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_4 알킬), R^{30} -치환 또는 비치환된 헤테로알킬(예를 들어 2 내지 10원 헤테로알킬, 2 내지 8원 헤테로알킬, 4 내지 8원 헤테로알킬, 2 내지 6원 헤테로알킬, 또는 2 내지 4원 헤테로알킬), R^{30} -치환 또는 비치환된 사이클로알킬(예: C_3-C_8 사이클로알킬, C_4-C_8 사이클로알킬 또는 C_5-C_6 사이클로알킬), R^{30} -치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬(예컨대, 3 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 4 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6원 헤테로사이클로알킬), R^{30} -치환 또는 비치환된 아릴(예: C_6-C_{10} 아릴 또는 C_6 아릴), 또는 R^{30} -치환 또는 비치환된 헤테로아릴(예를 들어, 5 내지 10원 헤테로아릴, 5 내지 9원 헤테로아릴, 또는 5 내지 6원 헤테로아릴)이다.

[0147] R^{30} 은 독립적으로 옥소, 할로젠, $-CX^{30}_3$, $-CHX^{30}_2$, $-CH_2X^{30}$, $-OCH_2X^{30}$, $-OCHX^{30}_2$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(=O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX^{30}_3$, R^{31} -치환 또는 비치환된 알킬(예: C_1-C_8 알킬, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_4 알킬), R^{31} -치환 또는 비치환된 헤테로알킬(예를 들어 2 내지 10원 헤테로알킬, 2 내지 8원 헤테로알킬, 4 내지 8원 헤테로알킬, 2 내지 6원 헤테로알킬, 또는 2 내지 4원 헤테로알킬), R^{31} -치환 또는 비치환된 사이클로알킬(예: C_3-C_8 사이클로알킬, C_4-C_8 사이클로알킬 또는 C_5-C_6 사이클로알킬), R^{31} -치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬(예컨대, 3 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 4 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6원 헤테로사이클로알킬), R^{31} -치환 또는 비치환된 아릴(예: C_6-C_{10} 아릴 또는 C_6 아릴), 또는 R^{31} -치환 또는 비치환된 헤테로아릴(예를 들어, 5 내지 10원 헤테로아릴, 5 내지 9원 헤테로아릴, 또는 5 내지 6원 헤테로아릴)이다. X^{30} 은 할로젠이다. 실시형태에서, X^{30} 은 F이다.

[0148] R^{31} 은 독립적으로 옥소, 할로젠, $-CX^{31}_3$, $-CHX^{31}_2$, $-CH_2X^{31}$, $-OCH_2X^{31}$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(=O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX^{31}_3$, $-OCHX^{31}_2$, R^{32} -치환 또는 비치환된 알킬(예: C_1-C_8 알킬, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_4 알킬), R^{32} -치환 또는 비치환된 헤테로알킬(예를 들어 2 내지 10원 헤테로알킬, 2 내지 8원 헤테로알킬, 4 내지 8원 헤테로알킬, 2 내지 6원 헤테로알킬, 또는 2 내지 4원 헤테로알킬), R^{32} -치환 또는 비치환된 사이클로알킬(예: C_3-C_8 사이클로알킬, C_4-C_8 사이클로알킬 또는 C_5-C_6 사이클로알킬), R^{32} -치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬(예컨대, 3 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 4 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6원 헤테로사이클로알킬), R^{32} -치환 또는 비치환된 아릴(예: C_6-C_{10} 아릴 또는 C_6 아릴), 또는 R^{32} -치환 또는 비치환된 헤테로아릴(예를 들어, 5 내지 10원 헤테로아릴, 5 내지 9원 헤테로아릴, 또는 5 내지 6원 헤테로아릴)이다. X^{31} 은 할로젠이다. 실시형태에서, X^{31} 은 F이다.

[0149] 실시형태에서, R^2 는 수소, 옥소, 할로젠, $-CX^2_3$, $-CHX^2_2$, $-CH_2X^2$, $-OCH_2X^2$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(=O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX^2_3$, $-OCHX^2_2$, R^{33} -치환 또는 비치환된 알킬(예: C_1-C_8 알킬, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_4 알킬), R^{33} -치환 또는 비치환된 헤테로알킬(예를 들어 2 내지 10원 헤테로알킬, 2 내지 8원 헤테로알킬, 4 내지 8원 헤테로알킬, 2 내지 6원 헤테로알킬, 또는 2 내지 4원 헤테로알킬), R^{33} -치환 또는 비치환된 사이클로알킬(예: C_3-C_8 사이클로

알킬, C_4-C_8 사이클로알킬 또는 C_5-C_6 사이클로알킬), R^{33} -치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬(예컨대, 3 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 4 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6원 헤테로사이클로알킬), R^{33} -치환 또는 비치환된 아릴(예: C_6-C_{10} 아릴 또는 C_6 아릴), 또는 R^{33} -치환 또는 비치환된 헤테로아릴(예를 들어, 5 내지 10원 헤테로아릴, 5 내지 9원 헤테로아릴, 또는 5 내지 6원 헤테로아릴)이다. X^2 는 할로젠이다. 실시형태에서, X^2 는 F이다.

[0150]

실시형태에서, R^2 는 할로젠, $-CX_3^2$, $-CHX_2^2$, $-OCH_2X^2$, $-CH_2X^2$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(=O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX_3^2$, $-OCHX_2^2$, R^{33} -치환 또는 비치환된 알킬(예: C_1-C_8 알킬, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_4 알킬), R^{33} -치환 또는 비치환된 헤테로알킬(예를 들어 2 내지 10원 헤테로알킬, 2 내지 8원 헤테로알킬, 4 내지 8원 헤테로알킬, 2 내지 6원 헤테로알킬, 또는 2 내지 4원 헤테로알킬), R^{33} -치환 또는 비치환된 사이클로알킬(예: C_3-C_8 사이클로알킬, C_4-C_8 사이클로알킬 또는 C_5-C_6 사이클로알킬), R^{33} -치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬(예컨대, 3 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 4 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6원 헤테로사이클로알킬), R^{33} -치환 또는 비치환된 아릴(예: C_6-C_{10} 아릴 또는 C_6 아릴), 또는 R^{33} -치환 또는 비치환된 헤테로아릴(예를 들어, 5 내지 10원 헤테로아릴, 5 내지 9원 헤테로아릴, 또는 5 내지 6원 헤테로아릴)이다. 실시형태에서, R^2 는 수소이다.

[0151]

R^{33} 은 독립적으로 옥소, 할로젠, $-CX_3^{33}$, $-CHX_2^{33}$, $-CHX_2^{33}$, $-OCH_2X^{33}$, $-OCHX_2^{33}$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(=O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX_3^{33}$, $-OCHX_2^{33}$, R^{34} -치환 또는 비치환된 알킬(예: C_1-C_8 알킬, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_4 알킬), R^{34} -치환 또는 비치환된 헤테로알킬(예를 들어 2 내지 10원 헤테로알킬, 2 내지 8원 헤테로알킬, 4 내지 8원 헤테로알킬, 2 내지 6원 헤테로알킬, 또는 2 내지 4원 헤테로알킬), R^{34} -치환 또는 비치환된 사이클로알킬(예: C_3-C_8 사이클로알킬, C_4-C_8 사이클로알킬 또는 C_5-C_6 사이클로알킬), R^{34} -치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬(예컨대, 3 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 4 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6원 헤테로사이클로알킬), R^{34} -치환 또는 비치환된 아릴(예: C_6-C_{10} 아릴 또는 C_6 아릴), 또는 R^{34} -치환 또는 비치환된 헤테로아릴(예를 들어, 5 내지 10원 헤테로아릴, 5 내지 9원 헤테로아릴, 또는 5 내지 6원 헤테로아릴)이다. X^{33} 은 할로젠이다. 실시형태에서, X^{33} 은 F이다.

[0152]

R^{34} 는 독립적으로 옥소, 할로젠, $-CX_3^{34}$, $-CHX_2^{34}$, $-CH_2X^{34}$, $-OCH_2X^{34}$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(=O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX_3^{34}$, $-OCHX_2^{34}$, R^{35} -치환 또는 비치환된 알킬(예: C_1-C_8 알킬, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_4 알킬), R^{35} -치환 또는 비치환된 헤테로알킬(예를 들어 2 내지 10원 헤테로알킬, 2 내지 8원 헤테로알킬, 4 내지 8원 헤테로알킬, 2 내지 6원 헤테로알킬, 또는 2 내지 4원 헤테로알킬), R^{35} -치환 또는 비치환된 사이클로알킬(예: C_3-C_8 사이클로알킬, C_4-C_8 사이클로알킬 또는 C_5-C_6 사이클로알킬), R^{35} -치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬(예컨대, 3 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 4 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6원 헤테로사이클로알킬), R^{35} -치환 또는 비치환된 아릴(예: C_6-C_{10} 아릴 또는 C_6 아릴), 또는 R^{35} -치환 또는 비치환된 헤테로아릴(예를 들어, 5 내지 10원 헤테로아릴, 5 내지 9원 헤테로아릴, 또는 5 내지 6원 헤테로아릴)이다. X^{34} 는 할로젠이다. 실시형태에서, X^{34} 는 F이다.

[0153] 실시형태에서, R^3 은 수소, 옥소, 할로젠, $-CX^3_3$, $-CHX^3_2$, $-CH_2X^3$, $-OCH_2X^3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(=O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX^3_3$, $-OCHX^3_2$, R^{36} -치환 또는 비치환된 알킬(예: C_1-C_8 알킬, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_4 알킬), R^{36} -치환 또는 비치환된 헤테로알킬(예를 들어 2 내지 10원 헤테로알킬, 2 내지 8원 헤테로알킬, 4 내지 8원 헤테로알킬, 2 내지 6원 헤테로알킬, 또는 2 내지 4원 헤테로알킬), R^{36} -치환 또는 비치환된 사이클로알킬(예: C_3-C_8 사이클로알킬, C_4-C_8 사이클로알킬 또는 C_5-C_6 사이클로알킬), R^{36} -치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬(예컨대, 3 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 4 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6원 헤테로사이클로알킬), R^{36} -치환 또는 비치환된 아릴(예: C_6-C_{10} 아릴 또는 C_6 아릴), 또는 R^{36} -치환 또는 비치환된 헤테로아릴(예를 들어, 5 내지 10원 헤테로아릴, 5 내지 9원 헤테로아릴, 또는 5 내지 6원 헤테로아릴)이다. X^3 은 할로젠이다. 실시형태에서, X^3 은 F이다. 실시형태에서, R^3 은 할로젠, $-CX^3_3$, $-CHX^3_2$, $-CH_2X^3$, $-OCH_2X^3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(=O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX^3_3$, $-OCHX^3_2$, R^{36} -치환 또는 비치환된 알킬(예: C_1-C_8 알킬, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_4 알킬), R^{36} -치환 또는 비치환된 헤테로알킬(예를 들어 2 내지 10원 헤테로알킬, 2 내지 8원 헤테로알킬, 4 내지 8원 헤테로알킬, 2 내지 6원 헤테로알킬, 또는 2 내지 4원 헤테로알킬), R^{36} -치환 또는 비치환된 사이클로알킬(예: C_3-C_8 사이클로알킬, C_4-C_8 사이클로알킬 또는 C_5-C_6 사이클로알킬), R^{36} -치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬(예컨대, 3 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 4 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6원 헤테로사이클로알킬), R^{36} -치환 또는 비치환된 아릴(예: C_6-C_{10} 아릴 또는 C_6 아릴), 또는 R^{36} -치환 또는 비치환된 헤테로아릴(예를 들어, 5 내지 10원 헤테로아릴, 5 내지 9원 헤테로아릴, 또는 5 내지 6원 헤테로아릴)이다. 실시형태에서, R^3 은 수소이다.

[0154] R^{36} 은 독립적으로 옥소, 할로젠, $-CX^{36}_3$, $-CHX^{36}_2$, $-CH_2X^{36}$, $-OCH_2X^{36}$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(=O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX^{36}_3$, $-OCHX^{36}_2$, R^{37} -치환 또는 비치환된 알킬(예: C_1-C_8 알킬, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_4 알킬), R^{37} -치환 또는 비치환된 헤테로알킬(예를 들어 2 내지 10원 헤테로알킬, 2 내지 8원 헤테로알킬, 4 내지 8원 헤테로알킬, 2 내지 6원 헤테로알킬, 또는 2 내지 4원 헤테로알킬), R^{37} -치환 또는 비치환된 사이클로알킬(예: C_3-C_8 사이클로알킬, C_4-C_8 사이클로알킬 또는 C_5-C_6 사이클로알킬), R^{37} -치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬(예컨대, 3 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 4 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6원 헤테로사이클로알킬), R^{37} -치환 또는 비치환된 아릴(예: C_6-C_{10} 아릴 또는 C_6 아릴), 또는 R^{37} -치환 또는 비치환된 헤테로아릴(예를 들어, 5 내지 10원 헤테로아릴, 5 내지 9원 헤테로아릴, 또는 5 내지 6원 헤테로아릴)이다. X^{36} 은 할로젠이다. 실시형태에서, X^{36} 은 F이다.

[0155] R^{37} 은 독립적으로 옥소, 할로젠, $-CX^{37}_3$, $-CHX^{37}_2$, $-CH_2X^{37}$, $-OCH_2X^{37}$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(=O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX^{37}_3$, $-OCHX^{37}_2$, R^{38} -치환 또는 비치환된 알킬(예: C_1-C_8 알킬, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_4 알킬), R^{38} -치환 또는 비치환된 헤테로알킬(예를 들어 2 내지 10원 헤테로알킬, 2 내지 8원 헤테로알킬, 4 내지 8원 헤테로알킬, 2 내지 6원 헤테로알킬, 또는 2 내지 4원 헤테로알킬), R^{38} -치환 또는 비치환된 사이클로알킬(예: C_3-C_8 사이클로알킬,

C₄-C₈ 사이클로알킬 또는 C₅-C₆ 사이클로알킬), R³⁸-치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬(예컨대, 3 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 4 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6원 헤테로사이클로알킬), R³⁸-치환 또는 비치환된 아릴(예: C₆-C₁₀ 아릴 또는 C₆ 아릴), 또는 R³⁸-치환 또는 비치환된 헤테로아릴(예를 들어, 5 내지 10원 헤테로아릴, 5 내지 9원 헤테로아릴, 또는 5 내지 6원 헤테로아릴)이다. X³⁷은 할로젠이다. 실시형태에서, X³⁷은 F이다.

[0156]

실시형태에서, R⁴는 독립적으로 수소, 옥소, 할로젠, -CX⁴₃, -CHX⁴₂, -CH₂X⁴, -OCH₂X⁴, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(=O)NHNH₂, -NHC(=O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC(=O)H, -NHC(O)-OH, -NHOH, -OCX⁴₃, -OCHX⁴₂, R³⁹-치환 또는 비치환된 알킬(예: C₁-C₈ 알킬, C₁-C₆ 알킬 또는 C₁-C₄ 알킬), R³⁹-치환 또는 비치환된 헤테로알킬(예를 들어 2 내지 10원 헤테로알킬, 2 내지 8원 헤테로알킬, 4 내지 8원 헤테로알킬, 2 내지 6원 헤테로알킬, 또는 2 내지 4원 헤테로알킬), R³⁹-치환 또는 비치환된 사이클로알킬(예: C₃-C₈ 사이클로알킬, C₄-C₈ 사이클로알킬 또는 C₅-C₆ 사이클로알킬), R³⁹-치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬(예컨대, 3 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 4 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6원 헤테로사이클로알킬), R³⁹-치환 또는 비치환된 아릴(예: C₆-C₁₀ 아릴 또는 C₆ 아릴), 또는 R³⁹-치환 또는 비치환된 헤테로아릴(예를 들어, 5 내지 10원 헤테로아릴, 5 내지 9원 헤테로아릴, 또는 5 내지 6원 헤테로아릴)이다. X⁴는 할로젠이다. 실시형태에서, X⁴는 F이다. 실시형태에서, R⁴는 독립적으로 할로젠, -CX⁴₃, -CHX⁴₂, -CH₂X⁴, -OCH₂X⁴, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(=O)NHNH₂, -NHC(=O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC(=O)H, -NHC(O)-OH, -NHOH, -OCX⁴₃, -OCHX⁴₂, R³⁹-치환 또는 비치환된 알킬(예: C₁-C₈ 알킬, C₁-C₆ 알킬 또는 C₁-C₄ 알킬), R³⁹-치환 또는 비치환된 헤테로알킬(예를 들어 2 내지 10원 헤테로알킬, 2 내지 8원 헤테로알킬, 4 내지 8원 헤테로알킬, 2 내지 6원 헤테로알킬, 또는 2 내지 4원 헤테로알킬), R³⁹-치환 또는 비치환된 사이클로알킬(예: C₃-C₈ 사이클로알킬, C₄-C₈ 사이클로알킬 또는 C₅-C₆ 사이클로알킬), R³⁹-치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬(예컨대, 3 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 4 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6원 헤테로사이클로알킬), R³⁹-치환 또는 비치환된 아릴(예: C₆-C₁₀ 아릴 또는 C₆ 아릴), 또는 R³⁹-치환 또는 비치환된 헤테로아릴(예를 들어, 5 내지 10원 헤테로아릴, 5 내지 9원 헤테로아릴, 또는 5 내지 6원 헤테로아릴)이다.

[0157]

R³⁹는 독립적으로 옥소, 할로젠, -CX³⁹₃, -CHX³⁹₂, -CH₂X³⁹, -OCH₂X³⁹, -OCHX³⁹₂, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(=O)NHNH₂, -NHC(=O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC(=O)H, -NHC(O)-OH, -NHOH, -OCX³⁹₃, -OCHX³⁹₂, R⁴⁰-치환 또는 비치환된 알킬(예: C₁-C₈ 알킬, C₁-C₆ 알킬 또는 C₁-C₄ 알킬), R⁴⁰-치환 또는 비치환된 헤테로알킬(예를 들어 2 내지 10원 헤테로알킬, 2 내지 8원 헤테로알킬, 4 내지 8원 헤테로알킬, 2 내지 6원 헤테로알킬, 또는 2 내지 4원 헤테로알킬), R⁴⁰-치환 또는 비치환된 사이클로알킬(예: C₃-C₈ 사이클로알킬, C₄-C₈ 사이클로알킬 또는 C₅-C₆ 사이클로알킬), R⁴⁰-치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬(예컨대, 3 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 4 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6원 헤테로사이클로알킬), R⁴⁰-치환 또는 비치환된 아릴(예: C₆-C₁₀ 아릴 또는 C₆ 아릴), 또는 R⁴⁰-치환 또는 비치환된 헤테로아릴(예를 들어, 5 내지 10원 헤테로아릴, 5 내지 9원 헤테로아릴, 또는 5 내지 6원 헤테로아릴)이다. X³⁹는 할로젠이다. 실시형태에서, X³⁹는 F이다.

[0158]

R⁴⁰은 독립적으로 옥소, 할로젠, -CX⁴⁰₃, -CHX⁴⁰₂, -CH₂X⁴⁰, -OCH₂X⁴⁰, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH,

$-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_4\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{NHNH}_2$, $-\text{ONH}_2$, $-\text{NHC}=\text{(O)NHNH}_2$, $-\text{NHC}=\text{(O)NH}_2$, $-\text{NHSO}_2\text{H}$, $-\text{NHC}=\text{(O)H}$, $-\text{NHC}(\text{O})-\text{OH}$, $-\text{NHOH}$, $-\text{OCX}^{40}_3$, $-\text{OCHX}^{40}_2$, R^{41} -치환 또는 비치환된 알킬(예: $\text{C}_1\text{-C}_8$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬 또는 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬), R^{41} -치환 또는 비치환된 헤테로알킬(예를 들어 2 내지 10원 헤테로알킬, 2 내지 8원 헤테로알킬, 4 내지 8원 헤테로알킬, 2 내지 6원 헤테로알킬, 또는 2 내지 4원 헤테로알킬), R^{41} -치환 또는 비치환된 사이클로알킬(예: $\text{C}_3\text{-C}_8$ 사이클로알킬, $\text{C}_4\text{-C}_8$ 사이클로알킬 또는 $\text{C}_5\text{-C}_6$ 사이클로알킬), R^{41} -치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬(예컨대, 3 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 4 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6원 헤테로사이클로알킬), R^{41} -치환 또는 비치환된 아릴(예: $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 아릴 또는 C_6 아릴), 또는 R^{41} -치환 또는 비치환된 헤테로아릴(예를 들어, 5 내지 10원 헤테로아릴, 5 내지 9원 헤테로아릴, 또는 5 내지 6원 헤테로아릴)이다. X^{40} 은 할로젠이다. 실시형태에서, X^{40} 은 F이다.

[0159]

실시형태에서, R^5 는 독립적으로 수소, 옥소, 할로젠, $-\text{CX}^5_3$, $-\text{CHX}^5_2$, $-\text{CH}_2\text{X}^5$, $-\text{OCH}_2\text{X}^5$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{COOH}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SH}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_4\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{NHNH}_2$, $-\text{ONH}_2$, $-\text{NHC}=\text{(O)NHNH}_2$, $-\text{NHC}=\text{(O)NH}_2$, $-\text{NHSO}_2\text{H}$, $-\text{NHC}=\text{(O)H}$, $-\text{NHC}(\text{O})-\text{OH}$, $-\text{NHOH}$, $-\text{OCX}^5_3$, $-\text{OCHX}^5_2$, R^{42} -치환 또는 비치환된 알킬(예: $\text{C}_1\text{-C}_8$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬 또는 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬), R^{42} -치환 또는 비치환된 헤테로알킬(예를 들어 2 내지 10원 헤테로알킬, 2 내지 8원 헤테로알킬, 4 내지 8원 헤테로알킬, 2 내지 6원 헤테로알킬, 또는 2 내지 4원 헤테로알킬), R^{42} -치환 또는 비치환된 사이클로알킬(예: $\text{C}_3\text{-C}_8$ 사이클로알킬, $\text{C}_4\text{-C}_8$ 사이클로알킬 또는 $\text{C}_5\text{-C}_6$ 사이클로알킬), R^{42} -치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬(예컨대, 3 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 4 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6원 헤테로사이클로알킬), R^{42} -치환 또는 비치환된 아릴(예: $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 아릴 또는 C_6 아릴), 또는 R^{42} -치환 또는 비치환된 헤테로아릴(예를 들어, 5 내지 10원 헤테로아릴, 5 내지 9원 헤테로아릴, 또는 5 내지 6원 헤테로아릴)이다. X^5 는 할로젠이다. 실시형태에서, X^5 는 F이다. 실시형태에서, R^5 는 독립적으로 할로젠, $-\text{CX}^5_3$, $-\text{CHX}^5_2$, $-\text{CH}_2\text{X}^5$, $-\text{OCH}_2\text{X}^5$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{COOH}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SH}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_4\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{NHNH}_2$, $-\text{ONH}_2$, $-\text{NHC}=\text{(O)NHNH}_2$, $-\text{NHC}=\text{(O)NH}_2$, $-\text{NHSO}_2\text{H}$, $-\text{NHC}=\text{(O)H}$, $-\text{NHC}(\text{O})-\text{OH}$, $-\text{NHOH}$, $-\text{OCX}^5_3$, $-\text{OCHX}^5_2$, R^{42} -치환 또는 비치환된 알킬(예: $\text{C}_1\text{-C}_8$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬 또는 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬), R^{42} -치환 또는 비치환된 헤테로알킬(예를 들어 2 내지 10원 헤테로알킬, 2 내지 8원 헤테로알킬, 4 내지 8원 헤테로알킬, 2 내지 6원 헤테로알킬, 또는 2 내지 4원 헤테로알킬), R^{42} -치환 또는 비치환된 사이클로알킬(예: $\text{C}_3\text{-C}_8$ 사이클로알킬, $\text{C}_4\text{-C}_8$ 사이클로알킬 또는 $\text{C}_5\text{-C}_6$ 사이클로알킬), R^{42} -치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬(예컨대, 3 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 4 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6원 헤테로사이클로알킬), R^{42} -치환 또는 비치환된 아릴(예: $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 아릴 또는 C_6 아릴), 또는 R^{42} -치환 또는 비치환된 헤테로아릴(예를 들어, 5 내지 10원 헤테로아릴, 5 내지 9원 헤테로아릴, 또는 5 내지 6원 헤테로아릴)이다.

[0160]

R^{42} 는 독립적으로 옥소, 할로젠, $-\text{CX}^{42}_3$, $-\text{CHX}^{42}_2$, $-\text{CH}_2\text{X}^{42}$, $-\text{OCH}_2\text{X}^{42}$, $-\text{OCHX}^{42}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{COOH}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SH}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_4\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{NHNH}_2$, $-\text{ONH}_2$, $-\text{NHC}=\text{(O)NHNH}_2$, $-\text{NHC}=\text{(O)NH}_2$, $-\text{NHSO}_2\text{H}$, $-\text{NHC}=\text{(O)H}$, $-\text{NHC}(\text{O})-\text{OH}$, $-\text{NHOH}$, $-\text{OCX}^{42}_3$, $-\text{OCHX}^{42}_2$, R^{43} -치환 또는 비치환된 알킬(예: $\text{C}_1\text{-C}_8$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬 또는 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬), R^{43} -치환 또는 비치환된 헤테로알킬(예를 들어 2 내지 10원 헤테로알킬, 2 내지 8원 헤테로알킬, 4 내지 8원 헤테로알킬, 2 내지 6원 헤테로알킬, 또는 2 내지 4원 헤테로알킬), R^{43} -치환 또는 비치환된 사이클로알킬(예: $\text{C}_3\text{-C}_8$ 사이클로알킬, $\text{C}_4\text{-C}_8$ 사이클로알킬 또는 $\text{C}_5\text{-C}_6$ 사이클로알킬), R^{43} -치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬(예컨대, 3 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 4 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6원 헤테로사이클로알킬), R^{43} -치환 또는 비치환된 헤테로아릴(예를 들어, 5 내지 10원 헤테로아릴, 5 내지 9원 헤테로아릴, 또는 5 내지 6원 헤테로아릴)이다.

환 또는 비치환된 아릴(예: C₆-C₁₀ 아릴 또는 C₆ 아릴), 또는 R⁴³-치환 또는 비치환된 헤테로아릴(예를 들어, 5 내지 10원 헤테로아릴, 5 내지 9원 헤테로아릴, 또는 5 내지 6원 헤테로아릴)이다. X⁴²는 할로젠이다. 실시형태에서, X⁴²는 F이다.

[0161]

R⁴³은 독립적으로 옥소, 할로젠, -CX⁴³₃, -CHX⁴³₂, -CH₂X⁴³, -OCH₂X⁴³, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(=O)NHNH₂, -NHC(=O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC(=O)H, -NHC(O)-OH, -NHOH, -OCX⁴³₃, -OCHX⁴³₂, R⁴⁴-치환 또는 비치환된 알킬(예: C₁-C₈ 알킬, C₁-C₆ 알킬 또는 C₁-C₄ 알킬), R⁴⁴-치환 또는 비치환된 헤테로알킬(예를 들어 2 내지 10원 헤테로알킬, 2 내지 8원 헤테로알킬, 4 내지 8원 헤테로알킬, 2 내지 6원 헤테로알킬, 또는 2 내지 4원 헤테로알킬), R⁴⁴-치환 또는 비치환된 사이클로알킬(예: C₃-C₈ 사이클로알킬, C₄-C₈ 사이클로알킬 또는 C₅-C₆ 사이클로알킬), R⁴⁴-치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬(예컨대, 3 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 4 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6원 헤테로사이클로알킬), R⁴⁴-치환 또는 비치환된 아릴(예: C₆-C₁₀ 아릴 또는 C₆ 아릴), 또는 R⁴⁴-치환 또는 비치환된 헤테로아릴(예를 들어, 5 내지 10원 헤테로아릴, 5 내지 9원 헤테로아릴, 또는 5 내지 6원 헤테로아릴)이다. X⁴³은 할로젠이다. 실시형태에서, X⁴³은 F이다.

[0162]

실시형태에서, R⁷은 독립적으로 수소, 옥소, 할로젠, -CX⁷₃, -CHX⁷₂, -CH₂X⁷, -OCH₂X⁷, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(=O)NHNH₂, -NHC(=O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC(=O)H, -NHC(O)-OH, -NHOH, -OCX⁷₃, -OCHX⁷₂, R⁴⁸-치환 또는 비치환된 알킬(예: C₁-C₈ 알킬, C₁-C₆ 알킬 또는 C₁-C₄ 알킬), R⁴⁸-치환 또는 비치환된 헤테로알킬(예를 들어 2 내지 10원 헤테로알킬, 2 내지 8원 헤테로알킬, 4 내지 8원 헤테로알킬, 2 내지 6원 헤테로알킬, 또는 2 내지 4원 헤테로알킬), R⁴⁸-치환 또는 비치환된 사이클로알킬(예: C₃-C₈ 사이클로알킬, C₄-C₈ 사이클로알킬 또는 C₅-C₆ 사이클로알킬), R⁴⁸-치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬(예컨대, 3 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 4 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6원 헤테로사이클로알킬), R⁴⁸-치환 또는 비치환된 아릴(예: C₆-C₁₀ 아릴 또는 C₆ 아릴), 또는 R⁴⁸-치환 또는 비치환된 헤테로아릴(예를 들어, 5 내지 10원 헤테로아릴, 5 내지 9원 헤테로아릴, 또는 5 내지 6원 헤테로아릴)이다. X⁷은 할로젠이다. 실시형태에서, X⁷은 F이다. 실시형태에서, 동일한 질소 원자에 결합된 R⁷ 및 R⁸ 치환기는 선택적으로 결합되어 R⁴⁸-치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬(예를 들어 3 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 4 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6원 헤테로사이클로알킬), 또는 R⁴⁸-치환 또는 비치환된 헤테로아릴(예를 들어 5 내지 10원 헤테로아릴, 5 내지 9원 헤테로아릴, 또는 5 내지 6원 헤테로아릴)을 형성할 수 있다.

[0163]

실시형태에서, R⁷은 독립적으로 수소 또는 비치환된 알킬이다. 실시형태에서, R⁷은 독립적으로 수소 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬이다. 실시형태에서, R⁷은 독립적으로 수소 또는 비치환된 C₁-C₅ 알킬이다. 실시형태에서, R⁷은 독립적으로 수소 또는 비치환된 C₁-C₄ 알킬이다. 실시형태에서, R⁷은 독립적으로 수소 또는 비치환된 C₁-C₃ 알킬이다. 실시형태에서, R⁷은 독립적으로 수소 또는 비치환된 C₁-C₂ 알킬이다. 실시형태에서, R⁷은 독립적으로 수소 또는 비치환된 C₂-C₆ 알킬이다. 실시형태에서, R⁷은 독립적으로 수소 또는 비치환된 C₂-C₅ 알킬이다. 실시형태에서, R⁷은 독립적으로 수소 또는 비치환된 C₂-C₄ 알킬이다. 실시형태에서, R⁷은 독립적으로 수소 또는 비치환된 C₂-C₃ 알킬이다. 실시형태에서, R⁷은 독립적으로 수소 또는 비치환된 C₃-C₆ 알킬이다. 실시형태에서, R⁷은 독립적으로 수소 또는 비치환된 C₄-C₆ 알킬이다. 실시형태에서, R⁷은 독립적으로 수소 또는 비치환된 C₅-C₆ 알킬

이다. 실시형태에서, R^7 은 독립적으로 수소이다. 실시형태에서, R^7 은 독립적으로 비치환된 알킬이다. 실시형태에서, R^7 은 독립적으로 비치환된 C_1-C_6 알킬이다. 실시형태에서, R^7 은 독립적으로 비치환된 C_1-C_5 알킬이다. 실시형태에서, R^7 은 독립적으로 비치환된 C_1-C_4 알킬이다. 실시형태에서, R^7 은 독립적으로 비치환된 C_1-C_3 알킬이다. 실시형태에서, R^7 은 독립적으로 비치환된 C_1-C_2 알킬이다. 실시형태에서, R^7 은 독립적으로 비치환된 C_2-C_6 알킬이다. 실시형태에서, R^7 은 독립적으로 비치환된 C_2-C_5 알킬이다. 실시형태에서, R^7 은 독립적으로 비치환된 C_2-C_4 알킬이다. 실시형태에서, R^7 은 독립적으로 비치환된 C_2-C_3 알킬이다. 실시형태에서, R^7 은 독립적으로 비치환된 C_3-C_6 알킬이다. 실시형태에서, R^7 은 독립적으로 비치환된 C_4-C_6 알킬이다. 실시형태에서, R^7 은 독립적으로 비치환된 C_5-C_6 알킬이다. 실시형태에서, R^7 은 수소이다. 실시형태에서, R^7 은 독립적으로 수소, 할로젠, $-CX^7_3$, $-CHX^7_2$, $-CH_2X^7$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 동일한 질소 원자에 결합된 R^7 및 R^8 치환기는 선택적으로 결합되어 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있다.

[0164] R^{48} 은 독립적으로 옥소, 할로젠, $-CX^{48}_3$, $-CHX^{48}_2$, $-CH_2X^{48}$, $-OCH_2X^{48}$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(=O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX^{48}_3$, $-OCHX^{48}_2$, R^{49} -치환 또는 비치환된 알킬(예: C_1-C_8 알킬, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_4 알킬), R^{49} -치환 또는 비치환된 헤테로알킬(예를 들어 2 내지 10원 헤테로알킬, 2 내지 8원 헤테로알킬, 4 내지 8원 헤테로알킬, 2 내지 6원 헤테로알킬, 또는 2 내지 4원 헤테로알킬), R^{49} -치환 또는 비치환된 사이클로알킬(예: C_3-C_8 사이클로알킬, C_4-C_8 사이클로알킬 또는 C_5-C_6 사이클로알킬), R^{49} -치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬(예컨대, 3 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 4 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6원 헤테로사이클로알킬), R^{49} -치환 또는 비치환된 아릴(예: C_6-C_{10} 아릴 또는 C_6 아릴), 또는 R^{49} -치환 또는 비치환된 헤테로아릴(예를 들어, 5 내지 10원 헤테로아릴, 5 내지 9원 헤테로아릴, 또는 5 내지 6원 헤테로아릴)이다. X^{48} 은 할로젠이다. 실시형태에서, X^{48} 은 F이다.

[0165] R^{49} 는 독립적으로 옥소, 할로젠, $-CX^{49}_3$, $-CHX^{49}_2$, $-CH_2X^{49}$, $-OCH_2X^{49}$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(=O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX^{49}_3$, $-OCHX^{49}_2$, R^{50} -치환 또는 비치환된 알킬(예: C_1-C_8 알킬, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_4 알킬), R^{50} -치환 또는 비치환된 헤테로알킬(예를 들어 2 내지 10원 헤테로알킬, 2 내지 8원 헤테로알킬, 4 내지 8원 헤테로알킬, 2 내지 6원 헤테로알킬, 또는 2 내지 4원 헤테로알킬), R^{50} -치환 또는 비치환된 사이클로알킬(예: C_3-C_8 사이클로알킬, C_4-C_8 사이클로알킬 또는 C_5-C_6 사이클로알킬), R^{50} -치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬(예컨대, 3 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 4 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6원 헤테로사이클로알킬), R^{50} -치환 또는 비치환된 아릴(예: C_6-C_{10} 아릴 또는 C_6 아릴), 또는 R^{50} -치환 또는 비치환된 헤테로아릴(예를 들어, 5 내지 10원 헤테로아릴, 5 내지 9원 헤테로아릴, 또는 5 내지 6원 헤테로아릴)이다. X^{49} 는 할로젠이다. 실시형태에서, X^{49} 는 F이다.

[0166] 실시형태에서, R^8 은 독립적으로 수소, 옥소, 할로젠, $-CX^8_3$, $-CHX^8_2$, $-CH_2X^8$, $-OCH_2X^8$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(=O)H$,

$-\text{NHC(O)}-\text{OH}$, $-\text{NHOH}$, $-\text{OCX}_3^8$, $-\text{OCHX}_2^8$, R^{51} -치환 또는 비치환된 알킬(예: C_1-C_8 알킬, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_4 알킬), R^{51} -치환 또는 비치환된 헤테로알킬(예를 들어 2 내지 10원 헤테로알킬, 2 내지 8원 헤테로알킬, 4 내지 8원 헤테로알킬, 2 내지 6원 헤테로알킬, 또는 2 내지 4원 헤테로알킬), R^{51} -치환 또는 비치환된 사이클로알킬(예: C_3-C_8 사이클로알킬, C_4-C_8 사이클로알킬 또는 C_5-C_6 사이클로알킬), R^{51} -치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬(예컨대, 3 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 4 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6원 헤테로사이클로알킬), R^{51} -치환 또는 비치환된 아릴(예: C_6-C_{10} 아릴 또는 C_6 아릴), 또는 R^{51} -치환 또는 비치환된 헤테로아릴(예를 들어, 5 내지 10원 헤테로아릴, 5 내지 9원 헤테로아릴, 또는 5 내지 6원 헤테로아릴)이다. X^8 은 할로젠이다. 실시형태에서, X^8 은 F이다. 실시형태에서, X^7 은 F이다. 실시형태에서, 동일한 질소 원자에 결합된 R^7 및 R^8 치환기는 선택적으로 결합되어 R^{51} -치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬(예를 들어 3 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 4 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6원 헤테로사이클로알킬), 또는 R^{51} -치환 또는 비치환된 헤테로아릴(예를 들어 5 내지 10원 헤테로아릴, 5 내지 9원 헤테로아릴, 또는 5 내지 6원 헤테로아릴)을 형성할 수 있다.

[0167]

실시형태에서, R^8 은 독립적으로 수소 또는 비치환된 알킬이다. 실시형태에서, R^8 은 독립적으로 수소 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬이다. 실시형태에서, R^8 은 독립적으로 수소 또는 비치환된 C_1-C_5 알킬이다. 실시형태에서, R^8 은 독립적으로 수소 또는 비치환된 C_1-C_4 알킬이다. 실시형태에서, R^8 은 독립적으로 수소 또는 비치환된 C_1-C_3 알킬이다. 실시형태에서, R^8 은 독립적으로 수소 또는 비치환된 C_1-C_2 알킬이다. 실시형태에서, R^8 은 독립적으로 수소 또는 비치환된 C_2-C_6 알킬이다. 실시형태에서, R^8 은 독립적으로 수소 또는 비치환된 C_2-C_5 알킬이다. 실시형태에서, R^8 은 독립적으로 수소 또는 비치환된 C_2-C_4 알킬이다. 실시형태에서, R^8 은 독립적으로 수소 또는 비치환된 C_2-C_3 알킬이다. 실시형태에서, R^8 은 독립적으로 수소 또는 비치환된 C_3-C_6 알킬이다. 실시형태에서, R^8 은 독립적으로 수소 또는 비치환된 C_4-C_6 알킬이다. 실시형태에서, R^8 은 독립적으로 수소 또는 비치환된 C_5-C_6 알킬이다. 실시형태에서, R^8 은 독립적으로 수소이다. 실시형태에서, R^8 은 독립적으로 비치환된 알킬이다. 실시형태에서, R^8 은 독립적으로 비치환된 C_1-C_6 알킬이다. 실시형태에서, R^8 은 독립적으로 비치환된 C_1-C_5 알킬이다. 실시형태에서, R^8 은 독립적으로 비치환된 C_1-C_4 알킬이다. 실시형태에서, R^8 은 독립적으로 비치환된 C_1-C_3 알킬이다. 실시형태에서, R^8 은 독립적으로 비치환된 C_1-C_2 알킬이다. 실시형태에서, R^8 은 독립적으로 비치환된 C_2-C_6 알킬이다. 실시형태에서, R^8 은 독립적으로 비치환된 C_2-C_5 알킬이다. 실시형태에서, R^8 은 독립적으로 비치환된 C_2-C_4 알킬이다. 실시형태에서, R^8 은 독립적으로 비치환된 C_2-C_3 알킬이다. 실시형태에서, R^8 은 독립적으로 비치환된 C_3-C_6 알킬이다. 실시형태에서, R^8 은 독립적으로 비치환된 C_4-C_6 알킬이다. 실시형태에서, R^8 은 독립적으로 비치환된 C_5-C_6 알킬이다. 실시형태에서, R^8 은 수소이다. 실시형태에서, R^8 은 독립적으로 수소, 할로젠, $-\text{CX}_3^8$, $-\text{CHX}_2^8$, $-\text{CH}_2\text{X}^8$, $-\text{CN}$, $-\text{COOH}$, $-\text{CONH}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다.

[0168]

R^{51} 은 독립적으로 옥소, 할로젠, $-\text{CX}_3^{51}$, $-\text{CHX}_2^{51}$, $-\text{CH}_2\text{X}^{51}$, $-\text{OCH}_2\text{X}^{51}$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{COOH}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SH}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_4\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{NHNH}_2$, $-\text{ONH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$, $-\text{NHC}(\text{O})-\text{OH}$, $-\text{NHOH}$, $-\text{OCX}_3^{51}$, $-\text{OCHX}_2^{51}$, R^{52} -치환 또는 비치환된 알킬(예: C_1-C_8 알킬, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_4 알킬), R^{52} -치환 또는 비

치환된 헤테로알킬(예를 들어 2 내지 10원 헤테로알킬, 2 내지 8원 헤테로알킬, 4 내지 8원 헤테로알킬, 2 내지 6원 헤테로알킬, 또는 2 내지 4원 헤테로알킬), R^{52} -치환 또는 비치환된 사이클로알킬(예: C_3 - C_8 사이클로알킬, C_4 - C_8 사이클로알킬 또는 C_5 - C_6 사이클로알킬), R^{52} -치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬(예컨대, 3 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 4 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6원 헤테로사이클로알킬), R^{52} -치환 또는 비치환된 아릴(예: C_6 - C_{10} 아릴 또는 C_6 아릴), 또는 R^{52} -치환 또는 비치환된 헤테로아릴(예를 들어, 5 내지 10원 헤테로아릴, 5 내지 9원 헤테로아릴, 또는 5 내지 6원 헤테로아릴)이다. X^{51} 은 할로젠이다. 실시형태에서, X^{51} 은 F이다.

[0169] R^{52} 는 독립적으로 옥소, 할로젠, $-CX_3^{52}$, $-CHX_2^{52}$, $-CH_2X^{52}$, $-OCH_2X^{52}$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(=O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX_3^{52}$, $-OCHX_2^{52}$, R^{53} -치환 또는 비치환된 알킬(예: C_1 - C_8 알킬, C_1 - C_6 알킬 또는 C_1 - C_4 알킬), R^{53} -치환 또는 비치환된 헤테로알킬(예를 들어 2 내지 10원 헤테로알킬, 2 내지 8원 헤테로알킬, 4 내지 8원 헤테로알킬, 2 내지 6원 헤테로알킬, 또는 2 내지 4원 헤테로알킬), R^{53} -치환 또는 비치환된 사이클로알킬(예: C_3 - C_8 사이클로알킬, C_4 - C_8 사이클로알킬 또는 C_5 - C_6 사이클로알킬), R^{53} -치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬(예컨대, 3 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 4 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6원 헤테로사이클로알킬), R^{53} -치환 또는 비치환된 아릴(예: C_6 - C_{10} 아릴 또는 C_6 아릴), 또는 R^{53} -치환 또는 비치환된 헤테로아릴(예를 들어, 5 내지 10원 헤테로아릴, 5 내지 9원 헤테로아릴, 또는 5 내지 6원 헤테로아릴)이다. X^{52} 는 할로젠이다. 실시형태에서, X^{52} 는 F이다.

[0170] 실시형태에서, R^9 는 독립적으로 수소, 옥소, 할로젠, $-CX_3^9$, $-CHX_2^9$, $-CH_2X^9$, $-OCH_2X^9$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(=O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX_3^9$, $-OCHX_2^9$, R^{54} -치환 또는 비치환된 알킬(예: C_1 - C_8 알킬, C_1 - C_6 알킬 또는 C_1 - C_4 알킬), R^{54} -치환 또는 비치환된 헤테로알킬(예를 들어 2 내지 10원 헤테로알킬, 2 내지 8원 헤테로알킬, 4 내지 8원 헤테로알킬, 2 내지 6원 헤테로알킬, 또는 2 내지 4원 헤테로알킬), R^{54} -치환 또는 비치환된 사이클로알킬(예: C_3 - C_8 사이클로알킬, C_4 - C_8 사이클로알킬 또는 C_5 - C_6 사이클로알킬), R^{54} -치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬(예컨대, 3 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 4 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6원 헤테로사이클로알킬), R^{54} -치환 또는 비치환된 아릴(예: C_6 - C_{10} 아릴 또는 C_6 아릴), 또는 R^{54} -치환 또는 비치환된 헤테로아릴(예를 들어, 5 내지 10원 헤테로아릴, 5 내지 9원 헤테로아릴, 또는 5 내지 6원 헤테로아릴)이다. X^9 는 할로젠이다. 실시형태에서, X^9 는 F이다. 실시형태에서, R^9 는 수소이다. 실시형태에서, R^9 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CX_3^9$, $-CHX_2^9$, $-CH_2X^9$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다.

[0171] R^{54} 는 독립적으로 옥소, 할로젠, $-CX_3^{54}$, $-CHX_2^{54}$, $-CH_2X^{54}$, $-OCH_2X^{54}$, $-OCHX_2^{54}$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(=O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX_3^{54}$, $-OCHX_2^{54}$, R^{55} -치환 또는 비치환된 알킬(예: C_1 - C_8 알킬, C_1 - C_6 알킬 또는 C_1 - C_4 알킬), R^{55} -치환 또는 비치환된 헤테로알킬(예를 들어 2 내지 10원 헤테로알킬, 2 내지 8원 헤테로알킬, 4 내지 8원 헤테로알킬, 2 내지 6원 헤테로알킬, 또는 2 내지 4원 헤테로알킬), R^{55} -치환 또는 비치환된 사이클로알킬(예: C_3 - C_8 사

이클로알킬, C₄-C₈ 사이클로알킬 또는 C₅-C₆ 사이클로알킬), R⁵⁵-치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬(예컨대, 3 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 4 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6원 헤테로사이클로알킬), R⁵⁵-치환 또는 비치환된 아릴(예: C₆-C₁₀ 아릴 또는 C₆ 아릴), 또는 R⁵⁵-치환 또는 비치환된 헤테로아릴(예를 들어, 5 내지 10원 헤테로아릴, 5 내지 9원 헤테로아릴, 또는 5 내지 6원 헤테로아릴)이다. X⁵⁴는 할로젠이다. 실시형태에서, X⁵⁴는 F이다.

