(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0129785
(43) 공개일자 2017년11월27일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 239/48 (2006.01) *A61K 31/17* (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) *C07D 401/04* (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01) *C07D 413/04* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 239/48 (2013.01)
A61K 31/17 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-7027034
(22) 출원일자(국제) 2016년02월26일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2017년09월25일
(86) 국제출원번호 PCT/US2016/019932
(87) 국제공개번호 WO 2016/138479
국제공개일자 2016년09월01일
(30) 우선권주장
62/126,382 2015년02월27일 미국(US)

(71) 출원인
커타나 파마슈티칼스, 인크.
미국 텍사스 78754 오스틴 스위트 100 헤드웨이 서클 1624
(72) 발명자
비튼 그레이엄
미국 92128 캘리포니아주 샌 디에고 버나도 트레일스 드라이브 18858
투치 파비오 씨.
미국 92103 캘리포니아주 샌 디에고 서터 스트리트 1329
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 116 항

(54) 발명의 명칭 **OLIG2 활성의 억제**

(57) 요 약

Olig2의 활성을 억제하는 화합물 및 이러한 화합물을 함유하는 약제학적 조성물이 본원에 기재된다. 또한 암 및 다른 질환의 치료를 위하여, 단독으로 또는 다른 화합물과 조합으로 이러한 Olig2 억제제를 사용하는 방법이 본원에 기재된다. 특히 Olig2 억제제는 교아종을 치료하는데 사용될 수 있다.

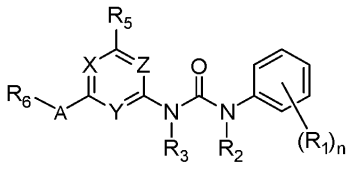
(52) CPC특허분류
A61K 31/506 (2013.01)
C07D 401/04 (2013.01)
C07D 403/04 (2013.01)
C07D 413/04 (2013.01)
(72) 발명자
라불라 사티쉬 비.
미국 92127 캘리포니아주 샌 디에고 싱클레어 스트리트 15909
맥하르디 스탠턴 에프.
미국 78074 텍사스주 워링 베닛트 로드 31
루이즈 프란시스코 사비에르 3세
미국 77304 텍사스주 콘로 제시 앤 코트 1805
로페즈 암브로시오 주니어
미국 78235 텍사스주 산 안토니오 뉴 브라운펄스 7803 에스. 아파트먼트 2208
캄포스 비즈마크
미국 78266 텍사스주 산 안토니오 트란퀼로 웨이 7403
왕 후아-유 레오
미국 78249 텍사스주 산 안토니오 피칸 스프링스 로드 5511 아파트먼트 3103

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (I)의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 프로드러그:



화학식 (I)

상기 식 중에서,

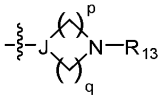
A는 결합, O, 또는 $N(R_{10})$이고;

X, Y, 및 Z는 각각 독립적으로 N, 또는 $C(R_7)$이고, 여기서 X, Y, 및 Z 중 하나 이상은 N이고;

각각의 R_1은 독립적으로 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, $-SR_8$, $-N(R_8)S(=O)_2R_9$, $-S(=O)_2N(R_8)_2$, $-S(=O)R_9$, $-S(=O)_2R_9$, $-C(=O)R_9$, $-CO_2R_8$, $-N(R_8)_2$, $-C(=O)N(R_8)_2$, $-N(R_8)C(=O)R_9$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시, 치환 또는 비치환 C_1-C_6헤테로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴이거나; 2개의 R_1은 함께 치환 또는 비치환 헤테로사이클릭 고리 또는 치환 또는 비치환 카보사이클릭 고리를 형성하고;

R_2 및 R_3은 각각 독립적으로 H, -CN, C_1-C_4알킬, C_3-C_6사이클로알킬, 또는 C_2-C_7헤테로사이클로알킬이거나; R_2 및 R_3은 함께 5 또는 6원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

R_5는 할로겐, -CN, -OH, $-CF_3$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시, 치환 또는 비치환 C_1-C_6헤테로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴이고;

R_6은 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴, $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{21}$, $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$, 또는  이고;

R_{11} 및 R_{12}는 각각 독립적으로 H, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이거나; R_{11} 및 R_{12}는 함께 5, 6, 7, 또는 8원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

J는 C(H), 또는 N이고;

R_{13}은 H, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 $-C_1$-C_4알킬C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 $-C_1$-C_4알킬C_2-C_7헤테로아릴이고;

각각의 R_7은 독립적으로 H, 할로겐, -CN, -OH, $-CF_3$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시, 치환 또는 비치환 C_1-C_6헤테로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴이고;

각각의 R_{14} 및 R_{15}는 각각 독립적으로 H, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이거나; R_{14} 및 R_{15}는 함께 4, 5, 또는 6원의 사이클로알킬 고리를 형성하고;

R_{21}은 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, $-SR_{22}$, $-N(R_{22})S(=O)_2R_{23}$, $-S(=O)_2N(R_{22})_2$, $-S(=O)R_{23}$, $-S(=O)_2R_{23}$, $-C(=O)R_{23}$, $-CO_2R_{22}$, $-C(=O)N(R_{22})_2$, $-N(R_{22})C(=O)R_{23}$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시, 치환 또는 비치환 C_1-C_6헤테로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴이고;

각각의 R_{22}는 독립적으로 H, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고;

R_{23}은 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고;

각각의 R_8는 독립적으로 H, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고;

R_9는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고;

R_{10}은 H 또는 비치환 C_1-C_4알킬이고;

m은 2-6이고;

n은 0-5이고;

p는 1-3이고;

q는 1-3이다.

청구항 2

제1항에 있어서, R_2 및 R_3은 각각 독립적으로 H, -CN, C_1-C_4알킬, C_3-C_6사이클로알킬, 또는 C_2-C_7헤테로사이클로알킬인 화합물.

청구항 3

제2항에 있어서, R_2 및 R_3은 각각 H인 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, R_2 및 R_3은 함께 5 또는 6원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 것인 화합물.

청구항 5

제4항에 있어서, R_2 및 R_3은 함께 5원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 것인 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R_6은 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴인 화합물.