[0172]

R⁵⁵는 독립적으로 옥소, 할로젠, -CX⁵⁵₃, -CHX⁵⁵₂, -CH₂X⁵⁵, -OCH₂X⁵⁵, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(=O)NHNH₂, -NHC(=O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC(=O)H, -NHC(O)-OH, -NHOH, -OCX⁵⁵₃, -OCHX⁵⁵₂, R⁵⁶-치환 또는 비치환된 알킬(예: C₁-C₈ 알킬, C₁-C₆ 알킬 또는 C₁-C₄ 알킬), R⁵⁶-치환 또는 비치환된 헤테로알킬(예를 들어 2 내지 10원 헤테로알킬, 2 내지 8원 헤테로알킬, 4 내지 8원 헤테로알킬, 2 내지 6원 헤테로알킬, 또는 2 내지 4원 헤테로알킬), R⁵⁶-치환 또는 비치환된 사이클로알킬(예: C₃-C₈ 사이클로알킬, C₄-C₈ 사이클로알킬 또는 C₅-C₆ 사이클로알킬), R⁵⁶-치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬(예컨대, 3 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 4 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6원 헤테로사이클로알킬), R⁵⁶-치환 또는 비치환된 아릴(예: C₆-C₁₀ 아릴 또는 C₆ 아릴), 또는 R⁵⁶-치환 또는 비치환된 헤테로아릴(예를 들어, 5 내지 10원 헤테로아릴, 5 내지 9원 헤테로아릴, 또는 5 내지 6원 헤테로아릴)이다. X⁵⁵는 할로젠이다. 실시형태에서, X⁵⁵는 F이다.

[0173]

실시형태에서, R¹⁰은 독립적으로 수소, 옥소, 할로젠, -CX¹⁰₃, -CHX¹⁰₂, -CH₂X¹⁰, -OCH₂X¹⁰, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(=O)NHNH₂, -NHC(=O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC(=O)H, -NHC(O)-OH, -NHOH, -OCX¹⁰₃, -OCHX¹⁰₂, R⁵⁷-치환 또는 비치환된 알킬(예: C₁-C₈ 알킬, C₁-C₆ 알킬 또는 C₁-C₄ 알킬), R⁵⁷-치환 또는 비치환된 헤테로알킬(예를 들어 2 내지 10원 헤테로알킬, 2 내지 8원 헤테로알킬, 4 내지 8원 헤테로알킬, 2 내지 6원 헤테로알킬, 또는 2 내지 4원 헤테로알킬), R⁵⁷-치환 또는 비치환된 사이클로알킬(예: C₃-C₈ 사이클로알킬, C₄-C₈ 사이클로알킬 또는 C₅-C₆ 사이클로알킬), R⁵⁷-치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬(예컨대, 3 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 4 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6원 헤테로사이클로알킬), R⁵⁷-치환 또는 비치환된 아릴(예: C₆-C₁₀ 아릴 또는 C₆ 아릴), 또는 R⁵⁷-치환 또는 비치환된 헤테로아릴(예를 들어, 5 내지 10원 헤테로아릴, 5 내지 9원 헤테로아릴, 또는 5 내지 6원 헤테로아릴)이다. X¹⁰은 할로젠이다. 실시형태에서, X¹⁰은 F이다. 실시형태에서, R¹⁰은 수소이다. 실시형태에서, R¹⁰은 독립적으로 수소, 할로젠, -CX¹⁰₃, -CHX¹⁰₂, -CH₂X¹⁰, -CN, -COOH, -CONH₂, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다.

[0174]

R⁵⁷은 독립적으로 옥소, 할로젠, -CX⁵⁷₃, -CHX⁵⁷₂, -CH₂X⁵⁷, -OCH₂X⁵⁷, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(=O)NHNH₂, -NHC(=O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC(=O)H, -NHC(O)-OH, -NHOH, -OCX⁵⁷₃, -OCHX⁵⁷₂, R⁵⁸-치환 또는 비치환된 알킬(예: C₁-C₈ 알킬, C₁-C₆ 알킬 또는 C₁-C₄ 알킬), R⁵⁸-치환 또는 비치환된 헤테로알킬(예를 들어 2 내지 10원 헤테로알킬, 2 내지 8원 헤테로알킬, 4 내지 8원 헤테로알킬, 2 내지 6원 헤테로알킬, 또는 2 내지 4원 헤테로알킬), R⁵⁸-치환 또는 비치환된 사이클로알킬(예: C₃-C₈ 사이클로알킬, C₄-C₈ 사이클로알킬 또는 C₅-C₆ 사이클로알킬), R⁵⁸-치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬(예컨대, 3 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 4 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6원 헤테로사이클로알킬), R⁵⁸-치환 또는 비

치환된 아릴(예: C₆-C₁₀ 아릴 또는 C₆ 아릴), 또는 R⁵⁸-치환 또는 비치환된 헤테로아릴(예를 들어, 5 내지 10원 헤테로아릴, 5 내지 9원 헤테로아릴, 또는 5 내지 6원 헤테로아릴)이다. X⁵⁷은 할로젠이다. 실시형태에서, X⁵⁷은 F이다.

[0175]

R⁵⁸은 독립적으로 옥소, 할로젠, -CX⁵⁸₃, -CHX⁵⁸₂, -CH₂X⁵⁸, -OCH₂X⁵⁸, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(=O)NHNH₂, -NHC(=O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC(=O)H, -NHC(O)-OH, -NHOH, -OCX⁵⁸₃, -OCHX⁵⁸₂, R⁵⁹-치환 또는 비치환된 알킬(예: C₁-C₈ 알킬, C₁-C₆ 알킬 또는 C₁-C₄ 알킬), R⁵⁹-치환 또는 비치환된 헤테로알킬(예를 들어 2 내지 10원 헤테로알킬, 2 내지 8원 헤테로알킬, 4 내지 8원 헤테로알킬, 2 내지 6원 헤테로알킬, 또는 2 내지 4원 헤테로알킬), R⁵⁹-치환 또는 비치환된 사이클로알킬(예: C₃-C₈ 사이클로알킬, C₄-C₈ 사이클로알킬 또는 C₅-C₆ 사이클로알킬), R⁵⁹-치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬(예컨대, 3 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 4 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6원 헤테로사이클로알킬), R⁵⁹-치환 또는 비치환된 아릴(예: C₆-C₁₀ 아릴 또는 C₆ 아릴), 또는 R⁵⁹-치환 또는 비치환된 헤테로아릴(예를 들어, 5 내지 10원 헤테로아릴, 5 내지 9원 헤테로아릴, 또는 5 내지 6원 헤테로아릴)이다. X⁵⁸은 할로젠이다. 실시형태에서, X⁵⁸은 F이다.

[0176]

실시형태에서, R¹¹은 독립적으로 수소, 옥소, 할로젠, -CX¹¹₃, -CHX¹¹₂, -CH₂X¹¹, -OCH₂X¹¹, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(=O)NHNH₂, -NHC(=O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC(=O)H, -NHC(O)-OH, -NHOH, -OCX¹¹₃, -OCHX¹¹₂, R⁶⁰-치환 또는 비치환된 알킬(예: C₁-C₈ 알킬, C₁-C₆ 알킬 또는 C₁-C₄ 알킬), R⁶⁰-치환 또는 비치환된 헤테로알킬(예를 들어 2 내지 10원 헤테로알킬, 2 내지 8원 헤테로알킬, 4 내지 8원 헤테로알킬, 2 내지 6원 헤테로알킬, 또는 2 내지 4원 헤테로알킬), R⁶⁰-치환 또는 비치환된 사이클로알킬(예: C₃-C₈ 사이클로알킬, C₄-C₈ 사이클로알킬 또는 C₅-C₆ 사이클로알킬), R⁶⁰-치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬(예컨대, 3 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 4 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6원 헤테로사이클로알킬), R⁶⁰-치환 또는 비치환된 아릴(예: C₆-C₁₀ 아릴 또는 C₆ 아릴), 또는 R⁶⁰-치환 또는 비치환된 헤테로아릴(예를 들어, 5 내지 10원 헤테로아릴, 5 내지 9원 헤테로아릴, 또는 5 내지 6원 헤테로아릴)이다. X¹¹은 할로젠이다. 실시형태에서, X¹¹은 F이다. 실시형태에서, 동일한 질소 원자에 결합된 R¹¹ 및 R¹² 치환기는 선택적으로 결합되어 R⁶⁰-치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬(예를 들어 3 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 4 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6원 헤테로사이클로알킬), 또는 R⁶⁰-치환 또는 비치환된 헤테로아릴(예를 들어 5 내지 10원 헤테로아릴, 5 내지 9원 헤테로아릴, 또는 5 내지 6원 헤테로아릴)을 형성할 수 있다. 실시형태에서, R¹¹은 수소이다. 실시형태에서, R¹¹은 독립적으로 수소, 할로젠, -CX¹¹₃, -CHX¹¹₂, -CH₂X¹¹, -CN, -COOH, -CONH₂, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다.

[0177]

R⁶⁰은 독립적으로 옥소, 할로젠, -CX⁶⁰₃, -CHX⁶⁰₂, -CH₂X⁶⁰, -OCH₂X⁶⁰, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(=O)NHNH₂, -NHC(=O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC(=O)H, -NHC(O)-OH, -NHOH, -OCX⁶⁰₃, -OCHX⁶⁰₂, R⁶¹-치환 또는 비치환된 알킬(예: C₁-C₈ 알킬, C₁-C₆ 알킬 또는 C₁-C₄ 알킬), R⁶¹-치환 또는 비치환된 헤테로알킬(예를 들어 2 내지 10원 헤테로알킬, 2 내지 8원 헤테로알킬, 4 내지 8원 헤테로알킬, 2 내지 6원 헤테로알킬, 또는 2 내지 4원 헤테로알킬), R⁶¹-치환 또는 비치환된 사이클로알킬(예: C₃-C₈ 사이클로알킬, C₄-C₈ 사이클로알킬 또는 C₅-C₆ 사이클로알킬), R⁶¹-치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬(예컨대, 3 내지 8원

헤테로사이클로알킬, 4 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6원 헤테로사이클로알킬), R^{61} -치환 또는 비치환된 아릴(예: C_6-C_{10} 아릴 또는 C_6 아릴), 또는 R^{61} -치환 또는 비치환된 헤테로아릴(예를 들어, 5 내지 10원 헤테로아릴, 5 내지 9원 헤테로아릴, 또는 5 내지 6원 헤테로아릴)이다. X^{60} 은 할로젠이다. 실시형태에서, X^{60} 은 F이다.

[0178]

R^{61} 은 독립적으로 옥소, 할로젠, $-CX^{61}_3$, $-CHX^{61}_2$, $-CH_2X^{61}$, $-OCH_2X^{61}$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX^{61}_3$, $-OCHX^{61}_2$, R^{62} -치환 또는 비치환된 알킬(예: C_1-C_8 알킬, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_4 알킬), R^{62} -치환 또는 비치환된 헤테로알킬(예를 들어 2 내지 10원 헤테로알킬, 2 내지 8원 헤테로알킬, 4 내지 8원 헤테로알킬, 2 내지 6원 헤테로알킬, 또는 2 내지 4원 헤테로알킬), R^{62} -치환 또는 비치환된 사이클로알킬(예: C_3-C_8 사이클로알킬, C_4-C_8 사이클로알킬 또는 C_5-C_6 사이클로알킬), R^{62} -치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬(예컨대, 3 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 4 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6원 헤테로사이클로알킬), R^{62} -치환 또는 비치환된 아릴(예: C_6-C_{10} 아릴 또는 C_6 아릴), 또는 R^{62} -치환 또는 비치환된 헤테로아릴(예를 들어, 5 내지 10원 헤테로아릴, 5 내지 9원 헤테로아릴, 또는 5 내지 6원 헤테로아릴)이다. X^{61} 은 할로젠이다. 실시형태에서, X^{61} 은 F이다.

[0179]

실시형태에서, R^{12} 는 독립적으로 수소, 옥소, 할로젠, $-CX^{12}_3$, $-CHX^{12}_2$, $-CH_2X^{12}$, $-OCH_2X^{12}$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX^{12}_3$, $-OCHX^{12}_2$, R^{63} -치환 또는 비치환된 알킬(예: C_1-C_8 알킬, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_4 알킬), R^{63} -치환 또는 비치환된 헤테로알킬(예를 들어 2 내지 10원 헤테로알킬, 2 내지 8원 헤테로알킬, 4 내지 8원 헤테로알킬, 2 내지 6원 헤테로알킬, 또는 2 내지 4원 헤테로알킬), R^{63} -치환 또는 비치환된 사이클로알킬(예: C_3-C_8 사이클로알킬, C_4-C_8 사이클로알킬 또는 C_5-C_6 사이클로알킬), R^{63} -치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬(예컨대, 3 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 4 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6원 헤테로사이클로알킬), R^{63} -치환 또는 비치환된 아릴(예: C_6-C_{10} 아릴 또는 C_6 아릴), 또는 R^{63} -치환 또는 비치환된 헤테로아릴(예를 들어, 5 내지 10원 헤테로아릴, 5 내지 9원 헤테로아릴, 또는 5 내지 6원 헤테로아릴)이다. X^{12} 는 할로젠이다. 실시형태에서, X^{12} 는 F이다. 실시형태에서, 동일한 질소 원자에 결합된 R^{11} 및 R^{12} 치환기는 선택적으로 결합되어 R^{63} -치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬(예를 들어 3 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 4 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6원 헤테로사이클로알킬), 또는 R^{63} -치환 또는 비치환된 헤테로아릴(예를 들어 5 내지 10원 헤테로아릴, 5 내지 9원 헤테로아릴, 또는 5 내지 6원 헤테로아릴)을 형성할 수 있다. 실시형태에서, R^{12} 는 수소이다. 실시형태에서, R^{12} 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CX^{12}_3$, $-CHX^{12}_2$, $-CH_2X^{12}$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다.

[0180]

R^{63} 은 독립적으로 옥소, 할로젠, $-CX^{63}_3$, $-CHX^{63}_2$, $-CH_2X^{63}$, $-OCH_2X^{63}$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX^{63}_3$, $-OCHX^{63}_2$, R^{64} -치환 또는 비치환된 알킬(예: C_1-C_8 알킬, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_4 알킬), R^{64} -치환 또는 비치환된 헤테로알킬(예를 들어 2 내지 10원 헤테로알킬, 2 내지 8원 헤테로알킬, 4 내지 8원 헤테로알킬, 2 내지 6원 헤테로알킬, 또는 2 내지 4원 헤테로알킬), R^{64} -치환 또는 비치환된 사이클로알킬(예: C_3-C_8 사이클로알킬,

C₄-C₈ 사이클로알킬 또는 C₅-C₆ 사이클로알킬), R⁶⁴-치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬(예컨대, 3 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 4 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6원 헤테로사이클로알킬), R⁶⁴-치환 또는 비치환된 아릴(예: C₆-C₁₀ 아릴 또는 C₆ 아릴), 또는 R⁶⁴-치환 또는 비치환된 헤테로아릴(예를 들어, 5 내지 10원 헤테로아릴, 5 내지 9원 헤테로아릴, 또는 5 내지 6원 헤테로아릴)이다. X⁶³은 할로젠이다. 실시형태에서, X⁶³은 F이다.

[0181]

R⁶⁴는 독립적으로 옥소, 할로젠, -CX⁶⁴₃, -CHX⁶⁴₂, -CH₂X⁶⁴, -OCH₂X⁶⁴, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC=(O)NHNH₂, -NHC=(O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC=(O)H, -NHC(O)-OH, -NHOH, -OCX⁶⁴₃, -OCHX⁶⁴₂, R⁶⁵-치환 또는 비치환된 알킬(예: C₁-C₈ 알킬, C₁-C₆ 알킬 또는 C₁-C₄ 알킬), R⁶⁵-치환 또는 비치환된 헤테로알킬(예를 들어 2 내지 10원 헤테로알킬, 2 내지 8원 헤테로알킬, 4 내지 8원 헤테로알킬, 2 내지 6원 헤테로알킬, 또는 2 내지 4원 헤테로알킬), R⁶⁵-치환 또는 비치환된 사이클로알킬(예: C₃-C₈ 사이클로알킬, C₄-C₈ 사이클로알킬 또는 C₅-C₆ 사이클로알킬), R⁶⁵-치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬(예컨대, 3 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 4 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6원 헤테로사이클로알킬), R⁶⁵-치환 또는 비치환된 아릴(예: C₆-C₁₀ 아릴 또는 C₆ 아릴), 또는 R⁶⁵-치환 또는 비치환된 헤테로아릴(예를 들어, 5 내지 10원 헤테로아릴, 5 내지 9원 헤테로아릴, 또는 5 내지 6원 헤테로아릴)이다. X⁶⁴는 할로젠이다. 실시형태에서, X⁶⁴는 F이다.

[0182]

실시형태에서, R¹³은 독립적으로 수소, 옥소, 할로젠, -CX¹³₃, -CHX¹³₂, -CH₂X¹³, -OCH₂X¹³, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC=(O)NHNH₂, -NHC=(O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC=(O)H, -NHC(O)-OH, -NHOH, -OCX¹³₃, -OCHX¹³₂, R⁶⁶-치환 또는 비치환된 알킬(예: C₁-C₈ 알킬, C₁-C₆ 알킬 또는 C₁-C₄ 알킬), R⁶⁶-치환 또는 비치환된 헤테로알킬(예를 들어 2 내지 10원 헤테로알킬, 2 내지 8원 헤테로알킬, 4 내지 8원 헤테로알킬, 2 내지 6원 헤테로알킬, 또는 2 내지 4원 헤테로알킬), R⁶⁶-치환 또는 비치환된 사이클로알킬(예: C₃-C₈ 사이클로알킬, C₄-C₈ 사이클로알킬 또는 C₅-C₆ 사이클로알킬), R⁶⁶-치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬(예컨대, 3 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 4 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6원 헤테로사이클로알킬), R⁶⁶-치환 또는 비치환된 아릴(예: C₆-C₁₀ 아릴 또는 C₆ 아릴), 또는 R⁶⁶-치환 또는 비치환된 헤테로아릴(예를 들어, 5 내지 10원 헤테로아릴, 5 내지 9원 헤테로아릴, 또는 5 내지 6원 헤테로아릴)이다. X¹³은 할로젠이다. 실시형태에서, X¹³은 F이다. 실시형태에서, R¹³은 수소이다. 실시형태에서, R¹³은 독립적으로 수소, 할로젠, -CX¹³₃, -CHX¹³₂, -CH₂X¹³, -CN, -COOH, -CONH₂, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다.

[0183]

R⁶⁶은 독립적으로 옥소, 할로젠, -CX⁶⁶₃, -CHX⁶⁶₂, -CH₂X⁶⁶, -OCH₂X⁶⁶, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC=(O)NHNH₂, -NHC=(O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC=(O)H, -NHC(O)-OH, -NHOH, -OCX⁶⁶₃, -OCHX⁶⁶₂, R⁶⁷-치환 또는 비치환된 알킬(예: C₁-C₈ 알킬, C₁-C₆ 알킬 또는 C₁-C₄ 알킬), R⁶⁷-치환 또는 비치환된 헤테로알킬(예를 들어 2 내지 10원 헤테로알킬, 2 내지 8원 헤테로알킬, 4 내지 8원 헤테로알킬, 2 내지 6원 헤테로알킬, 또는 2 내지 4원 헤테로알킬), R⁶⁷-치환 또는 비치환된 사이클로알킬(예: C₃-C₈ 사이클로알킬, C₄-C₈ 사이클로알킬 또는 C₅-C₆ 사이클로알킬), R⁶⁷-치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬(예컨대, 3 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 4 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6원 헤테로사이클로알킬), R⁶⁷-치환 또는 비치환된

치환된 아릴(예: C₆-C₁₀ 아릴 또는 C₆ 아릴), 또는 R⁶⁷-치환 또는 비치환된 헤테로아릴(예를 들어, 5 내지 10원 헤테로아릴, 5 내지 9원 헤테로아릴, 또는 5 내지 6원 헤테로아릴)이다. X⁶⁶은 할로젠이다. 실시형태에서, X⁶⁶은 F이다.

[0184]

R⁶⁷은 독립적으로 옥소, 할로젠, -CX⁶⁷₃, -CHX⁶⁷₂, -CH₂X⁶⁷, -OCH₂X⁶⁷, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(=O)NHNH₂, -NHC(=O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC(=O)H, -NHC(O)-OH, -NHOH, -OCX⁶⁷₃, -OCHX⁶⁷₂, R⁶⁸-치환 또는 비치환된 알킬(예: C₁-C₈ 알킬, C₁-C₆ 알킬 또는 C₁-C₄ 알킬), R⁶⁸-치환 또는 비치환된 헤테로알킬(예를 들어 2 내지 10원 헤테로알킬, 2 내지 8원 헤테로알킬, 4 내지 8원 헤테로알킬, 2 내지 6원 헤테로알킬, 또는 2 내지 4원 헤테로알킬), R⁶⁸-치환 또는 비치환된 사이클로알킬(예: C₃-C₈ 사이클로알킬, C₄-C₈ 사이클로알킬 또는 C₅-C₆ 사이클로알킬), R⁶⁸-치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬(예컨대, 3 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 4 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6원 헤테로사이클로알킬), R⁶⁸-치환 또는 비치환된 아릴(예: C₆-C₁₀ 아릴 또는 C₆ 아릴), 또는 R⁶⁸-치환 또는 비치환된 헤테로아릴(예를 들어, 5 내지 10원 헤테로아릴, 5 내지 9원 헤테로아릴, 또는 5 내지 6원 헤테로아릴)이다. X⁶⁷은 할로젠이다. 실시형태에서, X⁶⁷은 F이다.

[0185]

실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 수소, 옥소, 할로젠, -CX¹⁴₃, -CHX¹⁴₂, -CH₂X¹⁴, -OCH₂X¹⁴, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(=O)NHNH₂, -NHC(=O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC(=O)H, -NHC(O)-OH, -NHOH, -OCX¹⁴₃, -OCHX¹⁴₂, R⁶⁹-치환 또는 비치환된 알킬(예: C₁-C₈ 알킬, C₁-C₆ 알킬 또는 C₁-C₄ 알킬), R⁶⁹-치환 또는 비치환된 헤테로알킬(예를 들어 2 내지 10원 헤테로알킬, 2 내지 8원 헤테로알킬, 4 내지 8원 헤테로알킬, 2 내지 6원 헤테로알킬, 또는 2 내지 4원 헤테로알킬), R⁶⁹-치환 또는 비치환된 사이클로알킬(예: C₃-C₈ 사이클로알킬, C₄-C₈ 사이클로알킬 또는 C₅-C₆ 사이클로알킬), R⁶⁹-치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬(예컨대, 3 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 4 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6원 헤테로사이클로알킬), R⁶⁹-치환 또는 비치환된 아릴(예: C₆-C₁₀ 아릴 또는 C₆ 아릴), 또는 R⁶⁹-치환 또는 비치환된 헤테로아릴(예를 들어, 5 내지 10원 헤테로아릴, 5 내지 9원 헤테로아릴, 또는 5 내지 6원 헤테로아릴)이다. X¹⁴는 할로젠이다. 실시형태에서, X¹⁴는 F이다. 실시형태에서, R¹⁴는 수소이다. 실시형태에서, R¹⁴는 독립적으로 수소, 할로젠, -CX¹⁴₃, -CHX¹⁴₂, -CH₂X¹⁴, -CN, -COOH, -CONH₂, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다.

[0186]

R⁶⁹은 독립적으로 옥소, 할로젠, -CX⁶⁹₃, -CHX⁶⁹₂, -CH₂X⁶⁹, -OCH₂X⁶⁹, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(=O)NHNH₂, -NHC(=O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC(=O)H, -NHC(O)-OH, -NHOH, -OCX⁶⁹₃, -OCHX⁶⁹₂, R⁷⁰-치환 또는 비치환된 알킬(예: C₁-C₈ 알킬, C₁-C₆ 알킬 또는 C₁-C₄ 알킬), R⁷⁰-치환 또는 비치환된 헤테로알킬(예를 들어 2 내지 10원 헤테로알킬, 2 내지 8원 헤테로알킬, 4 내지 8원 헤테로알킬, 2 내지 6원 헤테로알킬, 또는 2 내지 4원 헤테로알킬), R⁷⁰-치환 또는 비치환된 사이클로알킬(예: C₃-C₈ 사이클로알킬, C₄-C₈ 사이클로알킬 또는 C₅-C₆ 사이클로알킬), R⁷⁰-치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬(예컨대, 3 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 4 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6원 헤테로사이클로알킬), R⁷⁰-치환 또는 비치환된 아릴(예: C₆-C₁₀ 아릴 또는 C₆ 아릴), 또는 R⁷⁰-치환 또는 비치환된 헤테로아릴(예를 들어, 5 내지 10원 헤테로아릴, 5 내지 9원 헤테로아릴, 또는 5 내지 6원 헤테로아릴)이다. X⁶⁹는 할로젠이다. 실시형태에서, X⁶⁹

는 F이다.

[0187] R^{70} 은 독립적으로 옥소, 할로젠, $-CX^{70}_3$, $-CHX^{70}_2$, $-CH_2X^{70}$, $-OCH_2X^{70}$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(=O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX^{70}_3$, $-OCHX^{70}_2$, R^{71} -치환 또는 비치환된 알킬(예: C_1-C_8 알킬, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_4 알킬), R^{71} -치환 또는 비치환된 헤테로알킬(예를 들어 2 내지 10원 헤테로알킬, 2 내지 8원 헤테로알킬, 4 내지 8원 헤테로알킬, 2 내지 6원 헤테로알킬, 또는 2 내지 4원 헤테로알킬), R^{71} -치환 또는 비치환된 사이클로알킬(예: C_3-C_8 사이클로알킬, C_4-C_8 사이클로알킬 또는 C_5-C_6 사이클로알킬), R^{71} -치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬(예컨대, 3 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 4 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6원 헤테로사이클로알킬), R^{71} -치환 또는 비치환된 아릴(예: C_6-C_{10} 아릴 또는 C_6 아릴), 또는 R^{71} -치환 또는 비치환된 헤테로아릴(예를 들어, 5 내지 10원 헤테로아릴, 5 내지 9원 헤테로아릴, 또는 5 내지 6원 헤테로아릴)이다. X^{70} 은 할로젠이다. 실시형태에서, X^{70} 은 F이다.

[0188] 실시형태에서, R^{15} 는 독립적으로 수소, 옥소, 할로젠, $-CX^{15}_3$, $-CHX^{15}_2$, $-CH_2X^{15}$, $-OCH_2X^{15}$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(=O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX^{15}_3$, $-OCHX^{15}_2$, R^{72} -치환 또는 비치환된 알킬(예: C_1-C_8 알킬, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_4 알킬), R^{72} -치환 또는 비치환된 헤테로알킬(예를 들어 2 내지 10원 헤테로알킬, 2 내지 8원 헤테로알킬, 4 내지 8원 헤테로알킬, 2 내지 6원 헤테로알킬, 또는 2 내지 4원 헤테로알킬), R^{72} -치환 또는 비치환된 사이클로알킬(예: C_3-C_8 사이클로알킬, C_4-C_8 사이클로알킬 또는 C_5-C_6 사이클로알킬), R^{72} -치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬(예컨대, 3 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 4 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6원 헤테로사이클로알킬), R^{72} -치환 또는 비치환된 아릴(예: C_6-C_{10} 아릴 또는 C_6 아릴), 또는 R^{72} -치환 또는 비치환된 헤테로아릴(예를 들어, 5 내지 10원 헤테로아릴, 5 내지 9원 헤테로아릴, 또는 5 내지 6원 헤테로아릴)이다. X^{15} 는 할로젠이다. 실시형태에서, X^{15} 는 F이다. 실시형태에서, 동일한 질소 원자에 결합된 R^{15} 및 R^{16} 치환기는 선택적으로 결합되어 R^{72} -치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬(예를 들어 3 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 4 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6원 헤테로사이클로알킬), 또는 R^{72} -치환 또는 비치환된 헤테로아릴(예를 들어 5 내지 10원 헤테로아릴, 5 내지 9원 헤테로아릴, 또는 5 내지 6원 헤테로아릴)을 형성할 수 있다. 실시형태에서, R^{15} 는 수소이다. 실시형태에서, R^{15} 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CX^{15}_3$, $-CHX^{15}_2$, $-CH_2X^{15}$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다.

[0189] 실시형태에서, R^{15} 는 독립적으로 수소 또는 비치환된 알킬이다. 실시형태에서, R^{15} 는 독립적으로 수소 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬이다. 실시형태에서, R^{15} 는 독립적으로 수소 또는 비치환된 C_1-C_5 알킬이다. 실시형태에서, R^{15} 는 독립적으로 수소 또는 비치환된 C_1-C_4 알킬이다. 실시형태에서, R^{15} 는 독립적으로 수소 또는 비치환된 C_1-C_3 알킬이다. 실시형태에서, R^{15} 는 독립적으로 수소 또는 비치환된 C_1-C_2 알킬이다. 실시형태에서, R^{15} 는 독립적으로 수소 또는 비치환된 C_2-C_6 알킬이다. 실시형태에서, R^{15} 는 독립적으로 수소 또는 비치환된 C_2-C_5 알킬이다. 실시형태에서, R^{15} 는 독립적으로 수소 또는 비치환된 C_2-C_4 알킬이다. 실시형태에서, R^{15} 는 독립적으로 수소 또는 비치환된 C_2-C_3 알킬이다. 실시형태에서, R^{15} 는 독립적으로 수소 또는 비치환된 C_3-C_6 알킬이다. 실시형태에

서, R^{15} 는 독립적으로 수소 또는 비치환된 C_4-C_6 알킬이다. 실시형태에서, R^{15} 는 독립적으로 수소 또는 비치환된 C_5-C_6 알킬이다. 실시형태에서, R^{15} 는 독립적으로 수소이다. 실시형태에서, R^{15} 는 독립적으로 비치환된 알킬이다. 실시형태에서, R^{15} 는 독립적으로 비치환된 C_1-C_6 알킬이다. 실시형태에서, R^{15} 는 독립적으로 비치환된 C_1-C_5 알킬이다. 실시형태에서, R^{15} 는 독립적으로 비치환된 C_1-C_4 알킬이다. 실시형태에서, R^{15} 는 독립적으로 비치환된 C_1-C_3 알킬이다. 실시형태에서, R^{15} 는 독립적으로 비치환된 C_1-C_2 알킬이다. 실시형태에서, R^{15} 는 독립적으로 비치환된 C_2-C_6 알킬이다. 실시형태에서, R^{15} 는 독립적으로 비치환된 C_2-C_5 알킬이다. 실시형태에서, R^{15} 는 독립적으로 비치환된 C_2-C_4 알킬이다. 실시형태에서, R^{15} 는 독립적으로 비치환된 C_2-C_3 알킬이다. 실시형태에서, R^{15} 는 독립적으로 비치환된 C_3-C_6 알킬이다. 실시형태에서, R^{15} 는 독립적으로 비치환된 C_4-C_6 알킬이다. 실시형태에서, R^{15} 는 독립적으로 비치환된 C_5-C_6 알킬이다.

[0190]

R^{72} 는 독립적으로 옥소, 할로젠, $-CX^{72}_3$, $-CHX^{72}_2$, $-CH_2X^{72}$, $-OCH_2X^{72}$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(=O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX^{72}_3$, $-OCHX^{72}_2$, R^{73} -치환 또는 비치환된 알킬(예: C_1-C_8 알킬, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_4 알킬), R^{73} -치환 또는 비치환된 헤테로알킬(예를 들어 2 내지 10원 헤테로알킬, 2 내지 8원 헤테로알킬, 4 내지 8원 헤테로알킬, 2 내지 6원 헤테로알킬, 또는 2 내지 4원 헤테로알킬), R^{73} -치환 또는 비치환된 사이클로알킬(예: C_3-C_8 사이클로알킬, C_4-C_8 사이클로알킬 또는 C_5-C_6 사이클로알킬), R^{73} -치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬(예컨대, 3 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 4 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6원 헤테로사이클로알킬), R^{73} -치환 또는 비치환된 아릴(예: C_6-C_{10} 아릴 또는 C_6 아릴), 또는 R^{73} -치환 또는 비치환된 헤테로아릴(예를 들어, 5 내지 10원 헤테로아릴, 5 내지 9원 헤테로아릴, 또는 5 내지 6원 헤테로아릴)이다. X^{72} 는 할로젠이다. 실시형태에서, X^{72} 는 F이다.

[0191]

R^{73} 은 독립적으로 옥소, 할로젠, $-CX^{73}_3$, $-CHX^{73}_2$, $-CH_2X^{73}$, $-OCH_2X^{73}$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(=O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX^{73}_3$, $-OCHX^{73}_2$, R^{74} -치환 또는 비치환된 알킬(예: C_1-C_8 알킬, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_4 알킬), R^{74} -치환 또는 비치환된 헤테로알킬(예를 들어 2 내지 10원 헤테로알킬, 2 내지 8원 헤테로알킬, 4 내지 8원 헤테로알킬, 2 내지 6원 헤테로알킬, 또는 2 내지 4원 헤테로알킬), R^{74} -치환 또는 비치환된 사이클로알킬(예: C_3-C_8 사이클로알킬, C_4-C_8 사이클로알킬 또는 C_5-C_6 사이클로알킬), R^{74} -치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬(예컨대, 3 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 4 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6원 헤테로사이클로알킬), R^{74} -치환 또는 비치환된 아릴(예: C_6-C_{10} 아릴 또는 C_6 아릴), 또는 R^{74} -치환 또는 비치환된 헤테로아릴(예를 들어, 5 내지 10원 헤테로아릴, 5 내지 9원 헤테로아릴, 또는 5 내지 6원 헤테로아릴)이다. X^{73} 은 할로젠이다. 실시형태에서, X^{73} 은 F이다.

[0192]

실시형태에서, R^{16} 은 독립적으로 수소, 옥소, 할로젠, $-CX^{16}_3$, $-CHX^{16}_2$, $-CH_2X^{16}$, $-OCH_2X^{16}$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(=O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX^{16}_3$, $-OCHX^{16}_2$, R^{75} -치환 또는 비치환된 알킬(예: C_1-C_8 알킬, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_4 알킬), R^{75} -치환 또는 비치환된 헤테로알킬(예를 들어 2 내지 10원 헤테로알킬, 2 내지 8원

헤테로알킬, 4 내지 8원 헤테로알킬, 2 내지 6원 헤테로알킬, 또는 2 내지 4원 헤테로알킬), R^{75} -치환 또는 비치환된 사이클로알킬(예: C_3 - C_8 사이클로알킬, C_4 - C_8 사이클로알킬 또는 C_5 - C_6 사이클로알킬), R^{75} -치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬(예컨대, 3 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 4 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6원 헤테로사이클로알킬), R^{75} -치환 또는 비치환된 아릴(예: C_6 - C_{10} 아릴 또는 C_6 아릴), 또는 R^{75} -치환 또는 비치환된 헤테로아릴(예를 들어, 5 내지 10원 헤테로아릴, 5 내지 9원 헤테로아릴, 또는 5 내지 6원 헤테로아릴)이다. X^{16} 은 할로젠이다. 실시형태에서, X^{16} 은 F이다. 실시형태에서, 동일한 질소 원자에 결합된 R^{15} 및 R^{16} 치환기는 선택적으로 결합되어 R^{75} -치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬(예를 들어 3 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 4 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6원 헤테로사이클로알킬), 또는 R^{75} -치환 또는 비치환된 헤테로아릴(예를 들어 5 내지 10원 헤테로아릴, 5 내지 9원 헤테로아릴, 또는 5 내지 6원 헤테로아릴)을 형성할 수 있다. 실시형태에서, R^{16} 은 수소이다. 실시형태에서, R^{16} 은 독립적으로 수소, 할로젠, $-CX^{16}_3$, $-CHX^{16}_2$, $-CH_2X^{16}$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다.

[0193]

실시형태에서, R^{16} 은 독립적으로 수소 또는 비치환된 알킬이다. 실시형태에서, R^{16} 은 독립적으로 수소 또는 비치환된 C_1 - C_6 알킬이다. 실시형태에서, R^{16} 은 독립적으로 수소 또는 비치환된 C_1 - C_5 알킬이다. 실시형태에서, R^{16} 은 독립적으로 수소 또는 비치환된 C_1 - C_4 알킬이다. 실시형태에서, R^{16} 은 독립적으로 수소 또는 비치환된 C_1 - C_3 알킬이다. 실시형태에서, R^{16} 은 독립적으로 수소 또는 비치환된 C_1 - C_2 알킬이다. 실시형태에서, R^{16} 은 독립적으로 수소 또는 비치환된 C_2 - C_6 알킬이다. 실시형태에서, R^{16} 은 독립적으로 수소 또는 비치환된 C_2 - C_5 알킬이다. 실시형태에서, R^{16} 은 독립적으로 수소 또는 비치환된 C_2 - C_4 알킬이다. 실시형태에서, R^{16} 은 독립적으로 수소 또는 비치환된 C_2 - C_3 알킬이다. 실시형태에서, R^{16} 은 독립적으로 수소 또는 비치환된 C_3 - C_6 알킬이다. 실시형태에서, R^{16} 은 독립적으로 수소 또는 비치환된 C_4 - C_6 알킬이다. 실시형태에서, R^{16} 은 독립적으로 수소 또는 비치환된 C_5 - C_6 알킬이다. 실시형태에서, R^{16} 은 독립적으로 수소이다. 실시형태에서, R^{16} 은 독립적으로 비치환된 알킬이다. 실시형태에서, R^{16} 은 독립적으로 비치환된 C_1 - C_6 알킬이다. 실시형태에서, R^{16} 은 독립적으로 비치환된 C_1 - C_5 알킬이다. 실시형태에서, R^{16} 은 독립적으로 비치환된 C_1 - C_4 알킬이다. 실시형태에서, R^{16} 은 독립적으로 비치환된 C_1 - C_3 알킬이다. 실시형태에서, R^{16} 은 독립적으로 비치환된 C_1 - C_2 알킬이다. 실시형태에서, R^{16} 은 독립적으로 비치환된 C_2 - C_6 알킬이다. 실시형태에서, R^{16} 은 독립적으로 비치환된 C_2 - C_5 알킬이다. 실시형태에서, R^{16} 은 독립적으로 비치환된 C_2 - C_4 알킬이다. 실시형태에서, R^{16} 은 독립적으로 비치환된 C_2 - C_3 알킬이다. 실시형태에서, R^{16} 은 독립적으로 비치환된 C_3 - C_6 알킬이다. 실시형태에서, R^{16} 은 독립적으로 비치환된 C_4 - C_6 알킬이다. 실시형태에서, R^{16} 은 독립적으로 비치환된 C_5 - C_6 알킬이다.

[0194]

R^{75} 는 독립적으로 옥소, 할로젠, $-CX^{75}_3$, $-CHX^{75}_2$, $-CH_2X^{75}$, $-OCH_2X^{75}$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(=O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX^{75}_3$, $-OCHX^{75}_2$, R^{76} -치환 또는 비치환된 알킬(예: C_1 - C_8 알킬, C_1 - C_6 알킬 또는 C_1 - C_4 알킬), R^{76} -치환 또는 비치환된 헤테로알킬(예를 들어 2 내지 10원 헤테로알킬, 2 내지 8원 헤테로알킬, 4 내지 8원 헤테로알킬, 2 내지 6원 헤테로알킬, 또는 2 내지 4원 헤테로알킬), R^{76} -치환 또는 비치환된 사이클로알킬(예: C_3 - C_8 사이클로알킬,

C₄-C₈ 사이클로알킬 또는 C₅-C₆ 사이클로알킬), R⁷⁶-치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬(예컨대, 3 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 4 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6원 헤테로사이클로알킬), R⁷⁶-치환 또는 비치환된 아릴(예: C₆-C₁₀ 아릴 또는 C₆ 아릴), 또는 R⁷⁶-치환 또는 비치환된 헤테로아릴(예를 들어, 5 내지 10원 헤테로아릴, 5 내지 9원 헤테로아릴, 또는 5 내지 6원 헤테로아릴)이다. X⁷⁵는 할로젠이다. 실시형태에서, X⁷⁵는 F이다.

[0195]

R⁷⁶은 독립적으로 옥소, 할로젠, -CX⁷⁶₃, -CHX⁷⁶₂, -CH₂X⁷⁶, -OCH₂X⁷⁶, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC=(O)NHNH₂, -NHC=(O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC=(O)H, -NHC(O)-OH, -NHOH, -OCX⁷⁶₃, -OCHX⁷⁶₂, R⁷⁷-치환 또는 비치환된 알킬(예: C₁-C₈ 알킬, C₁-C₆ 알킬 또는 C₁-C₄ 알킬), R⁷⁷-치환 또는 비치환된 헤테로알킬(예를 들어 2 내지 10원 헤테로알킬, 2 내지 8원 헤테로알킬, 4 내지 8원 헤테로알킬, 2 내지 6원 헤테로알킬, 또는 2 내지 4원 헤테로알킬), R⁷⁷-치환 또는 비치환된 사이클로알킬(예: C₃-C₈ 사이클로알킬, C₄-C₈ 사이클로알킬 또는 C₅-C₆ 사이클로알킬), R⁷⁷-치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬(예컨대, 3 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 4 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6원 헤테로사이클로알킬), R⁷⁷-치환 또는 비치환된 아릴(예: C₆-C₁₀ 아릴 또는 C₆ 아릴), 또는 R⁷⁷-치환 또는 비치환된 헤테로아릴(예를 들어, 5 내지 10원 헤테로아릴, 5 내지 9원 헤테로아릴, 또는 5 내지 6원 헤테로아릴)이다. X⁷⁶은 할로젠이다. 실시형태에서, X⁷⁶은 F이다.

[0196]

실시형태에서, R¹⁷은 독립적으로 수소, 옥소, 할로젠, -CX¹⁷₃, -CHX¹⁷₂, -CH₂X¹⁷, -OCH₂X¹⁷, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC=(O)NHNH₂, -NHC=(O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC=(O)H, -NHC(O)-OH, -NHOH, -OCX¹⁷₃, -OCHX¹⁷₂, R⁷⁸-치환 또는 비치환된 알킬(예: C₁-C₈ 알킬, C₁-C₆ 알킬 또는 C₁-C₄ 알킬), R⁷⁸-치환 또는 비치환된 헤테로알킬(예를 들어 2 내지 10원 헤테로알킬, 2 내지 8원 헤테로알킬, 4 내지 8원 헤테로알킬, 2 내지 6원 헤테로알킬, 또는 2 내지 4원 헤테로알킬), R⁷⁸-치환 또는 비치환된 사이클로알킬(예: C₃-C₈ 사이클로알킬, C₄-C₈ 사이클로알킬 또는 C₅-C₆ 사이클로알킬), R⁷⁸-치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬(예컨대, 3 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 4 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6원 헤테로사이클로알킬), R⁷⁸-치환 또는 비치환된 아릴(예: C₆-C₁₀ 아릴 또는 C₆ 아릴), 또는 R⁷⁸-치환 또는 비치환된 헤테로아릴(예를 들어, 5 내지 10원 헤테로아릴, 5 내지 9원 헤테로아릴, 또는 5 내지 6원 헤테로아릴)이다. X¹⁷은 할로젠이다. 실시형태에서, X¹⁷은 F이다. 실시형태에서, R¹⁷은 수소이다. 실시형태에서, R¹⁷은 독립적으로 수소, 할로젠, -CX¹⁷₃, -CHX¹⁷₂, -CH₂X¹⁷, -CN, -COOH, -CONH₂, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다.

[0197]

R⁷⁸은 독립적으로 옥소, 할로젠, -CX⁷⁸₃, -CHX⁷⁸₂, -CH₂X⁷⁸, -OCH₂X⁷⁸, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC=(O)NHNH₂, -NHC=(O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC=(O)H, -NHC(O)-OH, -NHOH, -OCX⁷⁸₃, -OCHX⁷⁸₂, R⁷⁹-치환 또는 비치환된 알킬(예: C₁-C₈ 알킬, C₁-C₆ 알킬 또는 C₁-C₄ 알킬), R⁷⁹-치환 또는 비치환된 헤테로알킬(예를 들어 2 내지 10원 헤테로알킬, 2 내지 8원 헤테로알킬, 4 내지 8원 헤테로알킬, 2 내지 6원 헤테로알킬, 또는 2 내지 4원 헤테로알킬), R⁷⁹-치환 또는 비치환된 사이클로알킬(예: C₃-C₈ 사이클로알킬, C₄-C₈ 사이클로알킬 또는 C₅-C₆ 사이클로알킬), R⁷⁹-치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬(예컨대, 3 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 4 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6원 헤테로사이클로알킬), R⁷⁹-치환 또는 비치환된 헤테로아릴(예를 들어, 5 내지 10원 헤테로아릴, 5 내지 9원 헤테로아릴, 또는 5 내지 6원 헤테로아릴)이다.

치환된 아릴(예: C₆-C₁₀ 아릴 또는 C₆ 아릴), 또는 R⁷⁹-치환 또는 비치환된 헤테로아릴(예를 들어, 5 내지 10원 헤테로아릴, 5 내지 9원 헤테로아릴, 또는 5 내지 6원 헤테로아릴)이다. X⁷⁸은 할로젠이다. 실시형태에서, X⁷⁸은 F이다.

[0198]

R⁷⁹는 독립적으로 옥소, 할로젠, -CX⁷⁹₃, -CHX⁷⁹₂, -CH₂X⁷⁹, -OCH₂X⁷⁹, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(=O)NHNH₂, -NHC(=O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC(=O)H, -NHC(O)-OH, -NHOH, -OCX⁷⁹₃, -OCHX⁷⁹₂, R⁸⁰-치환 또는 비치환된 알킬(예: C₁-C₈ 알킬, C₁-C₆ 알킬 또는 C₁-C₄ 알킬), R⁸⁰-치환 또는 비치환된 헤테로알킬(예를 들어 2 내지 10원 헤테로알킬, 2 내지 8원 헤테로알킬, 4 내지 8원 헤테로알킬, 2 내지 6원 헤테로알킬, 또는 2 내지 4원 헤테로알킬), R⁸⁰-치환 또는 비치환된 사이클로알킬(예: C₃-C₈ 사이클로알킬, C₄-C₈ 사이클로알킬 또는 C₅-C₆ 사이클로알킬), R⁸⁰-치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬(예컨대, 3 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 4 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6원 헤테로사이클로알킬), R⁸⁰-치환 또는 비치환된 아릴(예: C₆-C₁₀ 아릴 또는 C₆ 아릴), 또는 R⁸⁰-치환 또는 비치환된 헤테로아릴(예를 들어, 5 내지 10원 헤테로아릴, 5 내지 9원 헤테로아릴, 또는 5 내지 6원 헤테로아릴)이다. X⁷⁹는 할로젠이다. 실시형태에서, X⁷⁹는 F이다.

[0199]

실시형태에서, R¹⁸은 독립적으로 수소, 옥소, 할로젠, -CX¹⁸₃, -CHX¹⁸₂, -CH₂X¹⁸, -OCH₂X¹⁸, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(=O)NHNH₂, -NHC(=O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC(=O)H, -NHC(O)-OH, -NHOH, -OCX¹⁸₃, -OCHX¹⁸₂, R⁸¹-치환 또는 비치환된 알킬(예: C₁-C₈ 알킬, C₁-C₆ 알킬 또는 C₁-C₄ 알킬), R⁸¹-치환 또는 비치환된 헤테로알킬(예를 들어 2 내지 10원 헤테로알킬, 2 내지 8원 헤테로알킬, 4 내지 8원 헤테로알킬, 2 내지 6원 헤테로알킬, 또는 2 내지 4원 헤테로알킬), R⁸¹-치환 또는 비치환된 사이클로알킬(예: C₃-C₈ 사이클로알킬, C₄-C₈ 사이클로알킬 또는 C₅-C₆ 사이클로알킬), R⁸¹-치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬(예컨대, 3 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 4 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6원 헤테로사이클로알킬), R⁸¹-치환 또는 비치환된 아릴(예: C₆-C₁₀ 아릴 또는 C₆ 아릴), 또는 R⁸¹-치환 또는 비치환된 헤테로아릴(예를 들어, 5 내지 10원 헤테로아릴, 5 내지 9원 헤테로아릴, 또는 5 내지 6원 헤테로아릴)이다. X¹⁸은 할로젠이다. 실시형태에서, X¹⁸은 F이다. 실시형태에서, R¹⁸은 수소이다. 실시형태에서, R¹⁸은 독립적으로 수소, 할로젠, -CX¹⁸₃, -CHX¹⁸₂, -CH₂X¹⁸, -CN, -COOH, -CONH₂, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다.

[0200]

R⁸¹은 독립적으로 옥소, 할로젠, -CX⁸¹₃, -CHX⁸¹₂, -CH₂X⁸¹, -OCH₂X⁸¹, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(=O)NHNH₂, -NHC(=O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC(=O)H, -NHC(O)-OH, -NHOH, -OCX⁸¹₃, -OCHX⁸¹₂, R⁸²-치환 또는 비치환된 알킬(예: C₁-C₈ 알킬, C₁-C₆ 알킬 또는 C₁-C₄ 알킬), R⁸²-치환 또는 비치환된 헤테로알킬(예를 들어 2 내지 10원 헤테로알킬, 2 내지 8원 헤테로알킬, 4 내지 8원 헤테로알킬, 2 내지 6원 헤테로알킬, 또는 2 내지 4원 헤테로알킬), R⁸²-치환 또는 비치환된 사이클로알킬(예: C₃-C₈ 사이클로알킬, C₄-C₈ 사이클로알킬 또는 C₅-C₆ 사이클로알킬), R⁸²-치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬(예컨대, 3 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 4 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6원 헤테로사이클로알킬), R⁸²-치환 또는 비치환된 아릴(예: C₆-C₁₀ 아릴 또는 C₆ 아릴), 또는 R⁸²-치환 또는 비치환된 헤테로아릴(예를 들어, 5 내지 10원 헤테로아릴, 5 내지 9원 헤테로아릴, 또는 5 내지 6원 헤테로아릴)이다. X⁸¹은 할로젠이다. 실시형태에서, X⁸¹

은 F이다.

[0201]

R^{82} 는 독립적으로 옥소, 할로젠, $-CX^{82}_3$, $-CHX^{82}_2$, $-CH_2X^{82}$, $-OCH_2X^{82}$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(=O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX^{82}_3$, $-OCHX^{82}_2$, R^{83} -치환 또는 비치환된 알킬(예: C_1-C_8 알킬, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_4 알킬), R^{83} -치환 또는 비치환된 헤테로알킬(예를 들어 2 내지 10원 헤테로알킬, 2 내지 8원 헤테로알킬, 4 내지 8원 헤테로알킬, 2 내지 6원 헤테로알킬, 또는 2 내지 4원 헤테로알킬), R^{83} -치환 또는 비치환된 사이클로알킬(예: C_3-C_8 사이클로알킬, C_4-C_8 사이클로알킬 또는 C_5-C_6 사이클로알킬), R^{83} -치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬(예컨대, 3 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 4 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6원 헤테로사이클로알킬), R^{83} -치환 또는 비치환된 아릴(예: C_6-C_{10} 아릴 또는 C_6 아릴), 또는 R^{83} -치환 또는 비치환된 헤테로아릴(예를 들어, 5 내지 10원 헤테로아릴, 5 내지 9원 헤테로아릴, 또는 5 내지 6원 헤테로아릴)이다. X^{82} 는 할로젠이다. 실시형태에서, X^{82} 는 F이다.

[0202]

R^{32} , R^{35} , R^{38} , R^{41} , R^{44} , R^{50} , R^{53} , R^{56} , R^{59} , R^{62} , R^{65} , R^{68} , R^{71} , R^{74} , R^{77} , R^{80} , 및 R^{83} 은 독립적으로 수소, 옥소, 할로젠, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-CCl_3$, $-CHCl_2$, $-CH_2Cl$, $-OCH_2Cl$, $-OCCl_3$, $-OCHCl_2$, $-CBr_3$, $-CHBr_2$, $-CH_2Br$, $-OCH_2Br$, $-OCBr_3$, $-OCHBr_2$, $-CI_3$, $-CHI_2$, $-CH_2I$, $-OCH_2I$, $-OCI_3$, $-OCHI_2$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(=O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, 비치환된 알킬(예: C_1-C_8 알킬, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_4 알킬), 비치환된 헤테로알킬(예를 들어 2 내지 10원 헤테로알킬, 2 내지 8원 헤테로알킬, 4 내지 8원 헤테로알킬, 2 내지 6원 헤테로알킬, 또는 2 내지 4원 헤테로알킬), 비치환된 사이클로알킬(예컨대, C_3-C_8 사이클로알킬, C_4-C_8 사이클로알킬 또는 C_5-C_6 사이클로알킬), 비치환된 헤테로사이클로알킬(예컨대, 3 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 4 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6원 헤테로사이클로알킬), 비치환된 아릴(예컨대, C_6-C_{10} 아릴 또는 C_6 아릴), 또는 비치환된 헤테로아릴(예를 들어 5 내지 10원 헤테로아릴, 5 내지 9원 헤테로아릴, 또는 5 내지 6원 헤테로아릴)이다. 실시형태에서, R^{32} , R^{35} , R^{38} , R^{41} , R^{44} , R^{50} , R^{53} , R^{56} , R^{59} , R^{62} , R^{65} , R^{68} , R^{71} , R^{74} , R^{77} , R^{80} , 및 R^{83} 은 독립적으로 옥소, 할로젠, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-CCl_3$, $-CHCl_2$, $-CH_2Cl$, $-OCH_2Cl$, $-OCCl_3$, $-OCHCl_2$, $-CBr_3$, $-CHBr_2$, $-CH_2Br$, $-OCH_2Br$, $-OCBr_3$, $-OCHBr_2$, $-CI_3$, $-CHI_2$, $-CH_2I$, $-OCH_2I$, $-OCI_3$, $-OCHI_2$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(=O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, 비치환된 알킬(예: C_1-C_8 알킬, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_4 알킬), 비치환된 헤테로알킬(예를 들어 2 내지 10원 헤테로알킬, 2 내지 8원 헤테로알킬, 4 내지 8원 헤테로알킬, 2 내지 6원 헤테로알킬, 또는 2 내지 4원 헤테로알킬), 비치환된 사이클로알킬(예컨대, C_3-C_8 사이클로알킬, C_4-C_8 사이클로알킬 또는 C_5-C_6 사이클로알킬), 비치환된 헤테로사이클로알킬(예컨대, 3 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 4 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6원 헤테로사이클로알킬), 비치환된 아릴(예컨대, C_6-C_{10} 아릴 또는 C_6 아릴), 또는 비치환된 헤테로아릴(예를 들어 5 내지 10원 헤테로아릴, 5 내지 9원 헤테로아릴, 또는 5 내지 6원 헤테로아릴)이다.

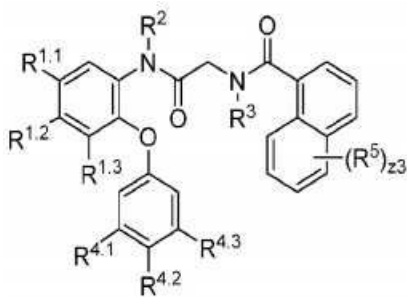
[0203]

실시형태에서, 본원에 기술된 화합물은 R^1 , R^4 , R^5 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , 및/또는 다른 변수의 다수의 경우를 포함할 수 있다. 그러한 실시형태에서, 각 변수는 선택적일 수 있고, 더 명백하게 하기 위해 각 그룹을 구별하기 위해 적절히 라벨링될 수 있다. 예를 들어, 각각의 R^1 , R^4 , R^5 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , 및/또는 R^{19} 가 상이한 경우, 그들은 예를 들어 각각 $R^{1.1}$, $R^{1.2}$, $R^{1.3}$, $R^{1.4}$, $R^{1.5}$, $R^{4.1}$, $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$, $R^{4.5}$, $R^{5.1}$, $R^{5.2}$, $R^{5.3}$, $R^{5.4}$, $R^{5.5}$, $R^{5.6}$, $R^{5.7}$, $R^{7.1}$, $R^{7.2}$, $R^{7.3}$, $R^{7.4}$, $R^{7.5}$, $R^{7.6}$, $R^{7.7}$, $R^{7.8}$, $R^{7.9}$, $R^{7.10}$, $R^{7.11}$, $R^{7.12}$, $R^{7.13}$, $R^{7.14}$, $R^{7.15}$, $R^{7.16}$, $R^{7.17}$, $R^{7.18}$, $R^{7.19}$, $R^{7.20}$, $R^{7.21}$, $R^{7.22}$, $R^{7.23}$, $R^{7.24}$, $R^{7.25}$, $R^{7.26}$, $R^{7.27}$, $R^{7.28}$, $R^{7.29}$, $R^{7.30}$, $R^{7.31}$, $R^{7.32}$, $R^{7.33}$, $R^{7.34}$, $R^{7.35}$, $R^{7.36}$, $R^{7.37}$, $R^{7.38}$, $R^{7.39}$, $R^{7.40}$, $R^{7.41}$, $R^{7.42}$, $R^{8.1}$,

$R^{8.2}, R^{8.3}, R^{8.4}, R^{8.5}, R^{8.6}, R^{8.7}, R^{8.8}, R^{8.9}, R^{8.10}, R^{8.11}, R^{8.12}, R^{8.13}, R^{8.14}, R^{8.15}, R^{8.16}, R^{8.17}, R^{8.18}, R^{8.19}, R^{8.20},$
 $R^{8.21}, R^{8.22}, R^{8.23}, R^{8.24}, R^{8.25}, R^{8.26}, R^{8.27}, R^{8.28}, R^{8.29}, R^{8.30}, R^{8.31}, R^{8.32}, R^{8.33}, R^{8.34}, R^{8.35}, R^{8.36}, R^{8.37}, R^{8.38},$
 $R^{8.39}, R^{8.40}, R^{8.41}, R^{8.42}, R^{9.1}, R^{9.2}, R^{9.3}, R^{9.4}, R^{9.5}, R^{9.6}, R^{9.7}, R^{9.8}, R^{9.9}, R^{9.10}, R^{9.11}, R^{9.12}, R^{9.13}, R^{9.14}, R^{9.15},$
 $R^{9.16}, R^{9.17}, R^{9.18}, R^{9.19}, R^{9.20}, R^{9.21}, R^{9.22}, R^{9.23}, R^{9.24}, R^{9.25}, R^{9.26}, R^{9.27}, R^{9.28}, R^{9.29}, R^{9.30}, R^{9.31}, R^{9.32}, R^{9.33},$
 $R^{9.34}, R^{9.35}, R^{9.36}, R^{9.37}, R^{9.38}, R^{9.39}, R^{9.40}, R^{9.41}, R^{9.42}, R^{10.1}, R^{10.2}, R^{10.3}, R^{10.4}, R^{10.5}, R^{10.6}, R^{10.7}, R^{10.8}, R^{10.9},$
 $R^{10.10}, R^{10.11}, R^{10.12}, R^{10.13}, R^{10.14}, R^{10.15}, R^{10.16}, R^{10.17}, R^{10.18}, R^{10.19}, R^{10.20}, R^{10.21}, R^{10.22}, R^{10.23}, R^{10.24}, R^{10.25},$
 $R^{10.26}, R^{10.27}, R^{10.28}, R^{10.29}, R^{10.30}, R^{10.31}, R^{10.32}, R^{10.33}, R^{10.34}, R^{10.35}, R^{10.36}, R^{10.37}, R^{10.38}, R^{10.39}, R^{10.40}, R^{10.41},$
 $R^{10.42}, R^{11.1}, R^{11.2}, R^{11.3}, R^{11.4}, R^{11.5}, R^{11.6}, R^{11.7}, R^{11.8}, R^{11.9}, R^{11.10}, R^{11.11}, R^{11.12}, R^{11.13}, R^{11.14}, R^{11.15}, R^{11.16},$
 $R^{11.17}, R^{11.18}, R^{11.19}, R^{11.20}, R^{11.21}, R^{11.22}, R^{11.23}, R^{11.24}, R^{11.25}, R^{11.26}, R^{11.27}, R^{11.28}, R^{11.29}, R^{11.30}, R^{11.31}, R^{11.32},$
 $R^{11.33}, R^{11.34}, R^{11.35}, R^{11.36}, R^{11.37}, R^{11.38}, R^{11.39}, R^{11.40}, R^{11.41}, R^{11.42}, R^{12.1}, R^{12.2}, R^{12.3}, R^{12.4}, R^{12.5}, R^{12.6}, R^{12.7},$
 $R^{12.8}, R^{12.9}, R^{12.10}, R^{12.11}, R^{12.12}, R^{12.13}, R^{12.14}, R^{12.15}, R^{12.16}, R^{12.17}, R^{12.18}, R^{12.19}, R^{12.20}, R^{12.21}, R^{12.22}, R^{12.23}, R^{12.24},$
 $R^{12.25}, R^{12.26}, R^{12.27}, R^{12.28}, R^{12.29}, R^{12.30}, R^{12.31}, R^{12.32}, R^{12.33}, R^{12.34}, R^{12.35}, R^{12.36}, R^{12.37}, R^{12.38}, R^{12.39}, R^{12.40},$
 $R^{12.41}, R^{12.42}, R^{13.1}, R^{13.2}, R^{13.3}, R^{13.4}, R^{13.5}, R^{13.6}, R^{13.7}, R^{13.8}, R^{13.9}, R^{13.10}, R^{13.11}, R^{13.12}, R^{13.13}, R^{13.14}, R^{13.15},$
 $R^{13.16}, R^{13.17}, R^{13.18}, R^{13.19}, R^{13.20}, R^{13.21}, R^{13.22}, R^{13.23}, R^{13.24}, R^{13.25}, R^{13.26}, R^{13.27}, R^{13.28}, R^{13.29}, R^{13.30}, R^{13.31},$
 $R^{13.32}, R^{13.33}, R^{13.34}, R^{13.35}, R^{13.36}, R^{13.37}, R^{13.38}, R^{13.39}, R^{13.40}, R^{13.41}, R^{13.42}, R^{14.1}, R^{14.2}, R^{14.3}, R^{14.4}, R^{14.5}, R^{14.6},$
 $R^{14.7}, R^{14.8}, R^{14.9}, R^{14.10}, R^{14.11}, R^{14.12}, R^{14.13}, R^{14.14}, R^{14.15}, R^{14.16}, R^{14.17}, R^{14.18}, R^{14.19}, R^{14.20}, R^{14.21}, R^{14.22}, R^{14.23},$
 $R^{14.24}, R^{14.25}, R^{14.26}, R^{14.27}, R^{14.28}, R^{14.29}, R^{14.30}, R^{14.31}, R^{14.32}, R^{14.33}, R^{14.34}, R^{14.35}, R^{14.36}, R^{14.37}, R^{14.38}, R^{14.39},$
 $R^{14.40}, R^{14.41}, R^{14.42}, R^{15.1}, R^{15.2}, R^{15.3}, R^{15.4}, R^{15.5}, R^{15.6}, R^{15.7}, R^{15.8}, R^{15.9}, R^{15.10}, R^{15.11}, R^{15.12}, R^{15.13}, R^{15.14},$
 $R^{15.15}, R^{15.16}, R^{15.17}, R^{15.18}, R^{15.19}, R^{15.20}, R^{15.21}, R^{15.22}, R^{15.23}, R^{15.24}, R^{15.25}, R^{15.26}, R^{15.27}, R^{15.28}, R^{15.29}, R^{15.30},$
 $R^{15.31}, R^{15.32}, R^{15.33}, R^{15.34}, R^{15.35}, R^{15.36}, R^{15.37}, R^{15.38}, R^{15.39}, R^{15.40}, R^{15.41}, R^{15.42}, R^{16.1}, R^{16.2}, R^{16.3}, R^{16.4}, R^{16.5},$
 $R^{16.6}, R^{16.7}, R^{16.8}, R^{16.9}, R^{16.10}, R^{16.11}, R^{16.12}, R^{16.13}, R^{16.14}, R^{16.15}, R^{16.16}, R^{16.17}, R^{16.18}, R^{16.19}, R^{16.20}, R^{16.21}, R^{16.22},$
 $R^{16.23}, R^{16.24}, R^{16.25}, R^{16.26}, R^{16.27}, R^{16.28}, R^{16.29}, R^{16.30}, R^{16.31}, R^{16.32}, R^{16.33}, R^{16.34}, R^{16.35}, R^{16.36}, R^{16.37}, R^{16.38},$
 $R^{16.39}, R^{16.40}, R^{16.41}, R^{16.42}, R^{17.1}, R^{17.2}, R^{17.3}, R^{17.4}, R^{17.5}, R^{17.6}, R^{17.7}, R^{17.8}, R^{17.9}, R^{17.10}, R^{17.11}, R^{17.12}, R^{17.13},$
 $R^{17.14}, R^{17.15}, R^{17.16}, R^{17.17}, R^{17.18}, R^{17.19}, R^{17.20}, R^{17.21}, R^{17.22}, R^{17.23}, R^{17.24}, R^{17.25}, R^{17.26}, R^{17.27}, R^{17.28}, R^{17.29},$
 $R^{17.30}, R^{17.31}, R^{17.32}, R^{17.33}, R^{17.34}, R^{17.35}, R^{17.36}, R^{17.37}, R^{17.38}, R^{17.39}, R^{17.40}, R^{17.41}, R^{17.42}, R^{18.1}, R^{18.2}, R^{18.3}, R^{18.4},$
 $R^{18.5}, R^{18.6}, R^{18.7}, R^{18.8}, R^{18.9}, R^{18.10}, R^{18.11}, R^{18.12}, R^{18.13}, R^{18.14}, R^{18.15}, R^{18.16}, R^{18.17}, R^{18.18}, R^{18.19}, R^{18.20}, R^{18.21},$
 $R^{18.22}, R^{18.23}, R^{18.24}, R^{18.25}, R^{18.26}, R^{18.27}, R^{18.28}, R^{18.29}, R^{18.30}, R^{18.31}, R^{18.32}, R^{18.33}, R^{18.34}, R^{18.35}, R^{18.36}, R^{18.37},$
 $R^{18.38}, R^{18.39}, R^{18.40}, R^{18.41}, R^{18.42}$ 로서 지칭될 수 있으며, 여기서 R^1 의 정의는 $R^{1.1}, R^{1.2}, R^{1.3}, R^{1.4}, R^{1.5}$ 로 가정되
 고/되거나; R^4 는 $R^{4.1}, R^{4.2}, R^{4.3}, R^{4.4}, R^{4.5}$ 로 가정되고/되거나; R^5 는 $R^{5.1}, R^{5.2}, R^{5.3}, R^{5.4}, R^{5.5}, R^{5.6}, R^{5.7}$ 로 가정
 되고/되거나; R^7 은 $R^{7.1}, R^{7.2}, R^{7.3}, R^{7.4}, R^{7.5}, R^{7.6}, R^{7.7}, R^{7.8}, R^{7.9}, R^{7.10}, R^{7.11}, R^{7.12}, R^{7.13}, R^{7.14}, R^{7.15}, R^{7.16},$
 $R^{7.17}, R^{7.18}, R^{7.19}, R^{7.20}, R^{7.21}, R^{7.22}, R^{7.23}, R^{7.24}, R^{7.25}, R^{7.26}, R^{7.27}, R^{7.28}, R^{7.29}, R^{7.30}, R^{7.31}, R^{7.32}, R^{7.33}, R^{7.34},$
 $R^{7.35}, R^{7.36}, R^{7.37}, R^{7.38}, R^{7.39}, R^{7.40}, R^{7.41}, R^{7.42}$ 로 가정되고/되거나; R^8 은 $R^{8.1}, R^{8.2}, R^{8.3}, R^{8.4}, R^{8.5}, R^{8.6}, R^{8.7},$
 $R^{8.8}, R^{8.9}, R^{8.10}, R^{8.11}, R^{8.12}, R^{8.13}, R^{8.14}, R^{8.15}, R^{8.16}, R^{8.17}, R^{8.18}, R^{8.19}, R^{8.20}, R^{8.21}, R^{8.22}, R^{8.23}, R^{8.24}, R^{8.25},$
 $R^{8.26}, R^{8.27}, R^{8.28}, R^{8.29}, R^{8.30}, R^{8.31}, R^{8.32}, R^{8.33}, R^{8.34}, R^{8.35}, R^{8.36}, R^{8.37}, R^{8.38}, R^{8.39}, R^{8.40}, R^{8.41}, R^{8.42}$ 로 가정되
 고/되거나; R^9 는 $R^{9.1}, R^{9.2}, R^{9.3}, R^{9.4}, R^{9.5}, R^{9.6}, R^{9.7}, R^{9.8}, R^{9.9}, R^{9.10}, R^{9.11}, R^{9.12}, R^{9.13}, R^{9.14}, R^{9.15}, R^{9.16},$
 $R^{9.17}, R^{9.18}, R^{9.19}, R^{9.20}, R^{9.21}, R^{9.22}, R^{9.23}, R^{9.24}, R^{9.25}, R^{9.26}, R^{9.27}, R^{9.28}, R^{9.29}, R^{9.30}, R^{9.31}, R^{9.32}, R^{9.33}, R^{9.34},$
 $R^{9.35}, R^{9.36}, R^{9.37}, R^{9.38}, R^{9.39}, R^{9.40}, R^{9.41}, R^{9.42}$ 로 가정되고/되거나; R^{10} 은 $R^{10.1}, R^{10.2}, R^{10.3}, R^{10.4}, R^{10.5}, R^{10.6},$

$R^{10.7}, R^{10.8}, R^{10.9}, R^{10.10}, R^{10.11}, R^{10.12}, R^{10.13}, R^{10.14}, R^{10.15}, R^{10.16}, R^{10.17}, R^{10.18}, R^{10.19}, R^{10.20}, R^{10.21}, R^{10.22}, R^{10.23}, R^{10.24}, R^{10.25}, R^{10.26}, R^{10.27}, R^{10.28}, R^{10.29}, R^{10.30}, R^{10.31}, R^{10.32}, R^{10.33}, R^{10.34}, R^{10.35}, R^{10.36}, R^{10.37}, R^{10.38}, R^{10.39}, R^{10.40}, R^{10.41}, R^{10.42}$ 로 가정되고/되거나; R^{11} 은 $R^{11.1}, R^{11.2}, R^{11.3}, R^{11.4}, R^{11.5}, R^{11.6}, R^{11.7}, R^{11.8}, R^{11.9}, R^{11.10}, R^{11.11}, R^{11.12}, R^{11.13}, R^{11.14}, R^{11.15}, R^{11.16}, R^{11.17}, R^{11.18}, R^{11.19}, R^{11.20}, R^{11.21}, R^{11.22}, R^{11.23}, R^{11.24}, R^{11.25}, R^{11.26}, R^{11.27}, R^{11.28}, R^{11.29}, R^{11.30}, R^{11.31}, R^{11.32}, R^{11.33}, R^{11.34}, R^{11.35}, R^{11.36}, R^{11.37}, R^{11.38}, R^{11.39}, R^{11.40}, R^{11.41}, R^{11.42}$ 로 가정되고/되거나; R^{12} 는 $R^{12.1}, R^{12.2}, R^{12.3}, R^{12.4}, R^{12.5}, R^{12.6}, R^{12.7}, R^{12.8}, R^{12.9}, R^{12.10}, R^{12.11}, R^{12.12}, R^{12.13}, R^{12.14}, R^{12.15}, R^{12.16}, R^{12.17}, R^{12.18}, R^{12.19}, R^{12.20}, R^{12.21}, R^{12.22}, R^{12.23}, R^{12.24}, R^{12.25}, R^{12.26}, R^{12.27}, R^{12.28}, R^{12.29}, R^{12.30}, R^{12.31}, R^{12.32}, R^{12.33}, R^{12.34}, R^{12.35}, R^{12.36}, R^{12.37}, R^{12.38}, R^{12.39}, R^{12.40}, R^{12.41}, R^{12.42}$ 로 가정되고/되거나; R^{13} 은 $R^{13.1}, R^{13.2}, R^{13.3}, R^{13.4}, R^{13.5}, R^{13.6}, R^{13.7}, R^{13.8}, R^{13.9}, R^{13.10}, R^{13.11}, R^{13.12}, R^{13.13}, R^{13.14}, R^{13.15}, R^{13.16}, R^{13.17}, R^{13.18}, R^{13.19}, R^{13.20}, R^{13.21}, R^{13.22}, R^{13.23}, R^{13.24}, R^{13.25}, R^{13.26}, R^{13.27}, R^{13.28}, R^{13.29}, R^{13.30}, R^{13.31}, R^{13.32}, R^{13.33}, R^{13.34}, R^{13.35}, R^{13.36}, R^{13.37}, R^{13.38}, R^{13.39}, R^{13.40}, R^{13.41}, R^{13.42}$ 로 가정되고/되거나; R^{14} 는 $R^{14.1}, R^{14.2}, R^{14.3}, R^{14.4}, R^{14.5}, R^{14.6}, R^{14.7}, R^{14.8}, R^{14.9}, R^{14.10}, R^{14.11}, R^{14.12}, R^{14.13}, R^{14.14}, R^{14.15}, R^{14.16}, R^{14.17}, R^{14.18}, R^{14.19}, R^{14.20}, R^{14.21}, R^{14.22}, R^{14.23}, R^{14.24}, R^{14.25}, R^{14.26}, R^{14.27}, R^{14.28}, R^{14.29}, R^{14.30}, R^{14.31}, R^{14.32}, R^{14.33}, R^{14.34}, R^{14.35}, R^{14.36}, R^{14.37}, R^{14.38}, R^{14.39}, R^{14.40}, R^{14.41}, R^{14.42}$ 로 가정되고/되거나; R^{15} 는 $R^{15.1}, R^{15.2}, R^{15.3}, R^{15.4}, R^{15.5}, R^{15.6}, R^{15.7}, R^{15.8}, R^{15.9}, R^{15.10}, R^{15.11}, R^{15.12}, R^{15.13}, R^{15.14}, R^{15.15}, R^{15.16}, R^{15.17}, R^{15.18}, R^{15.19}, R^{15.20}, R^{15.21}, R^{15.22}, R^{15.23}, R^{15.24}, R^{15.25}, R^{15.26}, R^{15.27}, R^{15.28}, R^{15.29}, R^{15.30}, R^{15.31}, R^{15.32}, R^{15.33}, R^{15.34}, R^{15.35}, R^{15.36}, R^{15.37}, R^{15.38}, R^{15.39}, R^{15.40}, R^{15.41}, R^{15.42}$ 로 가정되고/되거나; R^{16} 은 $R^{16.1}, R^{16.2}, R^{16.3}, R^{16.4}, R^{16.5}, R^{16.6}, R^{16.7}, R^{16.8}, R^{16.9}, R^{16.10}, R^{16.11}, R^{16.12}, R^{16.13}, R^{16.14}, R^{16.15}, R^{16.16}, R^{16.17}, R^{16.18}, R^{16.19}, R^{16.20}, R^{16.21}, R^{16.22}, R^{16.23}, R^{16.24}, R^{16.25}, R^{16.26}, R^{16.27}, R^{16.28}, R^{16.29}, R^{16.30}, R^{16.31}, R^{16.32}, R^{16.33}, R^{16.34}, R^{16.35}, R^{16.36}, R^{16.37}, R^{16.38}, R^{16.39}, R^{16.40}, R^{16.41}, R^{16.42}$ 로 가정되고/되거나; R^{17} 은 $R^{17.1}, R^{17.2}, R^{17.3}, R^{17.4}, R^{17.5}, R^{17.6}, R^{17.7}, R^{17.8}, R^{17.9}, R^{17.10}, R^{17.11}, R^{17.12}, R^{17.13}, R^{17.14}, R^{17.15}, R^{17.16}, R^{17.17}, R^{17.18}, R^{17.19}, R^{17.20}, R^{17.21}, R^{17.22}, R^{17.23}, R^{17.24}, R^{17.25}, R^{17.26}, R^{17.27}, R^{17.28}, R^{17.29}, R^{17.30}, R^{17.31}, R^{17.32}, R^{17.33}, R^{17.34}, R^{17.35}, R^{17.36}, R^{17.37}, R^{17.38}, R^{17.39}, R^{17.40}, R^{17.41}, R^{17.42}$ 로 가정되고/되거나; R^{18} 은 $R^{18.1}, R^{18.2}, R^{18.3}, R^{18.4}, R^{18.5}, R^{18.6}, R^{18.7}, R^{18.8}, R^{18.9}, R^{18.10}, R^{18.11}, R^{18.12}, R^{18.13}, R^{18.14}, R^{18.15}, R^{18.16}, R^{18.17}, R^{18.18}, R^{18.19}, R^{18.20}, R^{18.21}, R^{18.22}, R^{18.23}, R^{18.24}, R^{18.25}, R^{18.26}, R^{18.27}, R^{18.28}, R^{18.29}, R^{18.30}, R^{18.31}, R^{18.32}, R^{18.33}, R^{18.34}, R^{18.35}, R^{18.36}, R^{18.37}, R^{18.38}, R^{18.39}, R^{18.40}, R^{18.41}, R^{18.42}$ 로 가정된다. $R^1, R^4, R^5, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}$ 의 정의 내에서 사용되는 변수들, 및/또는 여러 경우들에서 나타나고/나거나 상이한 변수들은 유사하게 더 명확하게 하기 위해 각각의 기를 구별하기 위해 적절하게 라벨링될 수 있다.

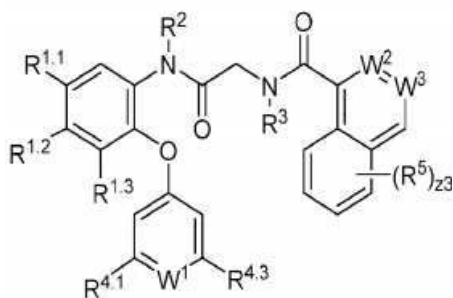
[0204] 실시형태에서, PCNS 억제제는 다음 화학식을 갖는 화합물이며:



[0205] (VI); 상기 식에서 R^2, R^3, R^5 , 및 $z3$ 은 본원에 기재된 바와 같으며, 화학식 (I) 내지 (V)의 화합물에서의 것을 포함한다. $R^{1.1}, R^{1.2}$, 및 $R^{1.3}$ 은 각각 독립적으로 본원에서 기재된 바와 같이 R^1 의 모이어티이며, 실시형태에서의 것을 포함한다. $R^{4.1}, R^{4.2}$, 및 $R^{4.3}$ 은 각각 독립적으로 본원에서 기재된 바와 같이 R^4 의 모이어티이며, 실시형태에서의 것을 포함한다. 실시형태에서, $z3$ 은 0이다. 실시형태에서,

$R^{1.1}$, $R^{1.2}$, $R^{1.3}$, $R^{4.1}$, $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, R^2 및/또는 R^3 중 하나 이상은 수소이다. 실시형태에서, $R^{1.1}$, $R^{1.2}$ 및/또는 $R^{1.3}$ 은 수소이다. 실시형태에서, $R^{4.1}$, $R^{4.2}$ 및/또는 $R^{4.3}$ 은 수소이다. 실시형태에서, R^2 는 수소이다. 실시형태에서, R^3 은 수소이다. 실시형태에서, $R^{4.1}$ 은 수소이고, $R^{4.2}$ 는 -OH이며, $R^{4.3}$ 은 수소이다. 실시형태에서, $R^{4.1}$ 은 수소이고, $R^{4.2}$ 는 수소이며, $R^{4.3}$ 은 -OH이다. 실시형태에서, $R^{4.1}$ 은 수소이고, $R^{4.2}$ 는 비치환된 메톡시이며, $R^{4.3}$ 은 수소이다. 실시형태에서, $R^{4.1}$ 은 수소이고, $R^{4.2}$ 는 수소이며, $R^{4.3}$ 은 비치환된 메톡시이다. R^5 는 플로팅 치환기이고 고리 중 하나 또는 둘 모두에 위치할 수 있다는 것이 이해될 것이다.

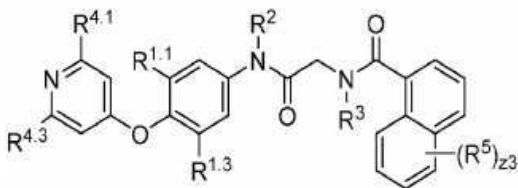
[0206] 실시형태에서, PCNS 억제제는 다음 화학식을 갖는 화합물이며:



[0207] (VII); 상기 식에서 R^2 , R^3 , R^5 , 및 $z3$ 은 본원에 기재된 바와 같으며, 화학식 (I) 내지 (V)의 화합물에서의 것을 포함한다. R^5 는 플로팅 치환기이고 고리 중 하나 또는 둘 모두에 위치할 수 있다는 것이 이해될 것이다. $R^{1.1}$, $R^{1.2}$, 및 $R^{1.3}$ 은 각각 독립적으로 본원에서 기재된 바와 같이 R^1 의 모이어티이며, 실시형태에서의 것을 포함한다. $R^{4.1}$ 및 $R^{4.3}$ 은 각각 독립적으로 본원에서 기재된 바와 같이 R^4 의 모이어티이며, 실시형태에서의 것을 포함한다.

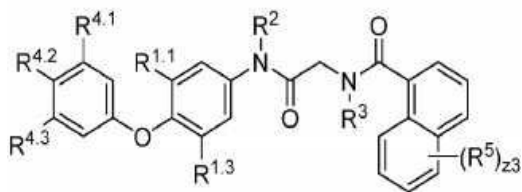
[0208] W^1 은 N 또는 $C(R^{4.2})$ 이다. W^2 은 N 또는 $C(R^{5.1})$ 이다. W^3 은 N 또는 $C(R^{5.2})$ 이다. $R^{5.1}$ 및 $R^{5.2}$ 는 각각 독립적으로 본원에서 기재된 바와 같이 R^5 의 모이어티이며, 실시형태에서의 것을 포함한다. $R^{4.2}$ 는 각각 독립적으로 본원에서 기재된 바와 같이 R^4 의 모이어티이며, 실시형태에서의 것을 포함한다. 실시형태에서, W^1 은 N이다. 실시형태에서, W^2 은 N이다. 실시형태에서, W^3 은 N이다. 실시형태에서, W^1 은 $C(R^{4.2})$ 이다. 실시형태에서, W^2 은 $C(R^{5.1})$ 이다. 실시형태에서, W^3 은 $C(R^{5.2})$ 이다. 실시형태에서, W^1 은 CH이다. 실시형태에서, W^2 은 CH이다. 실시형태에서, W^3 은 CH이다.

[0209] 실시형태에서, PCNS 억제제는 다음 화학식을 갖는 화합물이며:



[0210] (VIII); 상기 식에서 R^2 , R^3 , R^5 , 및 $z3$ 은 본원에 기재된 바와 같으며, 화학식 (I) 내지 (V)의 화합물에서의 것을 포함한다. R^5 는 플로팅 치환기이고 고리 중 하나 또는 둘 모두에 위치할 수 있다는 것이 이해될 것이다. $R^{1.1}$ 및 $R^{1.3}$ 은 각각 독립적으로 본원에서 기재된 바와 같이 R^1 의 모이어티이며, 실시형태에서의 것을 포함한다. $R^{4.1}$ 및 $R^{4.3}$ 은 각각 독립적으로 본원에서 기재된 바와 같이 R^4 의 모이어티이며, 실시형태에서의 것을 포함한다.

[0211] 실시형태에서, PCNS 억제제는 다음 화학식을 갖는 화합물이며:

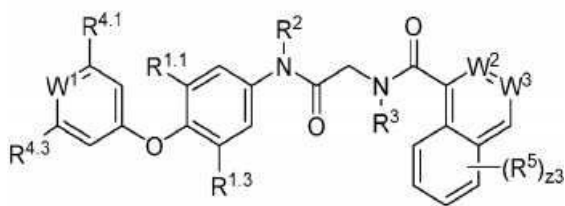


[0212]

(IX); 상기 식에서 R^2 , R^3 , R^5 , 및 $z3$ 은 본원에 기재된 바와 같으며, 화학식 (I) 내지 (V)의 화합물에서의 것을 포함한다. R^5 는 플로팅 치환기이고 고리 중 하나 또는 둘 모두에 위치할 수 있다는 것이 이해될 것이다. $R^{1.1}$ 및 $R^{1.3}$ 은 각각 독립적으로 본원에서 기재된 바와 같이 R^1 의 모이어티이며, 실시형태에서의 것을 포함한다. $R^{4.1}$, $R^{4.2}$, 및 $R^{4.3}$ 은 각각 독립적으로 본원에서 기재된 바와 같이 R^4 의 모이어티이며, 실시형태에서의 것을 포함한다.

[0213]

실시형태에서, PCNS 억제제는 다음 화학식을 갖는 화합물이며:



[0214]

(X); 상기 식에서 R^2 , R^3 , R^5 , 및 $z3$ 은 본원에 기재된 바와 같으며, 화학식 (I) 내지 (V)의 화합물에서의 것을 포함한다. R^5 는 플로팅 치환기이고 고리 중 하나 또는 둘 모두에 위치할 수 있다는 것이 이해될 것이다. $R^{1.1}$ 및 $R^{1.3}$ 은 각각 독립적으로 본원에서 기재된 바와 같이 R^1 의 모이어티이며, 실시형태에서의 것을 포함한다. $R^{4.1}$ 및 $R^{4.3}$ 은 각각 독립적으로 본원에서 기재된 바와 같이 R^4 의 모이어티이며, 실시형태에서의 것을 포함한다.

[0215]

W^1 은 N 또는 $C(R^{4.2})$ 이다. W^2 은 N 또는 $C(R^{5.1})$ 이다. W^3 은 N 또는 $C(R^{5.2})$ 이다. $R^{5.1}$ 및 $R^{5.2}$ 는 각각 독립적으로 본원에서 기재된 바와 같이 R^5 의 모이어티이며, 실시형태에서의 것을 포함한다. $R^{4.2}$ 는 각각 독립적으로 본원에서 기재된 바와 같이 R^4 의 모이어티이며, 실시형태에서의 것을 포함한다. 실시형태에서, W^1 은 N이다. 실시형태에서, W^2 은 N이다. 실시형태에서, W^3 은 N이다. 실시형태에서, W^1 은 $C(R^{4.2})$ 이다. 실시형태에서, W^2 은 $C(R^{5.1})$ 이다. 실시형태에서, W^3 은 $C(R^{5.2})$ 이다. 실시형태에서, W^1 은 CH이다. 실시형태에서, W^2 은 CH이다. 실시형태에서, W^3 은 CH이다.

[0216]

화학식 (VI) 내지 (X)의 화합물의 실시형태에서, R^2 는 수소이다. 화학식 (VI) 내지 (X)의 화합물의 실시형태에서, R^3 은 수소이다. 화학식 (VI) 내지 (X)의 화합물의 실시형태에서, R^2 및 R^3 은 수소이다.

[0217]

실시형태에서, $R^{1.1}$ 은 독립적으로 할로겐이다. 실시형태에서, $R^{1.1}$ 은 독립적으로 $-CF_3$ 이다. 실시형태에서, $R^{1.1}$ 은 독립적으로 $-CHF_2$ 이다. 실시형태에서, $R^{1.1}$ 은 독립적으로 $-CH_2F$ 이다. 실시형태에서, $R^{1.1}$ 은 독립적으로 $-OCF_3$ 이다. 실시형태에서, $R^{1.1}$ 은 독립적으로 $-OCHF_2$ 이다. 실시형태에서, $R^{1.1}$ 은 독립적으로 $-OCH_2F$ 이다. 실시형태에서, $R^{1.1}$ 은 독립적으로 $-OH$ 이다. 실시형태에서, $R^{1.1}$ 은 독립적으로 $-NH_2$ 이다. 실시형태에서, $R^{1.1}$ 은 독립적으로 $-SH$ 이다. 실시형태에서, $R^{1.1}$ 은 독립적으로 치환 또는 비치환된 C_1 - C_4 알킬이다. 실시형태에서, $R^{1.1}$ 은 독립적으로 치환 또는 비치환된 2원 내지 4원 헤테로알킬이다. 실시형태에서, $R^{1.1}$ 은 독립적으로 치환 또는 비치환된 C_3 - C_6 사이클로알킬이다. 실시형태에서, $R^{1.1}$ 은 독립적으로 치환 또는 비치환된 3원 내지 6원 헤테로사이클로알킬이다. 실시형태에서, $R^{1.1}$ 은 독립적으로 치환 또는 비치환된 페닐이다. 실시형태에서, $R^{1.1}$ 은 독립적으로 치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다. 실시형태에서, $R^{1.1}$ 은 독립적으로 치환된 C_1 - C_4 알킬이다.

실시형태에서, $R^{1.1}$ 은 독립적으로 치환된 4원 헤테로알킬이다. 실시형태에서, $R^{1.1}$ 은 독립적으로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬이다. 실시형태에서, $R^{1.1}$ 은 독립적으로 치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬이다. 실시형태에서, $R^{1.1}$ 은 독립적으로 치환된 페닐이다. 실시형태에서, $R^{1.1}$ 은 독립적으로 치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다. 실시형태에서, $R^{1.1}$ 은 독립적으로 비치환된 C_1-C_4 알킬이다. 실시형태에서, $R^{1.1}$ 은 독립적으로 비치환된 2원 내지 4원 헤테로알킬이다. 실시형태에서, $R^{1.1}$ 은 독립적으로 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬이다. 실시형태에서, $R^{1.1}$ 은 독립적으로 비치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬이다. 실시형태에서, $R^{1.1}$ 은 독립적으로 비치환된 페닐이다. 실시형태에서, $R^{1.1}$ 은 독립적으로 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다. 실시형태에서, $R^{1.1}$ 은 독립적으로 비치환된 메틸이다. 실시형태에서, $R^{1.1}$ 은 독립적으로 비치환된 에틸이다. 실시형태에서, $R^{1.1}$ 은 독립적으로 비치환된 이소프로필이다. 실시형태에서, $R^{1.1}$ 은 독립적으로 비치환된 tert-부틸이다. 실시형태에서, $R^{1.1}$ 은 독립적으로 비치환된 메톡시이다. 실시형태에서, $R^{1.1}$ 은 독립적으로 비치환된 에톡시이다. 실시형태에서, $R^{1.1}$ 은 독립적으로 -F이다. 실시형태에서, $R^{1.1}$ 은 독립적으로 -Cl이다. 실시형태에서, $R^{1.1}$ 은 독립적으로 -Br이다. 실시형태에서, $R^{1.1}$ 은 독립적으로 -I이다. 실시형태에서, $R^{1.1}$ 은 독립적으로 수소이다.