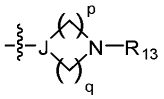
청구항 7

제6항에 있어서, R_6은 치환 또는 비치환 피리딜인 화합물.

청구항 8

제7항에 있어서, R_6은 비치환 피리딜인 화합물.

청구항 9

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R_6은  인 화합물.

청구항 10

제9항에 있어서, R_{13}은 H인 화합물.

청구항 11

제9항에 있어서, R_{13}은 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬인 화합물.

청구항 12

제11항에 있어서, R_{13}은 $-CH_3$인 화합물.

청구항 13

제11항에 있어서, R_{13}은 $-CH_2CH_3$인 화합물.

청구항 14

제9항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, J는 C(H)인 화합물.

청구항 15

제14항에 있어서, p는 2이고, q는 1인 화합물.

청구항 16

제14항에 있어서, p는 3이고, q는 1인 화합물.

청구항 17

제14항에 있어서, p는 2이고, q는 2인 화합물.

청구항 18

제9항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, J는 N인 화합물.

청구항 19

제18항에 있어서, p는 2이고, q는 2인 화합물.

청구항 20

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R_6은 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬인 화합물.

청구항 21

제20항에 있어서, R_6은 치환 또는 비치환 모르폴리닐인 화합물.

청구항 22

제20항에 있어서, R_6은 치환 또는 비치환 피페리디닐인 화합물.

청구항 23

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R_6은 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{21}$인 화합물.

청구항 24

제23항에 있어서, R_{21}은 -OH인 화합물.

청구항 25

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R_6은 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$인 화합물.

청구항 26

제25항에 있어서, R_{11} 및 R_{12}는 각각 CH_3인 화합물.

청구항 27

제23항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, R_{14} 및 R_{15}는 각각 H인 화합물.

청구항 28

제23항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, m은 2인 화합물.

청구항 29

제23항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, m은 3인 화합물.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, A는 $N(R_{10})$인 화합물.

청구항 31

제30항에 있어서, R_{10}은 H 또는 CH_3인 화합물.

청구항 32

제1항 내지 29항 중 어느 한 항에 있어서, A는 O인 화합물.

청구항 33

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, A는 결합인 화합물.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, R_5는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬인 화합물.

청구항 35

제34항에 있어서, R_5는 CH_3인 화합물.

청구항 36

제34항에 있어서, R_5는 CH_2CH_3인 화합물.

청구항 37

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, n은 2인 화합물.

청구항 38

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, n은 1인 화합물.

청구항 39

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, n은 0인 화합물.

청구항 40

제1항 내지 제38항 중 어느 한에 있어서, 각각의 R_1은 독립적으로 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OH, $-CF_3$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시, 치환 또는 비치환 C_1-C_6헤테로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴인 화합물.

청구항 41

제40항에 있어서, 각각의 R_1은 독립적으로 할로겐, -CN, -OH, $-CF_3$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시인 화합물.

청구항 42

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 2개의 R_1은 함께 치환 또는 비치환 헤테로사이클릭 고리 또는 치환 또는 비치환 카보사이클릭 고리를 형성하는 것인 화합물.

청구항 43

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, X는 C(R_7)이고, Y는 N이고, Z는 N인 화합물.

청구항 44

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, X는 C(R_7)이고, Y는 C(R_7)이고, Z는 N인 화합물.

청구항 45

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, X는 C(R_7)이고, Y는 N이고, Z는 C(R_7)인 화합물.

청구항 46

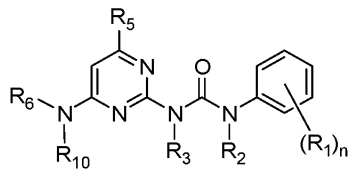
제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, X는 C(R_7)이고, Y는 C(R_7)이고, Z는 C(R_7)인 화합물.

청구항 47

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, R_7은 H인 화합물.

청구항 48

하기 화학식 (II)의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 프로드러그:



화학식 (II)

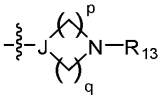
상기 식 중에서,

각각의 R_1은 독립적으로 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, $-SR_8$, $-N(R_8)S(=O)_2R_9$, $-S(=O)_2N(R_8)_2$, $-S(=O)R_9$, $-S(=O)_2R_9$, $-C(=O)R_9$, $-CO_2R_8$, $-N(R_8)_2$, $-C(=O)N(R_8)_2$, $-N(R_8)C(=O)R_9$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시, 치환 또는 비치환 C_1-C_6헤테로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이

클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴이거나; 2개의 R_1은 함께 치환 또는 비치환 헤테로사이클릭 고리 또는 치환 또는 비치환 카보사이클릭 고리를 형성하고;

R_2 및 R_3은 각각 독립적으로 H, -CN, C_1-C_4알킬, C_3-C_6사이클로알킬, 또는 C_2-C_7헤테로사이클로알킬이거나; R_2 및 R_3은 함께 5 또는 6원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

R_5는 할로겐, -CN, -OH, $-CF_3$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시, 치환 또는 비치환 C_1-C_6헤테로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴이고;

R_6은 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴, $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{21}$, 또는  이고;

J는 C(H)이고;

R_{13}은 H, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 $-C_1$-C_4알킬C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 $-C_1$-C_4알킬C_2-C_7헤테로아릴이고;

각각의 R_{14} 및 R_{15}는 각각 독립적으로 H, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이거나; R_{14} 및 R_{15}는 함께 4, 5, 또는 6원의 사이클로알킬 고리를 형성하고;

R_{21}은 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, $-SR_{22}$, $-N(R_{22})S(=O)_2R_{23}$, $-S(=O)_2N(R_{22})_2$, $-S(=O)R_{23}$, $-S(=O)_2R_{23}$, $-C(=O)R_{23}$, $-CO_2R_{22}$, $-C(=O)N(R_{22})_2$, $-N(R_{22})C(=O)R_{23}$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시, 치환 또는 비치환 C_1-C_6헤테로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴이고;

각각의 R_{22}는 독립적으로 H, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고;

R_{23}은 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고;

각각의 R_8는 독립적으로 H, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고;

R_9는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고;

R_{10}은 H 또는 비치환 C_1-C_4알킬이고;

m은 2-6이고;

n은 0-5이고;

p는 1-3이고;

q는 1-3이다.

청구항 49

제48항에 있어서, R_2 및 R_3은 각각 독립적으로 H, -CN, C_1-C_4알킬, C_3-C_6사이클로알킬, 또는 C_2-C_7헤테로사이클로알킬인 화합물.

청구항 50

제49항에 있어서, R_2 및 R_3은 각각 H인 화합물.

청구항 51

제48항에 있어서, R_2 및 R_3은 함께 5 또는 6원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 것인 화합물.

청구항 52

제51항에 있어서, R_2 및 R_3은 함께 5원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 것인 화합물.

청구항 53

제48항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, R_6은 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{21}$인 화합물.

청구항 54

제48항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, R_{21}은 -OH, $-N(R_{22})S(=O)_2R_{23}$, $-CO_2R_{22}$, $-C(=O)N(R_{22})_2$, $-N(R_{22})C(=O)R_{23}$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시, 또는 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴인 화합물.

청구항 55

제54항에 있어서, R_{21}은 -OH인 화합물.

청구항 56

제54항에 있어서, R_{21}은 $-N(R_{22})S(=O)_2R_{23}$인 화합물.

청구항 57

제54항에 있어서, R_{21}은 $-N(R_{22})C(=O)R_{23}$인 화합물.

청구항 58

제54항에 있어서, R_{21}은 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시인 화합물.

청구항 59

제54항에 있어서, R_{21}은 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴인 화합물.

청구항 60

제48항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R_{22}는 독립적으로 H 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고, R_{23}은 비치환 C_1-C_6알킬인 화합물.

청구항 61

제48항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, R_{14} 및 R_{15}는 각각 독립적으로 H, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬인 화합물.

청구항 62

제48항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, R_{14} 및 R_{15}는 각각 H인 화합물.

청구항 63

제48항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, m은 2인 화합물.

청구항 64

제48항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, m은 3인 화합물.

청구항 65

제48항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, R_6은 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴인 화합물.

청구항 66

제65항에 있어서, R_6은 치환 또는 비치환 피리딜인 화합물.

청구항 67

제48항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, R_6은 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬인 화합물.

청구항 68

제67항에 있어서, R_6은 치환 또는 비치환 모르폴리닐인 화합물.

청구항 69

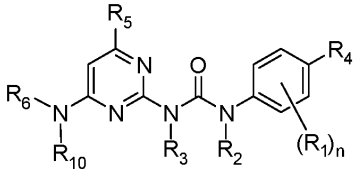
제67항에 있어서, R_6은 치환 또는 비치환 피페리디닐인 화합물.

청구항 70

제48항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, R_{10}은 H 또는 CH_3인 화합물.

청구항 71

하기 화학식 (IIA)의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 프로드러그:



화학식 (IIA)

상기 식 중에서,

각각의 R_1은 독립적으로 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-SR_8$, $-N(R_8)S(=O)_2R_9$, $-S(=O)_2N(R_8)_2$, $-S(=O)R_9$, $-S(=O)_2R_9$, $-C(=O)R_9$, $-CO_2R_8$, $-N(R_8)_2$, $-C(=O)N(R_8)_2$, $-N(R_8)C(=O)R_9$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시, 치환 또는 비치환 C_1-C_6헤테로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴이거나; 2개의 R_1은 함께 치환 또는 비치환 헤테로사이클릭 고리 또는 치환 또는 비치환 카보사이클릭 고리를 형성하고;

R_2 및 R_3은 각각 독립적으로 H, -CN, C_1-C_4알킬, C_3-C_6사이클로알킬, 또는 C_2-C_7헤테로사이클로알킬이거나; R_2 및 R_3은 함께 5 또는 6원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

R_4는 H, 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-SR_8$, $-N(R_8)S(=O)_2R_9$, $-S(=O)_2N(R_8)_2$, $-S(=O)R_9$, $-S(=O)_2R_9$, $-C(=O)R_9$, $-CO_2R_8$, $-N(R_8)_2$, $-C(=O)N(R_8)_2$, $-N(R_8)C(=O)R_9$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시, 치환 또는 비치환 C_1-C_6헤테로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴이거나; 2개의 R_1은 함께 치환 또는 비치환 헤테로사이클릭 고리 또는 치환 또는 비치환 카보사이클릭 고리를 형성하고; n이 0인

경우, R_4는 할로겐이 아니고;

R_5는 할로겐, -CN, -OH, $-CF_3$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시, 치환 또는 비치환 C_1-C_6헤테로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴이고;

R_6은 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$이고;

R_{11} 및 R_{12}는 각각 독립적으로 H, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이거나; R_{11} 및 R_{12}는 함께 5, 6, 7, 또는 8원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

R_{13}은 H, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 $-C_1$-C_4알킬C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 $-C_1$-C_4알킬C_2-C_7헤테로아릴이고;

각각의 R_{14} 및 R_{15}는 각각 독립적으로 H, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이거나; R_{14} 및 R_{15}는 함께 4, 5, 또는 6원의 사이클로알킬 고리를 형성하고;

각각의 R_8은 독립적으로 H, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고;

R_9는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고;

R_{10}은 H, 또는 C_1-C_4알킬이고;

m은 2-6이고;

n은 0-4이다.

청구항 72

제71항에 있어서, R_2 및 R_3은 각각 독립적으로 H, -CN, C_1-C_4알킬, C_3-C_6사이클로알킬, 또는 C_2-C_7헤테로사이클로알킬인 화합물.

청구항 73

제72항에 있어서, R_2 및 R_3은 각각 H인 화합물.

청구항 74

제71항에 있어서, R_2 및 R_3은 함께 5 또는 6원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 것인 화합물.

청구항 75

제74항에 있어서, R_2 및 R_3은 함께 5원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 것인 화합물.

청구항 76

제71항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서, R_6은 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$이고, R_{14} 및 R_{15}은 각각 H인 화합물.

청구항 77

제76항에 있어서, R_{11} 및 R_{12}은 각각 독립적으로 H, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬인 화합물.

청구항 78

제77항에 있어서, R_{11} 및 R_{12}는 각각 독립적으로 비치환 C_1-C_6알킬인 화합물.

청구항 79

제78항에 있어서, R_{11} 및 R_{12}는 각각 $-CH_3$인 화합물.