[0218]

실시형태에서, $R^{1.2}$ 는 독립적으로 할로겐이다. 실시형태에서, $R^{1.2}$ 는 독립적으로 $-CF_3$ 이다. 실시형태에서, $R^{1.2}$ 는 독립적으로 $-CHF_2$ 이다. 실시형태에서, $R^{1.2}$ 는 독립적으로 $-CH_2F$ 이다. 실시형태에서, $R^{1.2}$ 는 독립적으로 $-OCF_3$ 이다. 실시형태에서, $R^{1.2}$ 는 독립적으로 $-OCHF_2$ 이다. 실시형태에서, $R^{1.2}$ 는 독립적으로 $-OCH_2F$ 이다. 실시형태에서, $R^{1.2}$ 는 독립적으로 -OH이다. 실시형태에서, $R^{1.2}$ 는 독립적으로 $-NH_2$ 이다. 실시형태에서, $R^{1.2}$ 는 독립적으로 -SH이다. 실시형태에서, $R^{1.2}$ 는 독립적으로 치환 또는 비치환된 C_1-C_4 알킬이다. 실시형태에서, $R^{1.2}$ 는 독립적으로 치환 또는 비치환된 2원 내지 4원 헤테로알킬이다. 실시형태에서, $R^{1.2}$ 는 독립적으로 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬이다. 실시형태에서, $R^{1.2}$ 는 독립적으로 치환 또는 비치환된 3원 내지 6원 헤테로사이클로알킬이다. 실시형태에서, $R^{1.2}$ 는 독립적으로 치환 또는 비치환된 페닐이다. 실시형태에서, $R^{1.2}$ 는 독립적으로 치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다. 실시형태에서, $R^{1.2}$ 는 독립적으로 치환된 C_1-C_4 알킬이다. 실시형태에서, $R^{1.2}$ 는 독립적으로 치환된 4원 헤테로알킬이다. 실시형태에서, $R^{1.2}$ 는 독립적으로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬이다. 실시형태에서, $R^{1.2}$ 는 독립적으로 치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬이다. 실시형태에서, $R^{1.2}$ 는 독립적으로 비치환된 페닐이다. 실시형태에서, $R^{1.2}$ 는 독립적으로 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다. 실시형태에서, $R^{1.2}$ 는 독립적으로 비치환된 메틸이다. 실시형태에서, $R^{1.2}$ 는 독립적으로 비치환된 에틸이다. 실시형태에서, $R^{1.2}$ 는 독립적으로 비치환된 이소프로필이다. 실시형태에서, $R^{1.2}$ 는 독립적으로 비치환된 tert-부틸이다. 실시형태에서, $R^{1.2}$ 는 독립적으로 비치환된 메톡시이다. 실시형태에서, $R^{1.2}$ 는 독립적으로 비치환된 에톡시이다. 실시형태에서, $R^{1.2}$ 는 독립적으로 -F이다. 실시형태에서, $R^{1.2}$ 는 독립적으로 -Cl이다. 실시형태에서, $R^{1.2}$ 는 독립적으로 -Br이다. 실시형태에서, $R^{1.2}$ 는 독립적으로 -I이다. 실시형태에서, $R^{1.2}$ 는 독립적으로 수소이다.

[0219]

실시형태에서, $R^{1.3}$ 은 독립적으로 할로겐이다. 실시형태에서, $R^{1.3}$ 은 독립적으로 $-CF_3$ 이다. 실시형태에서, $R^{1.3}$ 은

독립적으로 -CHF_2 이다. 실시형태에서, $\text{R}^{1,3}$ 은 독립적으로 $\text{-CH}_2\text{F}$ 이다. 실시형태에서, $\text{R}^{1,3}$ 은 독립적으로 -OCF_3 이다. 실시형태에서, $\text{R}^{1,3}$ 은 독립적으로 -OCHF_2 이다. 실시형태에서, $\text{R}^{1,3}$ 은 독립적으로 $\text{-OCH}_2\text{F}$ 이다. 실시형태에서, $\text{R}^{1,3}$ 은 독립적으로 -OH 이다. 실시형태에서, $\text{R}^{1,3}$ 은 독립적으로 -NH_2 이다. 실시형태에서, $\text{R}^{1,3}$ 은 독립적으로 -SH 이다. 실시형태에서, $\text{R}^{1,3}$ 은 독립적으로 치환 또는 비치환된 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬이다. 실시형태에서, $\text{R}^{1,3}$ 은 독립적으로 치환 또는 비치환된 2원 내지 4원 헤테로알킬이다. 실시형태에서, $\text{R}^{1,3}$ 은 독립적으로 치환 또는 비치환된 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 사이클로알킬이다. 실시형태에서, $\text{R}^{1,3}$ 은 독립적으로 치환 또는 비치환된 3원 내지 6원 헤테로사이클로알킬이다. 실시형태에서, $\text{R}^{1,3}$ 은 독립적으로 치환 또는 비치환된 페닐이다. 실시형태에서, $\text{R}^{1,3}$ 은 독립적으로 치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다. 실시형태에서, $\text{R}^{1,3}$ 은 독립적으로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬이다. 실시형태에서, $\text{R}^{1,3}$ 은 독립적으로 치환된 4원 헤테로알킬이다. 실시형태에서, $\text{R}^{1,3}$ 은 독립적으로 치환된 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 사이클로알킬이다. 실시형태에서, $\text{R}^{1,3}$ 은 독립적으로 치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬이다. 실시형태에서, $\text{R}^{1,3}$ 은 독립적으로 치환된 페닐이다. 실시형태에서, $\text{R}^{1,3}$ 은 독립적으로 치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다. 실시형태에서, $\text{R}^{1,3}$ 은 독립적으로 비치환된 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬이다. 실시형태에서, $\text{R}^{1,3}$ 은 독립적으로 비치환된 2원 내지 4원 헤테로알킬이다. 실시형태에서, $\text{R}^{1,3}$ 은 독립적으로 비치환된 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 사이클로알킬이다. 실시형태에서, $\text{R}^{1,3}$ 은 독립적으로 비치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬이다. 실시형태에서, $\text{R}^{1,3}$ 은 독립적으로 비치환된 페닐이다. 실시형태에서, $\text{R}^{1,3}$ 은 독립적으로 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다. 실시형태에서, $\text{R}^{1,3}$ 은 독립적으로 비치환된 메틸이다. 실시형태에서, $\text{R}^{1,3}$ 은 독립적으로 비치환된 에틸이다. 실시형태에서, $\text{R}^{1,3}$ 은 독립적으로 비치환된 이소프로필이다. 실시형태에서, $\text{R}^{1,3}$ 은 독립적으로 비치환된 tert-부틸이다. 실시형태에서, $\text{R}^{1,3}$ 은 독립적으로 비치환된 메톡시이다. 실시형태에서, $\text{R}^{1,3}$ 은 독립적으로 비치환된 에톡시이다. 실시형태에서, $\text{R}^{1,3}$ 은 독립적으로 -F 이다. 실시형태에서, $\text{R}^{1,3}$ 은 독립적으로 -Cl 이다. 실시형태에서, $\text{R}^{1,3}$ 은 독립적으로 -Br 이다. 실시형태에서, $\text{R}^{1,3}$ 은 독립적으로 -I 이다. 실시형태에서, $\text{R}^{1,3}$ 은 독립적으로 수소이다.

[0220]

실시형태에서, $R^{1.4}$ 는 독립적으로 할로겐이다. 실시형태에서, $R^{1.4}$ 는 독립적으로 $-CF_3$ 이다. 실시형태에서, $R^{1.4}$ 는 독립적으로 $-CHF_2$ 이다. 실시형태에서, $R^{1.4}$ 는 독립적으로 $-CH_2F$ 이다. 실시형태에서, $R^{1.4}$ 는 독립적으로 $-OCF_3$ 이다. 실시형태에서, $R^{1.4}$ 는 독립적으로 $-OCHF_2$ 이다. 실시형태에서, $R^{1.4}$ 는 독립적으로 $-OCH_2F$ 이다. 실시형태에서, $R^{1.4}$ 는 독립적으로 $-OH$ 이다. 실시형태에서, $R^{1.4}$ 는 독립적으로 $-NH_2$ 이다. 실시형태에서, $R^{1.4}$ 는 독립적으로 $-SH$ 이다. 실시형태에서, $R^{1.4}$ 는 독립적으로 치환 또는 비치환된 C_1-C_4 알킬이다. 실시형태에서, $R^{1.4}$ 는 독립적으로 치환 또는 비치환된 2원 내지 4원 헤테로알킬이다. 실시형태에서, $R^{1.4}$ 는 독립적으로 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬이다. 실시형태에서, $R^{1.4}$ 는 독립적으로 치환 또는 비치환된 3원 내지 6원 헤테로사이클로알킬이다. 실시형태에서, $R^{1.4}$ 는 독립적으로 치환 또는 비치환된 페닐이다. 실시형태에서, $R^{1.4}$ 는 독립적으로 치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다. 실시형태에서, $R^{1.4}$ 는 독립적으로 치환된 C_1-C_4 알킬이다. 실시형태에서, $R^{1.4}$ 는 독립적으로 치환된 4원 헤테로알킬이다. 실시형태에서, $R^{1.4}$ 는 독립적으로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬이다. 실시형태에서, $R^{1.4}$ 는 독립적으로 치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬이다. 실시형태에서, $R^{1.4}$ 는 독립적으로 치환된 페닐이다. 실시형태에서, $R^{1.4}$ 는 독립적으로 치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다. 실시형태에서, $R^{1.4}$ 는 독립적으로 비치환된 C_1-C_4 알킬이다. 실시형태에서, $R^{1.4}$ 는 독립적으로 비치환된 2원 내지 4원 헤테로알킬이다.

원 헥테로알킬이다. 실시형태에서, $R^{1.4}$ 는 독립적으로 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬이다. 실시형태에서, $R^{1.4}$ 는 독립적으로 비치환된 3 내지 6원 헥테로사이클로알킬이다. 실시형태에서, $R^{1.4}$ 는 독립적으로 비치환된 페닐이다. 실시형태에서, $R^{1.4}$ 는 독립적으로 비치환된 5 내지 6원 헥테로아릴이다. 실시형태에서, $R^{1.4}$ 는 독립적으로 비치환된 메틸이다. 실시형태에서, $R^{1.4}$ 는 독립적으로 비치환된 에틸이다. 실시형태에서, $R^{1.4}$ 는 독립적으로 비치환된 이소프로필이다. 실시형태에서, $R^{1.4}$ 는 독립적으로 비치환된 tert-부틸이다. 실시형태에서, $R^{1.4}$ 는 독립적으로 비치환된 메톡시이다. 실시형태에서, $R^{1.4}$ 는 독립적으로 비치환된 에톡시이다. 실시형태에서, $R^{1.4}$ 는 독립적으로 -F이다. 실시형태에서, $R^{1.4}$ 는 독립적으로 -Cl이다. 실시형태에서, $R^{1.4}$ 는 독립적으로 -Br이다. 실시형태에서, $R^{1.4}$ 는 독립적으로 -I이다. 실시형태에서, $R^{1.4}$ 는 독립적으로 수소이다.

[0221]

실시형태에서, $R^{4.1}$ 은 독립적으로 할로겐, $-CF_3$, $-OH$, $-NH_2$, $-SH$, 치환 또는 비치환된 C_1-C_4 알킬, 치환 또는 비치환된 2 내지 4원 헥테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헥테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 또는 치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헥테로아릴이다. 실시형태에서, $R^{4.1}$ 은 독립적으로 할로겐, $-OH$, $-NH_2$, $-SH$, 비치환된 C_1-C_4 알킬 또는 비치환된 2 내지 4원 헥테로알킬이다. 실시형태에서, $R^{4.1}$ 은 독립적으로 할로겐, $-OH$, 비치환된 메틸 또는 비치환된 메톡시이다. 실시형태에서, $R^{4.1}$ 은 독립적으로 할로겐이다. 실시형태에서, $R^{4.1}$ 은 독립적으로 $-OH$ 이다. 실시형태에서, $R^{4.1}$ 은 독립적으로 비치환된 메틸이다. 실시형태에서, $R^{4.1}$ 은 독립적으로 비치환된 메톡시이다. 실시형태에서, $R^{4.1}$ 은 독립적으로 비치환된 에틸이다. 실시형태에서, $R^{4.1}$ 은 독립적으로 -F이다. 실시형태에서, $R^{4.1}$ 은 독립적으로 -Cl이다. 실시형태에서, $R^{4.1}$ 은 독립적으로 -Br이다. 실시형태에서, $R^{4.1}$ 은 독립적으로 -I이다. 실시형태에서, $R^{4.1}$ 은 독립적으로 $-CF_3$ 이다. 실시형태에서, $R^{4.1}$ 은 독립적으로 $-NH_2$ 이다. 실시형태에서, $R^{4.1}$ 은 독립적으로 $-SH$ 이다. 실시형태에서, $R^{4.1}$ 은 독립적으로 수소이다. 실시형태에서, $R^{4.1}$ 은 독립적으로 비치환된 이소프로필이다. 실시형태에서, $R^{4.1}$ 은 독립적으로 비치환된 에톡시이다. 실시형태에서, $R^{4.1}$ 은 독립적으로 비치환된 tert-부틸이다. 실시형태에서, $R^{4.1}$ 은 독립적으로 비치환된 프로폭시이다.

[0222]

실시형태에서, $R^{4.2}$ 는 독립적으로 할로겐, $-CF_3$, $-OH$, $-NH_2$, $-SH$, 치환 또는 비치환된 C_1-C_4 알킬, 치환 또는 비치환된 2 내지 4원 헥테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헥테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 또는 치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헥테로아릴이다. 실시형태에서, $R^{4.2}$ 는 독립적으로 할로겐, $-OH$, $-NH_2$, $-SH$, 비치환된 C_1-C_4 알킬 또는 비치환된 2 내지 4원 헥테로알킬이다. 실시형태에서, $R^{4.2}$ 는 독립적으로 할로겐, $-OH$, 비치환된 메틸 또는 비치환된 메톡시이다. 실시형태에서, $R^{4.2}$ 는 독립적으로 할로겐이다. 실시형태에서, $R^{4.2}$ 는 독립적으로 $-OH$ 이다. 실시형태에서, $R^{4.2}$ 는 독립적으로 비치환된 메틸이다. 실시형태에서, $R^{4.2}$ 는 독립적으로 비치환된 메톡시이다. 실시형태에서, $R^{4.2}$ 는 독립적으로 비치환된 에톡시이다. 실시형태에서, $R^{4.2}$ 는 독립적으로 비치환된 에틸이다. 실시형태에서, $R^{4.2}$ 는 독립적으로 -F이다. 실시형태에서, $R^{4.2}$ 는 독립적으로 -Cl이다. 실시형태에서, $R^{4.2}$ 는 독립적으로 -Br이다. 실시형태에서, $R^{4.2}$ 는 독립적으로 -I이다. 실시형태에서, $R^{4.2}$ 는 독립적으로 $-CF_3$ 이다. 실시형태에서, $R^{4.2}$ 는 독립적으로 $-NH_2$ 이다. 실시형태에서, $R^{4.2}$ 는 독립적으로 $-SH$ 이다. 실시형태에서, $R^{4.2}$ 는 독립적으로 수소이다. 실시형태에서, $R^{4.2}$ 는 독립적으로 비치환된 이소프로필이다. 실시형태에서, $R^{4.2}$ 는 독립적으로 비치환된 에톡시이다. 실시형태에서, $R^{4.2}$ 는 독립적으로 비치환된 tert-부틸이다. 실시형태에서, $R^{4.2}$ 는 독립적으로 비치환된 프로폭시이다.

[0223]

실시형태에서, $R^{4.3}$ 은 독립적으로 할로겐, $-CF_3$, $-OH$, $-NH_2$, $-SH$, 치환 또는 비치환된 C_1-C_4 알킬, 치환 또는 비

치환된 2 내지 4원 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₆ 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 또는 치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^{4.3}은 독립적으로 할로젠, -OH, -NH₂, -SH, 비치환된 C₁-C₄ 알킬 또는 비치환된 2 내지 4원 헤테로알킬이다. 실시형태에서, R^{4.3}은 독립적으로 할로젠, -OH, 비치환된 메틸 또는 비치환된 메톡시이다. 실시형태에서, R^{4.3}은 독립적으로 할로젠이다. 실시형태에서, R^{4.3}은 독립적으로 -OH이다. 실시형태에서, R^{4.3}은 독립적으로 비치환된 메틸이다. 실시형태에서, R^{4.3}은 독립적으로 비치환된 메톡시이다. 실시형태에서, R^{4.3}은 독립적으로 비치환된 에틸이다. 실시형태에서, R^{4.3}은 독립적으로 -F이다. 실시형태에서, R^{4.3}은 독립적으로 -Cl이다. 실시형태에서, R^{4.3}은 독립적으로 -Br이다. 실시형태에서, R^{4.3}은 독립적으로 -I이다. 실시형태에서, R^{4.3}은 독립적으로 -CF₃이다. 실시형태에서, R^{4.3}은 독립적으로 -NH₂이다. 실시형태에서, R^{4.3}은 독립적으로 -SH이다. 실시형태에서, R^{4.3}은 독립적으로 수소이다. 실시형태에서, R^{4.3}은 독립적으로 비치환된 이소프로필이다. 실시형태에서, R^{4.3}은 독립적으로 비치환된 에톡시이다. 실시형태에서, R^{4.3}은 독립적으로 비치환된 tert-부틸이다. 실시형태에서, R^{4.3}은 독립적으로 비치환된 프로폭시이다.

[0224]

실시형태에서, R^{4.4}는 독립적으로 할로젠, -CF₃, -OH, -NH₂, -SH, 치환 또는 비치환된 C₁-C₄ 알킬, 치환 또는 비치환된 2 내지 4원 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₆ 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 또는 치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^{4.4}는 독립적으로 할로젠, -OH, -NH₂, -SH, 비치환된 C₁-C₄ 알킬 또는 비치환된 2 내지 4원 헤테로알킬이다. 실시형태에서, R^{4.4}는 독립적으로 할로젠, -OH, 비치환된 메틸 또는 비치환된 메톡시이다. 실시형태에서, R^{4.4}는 독립적으로 할로젠이다. 실시형태에서, R^{4.4}는 독립적으로 -OH이다. 실시형태에서, R^{4.4}는 독립적으로 비치환된 메틸이다. 실시형태에서, R^{4.4}는 독립적으로 비치환된 메톡시이다. 실시형태에서, R^{4.4}는 독립적으로 비치환된 에틸이다. 실시형태에서, R^{4.4}는 독립적으로 -F이다. 실시형태에서, R^{4.4}는 독립적으로 -Cl이다. 실시형태에서, R^{4.4}는 독립적으로 -Br이다. 실시형태에서, R^{4.4}는 독립적으로 -I이다. 실시형태에서, R^{4.4}는 독립적으로 -CF₃이다. 실시형태에서, R^{4.4}는 독립적으로 -NH₂이다. 실시형태에서, R^{4.4}는 독립적으로 -SH이다. 실시형태에서, R^{4.4}는 독립적으로 수소이다. 실시형태에서, R^{4.4}는 독립적으로 비치환된 이소프로필이다. 실시형태에서, R^{4.4}는 독립적으로 비치환된 에톡시이다. 실시형태에서, R^{4.4}는 독립적으로 비치환된 tert-부틸이다. 실시형태에서, R^{4.4}는 독립적으로 비치환된 프로폭시이다.

[0225]

실시형태에서, R^{4.5}는 독립적으로 할로젠, -CF₃, -OH, -NH₂, -SH, 치환 또는 비치환된 C₁-C₄ 알킬, 치환 또는 비치환된 2 내지 4원 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₆ 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 또는 치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^{4.5}는 독립적으로 할로젠, -OH, -NH₂, -SH, 비치환된 C₁-C₄ 알킬 또는 비치환된 2 내지 4원 헤테로알킬이다. 실시형태에서, R^{4.5}는 독립적으로 할로젠, -OH, 비치환된 메틸 또는 비치환된 메톡시이다. 실시형태에서, R^{4.5}는 독립적으로 할로젠이다. 실시형태에서, R^{4.5}는 독립적으로 -OH이다. 실시형태에서, R^{4.5}는 독립적으로 비치환된 메틸이다. 실시형태에서, R^{4.5}는 독립적으로 비치환된 메톡시이다. 실시형태에서, R^{4.5}는 독립적으로 비치환된 에틸이다. 실시형태에서, R^{4.5}는 독립적으로 -F이다. 실시형태에서, R^{4.5}는 독립적으로 -Cl이다. 실시형태에서, R^{4.5}는 독립적으로 -Br이다. 실시형태에서, R^{4.5}는 독립적으로 -I이다. 실시형태에서, R^{4.5}는 독립적으로 -CF₃이다. 실시형태에서, R^{4.5}는 독립적으로 -NH₂이다. 실시형태에서, R^{4.5}는 독립적으로 -SH이다. 실시형태에서, R^{4.5}는 독립적으로 수소이다. 실시형태에서, R^{4.5}는 독립적으로 비치환된 이소프로필이다. 실시형태에서, R^{4.5}는 독립적으로 비치환된 에톡시이다. 실시형태에서, R^{4.5}는 독립적으로 비치환된 tert-부틸이다. 실시형태에서, R^{4.5}는 독립적으로 비치환된 프로폭시이다.

태에서, $R^{4.5}$ 는 독립적으로 비치환된 에톡시이다. 실시형태에서, $R^{4.5}$ 는 독립적으로 비치환된 tert-부틸이다. 실시형태에서, $R^{4.5}$ 는 독립적으로 비치환된 프로폭시이다.

[0226]

실시형태에서, $R^{5.1}$ 은 독립적으로 할로겐, $-CF_3$, $-OH$, $-NH_2$, $-SH$, 치환 또는 비치환된 C_1-C_4 알킬, 치환 또는 비치환된 2 내지 4원 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 또는 치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다. 실시형태에서, $R^{5.1}$ 은 독립적으로 할로겐, $-OH$, $-NH_2$, $-SH$, 비치환된 C_1-C_4 알킬 또는 비치환된 2 내지 4원 헤테로알킬이다. 실시형태에서, $R^{5.1}$ 은 독립적으로 할로겐, $-OH$, 비치환된 메틸 또는 비치환된 메톡시이다. 실시형태에서, $R^{5.1}$ 은 독립적으로 할로겐이다. 실시형태에서, $R^{5.1}$ 은 독립적으로 $-OH$ 이다. 실시형태에서, $R^{5.1}$ 은 독립적으로 비치환된 메틸이다. 실시형태에서, $R^{5.1}$ 은 독립적으로 비치환된 메톡시이다. 실시형태에서, $R^{5.1}$ 은 독립적으로 비치환된 에틸이다. 실시형태에서, $R^{5.1}$ 은 독립적으로 $-F$ 이다. 실시형태에서, $R^{5.1}$ 은 독립적으로 $-Cl$ 이다. 실시형태에서, $R^{5.1}$ 은 독립적으로 $-Br$ 이다. 실시형태에서, $R^{5.1}$ 은 독립적으로 $-I$ 이다. 실시형태에서, $R^{5.1}$ 은 독립적으로 $-CF_3$ 이다. 실시형태에서, $R^{5.1}$ 은 독립적으로 $-NH_2$ 이다. 실시형태에서, $R^{5.1}$ 은 독립적으로 $-SH$ 이다. 실시형태에서, $R^{5.1}$ 은 독립적으로 수소이다. 실시형태에서, $R^{5.1}$ 은 독립적으로 비치환된 이소프로필이다. 실시형태에서, $R^{5.1}$ 은 독립적으로 비치환된 에톡시이다. 실시형태에서, $R^{5.1}$ 은 독립적으로 비치환된 tert-부틸이다. 실시형태에서, $R^{5.1}$ 은 독립적으로 비치환된 프로폭시이다.

[0227]

실시형태에서, $R^{5.2}$ 는 독립적으로 할로겐, $-CF_3$, $-OH$, $-NH_2$, $-SH$, 치환 또는 비치환된 C_1-C_4 알킬, 치환 또는 비치환된 2 내지 4원 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 또는 치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다. 실시형태에서, $R^{5.2}$ 는 독립적으로 할로겐, $-OH$, $-NH_2$, $-SH$, 비치환된 C_1-C_4 알킬 또는 비치환된 2 내지 4원 헤테로알킬이다. 실시형태에서, $R^{5.2}$ 는 독립적으로 할로겐, $-OH$, 비치환된 메틸 또는 비치환된 메톡시이다. 실시형태에서, $R^{5.2}$ 는 독립적으로 할로겐이다. 실시형태에서, $R^{5.2}$ 는 독립적으로 $-OH$ 이다. 실시형태에서, $R^{5.2}$ 는 독립적으로 비치환된 메틸이다. 실시형태에서, $R^{5.2}$ 는 독립적으로 비치환된 메톡시이다. 실시형태에서, $R^{5.2}$ 는 독립적으로 비치환된 에틸이다. 실시형태에서, $R^{5.2}$ 는 독립적으로 $-F$ 이다. 실시형태에서, $R^{5.2}$ 는 독립적으로 $-Cl$ 이다. 실시형태에서, $R^{5.2}$ 는 독립적으로 $-Br$ 이다. 실시형태에서, $R^{5.2}$ 는 독립적으로 $-I$ 이다. 실시형태에서, $R^{5.2}$ 는 독립적으로 $-CF_3$ 이다. 실시형태에서, $R^{5.2}$ 는 독립적으로 $-NH_2$ 이다. 실시형태에서, $R^{5.2}$ 는 독립적으로 $-SH$ 이다. 실시형태에서, $R^{5.2}$ 는 독립적으로 수소이다. 실시형태에서, $R^{5.2}$ 는 독립적으로 비치환된 이소프로필이다. 실시형태에서, $R^{5.2}$ 는 독립적으로 비치환된 에톡시이다. 실시형태에서, $R^{5.2}$ 는 독립적으로 비치환된 tert-부틸이다. 실시형태에서, $R^{5.2}$ 는 독립적으로 비치환된 프로폭시이다.

[0228]

실시형태에서, W^1 은 N이다. 실시형태에서, W^1 은 $C(R^{4.2})$ 이다. 실시형태에서, W^2 는 N이다. 실시형태에서, W^2 는 $C(R^{5.1})$ 이다. 실시형태에서, W^3 은 N이다. 실시형태에서, W^3 은 $C(R^{5.2})$ 이다. 실시형태에서, W^1 은 $C(H)$ 이다. 실시형태에서, W^2 는 $C(H)$ 이다. 실시형태에서, W^3 은 $C(H)$ 이다.

[0229]

실시형태에서, $R^{1.1}$ 및 $R^{1.3}$ 은 $-I$ 이다. 실시형태에서, $R^{1.1}$ 및 $R^{1.3}$ 은 $-F$ 이다. 실시형태에서, $R^{1.1}$ 및 $R^{1.3}$ 은 $-Br$ 이다. 실시형태에서, $R^{1.1}$ 및 $R^{1.3}$ 은 $-Cl$ 이다. 실시형태에서, $R^{1.1}$ 및 $R^{1.3}$ 은 비치환된 메틸이다. 실시형태에서, $R^{1.1}$ 및 $R^{1.3}$ 은 $-CF_3$ 이다. 실시형태에서, $R^{1.1}$ 및 $R^{1.3}$ 은 $-NH_2$ 이다. 실시형태에서, $R^{1.1}$ 및 $R^{1.3}$ 은 $-OH$ 이다. 실시형태에서, $R^{1.1}$ 및 $R^{1.3}$ 은 비치환된 메톡시이다. 실시형태에서, $R^{1.1}$ 및 $R^{1.3}$ 은 할로겐이다. 실시형태에서, $R^{1.1}$ 및

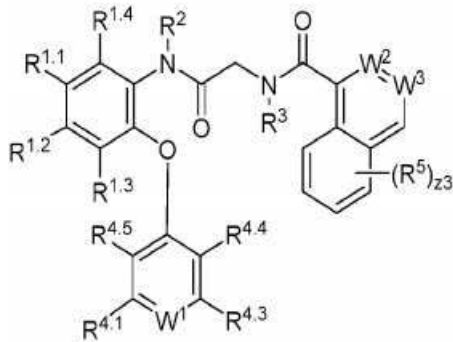
$R^{1.3}$ 은 비치환된 C_1-C_4 알킬이다. 실시형태에서, $R^{1.1}$ 및 $R^{1.3}$ 은 치환된 C_1-C_4 알킬이다. 실시형태에서, $R^{1.1}$ 및 $R^{1.3}$ 은 할로겐 치환된 C_1-C_4 알킬이다. 실시형태에서, $R^{1.1}$ 및 $R^{1.3}$ 은 비치환된 C_1-C_2 알킬이다. 실시형태에서, $R^{1.1}$ 및 $R^{1.3}$ 은 치환된 C_1-C_2 알킬이다. 실시형태에서, $R^{1.1}$ 및 $R^{1.3}$ 은 할로겐 치환된 C_1-C_2 알킬이다.

[0230]

실시형태에서, $R^{4.1}$ 및 $R^{4.3}$ 은 -I이다. 실시형태에서, $R^{4.1}$ 및 $R^{4.3}$ 은 -F이다. 실시형태에서, $R^{4.1}$ 및 $R^{4.3}$ 은 -Br이다. 실시형태에서, $R^{4.1}$ 및 $R^{4.3}$ 은 -Cl이다. 실시형태에서, $R^{4.1}$ 및 $R^{4.3}$ 은 비치환된 메틸이다. 실시형태에서, $R^{4.1}$ 및 $R^{4.3}$ 은 -CF₃이다. 실시형태에서, $R^{4.1}$ 및 $R^{4.3}$ 은 -NH₂이다. 실시형태에서, $R^{4.1}$ 및 $R^{4.3}$ 은 -OH이다. 실시형태에서, $R^{4.1}$ 및 $R^{4.3}$ 은 비치환된 메톡시이다. 실시형태에서, $R^{4.1}$ 및 $R^{4.3}$ 은 할로겐이다. 실시형태에서, $R^{4.1}$ 및 $R^{4.3}$ 은 비치환된 C_1-C_4 알킬이다. 실시형태에서, $R^{4.1}$ 및 $R^{4.3}$ 은 치환된 C_1-C_4 알킬이다. 실시형태에서, $R^{4.1}$ 및 $R^{4.3}$ 은 할로겐 치환된 C_1-C_4 알킬이다. 실시형태에서, $R^{4.1}$ 및 $R^{4.3}$ 은 비치환된 C_1-C_2 알킬이다. 실시형태에서, $R^{4.1}$ 및 $R^{4.3}$ 은 치환된 C_1-C_2 알킬이다. 실시형태에서, $R^{4.1}$ 및 $R^{4.3}$ 은 할로겐 치환된 C_1-C_2 알킬이다.

[0231]

실시형태에서, PCNS 억제제는 다음 화학식을 갖는 화합물이며:

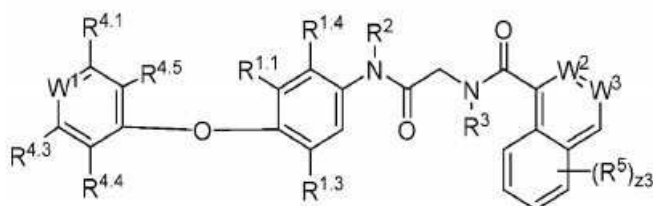


[0232]

(XI); 상기 식에서 R^2 , R^3 , R^5 , 및 $z3$ 은 본원에 기재된 바와 같으며, 화학식 (I) 내지 (V)의 화합물에서의 것을 포함한다. $R^{1.1}$, $R^{1.2}$, $R^{1.3}$, 및 $R^{1.4}$ 는 각각 독립적으로 본원에서 기재된 바와 같이 R^1 의 모이어티이며, 실시형태에서의 것을 포함한다. 실시형태에서, $R^{1.1}$, $R^{1.2}$, $R^{1.3}$, 및/또는 $R^{1.4}$ 는 독립적으로 수소이다. 실시형태에서, $R^{4.1}$, $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$, 및/또는 $R^{4.5}$ 는 수소이다. 실시형태에서, R^2 는 수소이다. 실시형태에서, R^3 은 수소이다. 실시형태에서, $R^{1.1}$ 은 할로겐이다. 실시형태에서, $R^{1.2}$ 는 할로겐이다. 실시형태에서, $R^{1.3}$ 은 할로겐이다. 실시형태에서, $R^{1.4}$ 는 할로겐이다. 실시형태에서, $R^{1.1}$ 은 -Cl이다. 실시형태에서, $R^{1.2}$ 는 -Cl이다. 실시형태에서, $R^{1.3}$ 은 -Cl이다. 실시형태에서, $R^{1.4}$ 는 -Cl이다. 실시형태에서, $R^{1.1}$ 은 -F이다. 실시형태에서, $R^{1.2}$ 는 -F이다. 실시형태에서, $R^{1.3}$ 은 -F이다. 실시형태에서, $R^{1.4}$ 는 -F이다. 실시형태에서, $R^{1.2}$, $R^{1.3}$, 및 $R^{1.4}$ 는 수소이고, $R^{1.1}$ 은 할로겐이다. 실시형태에서, $R^{1.1}$, $R^{1.3}$, 및 $R^{1.4}$ 는 수소이고, $R^{1.2}$ 는 할로겐이다. 실시형태에서, $R^{1.2}$, $R^{1.1}$, 및 $R^{1.4}$ 는 수소이고, $R^{1.3}$ 은 할로겐이다. 실시형태에서, $R^{1.2}$, $R^{1.3}$, 및 $R^{1.1}$ 은 수소이고, $R^{1.4}$ 는 할로겐이다. 실시형태에서, $R^{1.2}$, $R^{1.3}$, 및 $R^{1.4}$ 는 수소이고, $R^{1.1}$ 은 -Cl이다. 실시형태에서, $R^{1.1}$, $R^{1.3}$, 및 $R^{1.4}$ 는 수소이고, $R^{1.2}$ 는 -Cl이다. 실시형태에서, $R^{1.2}$, $R^{1.1}$, 및 $R^{1.4}$ 는 수소이고, $R^{1.3}$ 은 -Cl이다. 실시형태에서, $R^{1.2}$, $R^{1.3}$, 및 $R^{1.1}$ 은 수소이고, $R^{1.4}$ 는 -Cl이다. 실시형태에서, $R^{1.2}$, $R^{1.3}$, 및 $R^{1.1}$ 은 수소이고, $R^{1.4}$ 는 -F이다. 실시형태에서, $R^{1.1}$, $R^{1.3}$, 및 $R^{1.4}$ 는 수소이고, $R^{1.2}$ 는 -F이다. 실시형태에서, $R^{1.2}$, $R^{1.1}$, 및 $R^{1.4}$ 는 수소이고, $R^{1.3}$ 은 -F이다. 실시형태에서, $R^{1.2}$, $R^{1.3}$, 및 $R^{1.1}$ 은 수소이고, $R^{1.4}$ 는 -F이다. W^1 은 N 또는 $C(R^{4.2})$ 이다. W^2 은 N 또는 $C(R^{5.1})$ 이다. W^3 은 N 또는 $C(R^{5.2})$ 이다. 실시형태에서, W^1 은 N이다. 실시형태에서, W^2 은 N이다. 실시형태에서, W^3 은 N이다. 실시형태에서, W^1 은 $C(R^{4.2})$ 이다. 실시형태에서, W^2 은 $C(R^{5.1})$ 이다. 실시형태에서, W^3 은 $C(R^{5.2})$ 이다. 실시형태에서, W^1 은 CH이다. 실시형태에서, W^2 은 CH이다. 실시형태에서, W^3 은 CH이다.

은 CH이다. $R^{5.1}$ 및 $R^{5.2}$ 는 각각 독립적으로 본원에서 기재된 바와 같이 R^5 의 모이어티이며, 실시형태에서의 것을 포함한다. 실시형태에서, $z3$ 은 0이다. $R^{4.1}$, $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$, 및 $R^{4.5}$ 는 각각 독립적으로 본원에서 기재된 바와 같이 R^4 의 모이어티이며, 실시형태에서의 것을 포함한다. 실시형태에서, $R^{4.1}$ 은 비치환된 메톡시이다. 실시형태에서, $R^{4.2}$ 는 비치환된 메톡시이다. 실시형태에서, $R^{4.3}$ 은 비치환된 메톡시이다. 실시형태에서, $R^{4.4}$ 는 비치환된 메톡시이다. 실시형태에서, $R^{4.5}$ 는 비치환된 메톡시이다. 실시형태에서, $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$, 및 $R^{4.5}$ 는 수소이고, $R^{4.1}$ 은 비치환된 메톡시이다. 실시형태에서, $R^{4.1}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$, 및 $R^{4.5}$ 는 수소이고, $R^{4.2}$ 는 비치환된 메톡시이다. 실시형태에서, $R^{4.2}$, $R^{4.1}$, $R^{4.4}$, 및 $R^{4.5}$ 는 수소이고, $R^{4.3}$ 은 비치환된 메톡시이다. 실시형태에서, $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.1}$, 및 $R^{4.5}$ 는 수소이고, $R^{4.4}$ 는 비치환된 메톡시이다. 실시형태에서, $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$, 및 $R^{4.1}$ 은 수소이고, $R^{4.5}$ 는 비치환된 메톡시이다. 실시형태에서, $R^{4.1}$ 은 비치환된 메톡시이다. 실시형태에서, $R^{4.2}$ 는 비치환된 메톡시이다. 실시형태에서, $R^{4.3}$ 은 비치환된 메톡시이다. 실시형태에서, $R^{4.4}$ 는 비치환된 메톡시이다. 실시형태에서, $R^{4.5}$ 는 비치환된 메톡시이다. 실시형태에서, $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$, 및 $R^{4.5}$ 는 수소이고, $R^{4.1}$ 은 비치환된 메톡시이다. 실시형태에서, $R^{4.1}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$, 및 $R^{4.5}$ 는 수소이고, $R^{4.2}$ 는 비치환된 메톡시이다. 실시형태에서, $R^{4.2}$, $R^{4.1}$, $R^{4.4}$, 및 $R^{4.5}$ 는 수소이고, $R^{4.3}$ 은 비치환된 메톡시이다. 실시형태에서, $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.1}$, 및 $R^{4.5}$ 는 수소이고, $R^{4.4}$ 는 비치환된 메톡시이다. 실시형태에서, $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$, 및 $R^{4.1}$ 은 수소이고, $R^{4.5}$ 는 비치환된 메톡시이다. 실시형태에서, $R^{4.1}$ 은 -OH이다. 실시형태에서, $R^{4.2}$ 는 -OH이다. 실시형태에서, $R^{4.3}$ 은 -OH이다. 실시형태에서, $R^{4.4}$ 는 -OH이다. 실시형태에서, $R^{4.5}$ 는 -OH이다. 실시형태에서, $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$, 및 $R^{4.5}$ 는 수소이고, $R^{4.1}$ 은 -OH이다. 실시형태에서, $R^{4.1}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$, 및 $R^{4.5}$ 는 수소이고, $R^{4.2}$ 는 -OH이다. 실시형태에서, $R^{4.2}$, $R^{4.1}$, $R^{4.4}$, 및 $R^{4.5}$ 는 수소이고, $R^{4.3}$ 은 -OH이다. 실시형태에서, $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.1}$, 및 $R^{4.5}$ 는 수소이고, $R^{4.4}$ 는 -OH이다. 실시형태에서, $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$, 및 $R^{4.1}$ 은 수소이고, $R^{4.5}$ 는 -OH이다. 실시형태에서, $R^{4.1}$ 은 할로젠이다. 실시형태에서, $R^{4.2}$ 는 할로젠이다. 실시형태에서, $R^{4.3}$ 은 할로젠이다. 실시형태에서, $R^{4.4}$ 는 할로젠이다. 실시형태에서, $R^{4.5}$ 는 할로젠이다. 실시형태에서, $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$, 및 $R^{4.5}$ 는 수소이고, $R^{4.1}$ 은 할로젠이다. 실시형태에서, $R^{4.1}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$, 및 $R^{4.5}$ 는 수소이고, $R^{4.2}$ 는 할로젠이다. 실시형태에서, $R^{4.2}$, $R^{4.1}$, $R^{4.4}$, 및 $R^{4.5}$ 는 수소이고, $R^{4.3}$ 은 할로젠이다. 실시형태에서, $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.1}$, 및 $R^{4.5}$ 는 수소이고, $R^{4.4}$ 는 할로젠이다. 실시형태에서, $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$, 및 $R^{4.1}$ 은 수소이고, $R^{4.5}$ 는 할로젠이다. 실시형태에서, $R^{4.1}$ 은 비치환된 메틸이다. 실시형태에서, $R^{4.2}$ 는 비치환된 메틸이다. 실시형태에서, $R^{4.3}$ 은 비치환된 메틸이다. 실시형태에서, $R^{4.4}$ 는 비치환된 메틸이다. 실시형태에서, $R^{4.5}$ 는 비치환된 메틸이다. 실시형태에서, $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$, 및 $R^{4.5}$ 는 수소이고, $R^{4.1}$ 은 비치환된 메틸이다. 실시형태에서, $R^{4.1}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$, 및 $R^{4.5}$ 는 수소이고, $R^{4.2}$ 는 비치환된 메틸이다. 실시형태에서, $R^{4.2}$, $R^{4.1}$, $R^{4.4}$, 및 $R^{4.5}$ 는 수소이고, $R^{4.3}$ 은 비치환된 메틸이다. 실시형태에서, $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.1}$, 및 $R^{4.5}$ 는 수소이고, $R^{4.4}$ 는 비치환된 메틸이다. 실시형태에서, $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$, 및 $R^{4.1}$ 은 수소이고, $R^{4.5}$ 는 비치환된 메틸이다. 실시형태에서, $R^{1.1}$, $R^{1.2}$, $R^{1.3}$, $R^{1.4}$, $R^{4.1}$, $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$, $R^{4.5}$, R^2 및/또는 R^3 중 하나 이상은 수소이다. R^5 는 플로팅 치환기이고 고리 중 하나 또는 둘 모두에 위치할 수 있다는 것이 이해될 것이다.