청구항 80

제71항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서, m은 2인 화합물.

청구항 81

제71항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서, m은 3인 화합물.

청구항 82

제71항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, R_{10}은 H 또는 CH_3인 화합물.

청구항 83

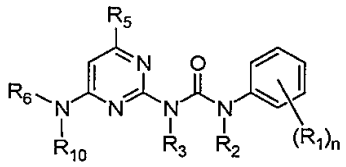
제71항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, n은 0인 화합물.

청구항 84

제71항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, n은 1인 화합물.

청구항 85

하기 화학식 (VI)의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 프로드러그:



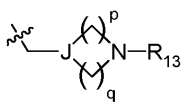
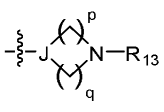
화학식 (VI)

상기 식 중에서,

각각의 R_1은 독립적으로 할로겐, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, $-SR_8$, $-N(R_8)S(=O)_2R_9$, $-S(=O)_2N(R_8)_2$, $-S(=O)R_9$, $-S(=O)_2R_9$, $-C(=O)R_9$, $-CO_2R_8$, $-N(R_8)_2$, $-C(=O)N(R_8)_2$, $-N(R_8)C(=O)R_9$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시, 치환 또는 비치환 C_1-C_6헤테로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴이거나; 2개의 R_1은 함께 치환 또는 비치환 헤테로사이클릭 고리 또는 치환 또는 비치환 카보사이클릭 고리를 형성하고;

R_2 및 R_3은 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_4알킬이거나; R_2 및 R_3은 함께 5 또는 6원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

R_5는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고;

R_6은 비치환 C_1-C_4알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴, $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{21}$,  또는  이고;

J는 C(H)이고;

R_{13}은 H, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클

로알킬, 치환 또는 비치환 -C_1-C_4알킬C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 -C_1-C_4알킬C_2-C_7헤테로아릴이고;

각각의 R_{14} 및 R_{15}는 각각 독립적으로 H, 할로겐, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고;

R_{21}은 할로겐, -CN, -NO_2, -OH, -OCF_3, -OCH_2F, -OCF_2H, -CF_3, -SR_{22}, -$N(R_{22})S(=O)_2R_{23}$, -$S(=O)_2N(R_{22})_2$, -$S(=O)R_{23}$, -$S(=O)_2R_{23}$, -$C(=O)R_{23}$, -CO_2R_{22}, -$C(=O)N(R_{22})_2$, -$N(R_{22})C(=O)R_{23}$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시, 치환 또는 비치환 C_1-C_6헤테로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 또는 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴이고;

각각의 R_{22}는 독립적으로 H, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고;

R_{23}은 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고;

각각의 R_8는 독립적으로 H, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고;

R_9는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고;

R_{10}은 H이고;

m은 2-6이고;

n은 0-5이고;

p는 1-3이고;

q는 1-3이다.

청구항 86

제85항에 있어서, R_2 및 R_3은 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_4알킬인 화합물.

청구항 87

제86항에 있어서, R_2 및 R_3은 각각 H인 화합물.

청구항 88

제85항에 있어서, R_2 및 R_3은 함께 5 또는 6원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 것인 화합물.

청구항 89

제88항에 있어서, R_2 및 R_3은 함께 5원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 것인 화합물.

청구항 90

제85항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, R_6은 -$(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{21}$인 화합물.

청구항 91

제85항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R_{14} 및 R_{15}는 각각 독립적으로 H, 할로겐, 또는 비치환 C_1-C_6알킬인 화합물.

청구항 92

제85항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서, R_{14} 및 R_{15}는 각각 H인 화합물.

청구항 93

제85항 내지 제92항 중 어느 한 항에 있어서, R_{21}은 -OH, -$N(R_{22})S(=O)_2R_{23}$, -CO_2R_{22}, -$C(=O)N(R_{22})_2$,

$-N(R_{22})C(=O)R_{23}$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시, 또는 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴인 화합물.

청구항 94

제93항에 있어서, R_{21}은 -OH인 화합물.

청구항 95

제93항에 있어서, R_{21}은 $-N(R_{22})S(=O)_2R_{23}$인 화합물.

청구항 96

제93항에 있어서, R_{21}은 $-N(R_{22})C(=O)R_{23}$인 화합물.

청구항 97

제93항에 있어서, R_{21}은 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시인 화합물.

청구항 98

제93항에 있어서, R_{21}은 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴인 화합물.

청구항 99

제85항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R_{22}는 독립적으로 H 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고, R_{23}은 비치환 C_1-C_6알킬인 화합물.

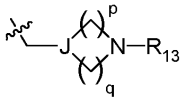
청구항 100

제85항 내지 제99항 중 어느 한 항에 있어서, m은 2인 화합물.

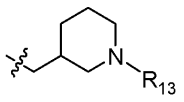
청구항 101

제85항 내지 제99항 중 어느 한 항에 있어서, m은 3인 화합물.

청구항 102

제85항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, R_6은  인 화합물.

청구항 103

제85항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, R_6은  인 화합물.

청구항 104

제102항 또는 제103항에 있어서, R_{13}은 H 또는 비치환 C_1-C_6알킬인 화합물.

청구항 105

제85항 내지 제104항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R_1은 독립적으로 할로겐, $-OCF_3$, $-CF_3$, 비치환 C_1-C_6알킬, 또는 비치환 C_1-C_6알콕시인 화합물.

청구항 106

제85항 내지 제104항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R_1은 독립적으로 할로겐인 화합물.

청구항 107

제85항 내지 제106항 중 어느 한 항에 있어서, n은 1인 화합물.

청구항 108

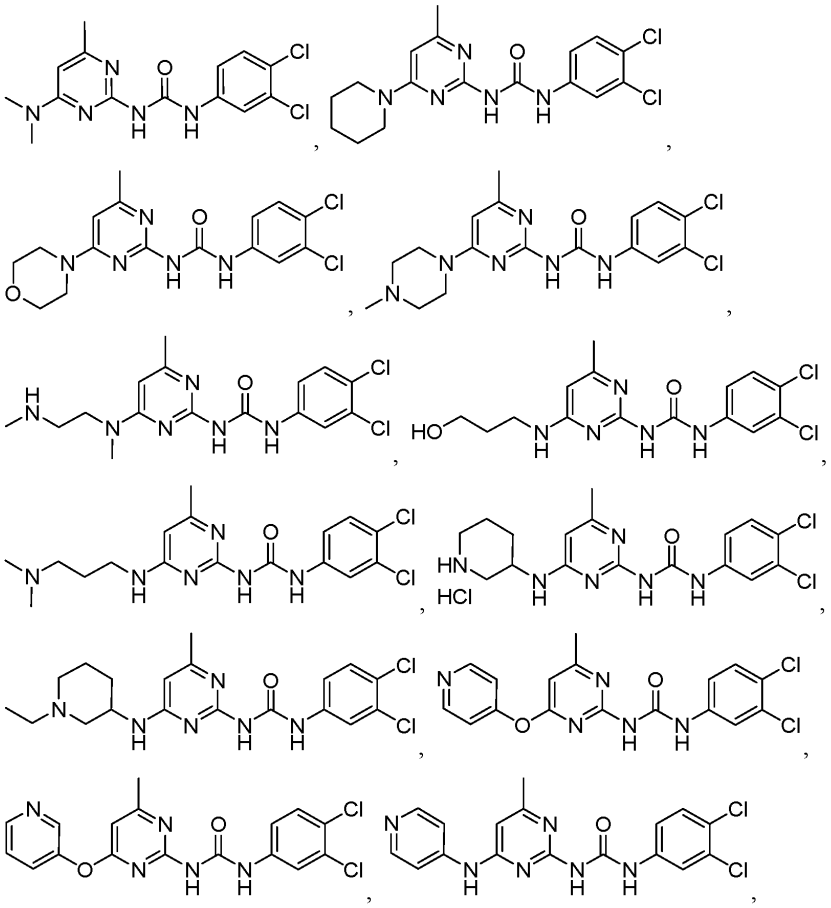
제85항 내지 제106항 중 어느 한 항에 있어서, n은 2인 화합물.

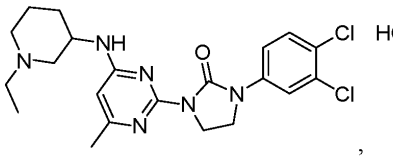
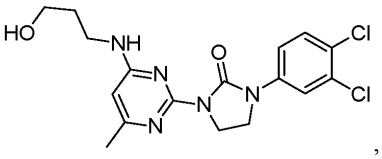
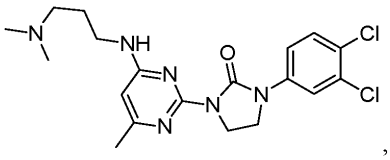
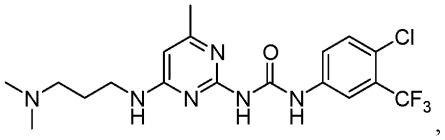
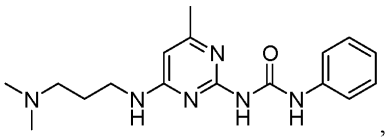
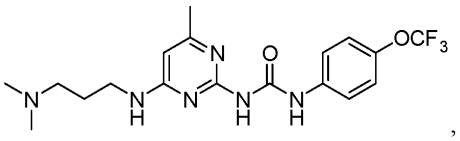
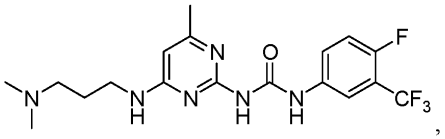
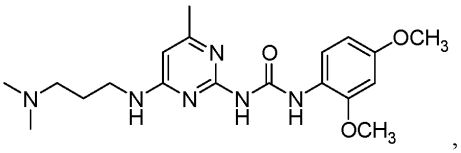
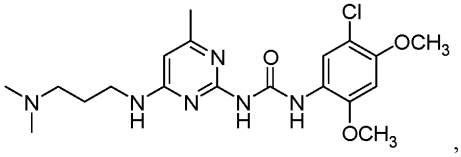
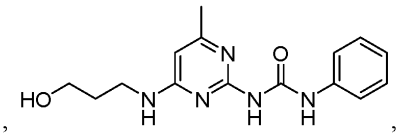
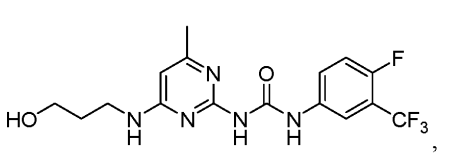
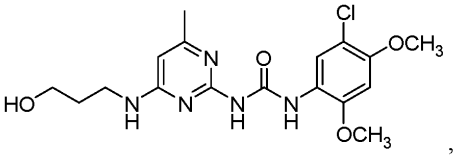
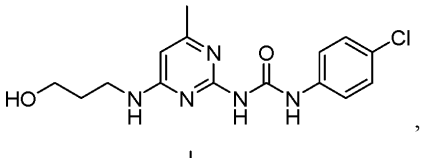
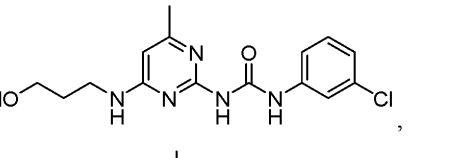
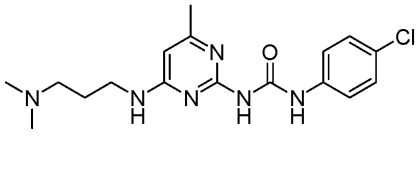
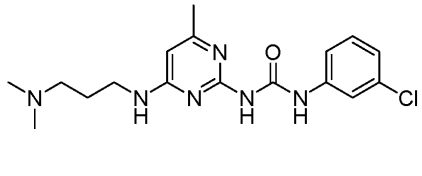
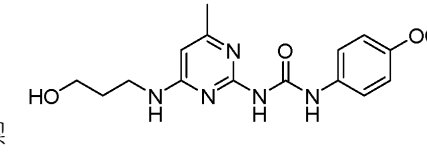
청구항 109

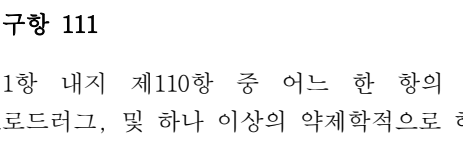
제85항 내지 제104항 중 어느 한 항에 있어서, n은 0인 화합물.