[0233] 실시형태에서, PCNS 억제제는 다음 화학식을 갖는 화합물이며:

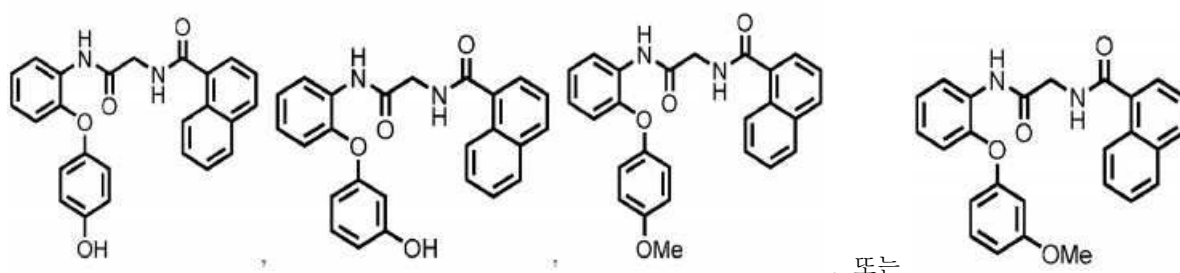


[0234] (XII); 상기 식에서 $R^{1.1}$, $R^{1.3}$, $R^{1.4}$, R^2 , R^3 , $R^{4.1}$,

$R^{4.3}$, $R^{4.4}$, $R^{4.5}$, R^5 , W^1 , W^2 , W^3 , 및 $z3$ 은 본원에 기재된 바와 같으며, 화학식 (I) 내지 (XI)의 화합물에서의 것을 포함한다. R^5 는 플로팅 치환기이고 고리 중 하나 또는 둘 모두에 위치할 수 있다는 것이 이해될 것이다. $R^{1.1}$, $R^{1.3}$, 및 $R^{1.4}$ 는 각각 독립적으로 본원에서 기재된 바와 같이 R^1 의 모이어티이며, 실시형태에서의 것을 포함한다. $R^{4.1}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$, 및 $R^{4.5}$ 는 각각 독립적으로 본원에서 기재된 바와 같이 R^4 의 모이어티이며, 실시형태에서의 것을 포함한다. 실시형태에서, $R^{1.1}$, $R^{1.3}$, 및/또는 $R^{1.4}$ 는 수소이다. 실시형태에서, $R^{4.1}$, $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$, 및/또는 $R^{4.5}$ 는 수소이다. 실시형태에서, R^2 는 수소이다. 실시형태에서, R^3 는 수소이다. 실시형태에서, $R^{1.1}$ 은 할로젠이다. 실시형태에서, $R^{1.3}$ 은 할로젠이다. 실시형태에서, $R^{1.4}$ 는 할로젠이다. 실시형태에서, $R^{1.1}$ 은 -Cl이다. 실시형태에서, $R^{1.3}$ 은 -Cl이다. 실시형태에서, $R^{1.4}$ 는 -Cl이다. 실시형태에서, $R^{1.1}$ 은 -F이다. 실시형태에서, $R^{1.3}$ 은 -F이다. 실시형태에서, $R^{1.4}$ 는 -F이다. 실시형태에서, $R^{1.3}$ 및 $R^{1.4}$ 는 수소이고 $R^{1.1}$ 은 할로젠이다. 실시형태에서, $R^{1.1}$ 및 $R^{1.4}$ 는 수소이고 $R^{1.3}$ 은 할로젠이다. 실시형태에서, $R^{1.3}$ 및 $R^{1.1}$ 은 수소이고 $R^{1.4}$ 는 할로젠이다. 실시형태에서, $R^{1.3}$ 및 $R^{1.4}$ 는 수소이고 $R^{1.1}$ 은 -Cl이다. 실시형태에서, $R^{1.1}$ 및 $R^{1.4}$ 는 수소이고 $R^{1.3}$ 은 -Cl이다. 실시형태에서, $R^{1.3}$ 및 $R^{1.1}$ 은 수소이고 $R^{1.4}$ 는 -Cl이다. 실시형태에서, $R^{1.3}$ 및 $R^{1.4}$ 는 수소이고 $R^{1.1}$ 은 -F이다. 실시형태에서, $R^{1.1}$ 및 $R^{1.4}$ 는 수소이고 $R^{1.3}$ 은 -F이다. 실시형태에서, $R^{1.3}$ 및 $R^{1.1}$ 은 수소이고 $R^{1.4}$ 는 -F이다. W^1 은 N 또는 $C(R^{4.2})$ 이다. W^2 은 N 또는 $C(R^{5.1})$ 이다. W^3 은 N 또는 $C(R^{5.2})$ 이다. 실시형태에서, W^1 은 N이다. 실시형태에서, W^2 은 N이다. 실시형태에서, W^3 은 N이다. 실시형태에서, W^1 은 $C(R^{4.2})$ 이다. 실시형태에서, W^2 은 $C(R^{5.1})$ 이다. 실시형태에서, W^3 은 $C(R^{5.2})$ 이다. 실시형태에서, W^1 은 CH이다. 실시형태에서, W^2 은 CH이다. 실시형태에서, W^3 은 CH이다. $R^{5.1}$ 및 $R^{5.2}$ 는 각각 독립적으로 본원에서 기재된 바와 같이 R^5 의 모이어티이며, 실시형태에서의 것을 포함한다. 실시형태에서, $z3$ 은 0이다. $R^{4.1}$, $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$, 및 $R^{4.5}$ 는 각각 독립적으로 본원에서 기재된 바와 같이 R^4 의 모이어티이며, 실시형태에서의 것을 포함한다. 실시형태에서, $R^{4.1}$ 은 비치환된 메톡시이다. 실시형태에서, $R^{4.2}$ 는 비치환된 메톡시이다. 실시형태에서, $R^{4.3}$ 은 비치환된 메톡시이다. 실시형태에서, $R^{4.4}$ 는 비치환된 메톡시이다. 실시형태에서, $R^{4.5}$ 는 비치환된 메톡시이다. 실시형태에서, $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$, 및 $R^{4.5}$ 는 수소이고, $R^{4.1}$ 은 비치환된 메톡시이다. 실시형태에서, $R^{4.1}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$, 및 $R^{4.5}$ 는 수소이고, $R^{4.2}$ 는 비치환된 메톡시이다. 실시형태에서, $R^{4.2}$, $R^{4.1}$, $R^{4.4}$, 및 $R^{4.5}$ 는 수소이고, $R^{4.3}$ 은 비치환된 메톡시이다. 실시형태에서, $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$, 및 $R^{4.1}$ 은 수소이고, $R^{4.5}$ 는 비치환된 메톡시이다. 실시형태에서, $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$, 및 $R^{4.5}$ 는 수소이고, $R^{4.4}$ 는 비치환된 메톡시이다. 실시형태에서, $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$, 및 $R^{4.1}$ 은 수소이고, $R^{4.5}$ 는 비치환된 메톡시이다. 실시형태에서, $R^{4.1}$ 은 비치환된 메톡시이다. 실시형태에서, $R^{4.2}$ 는 비치환된 메톡시이다. 실시형태에서, $R^{4.3}$ 은 비치환된 메톡시이다. 실시형태에서, $R^{4.4}$ 는 비치환된 메톡시이다. 실시형태에서, $R^{4.5}$ 는 비치환된 메톡시이다. 실시형태에서, $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$, 및 $R^{4.5}$ 는 수소이고, $R^{4.1}$ 은 비치환된 메톡시이다. 실시형태에서, $R^{4.1}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$, 및 $R^{4.5}$ 는 수소이고, $R^{4.2}$ 는 비치환된 메톡시이다. 실시형태에서, $R^{4.2}$, $R^{4.1}$, $R^{4.4}$, 및 $R^{4.5}$ 는 수소이고, $R^{4.3}$ 은 비치환된 메톡시이다. 실시형태에서, $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.1}$, 및 $R^{4.5}$ 는 수소이고, $R^{4.4}$ 는 비치환된 메톡시이다. 실시형태에서, $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$, 및 $R^{4.1}$ 은 수소이고, $R^{4.5}$ 는 비치환된 메톡시이다. 실시형태에서, $R^{4.1}$ 은 -OH이다. 실시형태에서, $R^{4.2}$ 는 -OH이다. 실시형태에서, $R^{4.3}$ 은 -OH이다. 실시형태에서, $R^{4.4}$ 는 -OH이다. 실시형태에서, $R^{4.5}$ 는 -OH이다. 실시형태에서, $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$, 및 $R^{4.5}$ 는 수소이고, $R^{4.1}$ 은 -OH이다. 실시형태에서, $R^{4.1}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$, 및 $R^{4.5}$ 는 수소이고, $R^{4.2}$ 는 -OH이다. 실시형태에서, $R^{4.2}$, $R^{4.1}$, $R^{4.4}$, 및 $R^{4.5}$ 는 수소이고, $R^{4.3}$ 은 -OH이다. 실시형태에서, $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.1}$, 및 $R^{4.5}$ 는 수소이고, $R^{4.4}$ 는 -OH이다. 실시형태에서, $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$, 및 $R^{4.1}$ 은 수소이고, $R^{4.5}$ 는 -OH이다. 실시형태에서, $R^{4.1}$ 은 할로젠이다. 실시형태에서, $R^{4.2}$ 는 할로젠이다. 실시형태에서, $R^{4.3}$ 은 할로젠이다. 실시형태에서, $R^{4.4}$ 는 할로젠이다. 실시형태에서, $R^{4.5}$ 는 할로젠이다. 실시형태에서, $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$, 및 $R^{4.5}$ 는 수소이고, $R^{4.1}$ 은 할로젠이다. 실시형태에서,

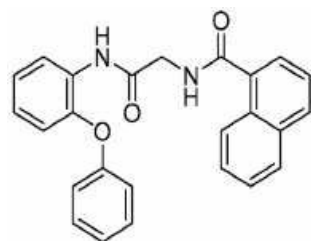
$R^{4.1}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$, 및 $R^{4.5}$ 는 수소이고, $R^{4.2}$ 는 할로젠이다. 실시형태에서, $R^{4.2}$, $R^{4.1}$, $R^{4.4}$, 및 $R^{4.5}$ 는 수소이고, $R^{4.3}$ 은 할로젠이다. 실시형태에서, $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.1}$, 및 $R^{4.5}$ 는 수소이고, $R^{4.4}$ 는 할로젠이다. 실시형태에서, $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$, 및 $R^{4.1}$ 은 수소이고, $R^{4.5}$ 는 할로젠이다. 실시형태에서, $R^{4.1}$ 은 비치환된 메틸이다. 실시형태에서, $R^{4.2}$ 는 비치환된 메틸이다. 실시형태에서, $R^{4.3}$ 은 비치환된 메틸이다. 실시형태에서, $R^{4.4}$ 는 비치환된 메틸이다. 실시형태에서, $R^{4.5}$ 는 비치환된 메틸이다. 실시형태에서, $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$, 및 $R^{4.5}$ 는 수소이고, $R^{4.1}$ 은 비치환된 메틸이다. 실시형태에서, $R^{4.1}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$, 및 $R^{4.5}$ 는 수소이고, $R^{4.2}$ 는 비치환된 메틸이다. 실시형태에서, $R^{4.2}$, $R^{4.1}$, $R^{4.4}$, 및 $R^{4.5}$ 는 수소이고, $R^{4.3}$ 은 비치환된 메틸이다. 실시형태에서, $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.1}$, 및 $R^{4.5}$ 는 수소이고, $R^{4.4}$ 는 비치환된 메틸이다. 실시형태에서, $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$, 및 $R^{4.1}$ 은 수소이고, $R^{4.5}$ 는 비치환된 메틸이다. 실시형태에서, $R^{1.1}$, $R^{1.3}$, $R^{1.4}$, $R^{4.1}$, $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$, $R^{4.5}$, R^2 , 및/또는 R^3 중 하나 이상은 수소이다. R^5 는 플로팅 치환기이고 고리 중 하나 또는 둘 모두에 위치할 수 있다는 것이 이해될 것이다.

[0235] 실시형태에서, PCNS 억제제는 다음 화학식을 갖는 화합물이다:



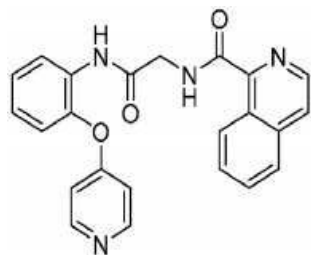
[0236]

[0237] 실시형태에서, PCNS 억제제는 다음 화학식을 갖는 화합물이다:



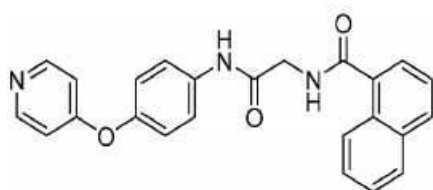
[0238]

[0239] 실시형태에서, PCNS 억제제는 다음 화학식을 갖는 화합물이다:



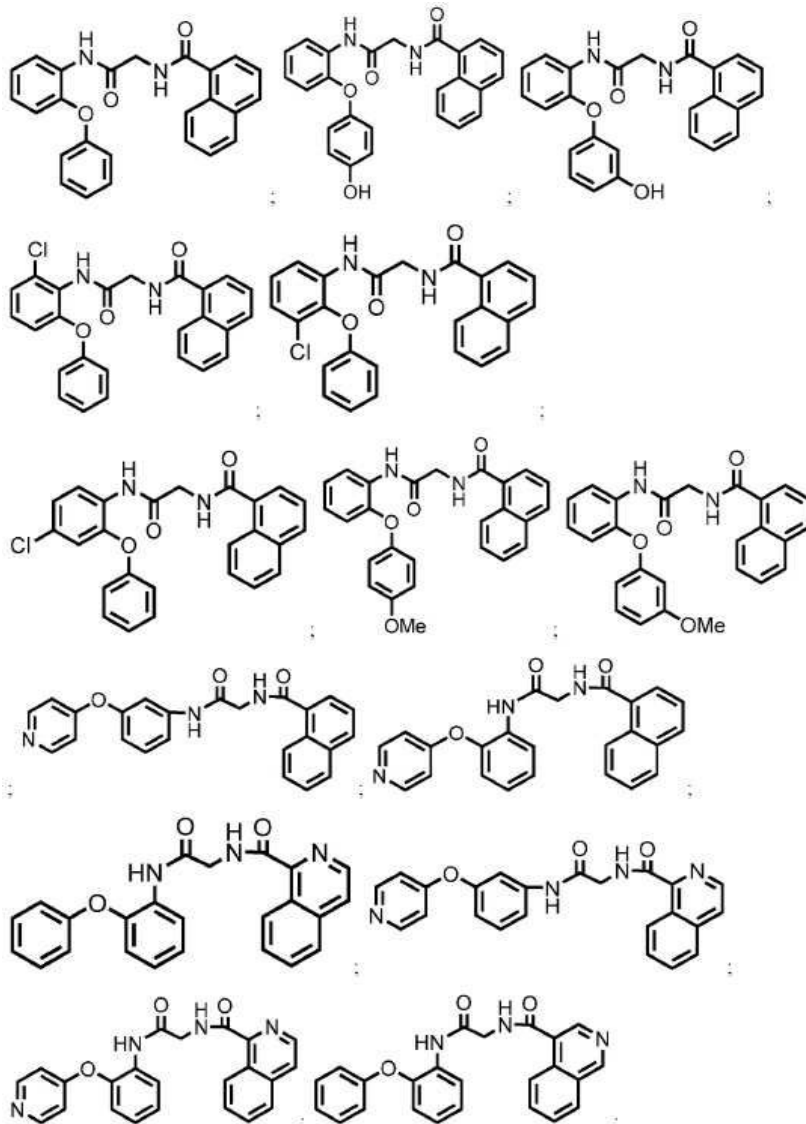
[0240]

[0241] 실시형태에서, PCNS 억제제는 다음 화학식을 갖는 화합물이다:

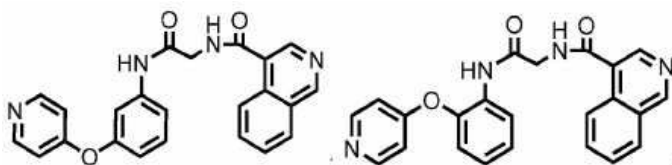


[0242]

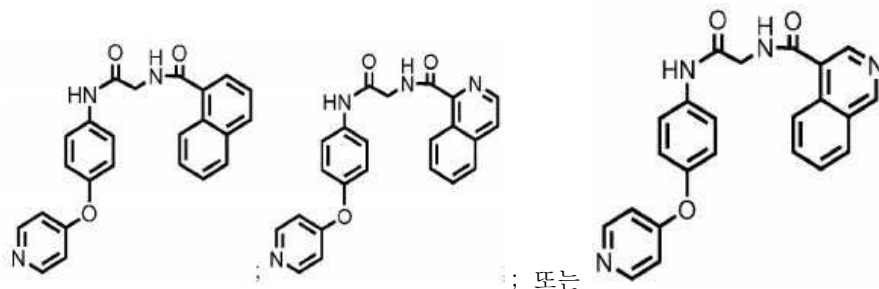
[0243] 실시형태에서, PCNS 억제제는 다음 화학식을 갖는 화합물이다:



[0244]



[0245]



[0246]

제약 조성물

[0247]

[0248]

본원에는 본원에 기술된 PCNA 억제제 또는 이의 제약상 허용되는 염(이의 실시형태 포함), 제약상 허용되는 부형제 및 화합물을 포함하는 제약 조성물이 제공된다. 본원에는 본원에 기술된 EGFR-TK 억제제 또는 이의 제약상 허용되는 염(이의 실시형태 포함), 제약상 허용되는 부형제 및 화합물을 포함하는 제약 조성물이 제공된다.

"활성 성분"은 PCNA 억제제 및/또는 EGFR-TK 억제제를 지칭한다. 본원에 기술된 방법에서, 활성 성분은 환자에게 별도로 투여될 수 있다(예를 들어, PCNA 억제제를 포함하는 제1 제약 조성물 및 EGFR-TK 억제제를 포함하는 제2 제약 조성물, 여기서 제1 및 제2 제약 조성물은 상이함) 또는 활성 성분은 단일 조성물(예를 들어, PCNA 억제제 및 EGFR-TK 억제제를 포함하는 단일 제약 조성물)로서 환자에게 투여될 수 있다.

[0249] 제약 조성물은 활성 성분이 치료 유효량, 즉 의도된 목적을 달성하기에 효과적인 양으로 함유되는 조성물을 포함한다. 특정한 적용에 효과적인 실제량은 특히 치료되는 병태에 따라 달라질 것이다. 질병(암)을 치료하는 방법에서 투여될 때, 이러한 조성물은 원하는 결과, 예를 들어 암 치료, 세포 증식 억제를 달성하는 데 효과적인 양의 활성 성분을 함유할 것이다. 화합물의 치료 유효량의 결정은 특히 본원의 상세한 개시내용에 비추어 당업자의 능력 내에 있다.

[0250] 본원에 기재된 화합물로부터 제약 조성물을 제조하는 경우, 제약상 허용되는 담체는 고체 또는 액체일 수 있다. 고체 형태 제제에는, 분말, 정제, 환제, 캡슐, 카세제, 좌제 및 분산성 과립이 포함된다. 고체 담체는 희석제, 향미제, 결합제, 보존제, 정제 봉해제 또는 캡슐화 물질로도 작용할 수 있는 1종 이상의 물질일 수 있다.

[0251] 분말에서, 담체는 미분된 활성 성분(예를 들어, 본원에 제공된 화합물)과의 혼합물 중 미분된 고체일 수 있다. 정제에서, 활성 성분은 필요한 결합 특성을 갖는 담체와 적합한 비율로 혼합되고, 목적하는 형상과 크기로 압축된다. 분말과 정제는 바람직하게는 활성 화합물을 1% 내지 99% 함유한다.

[0252] 적합한 고체 부형제는 탄산마그네슘; 마그네슘 스테아레이트; 활석; 펙틴; 텍스트린; 전분; 트라가칸트; 저융점 왁스; 코코아 버터; 탄수화물; 락토오스, 수크로스, 만니톨 또는 소르비톨을 포함하지만 이에 제한되지 않는 당, 옥수수, 밀, 쌀, 감자 또는 기타 식물의 전분; 메틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸-셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스와 같은 셀룰로오스; 및 아라비아 및 트라가칸트를 포함하는 검; 뿐만 아니라 젤라틴 및 콜라겐을 포함하지만 이에 제한되지 않는 단백질을 포함한다. 원하는 경우, 가교된 폴리비닐 피롤리돈, 한천, 알긴산, 또는 이의 염, 예를 들어 알긴산 나트륨과 같은 봉해제 또는 가용화제가 첨가될 수 있다.

[0253] 드라제 코어(dragee cores)는 농축 설탕 용액과 같은 적합한 코팅제와 함께 제공되며, 이는 또한 검 아라빅, 탈크, 폴리비닐피롤리돈, 카르보폴 겔(carbopol gel), 폴리에틸렌 글리콜, 및/또는 이산화티타늄, 래커 용액(lacquer solutions), 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 함유할 수 있다. 제품 식별을 위해 또는 활성 화합물의 양(즉, 투여량)을 특성화하기 위해 염료 또는 안료를 정제 또는 드라제 코팅에 첨가할 수 있다. 본 발명의 제약 제제는 또한 예를 들어 젤라틴으로 만들어진 푸시-핏 캡슐(push-fit capsules), 뿐만 아니라 젤라틴 및 코팅제, 예를 들어 글리세롤 또는 소르비톨로 만들어진 연질의 밀봉된 캡슐을 사용하여 경구로 사용될 수 있다.

[0254] 좌제 제조의 경우, 지방산 글리세리드 또는 코코아 버터의 혼합물과 같은 저융점 왁스를 먼저 용융시키고, 교반하여 활성 성분을 그 안에 균질하게 분산시킨다. 이어서, 용융된 균질한 혼합물을 편리한 크기의 몰드에 붓고, 냉각시켜 고체화시킨다.

[0255] 액체 형태 제제에는, 용액, 현탁액 및 에멀전, 예를 들어 물 또는 물/프로필렌 글리콜 용액이 포함된다. 비경구 주사의 경우, 액체 제제는 폴리에틸렌 글리콜 수용액 중의 용액으로 제형화될 수 있다.

[0256] 비경구 적용이 필요하거나 요구되는 경우, 본 발명의 화합물에 특히 적합한 혼합물은 주사 가능한 멸균 용액, 바람직하게는 유성 또는 수용액, 뿐만 아니라 현탁액, 에멀전 또는 임플란트이며, 좌약을 포함한다. 특히, 비경구 투여를 위한 담체는, 텍스트로스의 수용액, 식염수, 순수한 물, 에탄올, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 땅콩유, 참기름, 폴리옥시에틸렌-블록 공중합체(polyoxyethylene-block polymers) 등의 수용액을 포함한다. 앰플은 편리한 단위 투여량이다. 본 발명의 화합물은 또한 리포솜에 혼입되거나 경피 펌프 또는 패치를 통해 투여될 수 있다. 본 발명에서 사용하기에 적합한 제약 혼합물은 당업자에게 잘 알려져 있으며, 예를 들어 문헌 [Pharmaceutical Sciences (17th Ed., Mack Pub. Co., Easton, PA) 및 WO 96/05309]에 기술되어 있다.

[0257] 경구 사용에 적합한 수용액은 활성 성분을 물에 용해시키고, 목적하는 경우 적합한 착색제, 향미제, 안정화제 및 증점제를 첨가하는 방식으로 제조될 수 있다. 경구 사용에 적합한 수성 현탁액은 미분화된 활성 성분을 점성 물질, 예를 들어 천연 또는 합성 검, 수지, 메틸 셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 알긴산 나트륨, 폴리비닐피롤리돈, 검 트라가칸트 및 검 아카시아, 및 분산제 또는 습윤제, 예를 들어 자연적으로 존재하는 포스파티드(phosphatide) (예를 들어, 레시틴(lecithin)), 산화 알킬렌과 지방산 (예를 들어, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트 (polyoxyethylene stearate))과의 축합 생성물, 산화 에틸렌과 장쇄 지방족 알코올 (예를 들어, 헵타데카에틸렌 옥시세탄올 (heptadecaethylene oxycetanol))과의 축합

생성물, 지방산 및 헥시톨 (예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노-올레에이트 (polyoxyethylene sorbitol mono-oleate))로부터 유래된 부분적 에스테르와 산화 에틸렌과의 축합 생성물, 또는 지방산 및 헥시톨 무수물 (예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노-올레에이트 (polyoxyethylene sorbitan mono-oleate))로부터 유래된 부분적 에스테르와 산화 에틸렌과의 축합 생성물과 함께 물에 분산시킴으로써 제조될 수 있다. 수성 현탁액은 또한 하나 이상의 에틸 또는 n-프로필 p-하이드록시벤조에이트와 같은 보존제, 하나 이상의 착색제, 하나 이상의 풍미제 및 하나 이상의 수크로스, 아스파탐 또는 사카린과 같은 감미제를 함유할 수 있다. 제형은 삼투압을 위해 조절될 수 있다.

[0258] 사용 직전에 경구 투여용 액체 형태 제제로 전환시키도록 의도된 고체 형태 제제가 또한 포함된다. 이러한 액체 형태에는, 용액, 현탁액 및 에멀전이 포함된다. 이러한 제제는, 활성 성분에 더하여, 착색제, 향미제, 안정화제, 완충제, 인공 및 천연 감미제, 분산제, 증점제, 가용화제 등을 함유할 수 있다.

[0259] 오일 현탁액은 증점제, 예를 들어 밀랍, 경질 파라핀 또는 세틸 알코올을 함유할 수 있다. 글리세롤, 소르비톨 또는 수크로스와 같은 감미제를 첨가하여 맛있는 경구 제제를 제공할 수 있다. 이러한 제형은 아스코르브산과 같은 항산화제의 첨가에 의해 보존될 수 있다. 제약 제형은 또한 수중유 유화액(oil-in-water emulsions)의 형태일 수 있다. 오일상은 전술한 바와 같은 식물성 오일 또는 광물유, 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 적합한 유화제는 자연적으로 존재하는 검, 예를 들어 검 아카시아 및 검 트라가칸트, 자연적으로 존재하는 포스파티드, 예를 들어 대두 레시틴, 지방산으로부터 유래된 에스테르 또는 부분 에스테르 및 헥시톨 무수물, 예를 들어 소르비탄 모노-올레에이트, 및 이러한 부분적 에스테르와 산화 에틸렌의 축합 생성물, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 소르비탄 올레에이트와의 축합 생성물을 포함한다. 유화액은 또한 시럽 및 엘릭서(elixirs)의 제형에서와 같이, 감미제 및 풍미제를 함유할 수 있다. 이러한 제형은 또한 완화제, 보존제, 또는 착색제를 포함할 수 있다.

[0260] 본원에 기술된 화합물은 환자에 단독으로 투여되거나 병용투여될 수 있다. 병용투여는 화합물을 개별적으로 또는 (하나 초과와 화합물을) 조합으로 동시에 또는 순차적으로 투여하는 단계를 포함하는 것으로 의도된다. 따라서, 제제는 또한 원하는 경우 다른 활성 물질과 조합될 수 있다.

[0261] 제약 제제는 바람직하게는 단위 투여 형태이다. 이러한 형태에서, 제제는 적절한 양의 활성 성분을 함유하는 단위 용량으로 세분된다. 단위 투여 형태는 포장된 제제일 수 있으며, 포장은 패킷화된(packeted) 정제, 캡슐, 및 바이알 또는 앰플 내 분말과 같은 개별적인 양의 제제를 함유한다. 또한, 단위 투여 형태는 캡슐, 정제, 카세제 또는 로젠지 그 자체일 수 있거나, 또는 이들 중 임의의 것의 적절한 수가 포장된 형태일 수 있다.

[0262] 단위 용량 제제에서의 활성 성분의 양은 특정 적용 및 활성 성분의 효능에 따라 0.1 mg 내지 10000 mg, 보다 전형적으로 1.0 mg 내지 1000 mg, 가장 전형적으로 10 mg 내지 500 mg으로 변화되거나 조절될 수 있다. 활성 화합물의 양은 또한 약 0.1 mg/kg 내지 500 mg/kg 범위의 mg/kg으로 정의될 수 있다. 조성물은, 목적하는 경우, 기타 상용 가능한 치료제를 함유할 수도 있다.

[0263] 특정 화합물에 대한 독성 및 치료 효과 사이의 비는 그의 치료 지수이며, LD₅₀(집단의 50%에서 치사적인 화합물의 양) 및 ED₅₀(집단의 50%에서 효과적인 화합물의 양) 간의 비로서 표현될 수 있다. 높은 치료 지수를 나타내는 화합물이 바람직하다. 세포 배양 검정 및/또는 동물 연구로부터 얻은 치료 지수 데이터는 인간에서 사용하기 위한 투여량의 범위를 공식화하는데 사용될 수 있다. 이러한 화합물의 투여량은 바람직하게는 독성이 거의 또는 전혀 없는 ED₅₀을 포함하는 혈장 농도의 범위 내에 있다. 투여량은 사용된 투여 형태 및 사용된 투여 경로에 따라 이러한 범위 내에서 달라질 수 있다. 정확한 제형, 투여 경로, 및 투여량은 환자의 병태 및 화합물이 사용되는 특정 방법을 고려하여 개별 의사에 의해 선택될 수 있다.

[0264] 치료 방법

[0265] 본 개시내용은 유효량의 AOH1996 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 유효량의 EGFR-TK 억제제 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여함으로써 필요로 하는 환자에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 실시형태에서, 본 개시내용은 AOH1996 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 유효량의 제1 제약 조성물, 및 EGFR-TK 억제제 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 유효량의 제2 제약 조성물을 투여함으로써 필요로 하는 환자에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 실시형태에서, 본 개시내용은 AOH1996 또는 그의 제약상 허용되는 염, EGFR-TK 억제제 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 유효량의 제약 조성물을 투여함으로써 필요로 하는 환자에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 실시형태에서, 암은 폐암, 결장직장암, 결장암, 췌장암, 유방암, 편평세포암종, 갑상선암, 또는 두경부암이다. 실시형태에서, 암은 비소세포폐암, 폐암, 결장직장암, 결장암,

췌장암, 유방암, 편평세포암종, 갑상선암, 또는 두경부암이다. 실시형태에서, 암은 비소세포폐암, 결장직장암, 췌장암, 유방암, 편평세포암종, 갑상선암, 또는 두경부암이다. 실시형태에서, 암은 폐암이다. 실시형태에서, 암은 비소세포폐암이다. 실시형태에서, 암은 결장직장암이다. 실시형태에서, 암은 결장암이다. 실시형태에서, 암은 췌장암이다. 실시형태에서, 암은 유방암이다. 실시형태에서, 암은 편평세포암종이다. 실시형태에서, 암은 편평세포암종이다. 실시형태에서, 암은 갑상선암이다. 실시형태에서, 암은 두경부암이다. 실시형태에서, 암은 EGFR 돌연변이, KRAS 돌연변이, BRAF 돌연변이, 또는 이들 중 2개 이상의 조합을 갖는다. 실시형태에서, 암은 EGFR 돌연변이를 갖는다. 실시형태에서, EGFR 돌연변이는 L858R, ex19del, Ex10ins, T790M, 또는 이들 중 2개 이상의 조합을 포함한다. 실시형태에서, EGFR 돌연변이는 L858R 및 ex19del을 포함한다. 실시형태에서, EGFR 돌연변이는 L858R을 포함한다. 실시형태에서, EGFR 돌연변이는 ex19del을 포함한다. 실시형태에서, EGFR 돌연변이는 Ex10ins을 포함한다. 실시형태에서, EGFR 돌연변이는 L858R, ex19del 및 T790M을 포함한다. 실시형태에서, EGFR 돌연변이는 L858R 및 T790M을 포함한다. 실시형태에서, EGFR 돌연변이는 T790M을 포함한다. 실시형태에서, 암은 KRAS 돌연변이를 갖는다. 실시형태에서, KRAS 돌연변이는 G12, G13 또는 Q61이다. 실시형태에서, KRAS 돌연변이는 G12C, G12S, G12V, G12D, G12A, G13D, G13C, Q61H 또는 Q61R이다. 실시형태에서, KRAS 돌연변이는 G12 돌연변이이다. 실시형태에서, KRAS 돌연변이는 G12C 돌연변이이다. 실시형태에서, KRAS 돌연변이는 G12S 돌연변이이다. 실시형태에서, KRAS 돌연변이는 G12V 돌연변이이다. 실시형태에서, KRAS 돌연변이는 G12D 돌연변이이다. 실시형태에서, KRAS 돌연변이는 G12A 돌연변이이다. 실시형태에서, KRAS 돌연변이는 G13 돌연변이이다. 실시형태에서, KRAS 돌연변이는 G13D 돌연변이이다. 실시형태에서, KRAS 돌연변이는 G13C 돌연변이이다. 실시형태에서, KRAS 돌연변이는 Q61 돌연변이이다. 실시형태에서, KRAS 돌연변이는 Q61H 돌연변이이다. 실시형태에서, KRAS 돌연변이는 Q61R 돌연변이이다. 실시형태에서, 암은 BRAF 돌연변이를 갖는다. 실시형태에서, BRAF 돌연변이는 V600E 돌연변이이다. 실시형태에서, 암은 EGFR-TK 내성 암이다. 실시형태에서, 암을 치료하는 방법은 환자에게 유효량의 하나 이상의 항암제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0266]

본 개시내용은 유효량의 AOH1996 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 유효량의 오시머티닙, 게피티닙, 아파티닙, 네라티닙, 에를로티닙, 로실레티닙, 올무티닙, 레이저티닙, 나자르티닙, 나퀴티닙, 마벨레르티닙, 아비베르티닙, 올라페르티닙, 알플루티닙, 아미반탐, 타록시티닙, 모보세르티닙, 사볼리티닙, 카프마티닙, 세톡시맵, 파니투무맵, 라파티닙, 다코미티닙, 네시투무맵, 반데타닙, 이코티니닙, 카네르티닙, 알리티닙, 바를리티닙, 테세바티닙, 펠리티닙, 사피티닙, EAI045, TAK-285, AG-1478, AEE788, CUDC-101, WZ8040, WZ4002, WZ3146, AG-490, PD153035 또는 이들 중 어느 하나의 제약상 허용되는 염을 투여함으로써 필요로 하는 환자에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 실시형태에서, 암은 폐암, 결장직장암, 결장암, 췌장암, 유방암, 편평세포암종, 갑상선암, 또는 두경부암이다. 실시형태에서, 암은 비소세포폐암, 폐암, 결장직장암, 결장암, 췌장암, 유방암, 편평세포암종, 갑상선암, 또는 두경부암이다. 실시형태에서, 암은 폐암이다. 실시형태에서, 암은 비소세포폐암이다. 실시형태에서, 암은 결장직장암이다. 실시형태에서, 암은 결장암이다. 실시형태에서, 암은 췌장암이다. 실시형태에서, 암은 유방암이다. 실시형태에서, 암은 편평세포암종이다. 실시형태에서, 암은 편평세포암종이다. 실시형태에서, 암은 갑상선암이다. 실시형태에서, 암은 두경부암이다. 실시형태에서, 암은 EGFR 돌연변이, KRAS 돌연변이, BRAF 돌연변이, 또는 이들 중 2개 이상의 조합을 갖는다. 실시형태에서, 암은 EGFR 돌연변이를 갖는다. 실시형태에서, EGFR 돌연변이는 L858R, ex19del, Ex10ins, T790M, 또는 이들 중 2개 이상의 조합을 포함한다. 실시형태에서, EGFR 돌연변이는 L858R 및 ex19del을 포함한다. 실시형태에서, EGFR 돌연변이는 L858R을 포함한다. 실시형태에서, EGFR 돌연변이는 ex19del을 포함한다. 실시형태에서, EGFR 돌연변이는 Ex10ins을 포함한다. 실시형태에서, EGFR 돌연변이는 L858R, ex19del 및 T790M을 포함한다. 실시형태에서, EGFR 돌연변이는 L858R 및 T790M을 포함한다. 실시형태에서, EGFR 돌연변이는 T790M을 포함한다. 실시형태에서, 암은 KRAS 돌연변이를 갖는다. 실시형태에서, KRAS 돌연변이는 G12, G13 또는 Q61이다. 실시형태에서, KRAS 돌연변이는 G12C, G12S, G12V, G12D, G12A, G13D, G13C, Q61H 또는 Q61R이다. 실시형태에서, KRAS 돌연변이는 G12 돌연변이이다. 실시형태에서, KRAS 돌연변이는 G12C 돌연변이이다. 실시형태에서, KRAS 돌연변이는 G12S 돌연변이이다. 실시형태에서, KRAS 돌연변이는 G12V 돌연변이이다. 실시형태에서, KRAS 돌연변이는 G12D 돌연변이이다. 실시형태에서, KRAS 돌연변이는 G12A 돌연변이이다. 실시형태에서, KRAS 돌연변이는 G13 돌연변이이다. 실시형태에서, KRAS 돌연변이는 G13D 돌연변이이다. 실시형태에서, KRAS 돌연변이는 G13C 돌연변이이다. 실시형태에서, KRAS 돌연변이는 Q61 돌연변이이다. 실시형태에서, KRAS 돌연변이는 Q61H 돌연변이이다. 실시형태에서, KRAS 돌연변이는 Q61R 돌연변이이다. 실시형태에서, 암은 BRAF 돌연변이를 갖는다. 실시형태에서, BRAF 돌연변이는 V600E 돌연변이이다. 실시형태에서, 암은 EGFR-TK 내성 암이다. 실시형태에서, EGFR-TK 억제제 및 AOH1996의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 환자에게 별도로

투여된다. 실시형태에서, 암을 치료하는 방법은 EGFR-TK 억제제 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제1 제약 조성물, 및 AOH1996 또는 이의 제약상 허용되는 염 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제2 제약 조성물 (즉, 제1 제약 조성물과 제2 제약 조성물은 상이함)을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 실시형태에서, 방법은 EGFR-TK 억제제, AOH1996 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 실시형태에서, 암을 치료하는 방법은 환자에게 유효량의 하나 이상의 항암제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0267]

[illegible]

을 치료하는 것을 포함한다. 실시형태에서, 방법은 유효량의 AOH1996 또는 이의 제약상 허용되는 염 및 유효량의 AG-1478을 투여함으로써 암을 치료하는 것을 포함한다. 실시형태에서, 방법은 유효량의 AOH1996 또는 이의 제약상 허용되는 염 및 유효량의 AEE788을 투여함으로써 암을 치료하는 것을 포함한다. 실시형태에서, 방법은 유효량의 AOH1996 또는 이의 제약상 허용되는 염 및 유효량의 CUDC-101을 투여함으로써 암을 치료하는 것을 포함한다. 실시형태에서, 방법은 유효량의 AOH1996 또는 이의 제약상 허용되는 염 및 유효량의 WZ8040을 투여함으로써 암을 치료하는 것을 포함한다. 실시형태에서, 방법은 유효량의 AOH1996 또는 이의 제약상 허용되는 염 및 유효량의 WZ4002을 투여함으로써 암을 치료하는 것을 포함한다. 실시형태에서, 방법은 유효량의 AOH1996 또는 이의 제약상 허용되는 염 및 유효량의 WZ3146을 투여함으로써 암을 치료하는 것을 포함한다. 실시형태에서, 방법은 유효량의 AOH1996 또는 이의 제약상 허용되는 염 및 유효량의 AG-490을 투여함으로써 암을 치료하는 것을 포함한다. 실시형태에서, 방법은 유효량의 AOH1996 또는 이의 제약상 허용되는 염 및 유효량의 PD153035를 투여함으로써 암을 치료하는 것을 포함한다. 실시형태에서, 본원에 기술되는 EGFR-TK 억제제는 제약상 허용되는 염의 형태일 수 있다. 실시형태에서, 암은 폐암, 결장직장암, 결장암, 췌장암, 유방암, 편평세포암종, 갑상선암, 또는 두경부암이다. 실시형태에서, 암은 비소세포폐암, 폐암, 결장직장암, 결장암, 췌장암, 유방암, 편평세포암종, 갑상선암, 또는 두경부암이다. 실시형태에서, 암은 비소세포폐암, 결장직장암, 췌장암, 유방암, 편평세포암종, 갑상선암, 또는 두경부암이다. 실시형태에서, 암은 폐암이다. 실시형태에서, 암은 비소세포폐암이다. 실시형태에서, 암은 결장직장암이다. 실시형태에서, 암은 결장암이다. 실시형태에서, 암은 췌장암이다. 실시형태에서, 암은 유방암이다. 실시형태에서, 암은 편평세포암종이다. 실시형태에서, 암은 편평세포암종이다. 실시형태에서, 암은 갑상선암이다. 실시형태에서, 암은 두경부암이다. 실시형태에서, 암은 EGFR 돌연변이, KRAS 돌연변이, BRAF 돌연변이, 또는 이들 중 2개 이상의 조합을 갖는다. 실시형태에서, 암은 EGFR 돌연변이를 갖는다. 실시형태에서, EGFR 돌연변이는 L858R, ex19del, Ex10ins, T790M, 또는 이들 중 2개 이상의 조합을 포함한다. 실시형태에서, EGFR 돌연변이는 L858R 및 ex19del을 포함한다. 실시형태에서, EGFR 돌연변이는 L858R을 포함한다. 실시형태에서, EGFR 돌연변이는 ex19del을 포함한다. 실시형태에서, EGFR 돌연변이는 Ex10ins을 포함한다. 실시형태에서, EGFR 돌연변이는 L858R, ex19del 및 T790M을 포함한다. 실시형태에서, EGFR 돌연변이는 L858R 및 T790M을 포함한다. 실시형태에서, EGFR 돌연변이는 T790M을 포함한다. 실시형태에서, 암은 KRAS 돌연변이를 갖는다. 실시형태에서, KRAS 돌연변이는 G12, G13 또는 Q61이다. 실시형태에서, KRAS 돌연변이는 G12C, G12S, G12V, G12D, G12A, G13D, G13C, Q61H 또는 Q61R이다. 실시형태에서, KRAS 돌연변이는 G12 돌연변이이다. 실시형태에서, KRAS 돌연변이는 G12C 돌연변이이다. 실시형태에서, KRAS 돌연변이는 G12S 돌연변이이다. 실시형태에서, KRAS 돌연변이는 G12V 돌연변이이다. 실시형태에서, KRAS 돌연변이는 G12D 돌연변이이다. 실시형태에서, KRAS 돌연변이는 G12A 돌연변이이다. 실시형태에서, KRAS 돌연변이는 G13 돌연변이이다. 실시형태에서, KRAS 돌연변이는 G13D 돌연변이이다. 실시형태에서, KRAS 돌연변이는 G13C 돌연변이이다. 실시형태에서, KRAS 돌연변이는 Q61 돌연변이이다. 실시형태에서, KRAS 돌연변이는 Q61H 돌연변이이다. 실시형태에서, KRAS 돌연변이는 Q61R 돌연변이이다. 실시형태에서, 암은 BRAF 돌연변이를 갖는다. 실시형태에서, BRAF 돌연변이는 V600E 돌연변이이다. 실시형태에서, 암은 EGFR-TK 내성 암이다. 실시형태에서, EGFR-TK 억제제 및 AOH1996의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 환자에게 별도로 투여된다. 실시형태에서, 암을 치료하는 방법은 EGFR-TK 억제제 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제1 제약 조성물, 및 AOH1996 또는 이의 제약상 허용되는 염 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제2 제약 조성물(즉, 제1 제약 조성물과 제2 제약 조성물은 상이함)을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 실시형태에서, 방법은 EGFR-TK 억제제, AOH1996 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 실시형태에서, 암을 치료하는 방법은 환자에게 유효량의 하나 이상의 항암제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0268]

본 개시내용은 유효량의 AOH1996 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 유효량의 EGFR-TK 억제제를 투여함으로써 필요로 하는 환자에서 비소세포폐암을 치료하는 방법을 제공한다. 실시형태에서, 본 방법은 유효량의 AOH1996 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 유효량의 오시머티닙, 게피티닙, 아파티닙, 네라티닙, 에를로티닙, 로실레티닙, 올무티닙, 레이저티닙, 나자르티닙, 나퀴티닙, 마벨레르티닙, 아비베르티닙, 올라페르티닙, 알플루티닙, 아미반탐, 타록시티닙, 모보세르티닙, 사볼리티닙, 카프마티닙, 세특시맙, 파니투무맙, 라파티닙, 다코미티닙, 네시투무맙, 반데타닙, 이코티니닙, 카네르티닙, 알리티닙, 바를리티닙, 테세바티닙, 펠리티닙, 사피티닙, EAI045, TAK-285, AG-1478, AEE788, CUDC-101, WZ8040, WZ4002, WZ3146, AG-490, 또는 PD153035를 투여함으로써 비소세포폐암을 치료하는 것을 포함한다. 실시형태에서, EGFR-TK 억제제는 제약상 허용되는 염의 형태일 수 있다. 실시형태에서, 방법은 유효량의 AOH1996 또는 이의 제약상 허용되는 염 및 유효량의 오시머티닙을 투여함으로써 비소세포폐암을 치료하는 것을 포함한다. 실시형태에서, 방법은 유효량의 AOH1996 또는 이의 제약상 허용되는

[illegible]

에서, 방법은 유효량의 AOH1996 또는 이의 제약상 허용되는 염 및 유효량의 WZ4002를 투여함으로써 비소세포폐암을 치료하는 것을 포함한다. 실시형태에서, 방법은 유효량의 AOH1996 또는 이의 제약상 허용되는 염 및 유효량의 WZ3146을 투여함으로써 비소세포폐암을 치료하는 것을 포함한다. 실시형태에서, 방법은 유효량의 AOH1996 또는 이의 제약상 허용되는 염 및 유효량의 AG-490을 투여함으로써 비소세포폐암을 치료하는 것을 포함한다. 실시형태에서, 방법은 유효량의 AOH1996 또는 이의 제약상 허용되는 염 및 유효량의 PD153035를 투여함으로써 비소세포폐암을 치료하는 것을 포함한다. 실시형태에서, 비소세포폐암은 EGFR 돌연변이, KRAS 돌연변이, BRAF 돌연변이, 또는 이들 중 2개 이상의 조합을 갖는다. 실시형태에서, 비소세포폐암은 EGFR 돌연변이를 갖는다. 실시형태에서, EGFR 돌연변이는 L858R, ex19del, Ex10ins, T790M, 또는 이들 중 2개 이상의 조합을 포함한다. 실시형태에서, EGFR 돌연변이는 L858R 및 ex19del을 포함한다. 실시형태에서, EGFR 돌연변이는 L858R을 포함한다. 실시형태에서, EGFR 돌연변이는 ex19del을 포함한다. 실시형태에서, EGFR 돌연변이는 Ex10ins을 포함한다. 실시형태에서, EGFR 돌연변이는 L858R, ex19del 및 T790M을 포함한다. 실시형태에서, EGFR 돌연변이는 L858R 및 T790M을 포함한다. 실시형태에서, EGFR 돌연변이는 T790M을 포함한다. 실시형태에서, 비소세포폐암은 KRAS 돌연변이를 갖는다. 실시형태에서, KRAS 돌연변이는 G12, G13 또는 Q61이다. 실시형태에서, KRAS 돌연변이는 G12C, G12S, G12V, G12D, G12A, G13D, G13C, Q61H 또는 Q61R이다. 실시형태에서, KRAS 돌연변이는 G12 돌연변이이다. 실시형태에서, KRAS 돌연변이는 G12C 돌연변이이다. 실시형태에서, KRAS 돌연변이는 G12S 돌연변이이다. 실시형태에서, KRAS 돌연변이는 G12V 돌연변이이다. 실시형태에서, KRAS 돌연변이는 G12D 돌연변이이다. 실시형태에서, KRAS 돌연변이는 G12A 돌연변이이다. 실시형태에서, KRAS 돌연변이는 G13 돌연변이이다. 실시형태에서, KRAS 돌연변이는 G13D 돌연변이이다. 실시형태에서, KRAS 돌연변이는 G13C 돌연변이이다. 실시형태에서, KRAS 돌연변이는 Q61 돌연변이이다. 실시형태에서, KRAS 돌연변이는 Q61H 돌연변이이다. 실시형태에서, KRAS 돌연변이는 Q61R 돌연변이이다. 실시형태에서, 비소세포폐암은 BRAF 돌연변이를 갖는다. 실시형태에서, BRAF 돌연변이는 V600E 돌연변이이다. 실시형태에서, 암은 EGFR-TK 내성 암이다. 실시형태에서, EGFR-TK 억제제 및 화학식 (A)의 화합물은 환자에게 별도로 투여된다. 실시형태에서, 비소세포폐암을 치료하는 방법은 EGFR-TK 억제제 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제1 제약 조성물, 및 AOH1996 또는 이의 제약상 허용되는 염 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제2 제약 조성물(즉, 제1 제약 조성물과 제2 제약 조성물은 상이함)을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 실시형태에서, 비소세포폐암을 치료하는 방법은 EGFR-TK 억제제, AOH1996 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 실시형태에서, 암을 치료하는 방법은 환자에게 유효량의 하나 이상의 항암제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0269]