청구항 110

하기 화학식들로부터 선택된 구조를 갖는 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 프로드러그:




,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

및 .

청구항 111

제1항 내지 제110항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 프로드러그, 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 112

대상체에서 질환을 치료하는 방법으로서, 방법은 그러한 치료를 필요로 하는 대상체에게 제1항 내지 제110항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 프로드러그를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하고, 질환은 암 또는 다운 증후군인 방법.

청구항 113

제112항에 있어서, 질환은 암인 방법.

청구항 114

제113항에 있어서, 암은 뇌암, 다형성 교아종, 수모세포종, 성상세포종, 뇌간교종, 수막종, 희소돌기아교세포종, 흑색종, 폐암, 유방암, 또는 백혈병인 방법.

청구항 115

제112항에 있어서, 질환은 다운 증후군인 방법.

청구항 116

세포에서 Olig2의 활성을 억제하는 방법으로서, 세포를 제1항 내지 제110항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 프로드러그와 접촉시키는 것을 포함하는 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원**

[0002] 본 출원은 2015년 2월 27일자로 출원된 미국 가특허 출원 제62/126,382호로부터 우선권의 이득을 청구하고, 이는 그 전문이 본원에 참조로서 인용된다.

[0003] **기술 분야**

[0004] 본 발명은 OLIG2 활성의 억제에 관한 것이다.

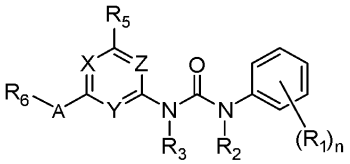
배 경 기 술

[0005] 환자의 겨우 6개월 확장된 중앙 생존이 가능하도록 하는 현재 뇌종양 치료제는 유의미한 전신적 독성을 유발한다. 이러한 독성은 인지, 내분비 이상, 및 운동 효과 면에서 생존하는 소수의 환자의 심각한 장기간 질병률을 야기한다. 최근 뇌종양은 15개월의 중앙 생존으로 본질적으로 불치이다.

발명의 내용

[0006] Olig2 활성을 억제하기 위한, 화학식 (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물(이하 "화학식 (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물"), 이러한 화합물을 포함하는 조성물, 및 이의 사용 방법이 본원에 기재된다.

[0007] 하나의 양상에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 프로드러그가 본원에 기재된다:

[0008] 

[0009] 화학식 (I)

[0010] 상기 식 중에서,

[0011] A는 결합, O, 또는 $N(R_{10})$이고;

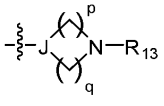
[0012] X, Y, 및 Z는 각각 독립적으로 N, 또는 $C(R_7)$이고, 여기서 X, Y, 및 Z 중 하나 이상은 N이고;

[0013] 각각의 R_1은 독립적으로 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, $-SR_8$, $-N(R_8)S(=O)_2R_9$, $-S(=O)_2N(R_8)_2$, $-S(=O)R_9$, $-S(=O)_2R_9$, $-C(=O)R_9$, $-CO_2R_8$, $-N(R_8)_2$, $-C(=O)N(R_8)_2$, $-N(R_8)C(=O)R_9$, 치환 또는 비치환

C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시, 치환 또는 비치환 C_1-C_6헤테로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴이거나; 2개의 R_1은 함께 치환 또는 비치환 헤테로사이클릭 고리 또는 치환 또는 비치환 카보사이클릭 고리를 형성하고;

[0014] R_2 및 R_3은 각각 독립적으로 H, -CN, C_1-C_4알킬, C_3-C_6사이클로알킬, 또는 C_2-C_7헤테로사이클로알킬이거나; R_2 및 R_3은 함께 5 또는 6원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

[0015] R_5는 할로겐, -CN, -OH, $-CF_3$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시, 치환 또는 비치환 C_1-C_6헤테로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴이고;

[0016] R_6은 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴, $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{21}$, $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$, 또는  이고;

[0017] R_{11} 및 R_{12}는 각각 독립적으로 H, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이거나; R_{11} 및 R_{12}는 함께 5, 6, 7, 또는 8원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

[0018] J는 C(H), 또는 N이고;

[0019] R_{13}은 H, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 $-C_1$-C_4알킬C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 $-C_1$-C_4알킬C_2-C_7헤테로아릴이고;

[0020] 각각의 R_7은 독립적으로 H, 할로겐, -CN, -OH, $-CF_3$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시, 치환 또는 비치환 C_1-C_6헤테로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴이고;

[0021] 각각의 R_{14} 및 R_{15}는 각각 독립적으로 H, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이거나; R_{14} 및 R_{15}는 함께 4, 5, 또는 6원의 사이클로알킬 고리를 형성하고;

[0022] R_{21}은 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, $-SR_{22}$, $-N(R_{22})S(=O)_2R_{23}$, $-S(=O)_2N(R_{22})_2$, $-S(=O)R_{23}$, $-S(=O)_2R_{23}$, $-C(=O)R_{23}$, $-CO_2R_{22}$, $-C(=O)N(R_{22})_2$, $-N(R_{22})C(=O)R_{23}$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시, 치환 또는 비치환 C_1-C_6헤테로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴이고;

[0023] 각각의 R_{22}는 독립적으로 H, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고;

[0024] R_{23}은 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고;

[0025] 각각의 R_8은 독립적으로 H, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고;

[0026] R_9는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고;

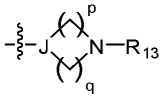
[0027] R_{10}은 H 또는 비치환 C_1-C_4알킬이고;

[0028] m은 2 내지 6이고;

[0029] n은 0 내지 5이고;

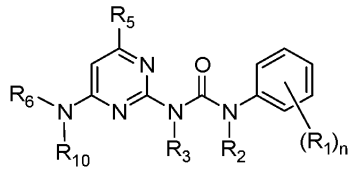
[0030] p는 1 내지 3이고;

[0031] q는 1 내지 3이다.

[0032] 하나의 실시양태는 R_2 및 R_3이 각각 독립적으로 H, -CN, C_1-C_4알킬, C_3-C_6사이클로알킬, 또는 C_2-C_7헤테로사이클로알킬인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2 및 R_3이 각각 H인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2 및 R_3이 함께 5 또는 6원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 것인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2 및 R_3이 함께 5원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 것인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴인 화학식 (I)의 화합물이다. 추가의 실시양태는 R_6이 치환 또는 비치환 피리딜인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이  인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_{13}이 H인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_{13}이 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_{13}이 $-CH_3$인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_{13}이 $-CH_2CH_3$인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 J가 C(H)인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 p가 2이고, q가 1인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 p가 3이고, q가 1인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 p가 2이고, q가 2인 화학식 (I)의 화합물이다. 상기 언급된 실시양태의 또 다른 실시양태는 J가 N인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 p가 2이고, q가 2인 화학식 (I)의 화합물이다. 상기 언급된 실시양태의 또 다른 실시양태는 R_6이 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬인 화학식 (I)의 화합물이다. 상기 언급된 실시양태의 또 다른 실시양태는 R_6이 치환 또는 비치환 모르폴리닐인 화학식 (I)의 화합물이다. 상기 언급된 실시양태의 또 다른 실시양태는 R_6이 치환 또는 비치환 피페리디닐인 화학식 (I)의 화합물이다. 상기 언급된 실시양태의 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{21}$인 화학식 (I)의 화합물이다. 상기 언급된 실시양태의 또 다른 실시양태는 R_{21}이 -OH인 화학식 (I)의 화합물이다. 상기 언급된 실시양태의 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$인 화학식 (I)의 화합물이다. 상기 언급된 실시양태의 또 다른 실시양태는 R_{11} 및 R_{12}가 각각의 CH_3인 화학식 (I)의 화합물이다. 상기 언급된 실시양태의 또 다른 실시양태는 R_{14} 및 R_{15}가 각각 H인 화학식 (I)의 화합물이다. 상기 언급된 실시양태의 또 다른 실시양태는 m이 2인 화학식 (I)의 화합물이다. 상기 언급된 실시양태의 또 다른 실시양태는 m이 3인 화학식 (I)의 화합물이다. 상기 언급된 실시양태의 또 다른 실시양태는 A가 $N(R_{10})$인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_{10}이 H 또는 CH_3인 화학식 (I)의 화합물이다. 상기 언급된 실시양태의 또 다른 실시양태는 A가 O인 화학식 (I)의 화합물이다. 상기 언급된 실시양태의 또 다른 실시양태는 A가 결합인 화학식 (I)의 화합물이다. 상기 언급된 실시양태의 또 다른 실시양태는 R_5가 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_5가 CH_3인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_5는 CH_2CH_3인 화학식 (I)의 화합물이다. 상기 언급된 실시양태의 또 다른 실시양태는 n이 2인 화학식 (I)의 화합물이다. 상기 언급된 실시양태의 또 다른 실시양태는 n이 1인 화학식 (I)의 화합물이다. 상기 언급된 실시양태의 또 다른 실시양태는 n이 0인 화학식 (I)의 화합물이다. 상기 언급된 실시양태의 또 다른 실시양태는 각각의 R_1이 독립적으로 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OH, $-CF_3$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시, 치환 또는 비치환 C_1-C_6헤테로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 각각의 R_1이 독립적으로 할로겐, -CN, -OH, $-CF_3$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시인 화학식 (I)의 화합물이다. 상기 언급된 실시양태의 또 다른 실시양태는 2개의 R_1이 함께 치환 또는 비치환 헤테로사이클릭 고리 또는 치환 또는 비치환 카보사이클릭 고리를 형성하는 것인 화학식 (I)의 화합물이다. 상기 언급된 실시양태의 또 다른 실시양태는 X가 $C(R)_7$이고; Y가 N이고; Z가 N인 화학식 (I)의 화합물이다. 상기 언급된 실시양태의 또 다른 실시양태는 X가 $C(R)_7$이고; Y가 $C(R)_7$이고; Z가 N인 화학식 (I)의 화합물이다. 상기 언급된 실시양태의 또 다른 실시양태는 X가 $C(R)_7$이고; Y가 N이고; Z가 $C(R)_7$인 화학식 (I)의 화합물이다. 상기 언급된 실시양태의 또 다른 실시양태는 X가 $C(R)_7$이고; Y가

$C(R)_7$이고; Z가 $C(R)_7$인 화학식 (I)의 화합물이다. 상기 언급된 실시양태의 또 다른 실시양태는 R_7이 H인 화학식 (I)의 화합물이다. 상기 언급된 실시양태의 또 다른 실시양태는 X가 N이고; Y가 N이고; Z가 N인 화학식 (I)의 화합물이다.

[0033] 또 다른 양상에서, 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 프로드러그가 본원에 제공된다:



[0034]

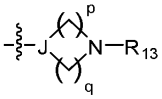
[0035] 화학식 (II)

[0036] 상기 식 중에서,

[0037] 각각의 R_1은 독립적으로 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, $-SR_8$, $-N(R_8)S(=O)_2R_9$, $-S(=O)_2N(R_8)_2$, $-S(=O)R_9$, $-S(=O)_2R_9$, $-C(=O)R_9$, $-CO_2R_8$, $-N(R_8)_2$, $-C(=O)N(R_8)_2$, $-N(R_8)C(=O)R_9$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시, 치환 또는 비치환 C_1-C_6헤테로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴이거나; 2개의 R_1은 함께 치환 또는 비치환 헤테로사이클릭 고리 또는 치환 또는 비치환 카보사이클릭 고리을 형성하고;

[0038] R_2 및 R_3은 각각 독립적으로 H, -CN, C_1-C_4알킬, C_3-C_6사이클로알킬, 또는 C_2-C_7헤테로사이클로알킬이거나; R_2 및 R_3은 함께 5 또는 6원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

[0039] R_5는 할로겐, -CN, -OH, $-CF_3$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시, 치환 또는 비치환 C_1-C_6헤테로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴이고;

[0040] R_6은 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴, $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{21}$, 또는  이고;

[0041] J는 C(H)이고;

[0042] R_{13}은 H, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 $-C_1$-C_4알킬C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 $-C_1$-C_4알킬C_2-C_7헤테로아릴이고;