본 개시내용은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 (이의 모든 실시형태를 포함)의 유효량 및 EGFR-TK 억제제의 유효량을 투여함으로써 필요로 하는 환자에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 실시형태에서, 본 방법은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염(이의 모든 실시형태를 포함)의 유효량 및 오시머티닙, 게피티닙, 아파티닙, 네라티닙, 에를로티닙, 로실레티닙, 울무티닙, 레이저티닙, 나자르티닙, 나퀴티닙, 마벨레르티닙, 아비베르티닙, 올라페르티닙, 알플루티닙, 아미반탐, 타록시티닙, 모보세르티닙, 사볼리티닙, 카프마티닙, 세록시탐, 파니투무맙, 라파티닙, 다코미티닙, 네시투무맙, 반데타닙, 이코티니닙, 카네르티닙, 알리티닙, 바를리티닙, 테세바티닙, 펠리티닙, 사피티닙, EAI045, TAK-285, AG-1478, AEE788, CUDC-101, WZ8040, WZ4002, WZ3146, AG-490, 또는 PD153035의 유효량을 투여함으로써 암을 치료하는 것을 포함한다. 실시형태에서, EGFR-TK 억제제는 제약상 허용되는 염의 형태일 수 있다. 실시형태에서, 본 방법은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 (이의 모든 실시형태를 포함)의 유효량 및 오시머티닙의 유효량을 투여함으로써 암을 치료하는 것을 포함한다. 실시형태에서, 본 방법은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 (이의 모든 실시형태를 포함)의 유효량 및 게피티닙의 유효량을 투여함으로써 암을 치료하는 것을 포함한다. 실시형태에서, 본 방법은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 (이의 모든 실시형태를 포함)의 유효량 및 아파티닙의 유효량을 투여함으로써 암을 치료하는 것을 포함한다. 실시형태에서, 본 방법은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 (이의 모든 실시형태를 포함)의 유효량 및 에를로티닙의 유효량을 투여함으로써 암을 치료하는 것을 포함한다. 실시형태에서, 본 방법은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 (이의 모든 실시형태를 포함)의 유효량 및 로셀레티닙의 유효량을 투여함으로써 암을 치료하는 것을 포함한다. 실시형태에서, 본 방법은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 (이의 모든

[illegible]

함)의 유효량 및 사피티닙의 유효량을 투여함으로써 암을 치료하는 것을 포함한다. 실시형태에서, 본 방법은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 (이의 모든 실시형태를 포함)의 유효량 및 TAK-285의 유효량을 투여함으로써 암을 치료하는 것을 포함한다. 실시형태에서, 본 방법은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 (이의 모든 실시형태를 포함)의 유효량 및 AG-1478의 유효량을 투여함으로써 암을 치료하는 것을 포함한다. 실시형태에서, 본 방법은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 (이의 모든 실시형태를 포함)의 유효량 및 AEE788의 유효량을 투여함으로써 암을 치료하는 것을 포함한다. 실시형태에서, 본 방법은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 (이의 모든 실시형태를 포함)의 유효량 및 CUDC-101의 유효량을 투여함으로써 암을 치료하는 것을 포함한다. 실시형태에서, 본 방법은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 (이의 모든 실시형태를 포함)의 유효량 및 WZ8040의 유효량을 투여함으로써 암을 치료하는 것을 포함한다. 실시형태에서, 본 방법은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 (이의 모든 실시형태를 포함)의 유효량 및 WZ4002의 유효량을 투여함으로써 암을 치료하는 것을 포함한다. 실시형태에서, 본 방법은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 (이의 모든 실시형태를 포함)의 유효량 및 WZ3146의 유효량을 투여함으로써 암을 치료하는 것을 포함한다. 실시형태에서, 본 방법은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 (이의 모든 실시형태를 포함)의 유효량 및 AG-490의 유효량을 투여함으로써 암을 치료하는 것을 포함한다. 실시형태에서, 본 방법은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 (이의 모든 실시형태를 포함)의 유효량 및 PD153035의 유효량을 투여함으로써 암을 치료하는 것을 포함한다. 실시형태에서, 암은 폐암, 결장직장암, 결장암, 췌장암, 유방암, 편평세포암종, 갑상선암, 또는 두경부암이다. 실시형태에서, 암은 비소세포폐암, 폐암, 결장직장암, 결장암, 췌장암, 유방암, 편평세포암종, 갑상선암, 또는 두경부암이다. 실시형태에서, 암은 폐암이다. 실시형태에서, 암은 비소세포폐암이다. 실시형태에서, 암은 결장직장암이다. 실시형태에서, 암은 결장암이다. 실시형태에서, 암은 췌장암이다. 실시형태에서, 암은 유방암이다. 실시형태에서, 암은 편평세포암종이다. 실시형태에서, 암은 편평세포암종이다. 실시형태에서, 암은 갑상선암이다. 실시형태에서, 암은 두경부암이다. 실시형태에서, 암은 EGFR 돌연변이, KRAS 돌연변이, BRAF 돌연변이, 또는 이들 중 2개 이상의 조합을 갖는다. 실시형태에서, 암은 EGFR 돌연변이를 갖는다. 실시형태에서, EGFR 돌연변이는 L858R, ex19del, Ex10ins, T790M, 또는 이들 중 2개 이상의 조합을 포함한다. 실시형태에서, EGFR 돌연변이는 L858R 및 ex19del을 포함한다. 실시형태에서, EGFR 돌연변이는 L858R을 포함한다. 실시형태에서, EGFR 돌연변이는 ex19del을 포함한다. 실시형태에서, EGFR 돌연변이는 Ex10ins을 포함한다. 실시형태에서, EGFR 돌연변이는 L858R, ex19del 및 T790M을 포함한다. 실시형태에서, EGFR 돌연변이는 L858R 및 T790M을 포함한다. 실시형태에서, EGFR 돌연변이는 T790M을 포함한다. 실시형태에서, 암은 KRAS 돌연변이를 갖는다. 실시형태에서, KRAS 돌연변이는 G12, G13 또는 Q61이다. 실시형태에서, KRAS 돌연변이는 G12C, G12S, G12V, G12D, G12A, G13D, G13C, Q61H 또는 Q61R이다. 실시형태에서, KRAS 돌연변이는 G12 돌연변이이다. 실시형태에서, KRAS 돌연변이는 G12C 돌연변이이다. 실시형태에서, KRAS 돌연변이는 G12S 돌연변이이다. 실시형태에서, KRAS 돌연변이는 G12V 돌연변이이다. 실시형태에서, KRAS 돌연변이는 G12D 돌연변이이다. 실시형태에서, KRAS 돌연변이는 G12A 돌연변이이다. 실시형태에서, KRAS 돌연변이는 G13 돌연변이이다. 실시형태에서, KRAS 돌연변이는 G13D 돌연변이이다. 실시형태에서, KRAS 돌연변이는 G13C 돌연변이이다. 실시형태에서, KRAS 돌연변이는 Q61 돌연변이이다. 실시형태에서, KRAS 돌연변이는 Q61H 돌연변이이다. 실시형태에서, KRAS 돌연변이는 Q61R 돌연변이이다. 실시형태에서, 암은 BRAF 돌연변이를 갖는다. 실시형태에서, BRAF 돌연변이는 V600E 돌연변이이다. 실시형태에서, 암은 EGFR-TK 내성 암이다. 실시형태에서, EGFR-TK 억제제 및 화학식 (A)의 화합물은 환자에게 별도로 투여된다. 실시형태에서, 암을 치료하는 방법은 EGFR-TK 억제제 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제1 제약 조성물, 및 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염(그의 모든 실시형태를 포함) 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제2 제약 조성물(즉, 제1 제약 조성물과 제2 제약 조성물은 상이함)을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 실시형태에서, 암을 치료하는 방법은 EGFR-TK 억제제, 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염(이의 모든 실시형태를 포함), 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 실시형태에서, 암을 치료하는 방법은 환자에게 유효량의 하나 이상의 항암제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0270]

"환자" 또는 "필요로 하는 대상체" 또는 "대상체"는 본원에 제공된 바와 같은 화합물 또는 제약 조성물의 투여에 의해 또는 방법에 의해 치료될 수 있는 질환 또는 병태를 앓고 있거나 이에 취약한 살아있는 유기체를 지칭한다. 비제한적인 예는 인간, 다른 포유류, 소, 래트, 마우스, 개, 원숭이, 염소, 양, 젖소, 사슴 및 다른 비

포유류 동물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 환자는 인간이다. 실시형태에서, 대상체는 인간이다. 실시형태에서, 대상체는 인간 아동(예를 들어, 18세 미만)이다.

[0271] "질환" 또는 "병태"는 본원에 제공된 화합물, 제약 조성물 또는 방법으로 치료될 수 있는 환자 또는 대상체의 상태 또는 건강 상태를 지칭한다. 실시형태에서, 질환은 세포 과다증식의 증상을 갖는 질환이다. 실시형태에서, 질환은 PCNA 활성의 이상 수준의 증상을 갖는 질환이다. 실시형태에서, 질환은 암이다.

[0272] 본원에서 사용되는 용어 "암"은 백혈병, 암종 및 육종을 포함하여 포유류(예를 들어, 인간)에서 발견되는 모든 유형의 암, 종양 또는 악성 종양을 지칭한다. 본원에 제공되는 화합물 또는 방법으로 치료될 수 있는 예시적인 암은 전립선, 갑상선, 내분비계, 뇌, 유방, 자궁경부, 결장, 두경부, 간, 신장, 폐, 비소세포 폐, 흑색종, 중피종, 난소, 육종, 위, 자궁, 수모세포종의 암, 결장직장암, 췌장암을 포함한다. 추가적인 예는 호지킨 질병, 비-호지킨 림프종, 다발성 골수종, 신경모세포종, 신경교종, 다형성 교모세포종, 난소암, 횡문근육종, 원발성 혈소판증가증, 원발성 마크로글로불린혈증, 원발성 뇌 종양, 암, 악성 췌장 인슐린종, 악성 카르시노이드, 요로방광암, 전암성 피부 병변, 고환암, 림프종, 갑상선암, 식도암, 비뇨생식기암, 악성 고칼슘혈증, 자궁내막암, 부신피질암, 내분비 또는 외분비 췌장의 신생물, 갑상선 수질암, 갑상선 수질암종, 흑색종, 결장직장암, 유두상 갑상선암, 간세포 암종 또는 전립선암을 포함할 수 있다.

[0273] 본원에 기술된 방법(이의 실시형태 포함)의 실시형태에서, 암은 자궁경부암, 결장암, 갑상선암, 위암, 난소암, 유방암, 폐암, 자궁암, 또는 유관 상피암종(DCIS)이다. 실시형태에서, 암은 신경모세포종이다. 실시형태에서, 암은 전이성 암이다. 실시형태에서, 암은 유방암이다. 실시형태에서, 암은 3중 음성 유방암이다. 실시형태에서, 암은 전이성 유방암이다. 실시형태에서, 암은 뇌암이다. 실시형태에서, 암은 아교 모세포종이다. 실시형태에서, 암은 성상세포종이다. 실시형태에서, 암은 신경교종이다. 실시형태에서, 암은 췌장암이다. 실시형태에서, 암은 림프종이다. 실시형태에서, 암은 만성 림프성 백혈병(CLL)이다. 실시형태에서, 암은 비호지킨 림프종이다. 실시형태에서, 암은 피부암이다. 실시형태에서, 암은 편평세포암종이다. 실시형태에서, 암은 T 림프구성 백혈병이다. 실시형태에서, 암은 흑색종이다. 실시형태에서, 암은 악성 흑색종이다. 실시형태에서, 암은 폐암이다. 실시형태에서, 암은 비소세포폐암이다. 실시형태에서, 암은 결장암이다. 실시형태에서, 암은 전립선암이다. 실시형태에서, 암은 난소암이다. 실시형태에서, 암은 백혈병이다. 실시형태에서, 암은 신장암이다. 실시형태에서, 암은 전립선, 갑상선, 내분비계, 뇌, 유방, 자궁경부, 결장, 두경부, 간, 신장, 폐, 비소세포 폐, 흑색종, 중피종, 난소, 육종, 위, 자궁, 수모세포종, 결장직장 암, 췌장 암이다.

[0274] 본원에 기재된 방법(이의 모든 실시형태 포함) 및 화합물(이의 모든 실시형태 포함)로 치료될 수 있는 암의 추가 예는 호지킨 질병, 비-호지킨 림프종, 다발성 골수종, 신경모세포종, 신경교종, 다형성 교모세포종, 난소암, 횡문근육종, 원발성 혈소판증가증, 원발성 마크로글로불린혈증, 원발성 뇌 종양, 암, 악성 췌장 인슐린종, 악성 카르시노이드, 요로방광암, 전암성 피부 병변, 고환암, 림프종, 갑상선암, 식도암, 비뇨생식기암, 악성 고칼슘혈증, 자궁내막암, 부신피질암, 내분비 또는 외분비 췌장의 신생물, 갑상선 수질암, 갑상선 수질암종, 흑색종, 결장직장암, 유두상 갑상선암, 간세포 암종 또는 전립선암을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 실시형태에서, 암은 백혈병, 골수종, 비소세포폐암, 결장암, 중추신경계암, 흑색종, 난소암, 신장암, 전립선암 또는 유방암이다. 실시형태에서, 암은 신경모세포종이다. 실시형태에서, 암은 3중 음성 유방암이다. 실시형태에서, 암은 중추신경계(CNS) 암이다. 실시형태에서, 암은 교감신경계(SNS) 암이다. 실시형태에서, 암은 부신암이다. 실시형태에서, 암은 목, 가슴, 복부 또는 골반의 뉴런의 암이다. 실시형태에서, 암은 감각신경모세포종이다. 실시형태에서, 암은 1기 신경모세포종(예를 들어, 기원 근처 영역에 국소화된 국소 종양)이다. 실시형태에서, 암은 2A기 신경모세포종(예를 들어, 불완전한 육안 절제 및/또는 종양에 대해 음성인 식별 가능한 동측 및 반대측 림프절이 있는 일측 종양)이다. 실시형태에서, 암은 2B기 신경모세포종(예를 들어, 완전 또는 불완전한 육안 절제; 종양에 대해 양성인 동측 림프절; 종양에 대해 음성인 식별 가능한 반대측 림프절을 갖는 일측 종양)이다. 실시형태에서, 암은 3기 신경모세포종(예를 들어, 국소 림프절 침범이 있거나 없는 정중선을 가로질러 침윤하는 종양; 또는 반대측 림프절 침범이 있는 일측 종양; 또는 양측 림프절 침범이 있는 정중선 종양)이다. 실시형태에서, 암은 4기 신경모세포종(예를 들어, 원거리의 림프절, 골수, 뼈, 간 또는 4S기에 의해 정의된 것을 제외한 기타 기관으로의 종양 전파)이다. 실시형태에서, 암은 4S기 신경모세포종(예를 들어, 상기 1기 또는 2기에서 설명한 바와 같은 국부적인 원발성 종양, 간, 피부 또는 골수로 제한된 전파가 있는 연령 <1세(유핵 골수 세포의 10% 미만은 종양이다). 실시형태에서, 암은 국제 신경모세포종 위험 그룹(INRG) 병기 결정 시스템에 따른 L1기 신경모세포종(예를 들어, 영상 정의 위험 인자가 없는 국소 암)이다. 실시형태에서, 암은 국제 신경모세포종 위험 그룹(INRG) 병기 결정 시스템에 따른 L2기 신경모세포종(예를 들어, 영상 정의 위험 인자가 있는 국소 암)이다. 실시형태에서, 암은 국제 신경모세포종 위험 그룹(INRG) 병기 결정 시스템에 따른 M기 신경모세

포종(예를 들어, 전이성 암)이다. 실시형태에서, 암은 국제 신경모세포종 위험 그룹(INRG) 병기 결정 시스템에 따른 단계 MS기 신경모세포종(예를 들어, MS가 상기 기재된 바와 같이 4S 단계와 동등한 전이성 암 "특수")이다. 실시형태에서, 암은 국제 신경모세포종 위험 그룹(INRG) 병기 결정 시스템에 따른 매우 낮은 신경모세포종 위험 계층화 전처리 그룹이다. 실시형태에서, 암은 국제 신경모세포종 위험 그룹(INRG) 병기 결정 시스템에 따른 낮은 신경모세포종 위험 계층화 전처리 그룹이다. 실시형태에서, 암은 국제 신경모세포종 위험 그룹(INRG) 병기 결정 시스템에 따른 중급의 신경모세포종 위험 계층화 전처리 그룹이다. 실시형태에서, 암은 국제 신경모세포종 위험 그룹(INRG) 병기 결정 시스템에 따른 고위험의 신경모세포종 위험 계층화 전처리 그룹이다.

[0275] "치료하는" 또는 "치료"라는 용어는 부상, 병리 또는 병태의 완화; 관해; 증상 경감 또는 부상, 병리 또는 병태를 환자가 더 견딜 수 있게 만드는 것; 퇴행 또는 저하 속도의 둔화; 퇴행의 최종 지점을 덜 쇠약하게 만드는 것; 환자의 신체적 또는 정신적 웰빙 개선과 같은 객관적 또는 주관적 매개변수를 포함하여, 부상, 질환, 병리 또는 병태의 치료 또는 개선에 있어서의 모든 성공 지표를 말한다. 증상의 치료 또는 개선은 신체 검사, 신경 정신과 검사 및/또는 정신 감정의 결과를 포함한 객관적 또는 주관적 매개변수에 근거할 수 있다. 용어 "치료하는" 및 이의 활용형은 부상, 병리, 병태 또는 질환의 예방을 포함할 수 있다. 양태에서, 치료는 예방이다. 양태에서, 치료는 예방을 포함하지 않는다.

[0276] 본원에서 사용되는(그리고 당업계에서 널리 이해되는 바와 같이), "치료하는" 또는 "치료"는 또한 광범위하게는, 임상 결과를 포함하여 대상체의 병태에서 유익하거나 요망되는 결과를 수득하기 위한 임의의 접근법을 포함한다. 유익하거나 요망되는 임상 결과는 부분적이든 전체적이든지 간에 그리고 검출 가능하거나 검출 불가능한 간에, 하나 이상의 증상 또는 병태의 경감 또는 개선, 질환의 정도의 악화, 질환 상태의 안정화(즉, 악화되지 않음), 질환의 전염 또는 확산의 예방, 질환 진행의 지연 또는 감속, 질환 상태의 개선 또는 일시적 완화, 질환 재발의 감소, 및 관해를 포함할 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 즉, 본원에 사용된 바와 같이, "치료"는 질환의 임의의 치유, 개선 또는 예방을 포함한다. 치료는 질환이 발생하는 것을 예방하는 것; 질환의 만연을 억제하는 것; 질환의 증상(예를 들어, 눈 통증, 광 주변의 헤일로(halo)의 관찰, 안구 충혈, 매우 높은 안압)을 경감시키는 것, 질환의 기저 원인을 완전히 또는 부분적으로 제거하는 것, 질환 기간을 단축시키는 것, 또는 이들의 조합을 수행하는 것일 수 있다.

[0277] 본원에 사용된 바와 같이, "치료하는" 및 "치료"는 예방적 치료를 포함한다. 치료 방법은 활성 약제의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 투여 단계는 단일 투여로 이루어질 수 있거나, 일련의 투여를 포함할 수 있다. 치료 기간의 길이는 병태의 중증도, 환자의 연령, 활성제의 농도, 치료에 사용되는 조성물의 활성 또는 이들의 조합과 같은 다양한 인자에 따라 달라진다. 또한, 치료 또는 예방을 위해 사용되는 약제의 유효 투여량은 특정 치료 또는 예방 치료 계획의 과정에 걸쳐 증가 또는 감소될 수 있다고 인식될 것이다. 투여량의 변경은 당업계에 알려진 표준 진단 검정에 따라 이루어지며, 이에 의해 명백해질 수 있다. 일부 예에서, 만성 투여가 필요할 수 있다. 예를 들어, 조성물은 환자를 치료하기에 충분한 양으로 및 지속기간 동안 대상체에게 투여된다. 실시형태에서, 치료하는 또는 치료는 예방적인 치료가 아니다.

[0278] 본원에 사용된 바와 같이, "유효량"은, 화합물의 부재와 비교하여 언급된 목적을 달성하기에(예를 들어, 질환을 치료하거나, 효소 활성을 감소시키거나, 효소 활성을 증가시키거나, 신호화 경로를 감소시키거나, 또는 질환 또는 병태의 하나 이상의 증상을 감소시키는 것과 같이 화합물이 투여되는 효과를 달성하기에) 충분한 화합물의 양이다. 이들 방법에서, 본원에 기술된 화합물의 유효량은 상기 방법의 언급된 목적을 달성하기에 효과적인 양이다. "유효량"의 예는 질환의 증상 또는 증상들의 치료, 예방 또는 감소에 기여하기에 충분한 양으로, 이는 또한 "치료적 유효량"으로도 지칭될 수 있다. 증상 또는 증상들의 "저감" (및 이러한 문구의 문법적 등가물)은 증상(들)의 중증도 또는 빈도를 감소시키는 것, 또는 증상(들)을 제거하는 것을 의미한다. 정확한 양은 치료 목적에 따라 달라지며, 공지된 기술(예를 들어, 문헌[Lieberman, Pharmaceutical Dosage Forms (vols. 1-3, 1992)]; 문헌[Lloyd, The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding (1999)]; 문헌[Pickar, Dosage Calculations (1999)]; 및 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, 2003, Gennaro, Ed., Lippincott, Williams & Wilkins] 참조)을 사용하여 당업자에 의해 확인될 것이다.

[0279] 본원에서 사용되는, 용어 "치료적 유효량"은 위에 기재된 바와 같이 장애를 호전시키기에 충분한 치료제의 양을 지칭한다. 예를 들어, 주어진 매개변수에 대해, 치료적 유효량은 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 40%, 50%, 60%, 75%, 80%, 90%, 또는 적어도 100%의 증가 또는 감소를 나타낼 것이다. 치료적 효능은 또한 "-배" 증가 또는 감소로서 표현될 수 있다. 예를 들어, 치료적 유효량은 대조군과 비교하여 적어도 1.2배, 1.5배, 2배 또는

5배 이상의 효과를 가질 수 있다. 본원에 기재된 임의의 화합물에 대해, 치료적 유효량은 세포 배양 검증법으로부터 초기에 결정될 수 있다. 목표 농도는 본원에 기재되거나 당업계에 알려진 방법을 사용하여 측정된 바, 본원에 기재된 방법을 달성할 수 있는 이들 활성 화합물(들)의 농도일 것이다. 당업계에 널리 알려진 바와 같이, 인간에서 사용하기 위한 치료적 유효량은 또한 동물 모델로부터 결정될 수 있다. 예를 들어, 인간을 위한 용량은 동물에게 효과적인 것으로 확인된 농도를 달성하도록 제형화될 수 있다.

[0280] 본원에서 사용되는, 용어 "투여하는"은 대상체에 대한, 경구 투여, 좌제, 국소 접촉, 정맥내, 비경구, 복강내, 근육내, 병변내, 척수강내, 비강내 또는 피하 투여로서의 투여, 또는 서방형 장치, 예컨대, 소형-삼투압 펌프의 이식을 의미한다. 투여는 비경구 및 경점막(예를 들어, 구강, 설하, 구개, 치은, 비강, 질, 직장 또는 경피)을 포함하는 임의의 경로에 의한 것이다. 비경구 투여는 예로 정맥내, 근육내, 동맥내, 피부내, 피하, 복강내, 심실내 및 두개내를 포함한다. 다른 전달 방식은 리포솜 제제, 정맥 내 주입, 경피 패치 등의 사용을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 실시형태에서, 투여는 언급된 활성제 이외의 임의의 활성제의 투여를 포함하지 않는다.

[0281] "병용투여"는, 본원에 기재된 조성물이 하나 이상의 추가적인 요법의 투여와 동시에, 직전에 또는 직후에 투여되는 것을 의미한다. 본원에 제공된 화합물은 환자에 단독으로 투여되거나 병용투여될 수 있다. 병용투여는 화합물을 개별적으로 또는 (하나 초과와 화합물을) 조합으로 동시에 또는 순차적으로 투여하는 단계를 포함하는 것으로 의도된다. 따라서, 제조물은 또한 원하는 경우 (예로, 대사 분해를 감소시키도록) 다른 활성 물질과 조합될 수 있다. 본 발명의 조성물은 국소 경로를 통해 경피로 전달되거나, 도포용 스틱, 용액, 현탁액, 에멀전, 젤, 크림, 연고, 페이스트, 젤리, 페인트, 분말 및 에어로졸로서 제형화될 수 있다.

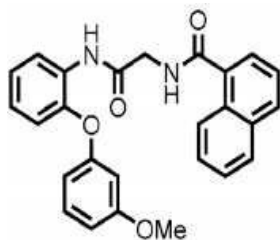
[0282] "항암제" 또는 "항암 약물"은 이의 평이한 통상적 의미에 따라 사용되며, 항종양 활성 또는 세포의 성장 또는 증식을 저해하는 능력을 갖는 조성물(예를 들어, 화합물, 약물, 길항제, 억제제, 조절제)을 지칭한다. 실시형태에서, 항암제는 화학요법제이다. 실시형태에서, 항암제는 암을 치료하기 위해 미국 이외의 국가의 FDA 또는 유사한 규제 기관에 의해 승인된 약제이다. 항암제의 예로는, 항안드로겐(예: Casodex, Flutamide, MDV3100 또는 ARN-509), MEK(예: MEK1, MEK2 또는 MEK1 및 MEK2) 억제제(예를 들어, XL518, CI-1040, PD035901, 셀루메티닙/ AZD6244, GSK1120212/ 트라메티닙, GDC-0973, ARRY-162, ARRY-300, AZD8330, PD0325901, U0126, PD98059, TAK-733, PD318088, AS703026, BAY 869766), 알킬화제(예를 들어, 사이클로포스파미드, 이포스파미드, 클로람부실, 부셀판, 멜팔판, 메클로레타민, 우라무스틴, 티오테파, 니트로소우레아, 질소 머스터드(예를 들어, 메클로레타민, 사이클로포스파미드, 클로람부실, 멜팔판), 에틸렌이민 및 메틸멜라민(예를 들어, 핵사메틸멜라민, 티오테파), 알킬 설포네이트(예를 들어, 부셀판), 니트로소우레아(예를 들어, 카르무스틴, 로무스틴, 세무스틴, 스트렙토조신), 트리아젠(데카르바진)), 항대사물질(예를 들어, 5-아자티오프린, 류코보린, 카페시타빈, 플루다라빈, 젬시타빈, 페메트렉시드, 탈티트렉시드, 폴산 유사체(예를 들어, 메토틱렉세이트), 피리미딘 유사체(예를 들어, 플루오로우라실, 플록수리딘, 시타라빈), 퓨린 유사체(예를 들어, 메르캅토피린, 티오구아닌, 펜토스타틴) 등), 식물성 알칼로이드(예를 들어, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 비노렐빈, 빈테신, 포도필로톡신, 파클리탁셀, 도세탁셀 등), 토포아이스오머라제 억제제(예를 들어, 이리노테칸, 토포테칸, 암사크린, 에토포시드(VP16), 에토포시드 포스페이트, 테니포시드 등), 항종양 항생제(예를 들어, 독소루비신, 아드리아마이신, 다우노루비신, 에피루비신, 악티노마이신, 블레오마이신, 미토마이신, 미톡산트론, 플리카마이신 등), 백금계 화합물(예를 들어, 시스플라틴, 옥살로플라틴, 카르보플라틴), 안트라센다이온(예를 들어, 미톡산트론), 치환 우레아(예를 들어, 하이드록시우레아), 메틸 하이드라진 유도체(예를 들어, 프로카바진), 부신피질 억제제(예를 들어, 미토탄, 아미노글루테티미드), 에피도도필로톡신(예를 들어, 에토포시드), 항생제(예를 들어, 다우노루비신, 독소루비신, 블레오마이신), 효소(예를 들어, L-아스파라기나제), 미토겐 활성화 단백질 키나제 신호 전달 억제제(예를 들어, U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, 워트만닌(wortmannin), 또는 LY294002), mTOR 억제제, 항체(예를 들어, 리툭산), 5-아자-2'-데옥시티딘, 독소루비신, 빈크리스틴, 에토포시드, 젬시타빈, 이마티닙(Gleevec, RTM.), 겔다나마이신, 17-N-알릴아미노-17-테메톡시겔다나마이신(17-AAG), 르테조밋, 트라스투주맙, 아나스트로졸; 혈관형성 억제제; 항안드로겐, 항에스트로겐; 안티센스 올리고뉴클레오타이드; 아포토시스 유전자 조절제; 아포토시스 조절인자; 아르기닌 테아미나제; BCR/ABL 길항제; 베타 락탐 유도체; bFGF 억제제; 비칼루타미드; 캄프토테신 유도체; 카제인 키나제 억제제(ICOS); 클로미펜 유사체; 시타라빈 다클릭시맙; 텍사메타손; 에스트로겐 작용제; 에스트로겐 길항제; 에타니다졸; 에토포시드 인산염; 엑세메스탄; 파드로졸; 피나스테리드; 플루다라빈; 플루오로다우노루비신 염산염; 가돌리늄 텍사피린; 질산갈륨; 젤라티나제 억제제; 젬시타빈; 글루타티온 억제제; 헵셀판; 면역자극 펩티드; 인슐린 유사 성장 인자-1 수용체 억제제; 인터페론 작용제; 인터페론; 인터루킨; 레트로졸; 백혈병 억제 인자; 백혈구 알파 인터페론; 류프롤리드+에스트로겐+프로게스테론; 류프로렐린; 마트릴리신 억제제; 매트릭스 메탈로프로테이나제 억제제; MIF 억제제; 미페프리스톤; 불일치 이중 가닥 RNA; 단일클론 항체; 마이코박테리아 세포벽 추

출물; 산화질소 조절제; 옥살리플라틴; 파노미펜; 펜트로졸; 포스파타제 억제제; 플라스미노겐 활성화제 억제제; 백금 복합체; 백금 화합물; 프레드니손; 프로테아좀 억제제; 단백질 A 기반 면역 조절제; 단백질 키나제 C 억제제; 단백질 티로신 포스파타제 억제제; 퓨린 뉴클레오사이드 포스포릴라제 억제제; ras 파르네실 단백질 트랜스퍼라제 억제제; ras 억제제; ras-GAP 억제제; 리보자임; 신호전달 억제제; 신호 변환 조절제; 단일 사슬 항원 결합 단백질; 줄기세포 억제제; 줄기세포 분열 억제제; 스트로멜리신 억제제; 합성 글리코사미노글리칸; 타목시펜 메티오다이드; 텔로머라제 억제제; 갑상선 자극 호르몬; 면역 억제제; 티로신 키나제 억제제; 유로키나제 수용체 길항제; 스테로이드(예: 텍사메타손), 피나스테리드, 아로마타제 억제제, 성선자극호르몬 방출 호르몬 작용제(GnRH), 에킨대 고세렐린 또는 류프롤리드, 아드레노코르티코스테로이드(예: 프레드니손), 프로게스테론(예: 하이드록시프로게스테론 카프로에이트, 메게스트롤 아세테이트, 메드록시프로게스테론 아세테이트), 에스트로겐(예: 디에틸stil베스트롤, 에티닐 에스트라디올), 항에스트로겐(예: 타목시펜), 안드로겐(예: 테스토스테론 프로피오네이트, 플루옥시메스테론), 항안드로겐(예: 플루타미드), 면역자극제(예: 바실러스 칼메트-게린 (BCG: Bacillus Calmette-Guérin), 레바미솔, 인터루킨-2, 알파-인터페론 등), 단일클론 항체(예: 항CD20, 항HER2, 항CD52, 항HLA-DR 및 항-VEGF 단일클론 항체), 면역독소(예: 항-CD33 단일클론 항체-칼리케아미신 접합체, 항-CD22 단일클론 항체-슈도모나스 외독소 접합체 등), 방사선면역요법(예를 들어, ¹¹¹In, ⁹⁰Y, 또는 ¹³¹I 등에 접합된 항-CD20 단일클론 항체), 트립톨리드, 호모해링토닌, 닥티노마이신, 독소루비신, 에피루비신, 토포테칸, 이트라코나졸, 빈데신, 세리바스타틴, 빈크리스틴, 데옥시아데노신, 세르트랄린, 피타바스타틴, 이리노테칸, 클로파지민, 5-노닐옥시트리프타민, 베무라페닙, 다브라페닙, 에를로티닙, 게피티닙, 소라페닙, 이마티닙, 수니티닙, 다사티닙, 피롤로 벤조디아제핀(예: 토메이마이신), 카보플라틴, 아미노-CBI를 포함하는 CC-1065 및 CC-1065 유사체, 질소 머스타드(예: 클로람부실 및 멜팔란), 돌라스타틴 및 돌라스타틴 유사체(아우리스타틴 포함: 예: 모노메틸 아우리스타틴 E), 안트라사이클린 항생제(예: 독소루비신, 다우노루비신 등), 듀오카르마이신 및 듀오카르마이신 유사체, 에네딘(예: 네오카르지노스타틴 및 칼리케아미신), 랩토마이신 유도체, 메이탄시노이드 및 메이탄시노이드 유사체(예: 메르탄신), 메토크세이트, 미토마이신 C, 탁소이드, 빈카 알칼로이드(예: 빈블라스틴 및 빈크리스틴), 에포틸론(예: 에포틸론 B), 캄프토테신 및 이의 임상 유사체 토포테칸 및 이리노테칸 등을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 실시형태에서, 항암제는 EGFR-TK 억제제도 아니고 PCNA 억제제도 아니다.

[0283] "화학요법" 또는 "화학요법제"는 통상적인 의미로 사용되며, 항종양 활성 또는 세포의 성장 또는 증식을 억제하는 능력을 갖는 화학 조성물 또는 화합물을 지칭한다.

[0284] 실시형태

[0285] 실시형태 1. 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 대상체에게 유효량의 EGFR-TK 억제제 및 유효량의 화학식 (A)의 화합물 또는 이의 제약상 허용되는 염을 투여하는 단계를 포함하며; 상기 화학식 (A)의 화합물은 하기와 같은, 방법:



[0286]

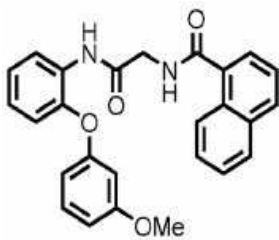
[0287] 실시형태 2. 실시형태 1에 있어서, 상기 EGFR-TK 억제제는 오시머티닙, 게피티닙, 아파티닙, 네라티닙, 에를로티닙, 로실레티닙, 올무티닙, 레이저티닙, 나자르티닙, 나퀴티닙, 마벨레르티닙, 아비베르티닙, 올라페르티닙, 알플루티닙, 아미반탐, 타록시티닙, 모보세르티닙, 사볼리티닙, 카프마티닙, 세톡시맙, 파니투무맙, 라파티닙, 다코미티닙, 네시투무맙, 반데타닙, 이코티닙, 카네르티닙, 알리티닙, 바를리티닙, 테세바티닙, 펠리티닙, 사피티닙, EAI045, TAK-285, AG-1478, AEE788, CUDC-101, WZ8040, WZ4002, WZ3146, AG-490, 또는 PD153035인, 방법.

[0288] 실시형태 3. 실시형태 1에 있어서, 상기 EGFR-TK 억제제는 오시머티닙인, 방법.

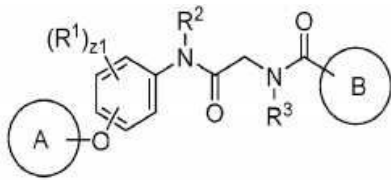
[0289] 실시형태 4. 실시형태 1에 있어서, 상기 EGFR-TK 억제제는 게피티닙인, 방법.

[0290] 실시형태 5. 실시형태 1에 있어서, 상기 EGFR-TK 억제제는 아파티닙인, 방법.

- [0291] 실시형태 6. 실시형태 1에 있어서, 상기 EGFR-TK 억제제는 네라티닙인, 방법.
- [0292] 실시형태 7. 실시형태 1에 있어서, 상기 EGFR-TK 억제제는 에를로티닙인, 방법.
- [0293] 실시형태 8. 실시형태 1 내지 7 중 어느 하나에 있어서, 상기 암은 비소세포폐암인, 방법.
- [0294] 실시형태 9. 실시형태 1 내지 7 중 어느 하나에 있어서, 상기 암은 결장직장암인, 방법.
- [0295] 실시형태 10. 실시형태 1 내지 7 중 어느 하나에 있어서, 상기 암은 결장암인, 방법.
- [0296] 실시형태 11. 실시형태 1 내지 7 중 어느 하나에 있어서, 상기 암은 췌장암인, 방법.
- [0297] 실시형태 12. 실시형태 1 내지 7 중 어느 하나에 있어서, 상기 암은 유방암인, 방법.
- [0298] 실시형태 13. 실시형태 1 내지 7 중 어느 하나에 있어서, 상기 암은 갑상선암인, 방법.
- [0299] 실시형태 14. 실시형태 1 내지 7 중 어느 하나에 있어서, 상기 암은 두경부암인, 방법.
- [0300] 실시형태 15. 실시형태 1 내지 14 중 어느 하나에 있어서, 상기 암은 EGFR 돌연변이, KRAS 돌연변이, BRAF 돌연변이, 또는 이들 중 2개 이상의 조합을 갖는, 방법.
- [0301] 실시형태 16. 실시형태 1 내지 14 중 어느 하나에 있어서, 상기 암은 L858R, ex19del, Ex10ins, T790M, 또는 이들 중 2개 이상의 조합을 포함하는 EGFR 돌연변이를 갖는, 방법.
- [0302] 실시형태 17. 실시형태 1 내지 14 중 어느 하나에 있어서, 상기 암은 G12 돌연변이, G13 돌연변이, 또는 Q61 돌연변이, 또는 이들 중 2개 이상의 조합을 포함하는 KRAS 돌연변이를 갖는, 방법.
- [0303] 실시형태 18. 실시형태 1 내지 17 중 어느 하나에 있어서, EGFR-TK 억제제 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제1 제약 조성물의 유효량, 및 화학식(A)의 화합물 또는 이의 제약상 허용되는 염 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제2 제약 조성물의 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0304] 실시형태 19. 실시형태 1 내지 17 중 어느 하나에 있어서, EGFR-TK 억제제, 화학식(A)의 화합물 또는 이의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물의 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0305] 실시형태 20. EGFR-TK 억제제, 화학식 (A)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물로서; 상기 화학식 (A)의 화합물은 하기와 같은, 방법:



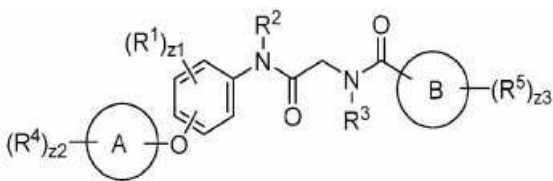
- [0306] .
- [0307] 실시형태 21. 실시형태 20에 있어서, 상기 EGFR-TK 억제제는 오시머티닙, 게피티닙, 아파티닙, 네라티닙, 에를로티닙, 로실레티닙, 올무티닙, 레이저티닙, 나자르티닙, 나퀴티닙, 마벨레르티닙, 아비베르티닙, 올라페르티닙, 알플루티닙, 아미란탐, 타록시티닙, 모보세르티닙, 사블리티닙, 카프마티닙, 세특시맙, 파니투무맙, 라파티닙, 다코미티닙, 네시투무맙, 반데타닙, 이코티니닙, 카네르티닙, 알리티닙, 바를리티닙, 테세바티닙, 켈리티닙, 사피티닙, EAI045, TAK-285, AG-1478, AEE788, CUDC-101, WZ8040, WZ4002, WZ3146, AG-490, 또는 PD153035인, 제약 조성물.
- [0308] 실시형태 22. 실시형태 21에 있어서, 상기 EGFR-TK 억제제는 오시머티닙, 게피티닙, 아파티닙, 에를로티닙 또는 네라티닙인, 제약 조성물.
- [0309] 실시형태 23. 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 대상체에게 유효량의 EGFR-TK 억제제 및 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 제약상 허용되는 염을 투여하는 단계를 포함하며; 상기 화학식 (I)의 화합물은 하기와 같고:



(I);

상기 식에서 고리 A는 치환 또는 비치환 페닐, 또는 치환 또는 비치환 5 내지 6원 헤테로아릴이고; 고리 B는 치환 또는 비치환된 나프틸, 치환 또는 비치환된 퀴놀리닐, 또는 치환 또는 비치환된 이소퀴놀리닐이고; R^1 은 독립적으로 할로젠, $-CX^1_3$, $-CHX^1_2$, $-CH_2X^1$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{10}$, $-SO_{v1}NR^7R^8$, $-NHNH_2$, $-ONR^7R^8$, $-NHC(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)NR^7R^8$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^7R^8$, $-C(O)R^9$, $-C(O)-OR^9$, $-C(O)NR^7R^8$, $-OR^{10}$, $-NR^7SO_2R^{10}$, $-NR^7C(=O)R^9$, $-NR^7C(O)-OR^9$, $-NR^7OR^9$, $-OCX^1_3$, $-OCHX^1_2$, $-OCH_2X^1$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; 2개의 인접한 R^1 치환기는 선택적으로 결합되어 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있고; R^2 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CX^2_3$, $-CHX^2_2$, $-CH_2X^2$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R^3 은 독립적으로 수소, 할로젠, $-CX^3_3$, $-CHX^3_2$, $-CH_2X^3$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R^7 , R^8 , R^9 , 또는 R^{10} 은 독립적으로 수소, 할로젠, $-CX^A_3$, $-CHX^A_2$, $-CH_2X^A$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; 동일한 질소 원자에 결합된 R^7 및 R^8 치환기는 선택적으로 결합되어 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있고; z_1 은 독립적으로 0 내지 4의 정수이고; m_1 및 v_1 은 독립적으로 1 또는 2이고; n_1 은 독립적으로 0 내지 4의 정수이며; X^1 , X^2 , X^3 , 및 X^A 는 독립적으로 $-Cl$, $-Br$, $-I$, 또는 $-F$ 인, 방법.

실시형태 24. 실시형태 23에 있어서, 상기 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 제약상 허용되는 염이고: 상기 화학식 (II)의 화합물은 하기와 같고:



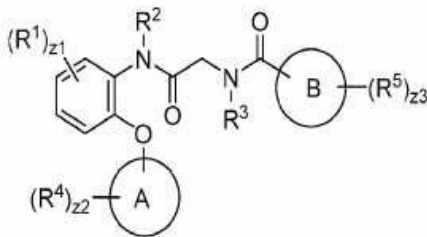
;

상기 식에서 R^4 는 독립적으로 할로젠, $-CX^4_3$, $-CHX^4_2$, $-CH_2X^4$, $-CN$, $-SO_{n4}R^{14}$, $-SO_{v4}NR^{11}R^{12}$, $-NHNH_2$, $-ONR^{11}R^{12}$, $-NHC(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)NR^{11}R^{12}$, $-N(O)_{m4}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)-OR^{13}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-OR^{14}$, $-NR^{11}SO_2R^{14}$, $-NR^{11}C(=O)R^{13}$, $-NR^{11}C(O)-OR^{13}$, $-NR^{11}OR^{13}$, $-OCX^4_3$, $-OCHX^4_2$, $-OCH_2X^4$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; 2개의 인접한 R^4 치환기는 선택적으로 결합되어 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있고; z_2 은 독립적으로 0 내지 4의 정수이고; m_4 및 v_4 은 독립적으로 1 또는 2이고; n_4 은 독립적으로 0 내지 4의 정수이며; X^4 는 독립적으로 $-Cl$, $-Br$, $-I$, 또는 $-F$ 인, 방법.

치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있고; R^5 는 독립적으로 할로젠, $-CX_3^5$, $-CHX_2^5$, $-CH_2X^5$, $-CN$, $-SO_{n5}R^{18}$, $-SO_{v5}NR^{15,16}$, $-NHNH_2$, $-ONR^{15,16}$, $-NHC(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)NR^{15,16}$, $-N(O)_{m5}$, $-NR^{15,16}$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)-OR^{17}$, $-C(O)NR^{15,16}$, $-OR^{18}$, $-NR^{15}SO_2R^{18}$, $-NR^{15}C(=O)R^{17}$, $-NR^{15}C(O)-OR^{17}$, $-NR^{15}OR^{17}$, $-OCX_3^5$, $-OCHX_2^5$, $-OCH_2X^5$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; 2개의 인접한 R^5 치환기는 선택적으로 결합되어 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있고; R^{11} , R^{12} , R^{13} , 및 R^{14} 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CX_3^B$, $-CHX_2^B$, $-CH_2X^B$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; 동일한 질소 원자에 결합된 R^{11} 및 R^{12} 치환기는 선택적으로 결합되어 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있고; R^{15} , R^{16} , R^{17} , 및 R^{18} 은 독립적으로 수소, 할로젠, $-CX_3^C$, $-CHX_2^C$, $-CH_2X^C$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; 동일한 질소 원자에 결합된 R^{15} 및 R^{16} 치환기는 선택적으로 결합되어 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있고; $z2$ 는 독립적으로 0 내지 5의 정수이며; $z3$ 는 독립적으로 0 내지 7의 정수이며; $m4$, $m5$, $v4$, 및 $v5$ 는 독립적으로 1 또는 2이고; $n4$ 및 $n5$ 는 독립적으로 0 내지 4의 정수이며; X^4 , X^5 , X^B , 및 X^C 는 독립적으로 $-Cl$, $-Br$, $-I$, 또는 $-F$ 인, 방법.

[0316] 실시형태 25. 실시형태 23에 있어서, 상기 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 제약상 허용되는 염이고: 상기 화학식 (III)의 화합물은 하기와 같은, 방법:

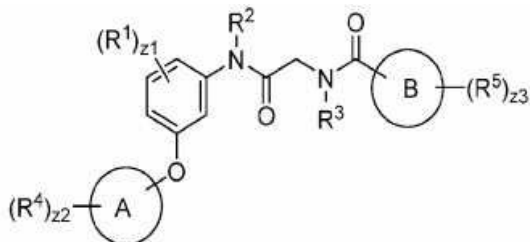
[0317] [화학식 (III)]



[0318]

[0319] 실시형태 26. 실시형태 23에 있어서, 상기 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (IV)의 화합물 또는 이의 제약상 허용되는 염이고: 상기 화학식 (IV)의 화합물은 하기와 같은, 방법:

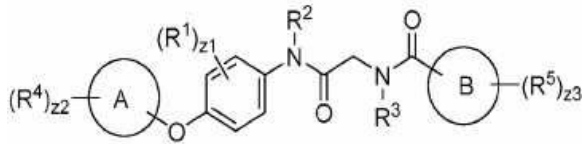
[0320] [화학식 (IV)]



[0321]

[0322] 실시형태 27. 실시형태 23에 있어서, 상기 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (V)의 화합물 또는 이의 제약상 허용되는 염이고: 상기 화학식 (V)의 화합물은 하기와 같은, 방법:

[0323] [화학식 (V)]



[0324]

[0325]

실시형태 28. 실시형태 23 내지 27 중 어느 하나에 있어서, R^1 은 독립적으로 할로젠, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{COOH}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SH}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{F}$, 치환 또는 비치환된 C_1 - C_8 알킬, 치환 또는 비치환된 2원 내지 8원 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 3원 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_6 - C_{10} 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 5원 내지 10원 헤테로아릴인, 방법.

[0326]

실시형태 29. 실시형태 28에 있어서, R^1 은 독립적으로 할로젠, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{SH}$, 치환 또는 비치환된 C_1 - C_4 알킬, 치환 또는 비치환된 2 내지 4원 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3 - C_6 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 또는 치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴인, 방법.

[0327]

실시형태 30. 실시형태 29에 있어서, R^1 은 독립적으로 할로젠, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{SH}$, 비치환된 C_1 - C_4 알킬, 또는 비치환된 2원 내지 4원 헤테로알킬인, 방법.

[0328]

실시형태 31. 실시형태 30에 있어서, R^1 은 독립적으로 할로젠, $-\text{OH}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{F}$, 비치환된 메틸, 또는 비치환된 메톡시인, 방법.

[0329]

실시형태 32. 실시형태 23 내지 31 중 어느 하나에 있어서, $z1$ 은 1인, 방법.

[0330]

실시형태 33. 실시형태 23 내지 31 중 어느 하나에 있어서, $z1$ 은 0인, 방법.

[0331]

실시형태 34. 실시형태 23 내지 33 중 어느 하나에 있어서, R^4 는 독립적으로 할로젠, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{COOH}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SH}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{F}$, 치환 또는 비치환된 C_1 - C_8 알킬, 치환 또는 비치환된 2원 내지 8원 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 3원 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_6 - C_{10} 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 5원 내지 10원 헤테로아릴인, 방법.

[0332]

실시형태 35. 실시형태 34에 있어서, R^4 는 독립적으로 할로젠, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{SH}$, 치환 또는 비치환된 C_1 - C_4 알킬, 치환 또는 비치환된 2 내지 4원 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3 - C_6 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 또는 치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴인, 방법.

[0333]

실시형태 36. 실시형태 35에 있어서, R^4 는 독립적으로 할로젠, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{SH}$, 비치환된 C_1 - C_4 알킬, 또는 비치환된 2원 내지 4원 헤테로알킬인, 방법.

[0334]

실시형태 37. 실시형태 36에 있어서, R^4 는 독립적으로 할로젠, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{OH}$, 비치환된 메틸, 또는 비치환된 메톡시인, 방법.

[0335]

실시형태 38. 실시형태 37에 있어서, R^4 는 독립적으로 $-\text{OR}^{14}$ 인, 방법.

[0336]

실시형태 39. 실시형태 24 내지 38 중 어느 하나에 있어서, R^{14} 는 수소, 또는 치환 또는 비치환된 알킬인, 방법.

[0337]

실시형태 40. 실시형태 39에 있어서, R^{14} 는 수소 또는 비치환된 알킬인, 방법.

- [0338] 실시형태 41. 제40항에 있어서, $R^{14'}$ 는 수소 또는 비치환된 C_1-C_5 알킬인, 방법.
- [0339] 실시형태 42. 실시형태 41에 있어서, $R^{14'}$ 는 수소 또는 비치환된 C_1-C_3 알킬인, 방법.
- [0340] 실시형태 43. 실시형태 42에 있어서, $R^{14'}$ 는 수소 또는 비치환된 메틸인, 방법.
- [0341] 실시형태 44. 제43항에 있어서, R^{14} 는 비치환된 메틸인, 방법.
- [0342] 실시형태 45. 실시형태 24 내지 44 중 어느 하나에 있어서, $z2$ 는 1인, 방법.
- [0343] 실시형태 46. 실시형태 24 내지 44 중 어느 하나에 있어서, $z2$ 는 0인, 방법.
- [0344] 실시형태 47. 실시형태 24 내지 46 중 어느 하나에 있어서, R^5 는 독립적으로 할로젠, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, 치환 또는 비치환된 C_1-C_8 알킬, 치환 또는 비치환된 2원 내지 8원 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_8 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 3원 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_6-C_{10} 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 5원 내지 10원 헤테로아릴인, 방법.
- [0345] 실시형태 48. 실시형태 47에 있어서, R^5 는 독립적으로 할로젠, $-CF_3$, $-OH$, $-NH_2$, $-SH$, 치환 또는 비치환된 C_1-C_4 알킬, 치환 또는 비치환된 2 내지 4원 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 또는 치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴인, 방법.
- [0346] 실시형태 49. 실시형태 48에 있어서, R^5 는 독립적으로 할로젠, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-OH$, $-NH_2$, $-SH$, 비치환된 C_1-C_4 알킬, 또는 비치환된 2원 내지 4원 헤테로알킬인, 방법.
- [0347] 실시형태 50. 실시형태 49에 있어서, R^5 는 독립적으로 할로젠, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-OH$, 비치환된 메틸, 또는 비치환된 메톡시인, 방법.
- [0348] 실시형태 51. 실시형태 24 내지 50 중 어느 하나에 있어서, $z3$ 은 1인, 방법.
- [0349] 실시형태 52. 실시형태 24 내지 50 중 어느 하나에 있어서, $z3$ 은 0인, 방법.
- [0350] 실시형태 53. 실시형태 23 내지 52 중 어느 하나에 있어서, R^2 는 수소, $-CX_3^2$, $-CHX_2^2$, $-CH_2X^2$, $-CN$, $-C(O)H$, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 또는 치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴인, 방법.
- [0351] 실시형태 54. 실시형태 53에 있어서, R^2 는 수소, 비치환된 메틸, 비치환된 에틸, 또는 비치환된 이소프로필인, 방법.
- [0352] 실시형태 55. 실시형태 54에 있어서, R^2 는 수소인, 방법.
- [0353] 실시형태 56. 실시형태 23 내지 55 중 어느 하나에 있어서, R^3 은 수소, $-CX_3^3$, $-CHX_2^3$, $-CH_2X^3$, $-CN$, $-C(O)H$, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 또는 치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴인, 방법.
- [0354] 실시형태 57. 실시형태 56에 있어서, R^3 은 수소, 비치환된 메틸, 비치환된 에틸, 또는 비치환된 이소프로필인, 방법.

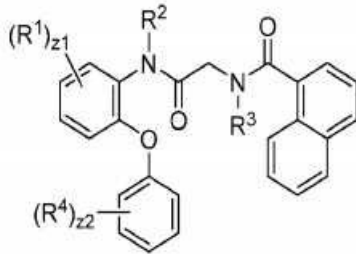
- [0355] 실시형태 58. 실시형태 57에 있어서, R^3 은 수소인, 방법.
- [0356] 실시형태 59. 실시형태 23 내지 58 중 어느 하나에 있어서, 고리 A는 치환 또는 비치환된 페닐인, 방법.
- [0357] 실시형태 60. 실시형태 59에 있어서, 고리 A는 페닐인, 방법.
- [0358] 실시형태 61. 실시형태 23 내지 58 중 어느 하나에 있어서, 고리 A는 치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴인, 방법.
- [0359] 실시형태 62. 실시형태 61에 있어서, 고리 A는 5 내지 6원 헤테로아릴인, 방법.
- [0360] 실시형태 63. 실시형태 23 내지 58 중 어느 하나에 있어서, 고리 A는 치환 또는 비치환된 티에닐인, 방법.
- [0361] 실시형태 64. 실시형태 24에 있어서, 고리 A는 티에닐인, 방법.
- [0362] 실시형태 65. 실시형태 64에 있어서, 고리 A는 치환 또는 비치환된 2-티에닐인, 방법.
- [0363] 실시형태 66. 실시형태 65에 있어서, 고리 A는 2-티에닐인, 방법.
- [0364] 실시형태 67. 실시형태 23 내지 58 중 어느 하나에 있어서, 고리 A는 치환 또는 비치환된 3-티에닐인, 방법.
- [0365] 실시형태 68. 실시형태 67에 있어서, 고리 A는 3-티에닐인, 방법.
- [0366] 실시형태 69. 실시형태 23 내지 58 중 어느 하나에 있어서, 고리 A는 치환 또는 비치환된 피리딜인, 방법.
- [0367] 실시형태 70. 실시형태 69에 있어서, 고리 A는 피리딜인, 방법.
- [0368] 실시형태 71. 실시형태 23 내지 58 중 어느 하나에 있어서, 고리 A는 치환 또는 비치환된 2-피리딜인, 방법.
- [0369] 실시형태 72. 실시형태 71에 있어서, 고리 A는 2-피리딜인, 방법.
- [0370] 실시형태 73. 실시형태 23 내지 58 중 어느 하나에 있어서, 고리 A는 치환 또는 비치환된 3-피리딜인, 방법.
- [0371] 실시형태 74. 실시형태 73에 있어서, 고리 A는 3-피리딜인, 방법.
- [0372] 실시형태 75. 실시형태 23 내지 58 중 어느 하나에 있어서, 고리 A는 치환 또는 비치환된 4-피리딜인, 방법.
- [0373] 실시형태 76. 실시형태 75에 있어서, 고리 A는 4-피리딜인, 방법.
- [0374] 실시형태 77. 실시형태 23 내지 76 중 어느 하나에 있어서, 고리 B는 치환 또는 비치환된 나프틸인, 방법.
- [0375] 실시형태 78. 실시형태 77에 있어서, 고리 B는 나프틸인, 방법.
- [0376] 실시형태 79. 실시형태 78에 있어서, 고리 B는 치환 또는 비치환된 1-나프틸인, 방법.
- [0377] 실시형태 80. 실시형태 79에 있어서, 고리 B는 1-나프틸인, 방법.
- [0378] 실시형태 81. 실시형태 23 내지 76 중 어느 하나에 있어서, 고리 B는 치환 또는 비치환된 2-나프틸인, 방법.
- [0379] 실시형태 82. 실시형태 81에 있어서, 고리 B는 2-나프틸인, 방법.
- [0380] 실시형태 83. 실시형태 23 내지 76 중 어느 하나에 있어서, 고리 B는 치환 또는 비치환된 퀴놀리닐인, 방법.
- [0381] 실시형태 84. 실시형태 83에 있어서, 고리 B는 퀴놀리닐인, 방법.
- [0382] 실시형태 85. 실시형태 23 내지 76 중 어느 하나에 있어서, 고리 B는 치환 또는 비치환된 이소퀴놀리닐인, 방법.
- [0383] 실시형태 86. 실시형태 85에 있어서, 고리 B는 이소퀴놀리닐인, 방법.
- [0384] 실시형태 87. 실시형태 23 내지 76 중 어느 하나에 있어서, 고리 B는 치환 또는 비치환된 1-이소퀴놀리닐인, 방법.
- [0385] 실시형태 88. 실시형태 87에 있어서, 고리 B는 1-이소퀴놀리닐인, 방법.
- [0386] 실시형태 89. 실시형태 23 내지 76 중 어느 하나에 있어서, 고리 B는 치환 또는 비치환된 3-이소퀴놀리닐인, 방법.

[0387] 실시형태 90. 실시형태 89에 있어서, 고리 B는 3-이소퀴놀리닐인, 방법.

[0388] 실시형태 91. 실시형태 23 내지 76 중 어느 하나에 있어서, 고리 B는 치환 또는 비치환된 4-이소퀴놀리닐인, 방법.

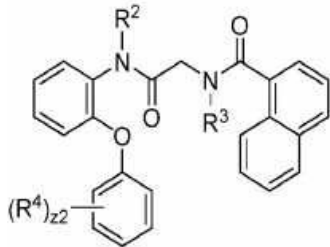
[0389] 실시형태 92. 실시형태 90에 있어서, 고리 B는 4-이소퀴놀리닐인, 방법.

[0390] 실시형태 93. 실시형태 23 내지 58 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물은 다음 화학식을 갖는, 방법:



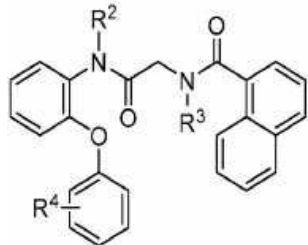
[0391]

[0392] 실시형태 94. 실시형태 23 내지 58 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물은 다음 화학식을 갖는, 방법:



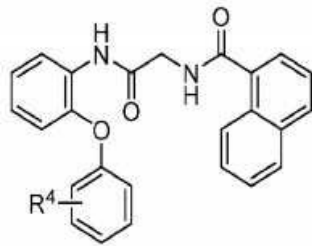
[0393]

[0394] 실시형태 95. 실시형태 23 내지 58 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물은 다음 화학식을 갖는, 방법:



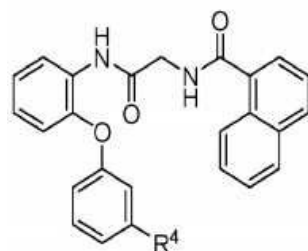
[0395]

[0396] 실시형태 96. 실시형태 23 내지 58 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물은 다음 화학식을 갖는, 방법:



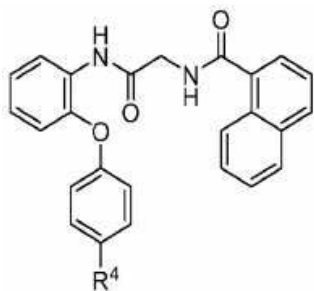
[0397]

[0398] 실시형태 97. 실시형태 23 내지 58 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물은 다음 화학식을 갖는, 방법:



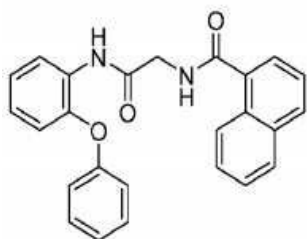
[0399]

[0400] 실시형태 98. 실시형태 23 내지 58 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물은 다음 화학식을 갖는, 방법:



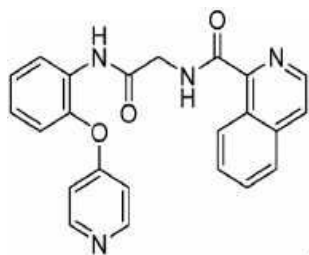
[0401]

[0402] 실시형태 99. 실시형태 23에 있어서, 상기 화합물은 다음 화학식을 갖는, 방법:



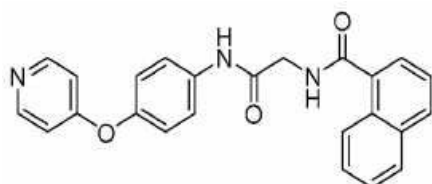
[0403]

[0404] 실시형태 100. 실시형태 23에 있어서, 상기 화합물은 다음 화학식을 갖는, 방법:



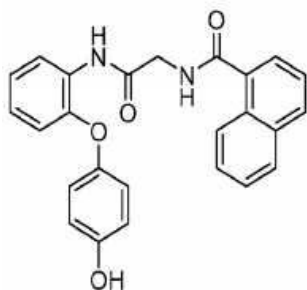
[0405]

[0406] 실시형태 101. 실시형태 23에 있어서, 상기 화합물은 다음 화학식을 갖는, 방법:



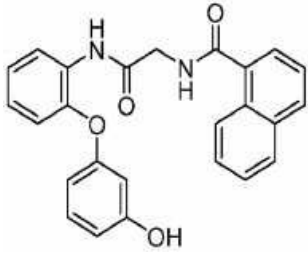
[0407]

[0408] 실시형태 102. 실시형태 23에 있어서, 상기 화합물은 다음 화학식을 갖는, 방법:



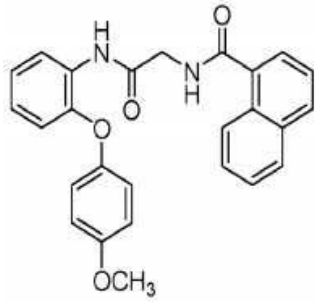
[0409]

[0410] 실시형태 103. 실시형태 23에 있어서, 상기 화합물은 다음 화학식을 갖는, 방법:



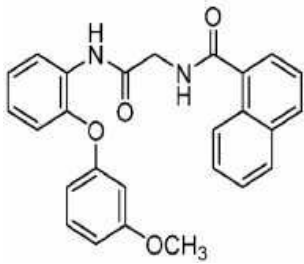
[0411]

[0412] 실시형태 104. 실시형태 23에 있어서, 상기 화합물은 다음 화학식을 갖는, 방법:



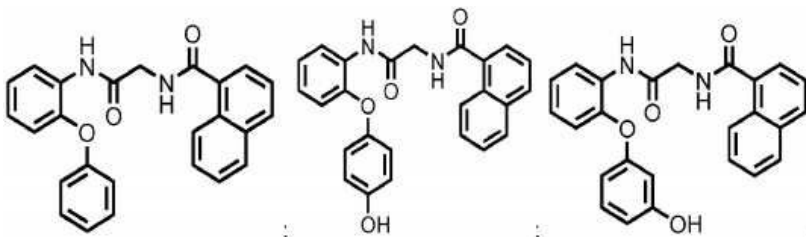
[0413]

[0414] 실시형태 105. 실시형태 23에 있어서, 상기 화합물은 다음 화학식을 갖는, 방법:

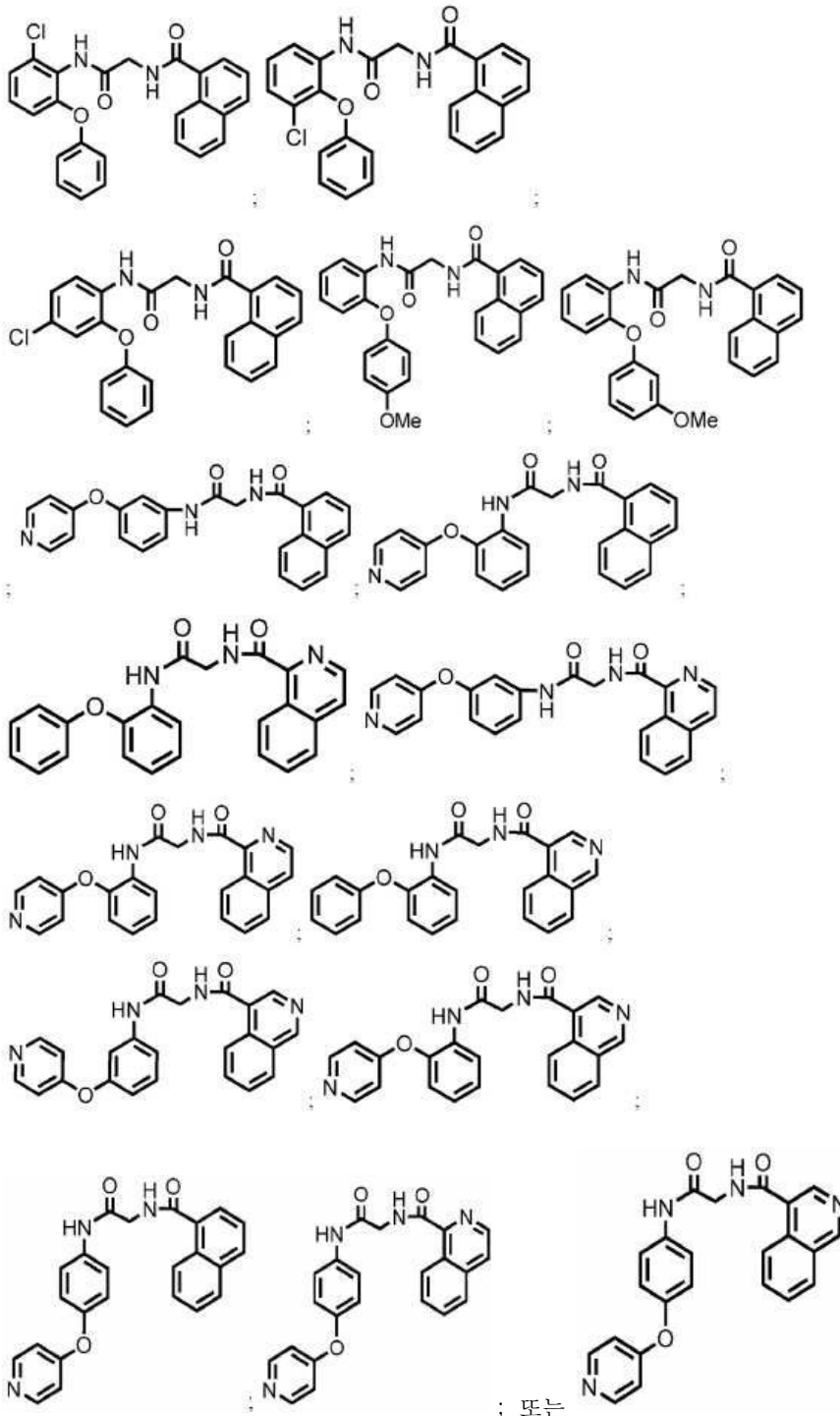


[0415]

[0416] 실시형태 106. 실시형태 23에 있어서, 상기 화합물은 다음 화학식을 갖는, 방법:



[0417]



[0418]

[0419]

[0420]

실시형태 107. 실시형태 23 내지 106 중 어느 하나에 있어서, 상기 EGFR-TK 억제제는 오시머티닙, 게피티닙, 아파티닙, 네라티닙, 에를로티닙, 로실레티닙, 올무티닙, 레이저티닙, 나자르티닙, 나퀴티닙, 마벨레르티닙, 아비베르티닙, 올라페르티닙, 알플루티닙, 아미반탐, 타록시티닙, 모보세르티닙, 사블리티닙, 카프마티닙, 세톡시맵, 파니투무맵, 라파티닙, 다코미티닙, 네시투무맵, 반데타닙, 이코티니닙, 카네르티닙, 알리티닙, 바를리티닙, 테세바티닙, 펠리티닙, 사피티닙, EAI045, TAK-285, AG-1478, AEE788, CUDC-101, WZ8040, WZ4002, WZ3146, AG-490, 또는 PD153035인, 방법.

[0421]

실시형태 108. 실시형태 23 내지 106 중 어느 하나에 있어서, 상기 EGFR-TK 억제제는 오시머티닙인, 방법.

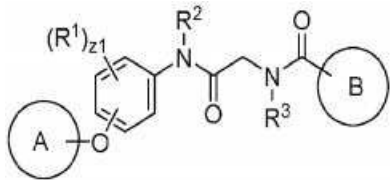
[0422]

실시형태 109. 실시형태 23 내지 106 중 어느 하나에 있어서, 상기 EGFR-TK 억제제는 게피티닙인, 방법.

[0423]

실시형태 110. 실시형태 23 내지 106 중 어느 하나에 있어서, 상기 EGFR-TK 억제제는 아파티닙인, 방법.

- [0424] 실시형태 111. 실시형태 23 내지 106 중 어느 하나에 있어서, 상기 EGFR-TK 억제제는 네라티닙인, 방법.
- [0425] 실시형태 112. 실시형태 23 내지 106 중 어느 하나에 있어서, 상기 EGFR-TK 억제제는 예를로티닙인, 방법.
- [0426] 실시형태 113. 실시형태 23 내지 112 중 어느 하나에 있어서, 상기 암은 비소세포폐암인, 방법.
- [0427] 실시형태 114. 실시형태 23 내지 112 중 어느 하나에 있어서, 상기 암은 결장직장암인, 방법.
- [0428] 실시형태 115. 실시형태 23 내지 112 중 어느 하나에 있어서, 상기 암은 결장암인, 방법.
- [0429] 실시형태 116. 실시형태 23 내지 112 중 어느 하나에 있어서, 상기 암은 췌장암인, 방법.
- [0430] 실시형태 117. 실시형태 23 내지 112 중 어느 하나에 있어서, 상기 암은 유방암인, 방법.
- [0431] 실시형태 118. 실시형태 23 내지 112 중 어느 하나에 있어서, 상기 암은 갑상선암인, 방법.
- [0432] 실시형태 119. 실시형태 23 내지 112 중 어느 하나에 있어서, 상기 암은 두경부암인, 방법.
- [0433] 실시형태 120. 실시형태 23 내지 119 중 어느 하나에 있어서, 상기 암은 EGFR 돌연변이, KRAS 돌연변이, BRAF 돌연변이, 또는 이들의 조합을 갖는, 방법.
- [0434] 실시형태 121. 실시형태 23 내지 119 중 어느 하나에 있어서, 상기 암은 L858R, ex19del, Ex10ins, T790M, 또는 이들 중 2개 이상의 조합을 포함하는 EGFR 돌연변이를 갖는, 방법.
- [0435] 실시형태 122. 실시형태 23 내지 119 중 어느 하나에 있어서, 상기 암은 G12 돌연변이, G13 돌연변이, Q61 돌연변이, 또는 이들 중 2개 이상의 조합을 포함하는 KRAS 돌연변이를 갖는, 방법.
- [0436] 실시형태 123. 실시형태 23 내지 122 중 어느 하나에 있어서, 상기 EGFR-TK 억제제 및 상기 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 환자에게 별도로 투여되는, 방법.
- [0437] 실시형태 124. 실시형태 23 내지 122 중 어느 하나에 있어서, 상기 EGFR-TK 억제제 및 상기 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 환자에게 단일 제약 조성물로 투여되는, 방법.
- [0438] 실시형태 125. EGFR-TK 억제제, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물로서; 상기 화학식 (I)의 화합물은 하기와 같고:
- [0439] [화학식 (I)]



[0440] ;

- [0441] 상기 식에서 고리 A는 치환 또는 비치환 페닐, 또는 치환 또는 비치환 5 내지 6원 헤테로아릴이고; 고리 B는 치환 또는 비치환된 나프틸, 치환 또는 비치환된 퀴놀리닐, 또는 치환 또는 비치환된 이소퀴놀리닐이고; R^1 은 독립적으로 할로젠, $-CX_3^1$, $-CHX_2^1$, $-CH_2X^1$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{10}$, $-SO_{v1}NR^7R^8$, $-NHNH_2$, $-ONR^7R^8$, $-NHC(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)NR^7R^8$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^7R^8$, $-C(O)R^9$, $-C(O)-OR^9$, $-C(O)NR^7R^8$, $-OR^{10}$, $-NR^7SO_2R^{10}$, $-NR^7C(=O)R^9$, $-NR^7C(O)-OR^9$, $-NR^7OR^9$, $-OCX_3^1$, $-OCHX_2^1$, $-OCH_2X^1$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; 2개의 인접한 R^1 치환기는 선택적으로 결합되어 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있고; R^2 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CX_3^2$, $-CHX_2^2$, $-CH_2X^2$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R^3 은 독립적으로 수소, 할로젠, $-CX_3^3$, $-CHX_2^3$, $-CH_2X^3$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비

치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R^7 , R^8 , R^9 , 또는 R^{10} 은 독립적으로 수소, 할로젠, $-CX^A_3$, $-CHX^A_2$, $-CH_2X^A$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; 동일한 질소 원자에 결합된 R^7 및 R^8 치환기는 선택적으로 결합되어 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있고; $z1$ 은 독립적으로 0 내지 4의 정수이고; $m1$ 및 $v1$ 은 독립적으로 1 또는 2이고; $n1$ 은 독립적으로 0 내지 4의 정수이며; X^1 , X^2 , X^3 , 및 X^A 는 독립적으로 $-Cl$, $-Br$, $-I$, 또는 $-F$ 인, 방법.

[0442] 실시형태 126. 실시형태 125에 있어서, 상기 EGFR-TK 억제제는 오시머티닙, 게피티닙, 아파티닙, 네라티닙, 에를로티닙, 로실레티닙, 올무티닙, 레이저티닙, 나자르티닙, 나퀴티닙, 마벨레르티닙, 아비베르티닙, 올라페르티닙, 알플루티닙, 아미반탐, 타록시티닙, 모보세르티닙, 사볼리티닙, 카프마티닙, 세톡시맙, 파니투무맙, 라파티닙, 다코미티닙, 네시투무맙, 반데타닙, 이코티니닙, 또는 EAI045인, 제약 조성물.

[0443] 실시형태 127. 실시형태 126에 있어서, 상기 EGFR-TK 억제제는 오시머티닙, 게피티닙, 아파티닙, 에를로티닙 또는 네라티닙인, 제약 조성물.

[0444] 실시예

[0445] EGFR은 세포막과 핵에 국소화된다. 세포막에 국소화된 EGFR은 다양한 신호전달 경로를 통해 신호전달을 시작하고; PI3K/AKT 및 Ras-Raf-Mek-Erk 신호전달 경로는 여기에 도시된다. 여러 기능은 핵 국소화된 EGFR에 기인한다. 이는 전사 인자로서 작용할 수 있고, 염색질에서 PCNA를 안정화하는 데 중요한 PCNA를 인산화할 수 있으며, 비-상동 말단 결합(NHEJ: non-homologous end joining)에 중요하고 방사선 내성 및 화학 내성과 관련이 있는 DNA-PK와 상호 작용할 수 있다. AOH1996은 직접적인 상호작용을 통해 복제 및 상동 재조합(HR: homologous recombination)을 포함한 PCNA 기능을 억제한다. EGFR TKI는 EGFR의 ATP 결합 포켓에 결합하여 EGFR 기능을 차단한다. 이 약물 병용의 중요한 결과는 EGFR TKI에 대한 내성d1 두 가지 상이한 메커니즘을 통한 PCNA 억제에 대한 복합적인 효과를 통해 및 두 가지 주요 DNA 이중 가닥 파손(DSB) 복구 경로(EGFR TKI에 의한 NHEJ 및 AOH1996에 의한 HR) 모두의 억제를 통해 방지된다는 것이다.

[0446] 실시예 1

[0447] AOH1996을 포함하는 본원에 기술된 화합물을 제조하는 방법은 미국 특허 제10,550,070호 및 미국 특허 제10,913,706호에 기재되어 있다.

[0448] 실시예 2

[0449] 용량 반응 검정은 96웰 조직 배양 플레이트의 웰당 10,000개 세포를 플레이팅함으로써 수행되었다. 각 실험 조건에 대해 3중 웰이 플레이팅되었다. 플레이팅된 세포는 단일 약물 또는 약물 조합의 2배 연속 희석액으로 처리되었다. 샘플은 72시간 동안 인큐베이션되었다. 인큐베이션의 종료 시에 각 웰에서의 세포 수를 셀포도마인 B(SRB) 검정으로 정량화했다. 간단히 말해서, 세포는 4°C에서 2시간 동안 5% 트리클로로아세트산으로 고정되었다. 고정 후, 플레이트를 물로 4회 행구고 가열 램프 하에서 건조시켰다. 그런 다음 플레이팅된 세포를 실온에서 30분 동안 1% 아세트산 중 0.057% 셀포도마인 B로 염색했다. 그 다음, 세포를 1% 아세트산으로 4회 세척하고 가열 램프 하에 건조시켰다. 건조되었을 때, 염색된 세포를 10 mM 완충되지 않은 트리스 염기에 재현탁시켰다. 510 nm에서 방출된 신호를 판독하도록 조정된 다중 플레이트 판독기를 사용하여 각 실험 투여량 지점을 정량화했다. 결과는 배경을 빼고 샘플을 처리되지 않은 세포로부터의 신호로 정규화함으로써 처리되었다. 단일 약물 용량 곡선 및 약물 조합 곡선은 단일 약물 용량이 조합된 각 약물의 양을 반영하도록 정렬되었다.

[0450] 성장 곡선. 2,000개의 HCC827을 각 실험 조건에 대해 3중으로 플레이팅하고 DMSO, 500 nM AOH1996, 4 nM 오시머티닙으로, 또는 4 nM 오시머티닙과 조합된 500 nM AOH1996으로 처리했다. 전술한 바와 같이 SRB 검정을 통해 세포를 고정하고 정량화했다. 각 투여 조건에 대해 샘플을 24, 48, 72 및 96시간에 정량화했다.

[0451] 크로마틴 분리. 2백만 개의 HCC827 세포를 6 cm 조직 배양 접시에 플레이팅했다. 플레이팅된 세포를 DMSO, 500 nM AOH1996, 4 nM 오시머티닙, 및 4 nM 오시머티닙과 조합된 500 nM AOH1996으로 처리했다. 24시간 후에 세포를 트립신 처리하고 세포내 단백질 분별 키트(Thermo Scientific, 카탈로그 번호 78840)를 사용하여 제조업체의 프로토콜에 따라 처리했다. 염색질 결합 분획을 단백질 농도에 대해 정량화한 다음 폴리아크릴아미드 겔

에서 전기영동으로 분리했다. 단백질을 니트로셀룰로오스 막으로 옮기고 폰소 S로 염색하여 블롯에서 전체 단백질을 검출했다. 블롯을 세척하여 얼룩을 제거한 다음 차단하고 IR-800 형광 염료에 접합되고 PCNA 검출에 특이적인 항체와 혼성화했다. 검출 및 이미징은 Azure c600 젤 이미징 시스템을 사용하여 수행되었다.

[0452] 상기 실험은 AOH1996 단독; 게피티닙, 아파티닙, 네라티닙, 에를로티닙 및 오시머티닙 각각 단독; 및 AOH1996과 게피티닙, 아파티닙, 네라티닙, 에를로티닙 및 오시머티닙 각각의 조합을 사용하여 반복되었다. 결과를 도 1 내지 도 6에 나타낸다.

[0453] 실시예 3

[0454] AOH1996은 암세포에서 구조적으로 구별되는 PCNA의 포켓에 삽입함으로써 정상 세포보다 암세포를 우선적으로 표적화하는 새로운 PCNA 저분자 억제제이다. 결합 포켓은 많은 PCNA 결합 파트너의 주요 도킹 사이트인 PCNA의 도메인간 연결 루프(IDCL)에 근접하게 위치한다. AOH1996 결합의 결과로서, DNA 복제, HR 및 손상통과 합성(TLS: translesion synthesis)이 억제되어 세포사멸 및 세포 주기 정지가 초래된다. 또한 AOH1996은 TRC를 증가시켜 염색질로부터의 PCNA의 손실 및 DSB의 증가를 초래한다. 생체 내에서, AOH1996은 경구 투여가 가능하며 종양을 효과적으로 죽이고 억제하는 한편, 유효 용량의 6배 초과에서도 식별 가능한 부작용이 없다.

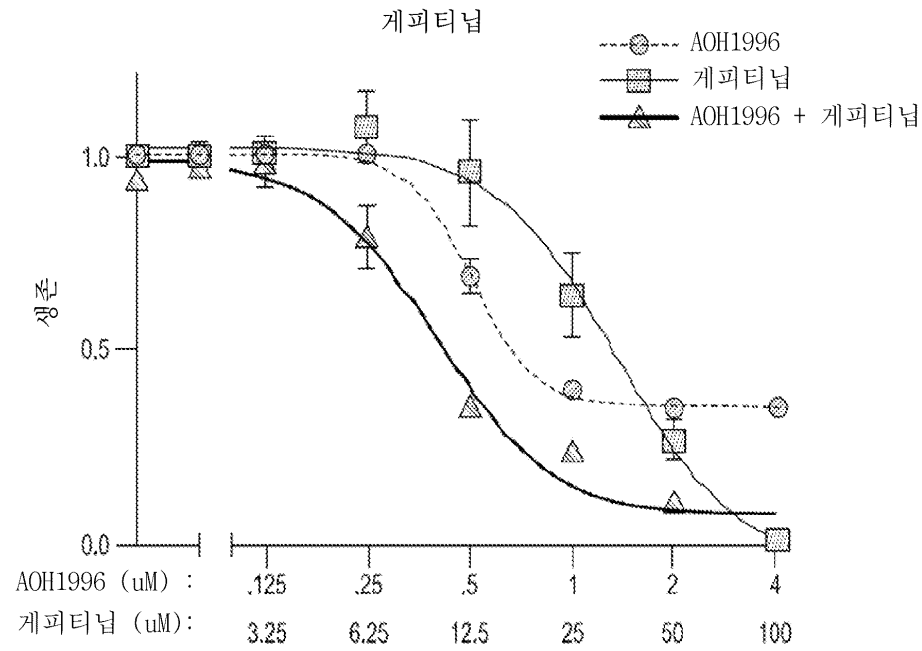
[0455] 오시머티닙(Osi)은 활성화 EGFR 돌연변이가 포함된 종양을 앓고 있는 비소세포폐암(NSCLC) 환자를 효과적으로 치료하는 데 사용되는 3세대 EGFR 티로신 키나제 억제제(TKI)이다. AOH1996과 Osi의 조합은 EGFR 야생형 및 돌연변이 NSCLC 세포주의 사멸을 개선시킨다(도 8a 내지 도 8d). Osi와 조합된 AOH1996은 아마도 EGFR 매개 Y211 인산화의 Osi 억제 및 PCNA에 대한 AOH1996 억제 기능의 결과로 염색질에 대한 PCNA의 불안정화를 향상시킨다(도 6a 및 도 6b). Osi 및 AOH1996으로 처리된 세포의 면역형광 이미징은 약물 처리된 세포에서 EGFR 및 PCNA의 국소화에서 뚜렷한 차이를 발견했다(도 9). 혈청 결핍된 세포를 DMSO, AOH1996, Osi, 또는 AOH1996과 Osi로 30분 동안 처리한 후 15분의 EGF 자극을 행했다. DMSO 처리는 S기 초기, 중기 및 후기에 있던 세포에서 PCNA 및 EGFR의 정상적인 국소화를 초래했다. 초기 및 중기의 S기 세포에서의 PCNA는 주로 핵의 가장자리에 국소화된 반면, 후기의 S기 세포에서는 PCNA가 핵 내의 작고 뚜렷한 병소와 더 크고 응집성인 병소에 국소화되었다. DMSO + EGF 처리된 세포에서 EGFR은 대부분 핵으로 옮겨졌다. AOH1996 처리된 세포에서 EGFR은 세포막에 국소화되었다. 핵 PCNA 병소는 없었고 PCNA는 핵 외부에서 뚜렷했다. Osi(표시되지 않음) 또는 AOH1996 및 Osi로 처리된 세포는 EGFR 신호가 적었고 존재하는 EGFR은 조직화되지 않은 국소화를 나타냈다. PCNA는 AOH1996 및 Osi 처리된 세포에서 종종 패치로 조직화된 핵, 및 Osi 단독으로 처리된 세포에서 덜 뚜렷했던 조직의 병소에 국소화되었다.

[0456] AOH1996과 Osi의 조합은 또한 Osi에 대한 내성을 획득한 EGFR 돌연변이를 활성화하여 NSCLC 세포주를 죽이는 데 더 효과적이었다(도 5b, 도 5d). Osi에 대한 내성 획득을 조사한 연구에서는 내성에 기여하는 많은 게놈 변경이 확인되었다. 이러한 변경은 NCI60 세포주 패널의 일부 세포주에 존재한다. NCI60 패널에 대한 AOH1996의 성장 억제 효과는 NCI의 개발 치료 프로그램에서 제공하는 서비스를 통해 측정되었다. Osi에 대한 내성을 부여하는 변경은 AOH1996에 대한 내성을 부여하지 않았다(도 5e). 특히, BRAF V600E 및 활성화 KRAS 돌연변이가 있는 세포주는 종종 AOH1996에 더 큰 민감성을 부여하는 것으로 나타났다. 추가 실험에서, 독시사이클린-유도성 돌연변이 KRAS를 갖는 2개의 세포주는 세포로부터 독시사이클린을 제거함으로써 발현이 꺼졌을 때에 비해 돌연변이 KRAS가 발현될 때 AOH1996에 더 민감한 것으로 밝혀졌다(도 5f).

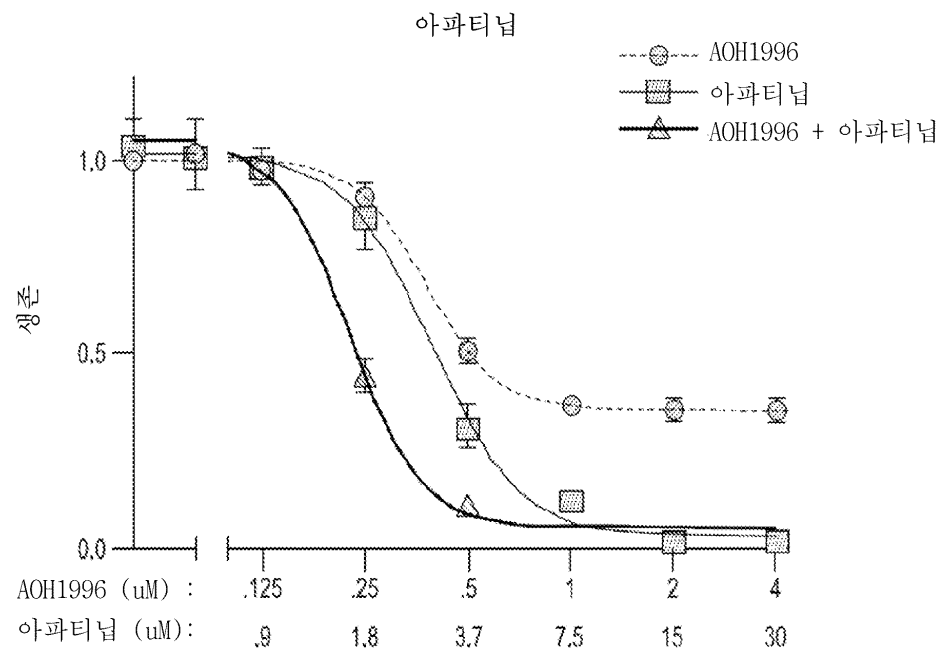
[0457] 본원에 기재된 실시예 및 실시형태는 단지 예시의 목적으로, 이에 대한 다양한 변형 또는 변경이 당업자에게 시사될 것이며, 이러한 변형 또는 변경은 본 출원의 사상 및 범위, 및 첨부된 청구범위의 범주 내에 포함되는 것으로 이해된다. 본원에서 인용된 모든 간행물, 특허 및 특허 출원은 모든 목적을 위해 그의 전문이 본원에서 참고로 포함된다.

도면

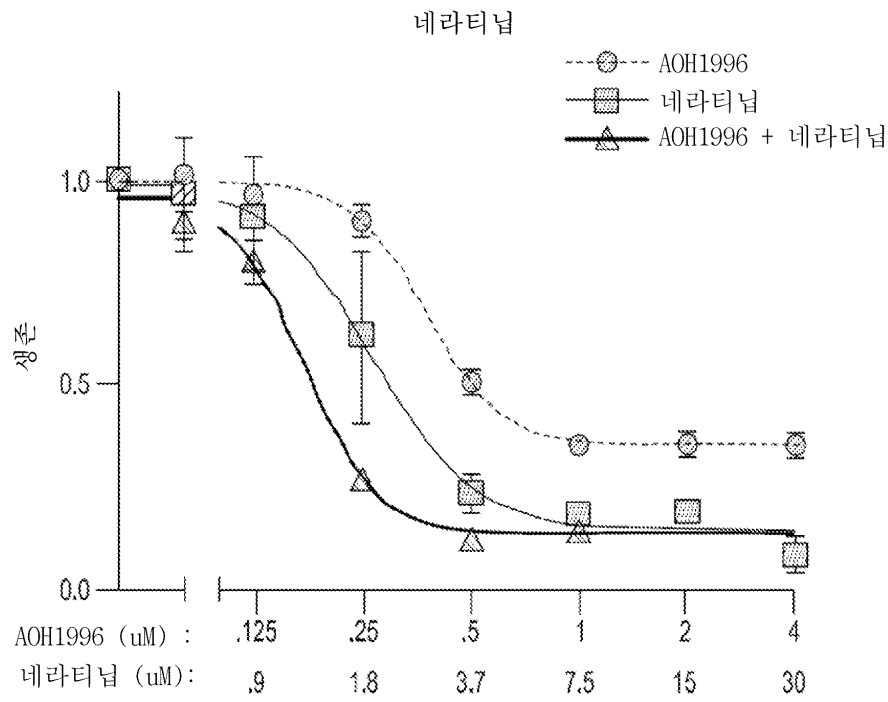
도면1a



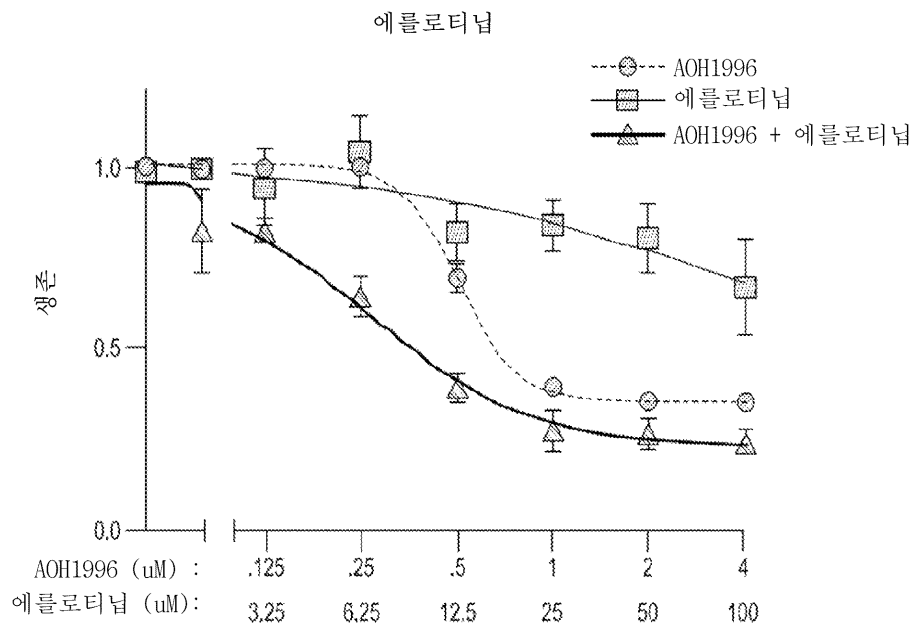
도면1b



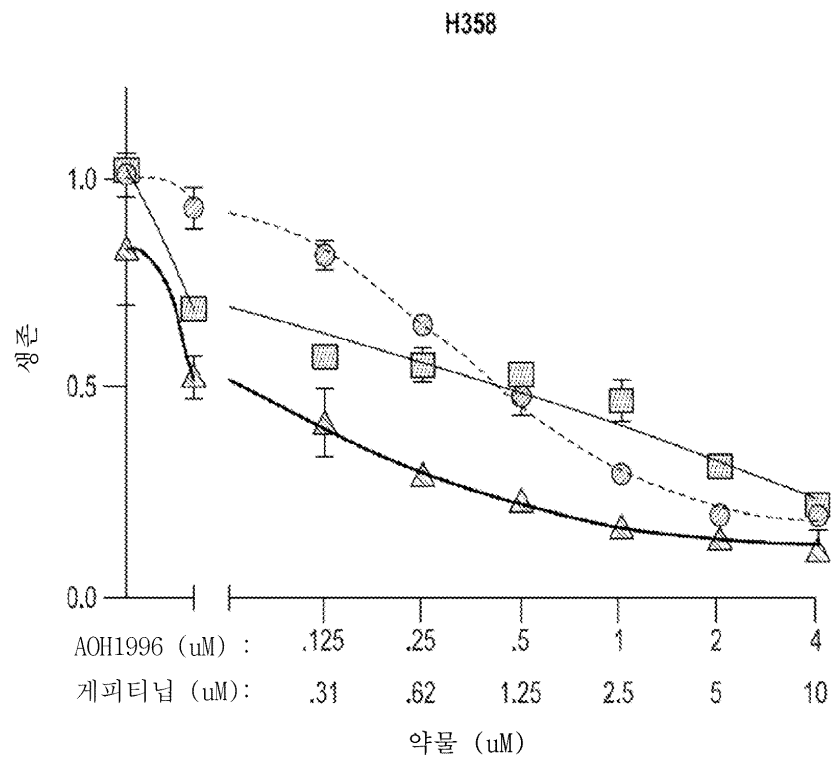
도면1c



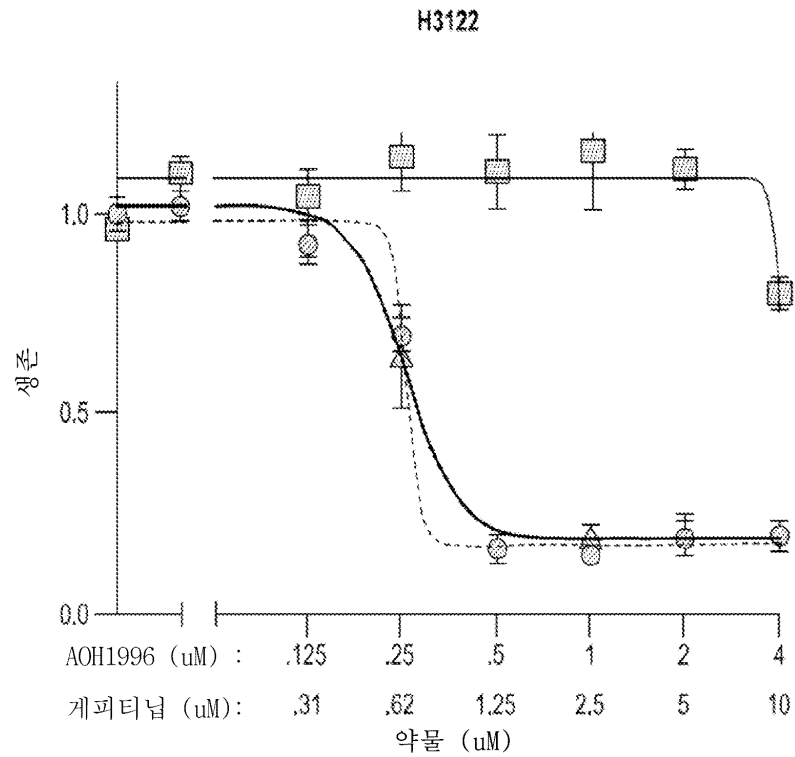
도면1d



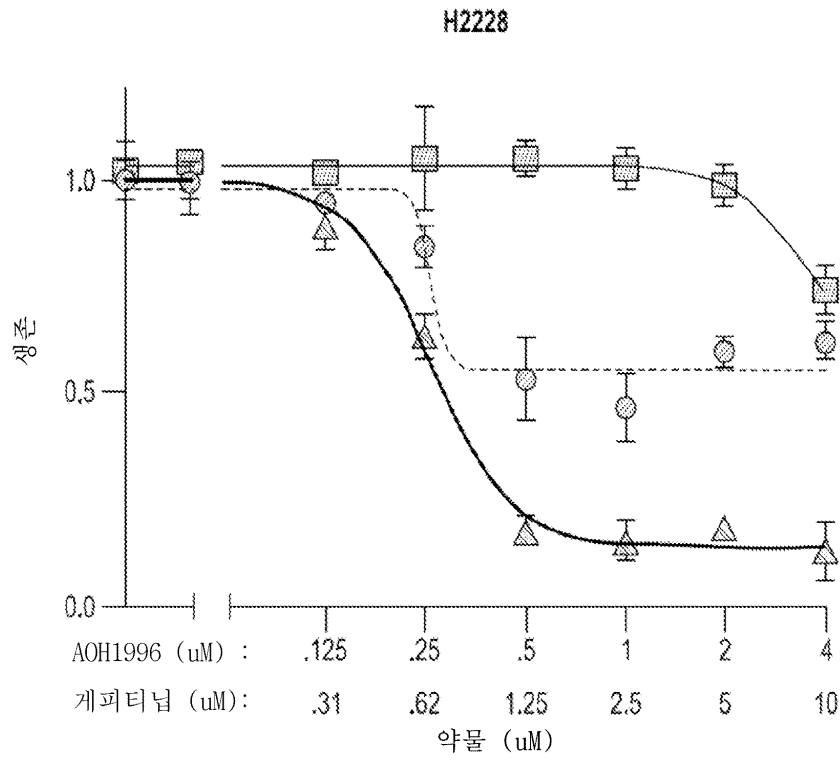
도면2a



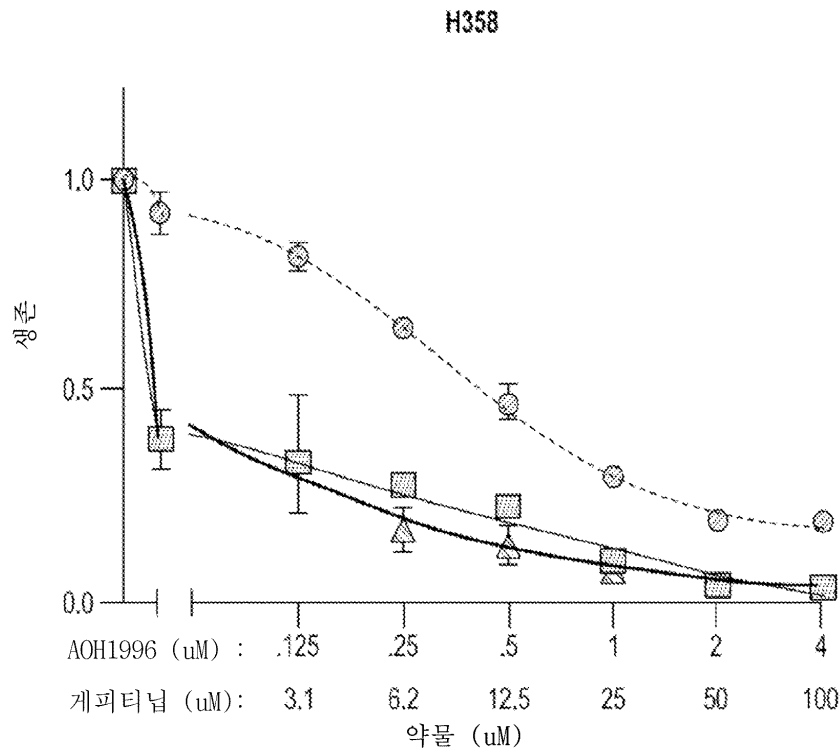
도면2b



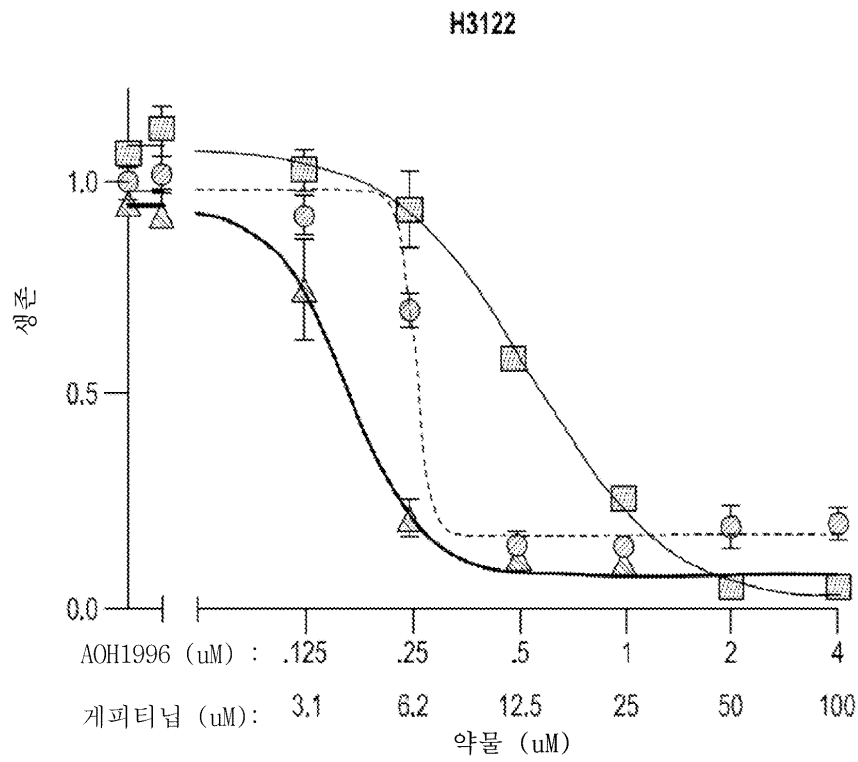
도면2c



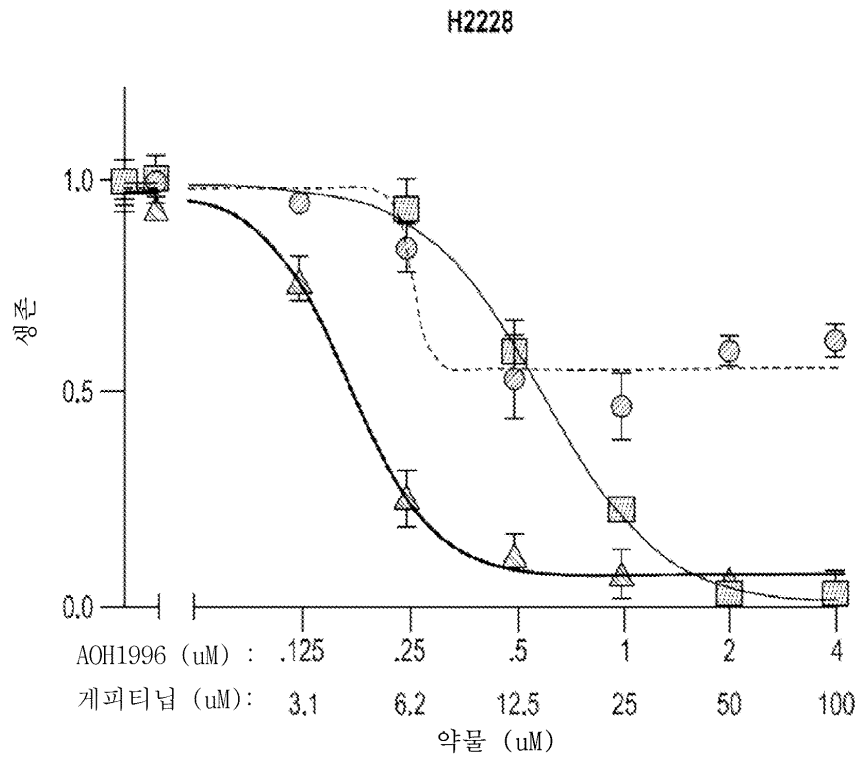
도면2d



도면2e



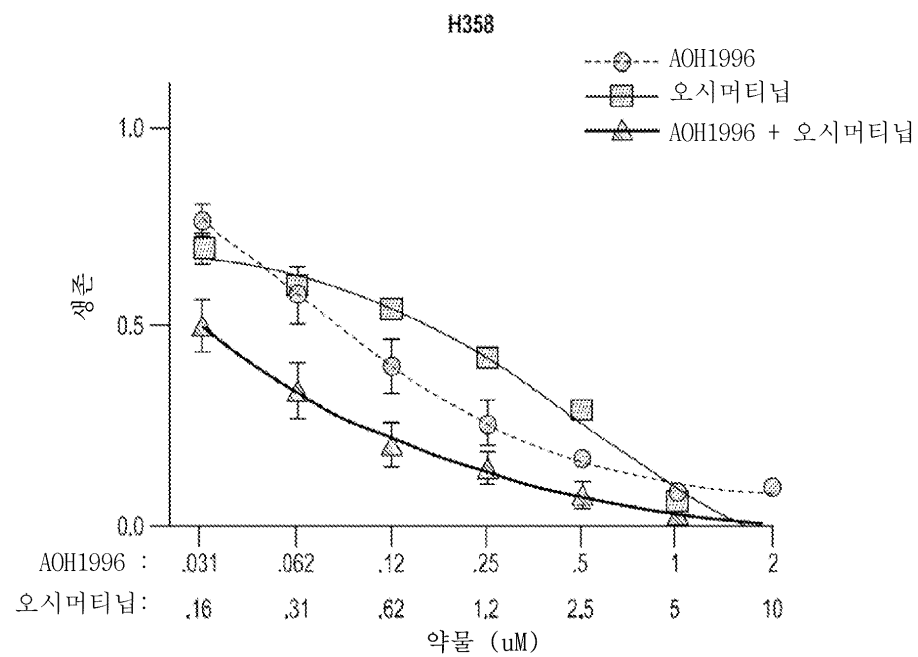
도면2f



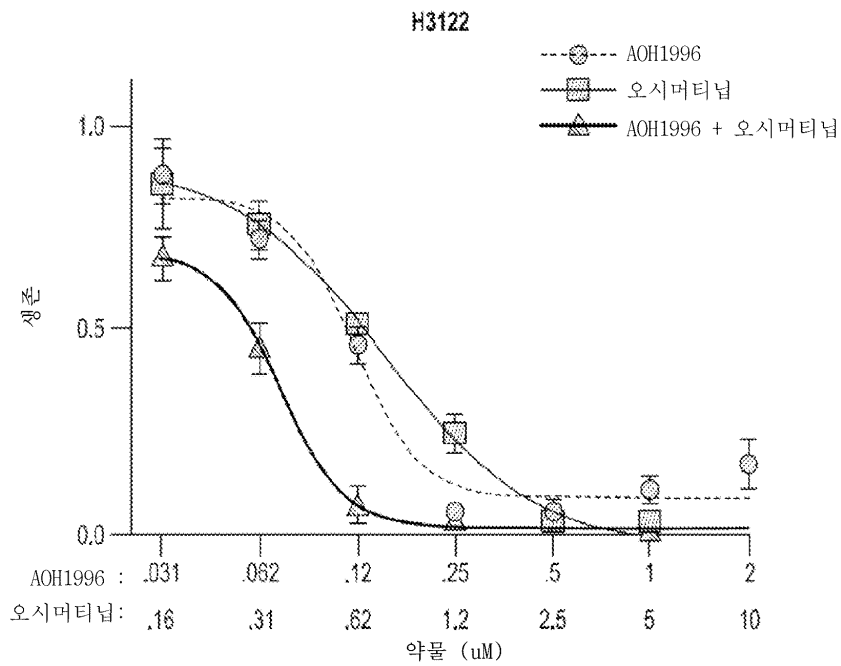
도면3

	GI50 (uM)	
	AOH1996	게피티닙
H358	0.33	1.9
H3122	0.26	13.8
H2228	0.26	15.1
A549	0.32	4.14
EKVX	1.29	0.05
HOP-62	0.3	5.92
HOP-92	0.2	1.55
NCI-H226	2.51	9.96
NCI-H23	0.74	6.71
NCI-H322M	1.29	0.08
NCI-H460	0.3	4.79
NCI-H522	0.18	2.47

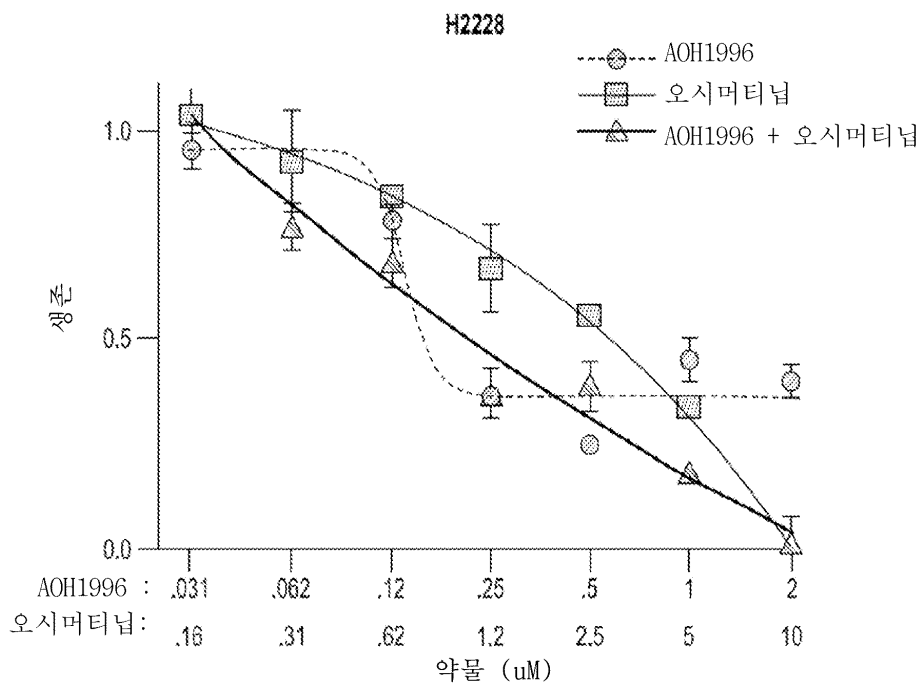
도면4a



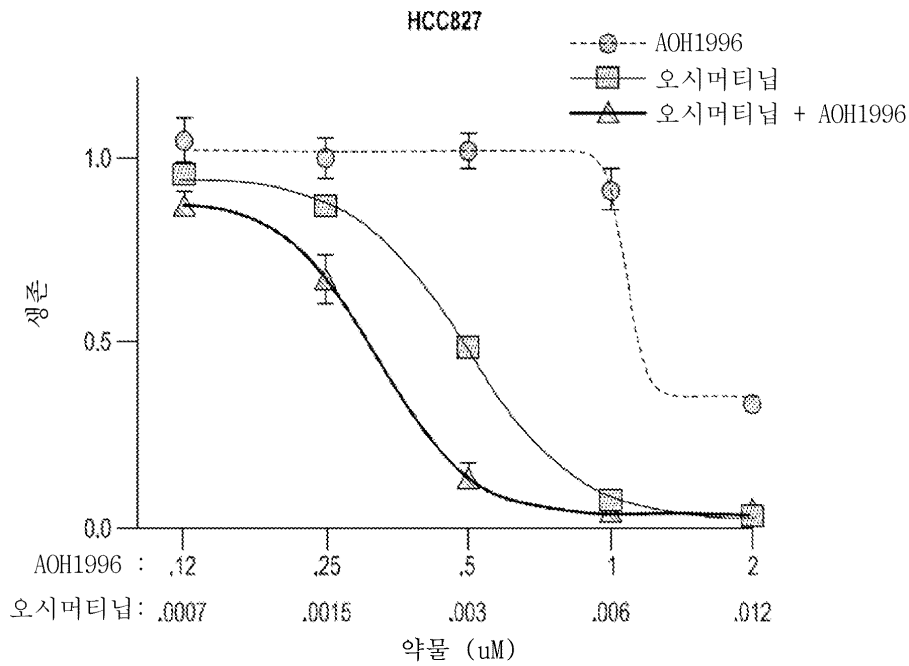
도면4b



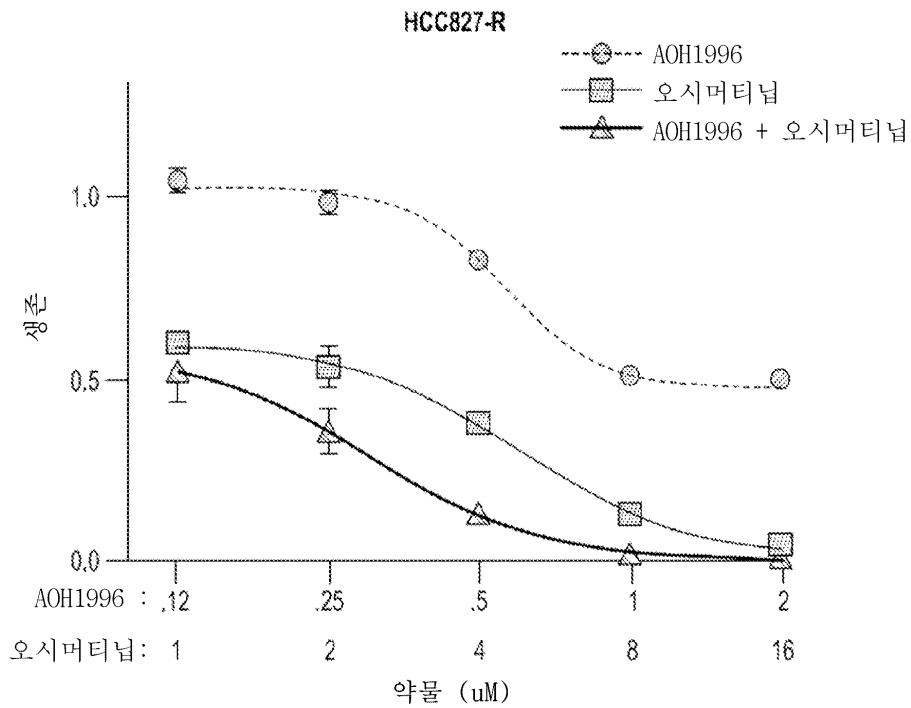
도면4c



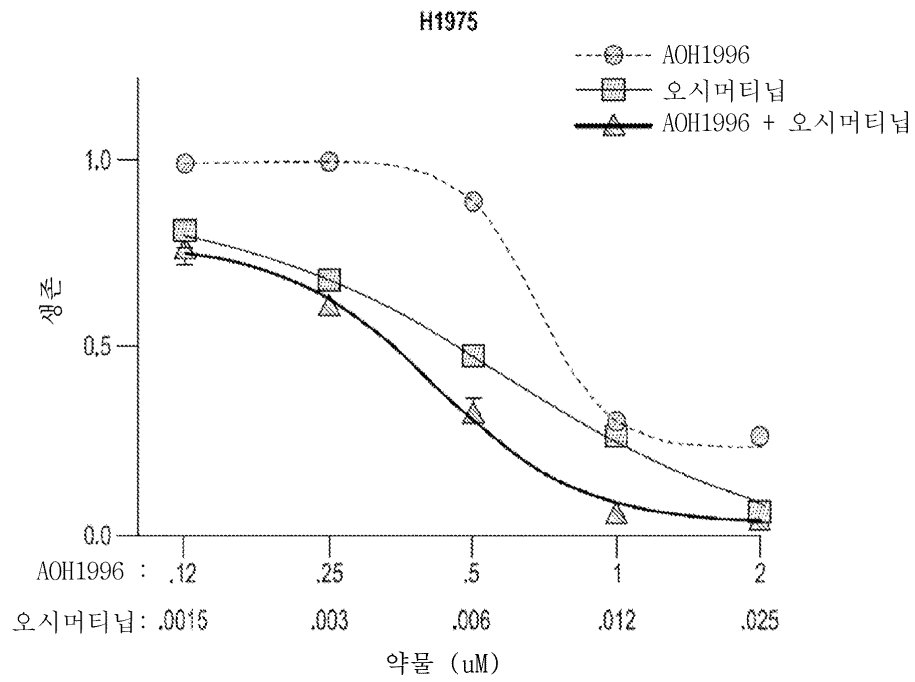
도면5a



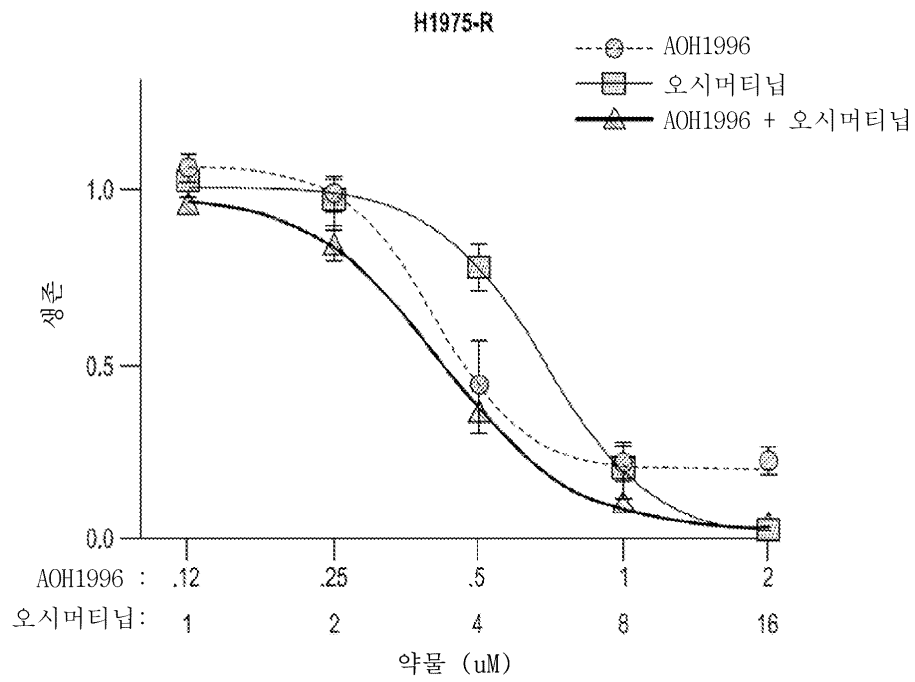
도면5b



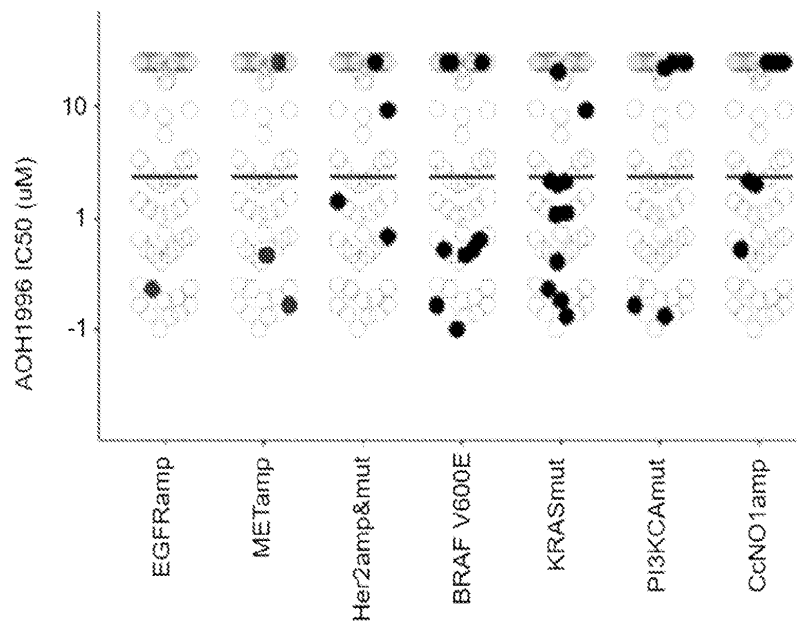
도면5c



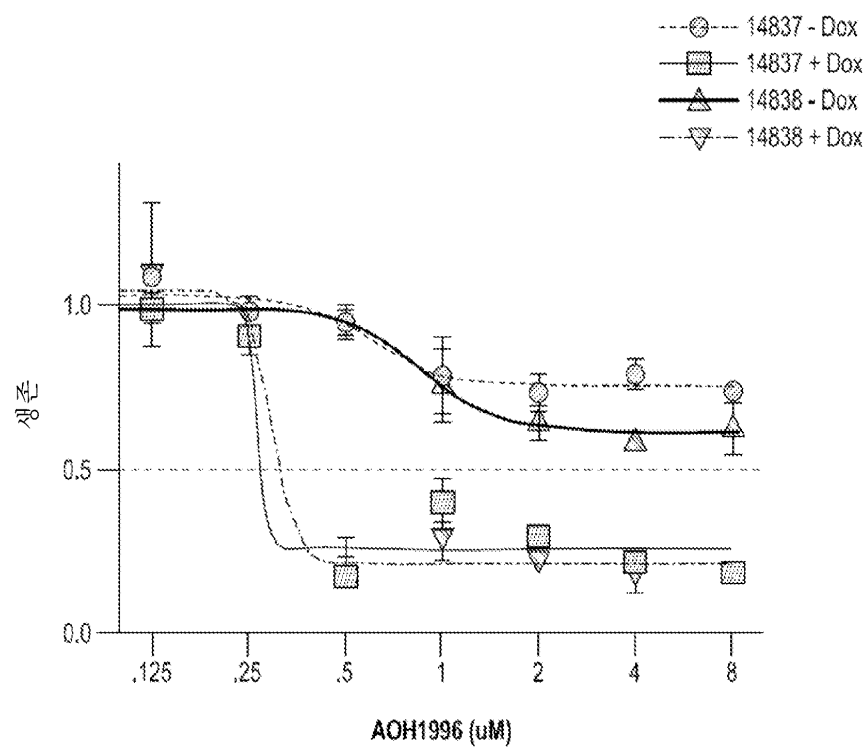
도면5d



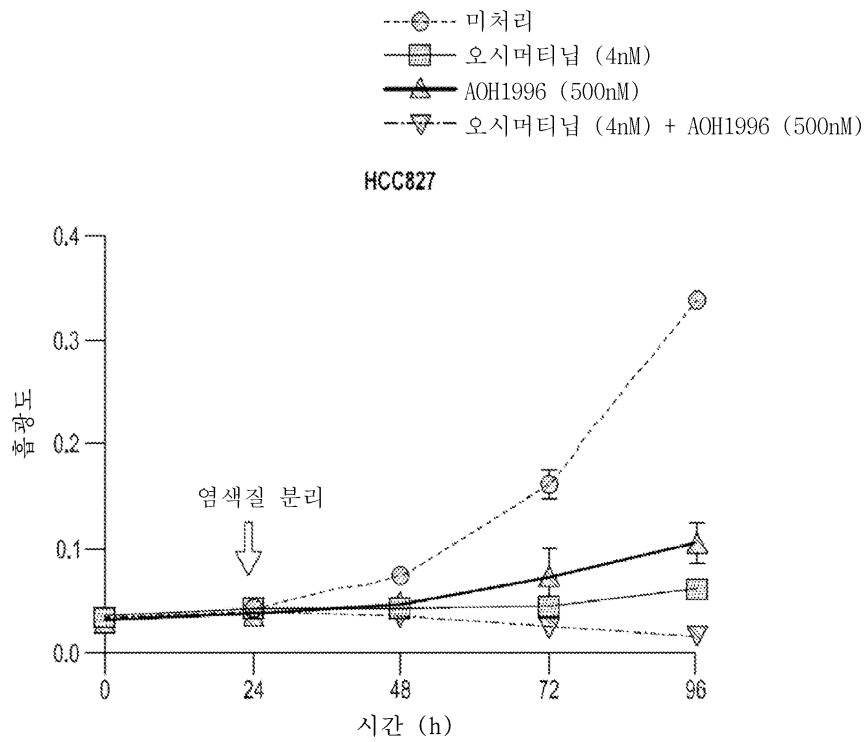
도면5e



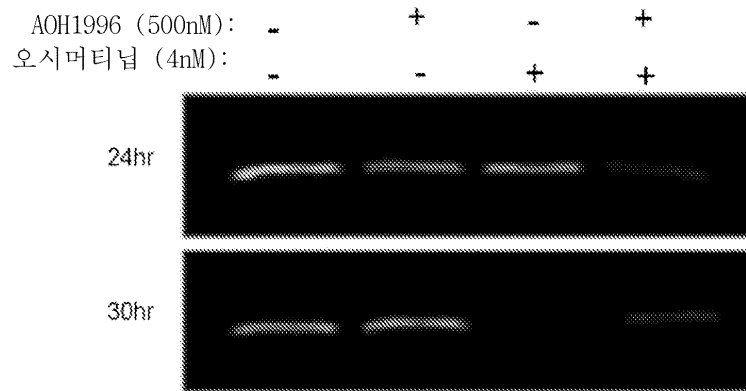
도면5f



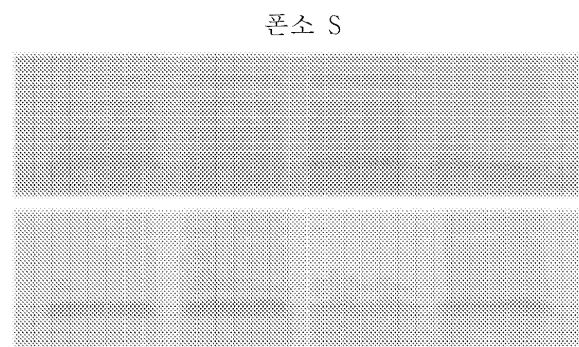
도면6a



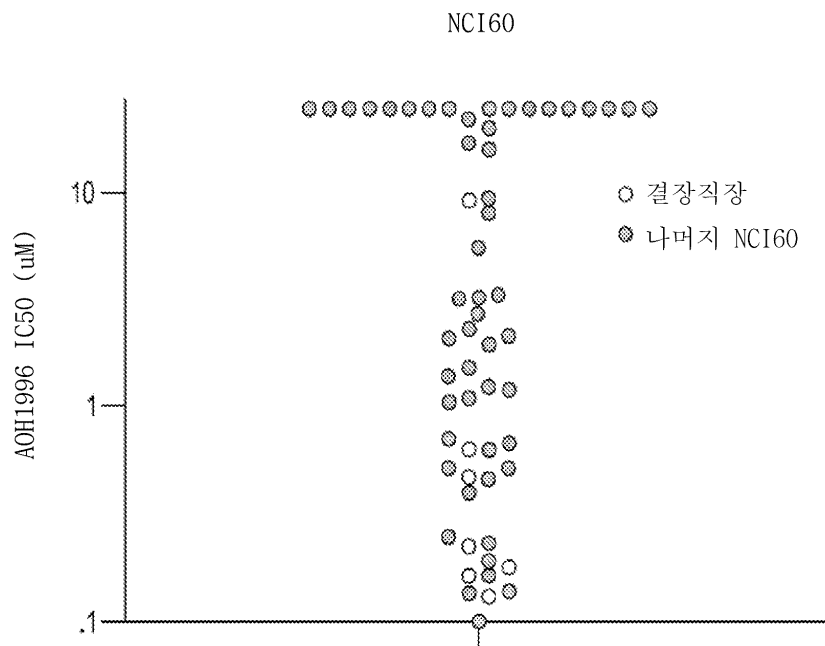
도면6b



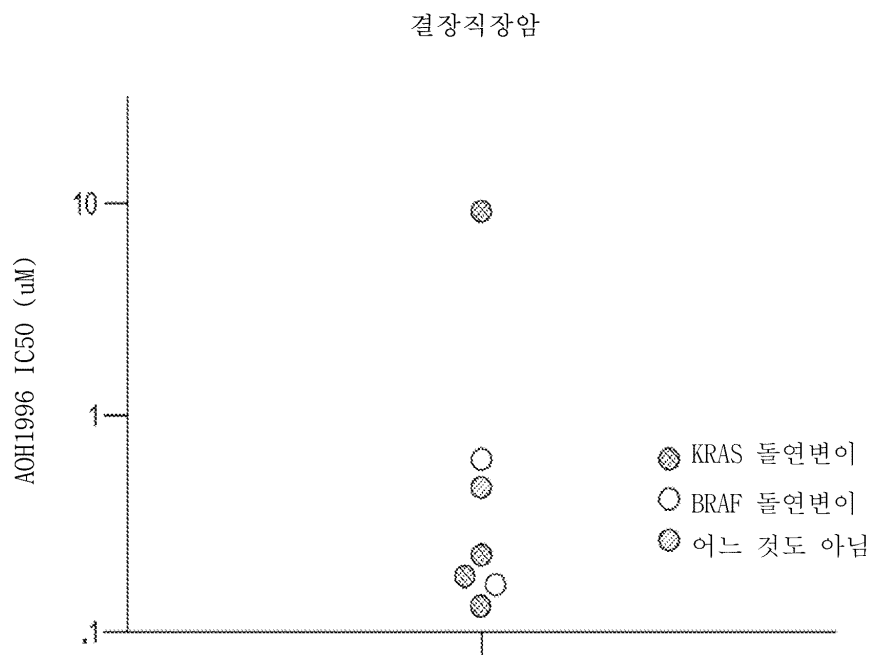
도면6c



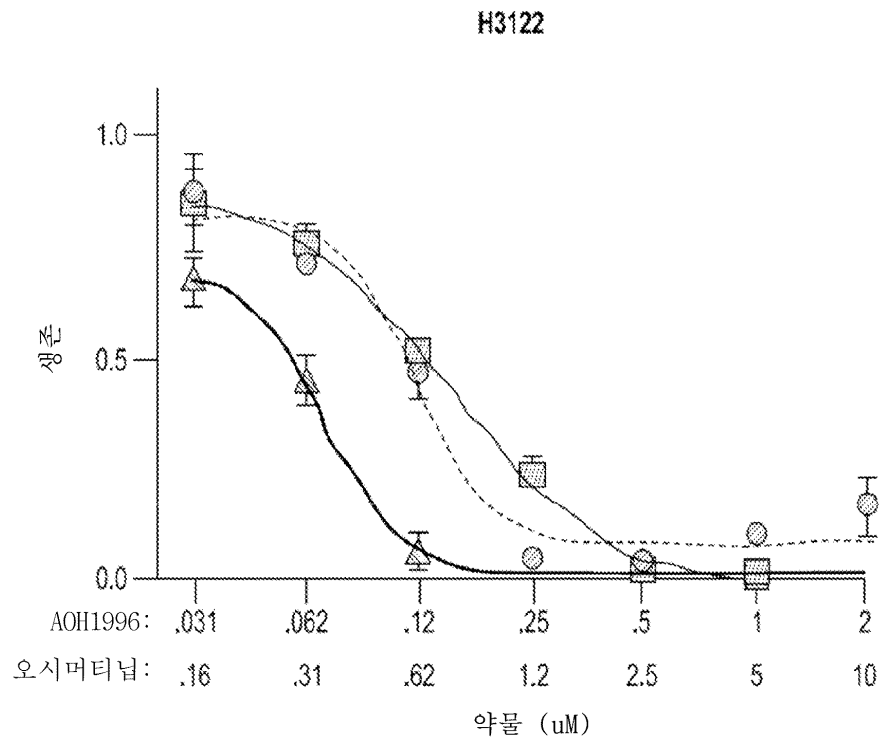
도면7a



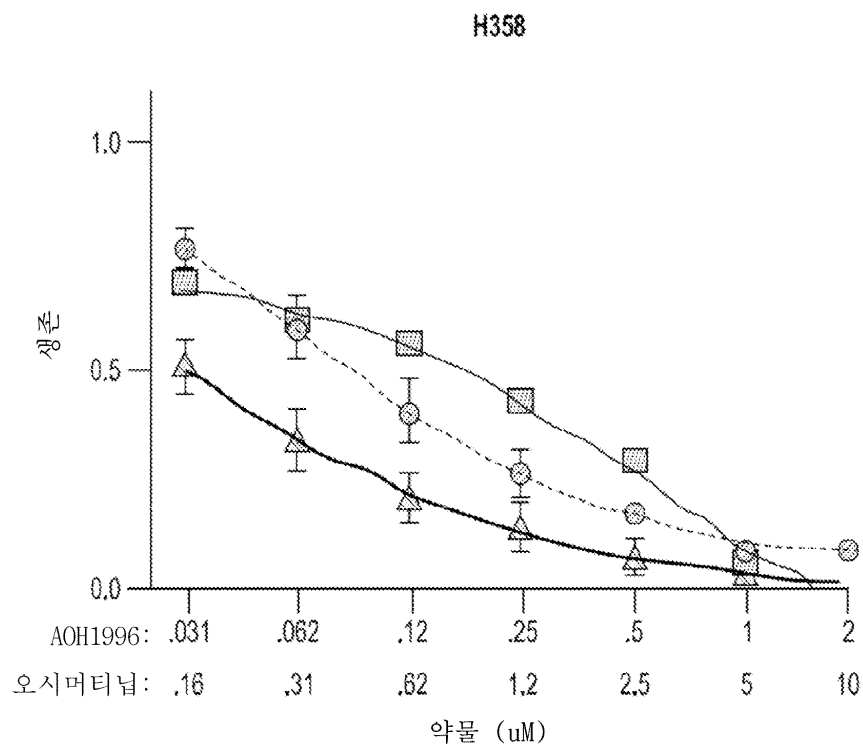
도면7b



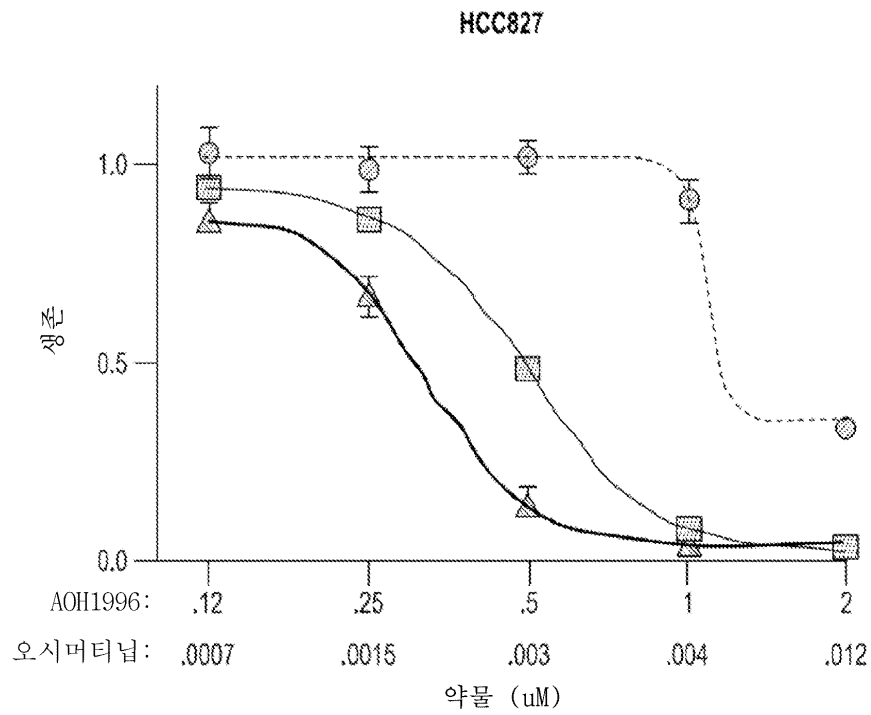
도면8a



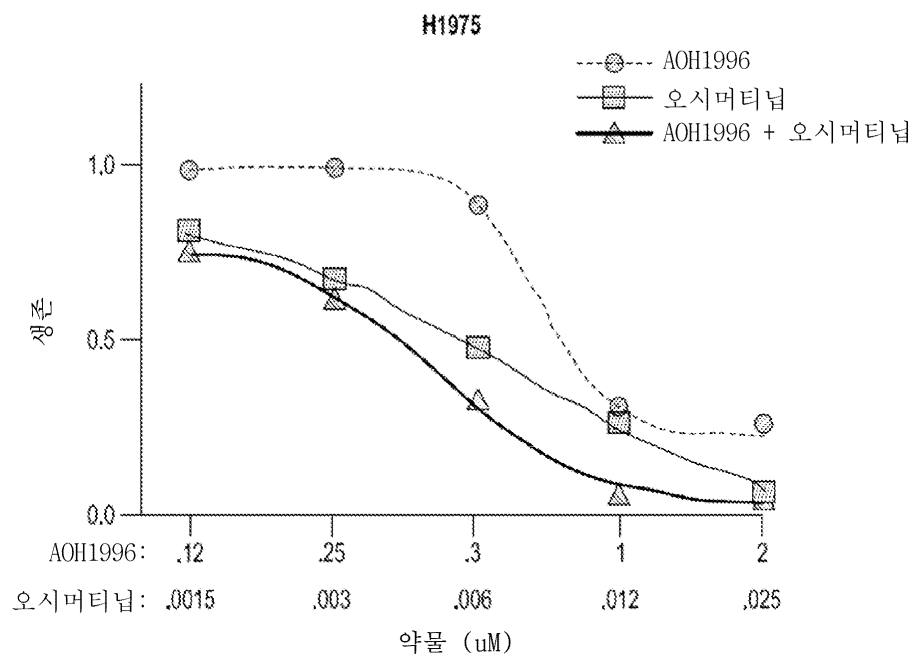
도면8b



도면8c



도면8d



도면9