[0043] 각각의 R_{14} 및 R_{15}는 각각 독립적으로 H, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이거나; R_{14} 및 R_{15}는 함께 4, 5, 또는 6원의 사이클로알킬 고리를 형성하고;

[0044] R_{21}은 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, $-SR_{22}$, $-N(R_{22})S(=O)_2R_{23}$, $-S(=O)_2N(R_{22})_2$, $-S(=O)R_{23}$, $-S(=O)_2R_{23}$, $-C(=O)R_{23}$, $-CO_2R_{22}$, $-C(=O)N(R_{22})_2$, $-N(R_{22})C(=O)R_{23}$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시, 치환 또는 비치환 C_1-C_6헤테로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴이고;

[0045] 각각의 R_{22}는 독립적으로 H, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고;

[0046] R_{23}은 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고;

[0047] 각각의 R_8는 독립적으로 H, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고;

[0048] R_9는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고;

[0049] R_{10}은 H 또는 비치환 C_1-C_4알킬이고;

[0050] m은 2-6이고;

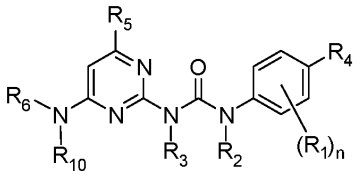
[0051] n은 0-5이고;

[0052] p는 1-3이고;

[0053] q는 1-3이다.

[0054] 하나의 실시양태는 R_2 및 R_3이 각각 독립적으로 H, -CN, C_1-C_4알킬, C_3-C_6사이클로알킬, 또는 C_2-C_7헤테로사이클로알킬인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2 및 R_3이 각각 H인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2 및 R_3이 함께 5 또는 6원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 것인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2 및 R_3이 함께 5원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 것인 화학식 (II)의 화합물이다. 상기 언급된 실시양태의 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{21}$인 화학식 (II)의 화합물이다. 상기 언급된 실시양태의 또 다른 실시양태는 R_{21}이 -OH, $-N(R_{22})S(=O)_2R_{23}$, $-CO_2R_{22}$, $-C(=O)N(R_{22})_2$, $-N(R_{22})C(=O)R_{23}$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시, 또는 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴인 화학식 (II)의 화합물이다. 상기 언급된 실시양태의 또 다른 실시양태는 R_{21}이 -OH인 화학식 (II)의 화합물이다. 상기 언급된 실시양태의 또 다른 실시양태는 R_{21}이 $-N(R_{22})S(=O)_2R_{23}$인 화학식 (II)의 화합물이다. 상기 언급된 실시양태의 또 다른 실시양태는 R_{21}이 $-N(R_{22})C(=O)R_{23}$인 화학식 (II)의 화합물이다. 추가의 실시양태는 R_{21}이 $-N(R_{22})S(=O)_2R_{23}$인 화학식 (II)의 화합물이다. 상기 언급된 실시양태의 또 다른 실시양태는 R_{21}이 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시인 화학식 (II)의 화합물이다. 상기 언급된 실시양태의 또 다른 실시양태는 R_{21}이 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴인 화학식 (II)의 화합물이다. 상기 언급된 실시양태의 또 다른 실시양태는 각각의 R_{22}가 독립적으로 H 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고; R_{23}이 비치환 C_1-C_6알킬인 화학식 (II)의 화합물이다. 상기 언급된 실시양태의 또 다른 실시양태는 R_{14} 및 R_{15}가 각각 독립적으로 H 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬인 화학식 (II)의 화합물이다. 상기 언급된 실시양태의 또 다른 실시양태는 R_{14} 및 R_{15}가 각각 H인 화학식 (II)의 화합물이다. 상기 언급된 실시양태의 또 다른 실시양태는 m이 2인 화학식 (II)의 화합물이다. 상기 언급된 실시양태의 또 다른 실시양태는 m이 3인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴인 화학식 (II)의 화합물이다. 추가의 실시양태는 R_6이 치환 또는 비치환 피리딜인 화학식 (II)의 화합물이다. 상기 언급된 실시양태의 또 다른 실시양태는 R_6이 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬인 화학식 (II)의 화합물이다. 상기 언급된 실시양태의 또 다른 실시양태는 R_6이 치환 또는 비치환 모르폴리닐인 화학식 (II)의 화합물이다. 상기 언급된 실시양태의 또 다른 실시양태는 R_6이 치환 또는 비치환 피페리디닐인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_{10}이 H 또는 CH_3인 화학식 (II)의 화합물이다.

[0055] 또 다른 양상에서, 화학식 (IIA)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 프로드러그가 본원에 제공된다:

[0056] 

[0057] 화학식 (IIA)

[0058] 상기 식 중에서,

[0059] 각각의 R_1은 독립적으로 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-SR_8$, $-N(R_8)S(=O)_2R_9$, $-S(=O)_2N(R_8)_2$, $-S(=O)R_9$, $-S(=O)_2R_9$, $-C(=O)R_9$, $-CO_2R_8$, $-N(R_8)_2$, $-C(=O)N(R_8)_2$, $-N(R_8)C(=O)R_9$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시, 치환 또는 비치환 C_1-C_6헤테로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴이거나; 2개의 R_1은 함께 치환 또는 비치환 헤테로사이클릭 고리 또는 치환 또는 비치환 카보사이클릭 고리를 형성하고;

[0060] R_2 및 R_3은 각각 독립적으로 H, -CN, C_1-C_4알킬, C_3-C_6사이클로알킬, 또는 C_2-C_7헤테로사이클로알킬이거나; R_2 및 R_3은 함께 5 또는 6원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

[0061] R_4는 H, 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-SR_8$, $-N(R_8)S(=O)_2R_9$, $-S(=O)_2N(R_8)_2$, $-S(=O)R_9$, $-S(=O)_2R_9$, $-C(=O)R_9$, $-CO_2R_8$, $-N(R_8)_2$, $-C(=O)N(R_8)_2$, $-N(R_8)C(=O)R_9$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시, 치환 또는 비치환 C_1-C_6헤테로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴이거나; 2개의 R_1은 함께 치환 또는 비치환 헤테로사이클릭 고리 또는 치환 또는 비치환 카보사이클릭 고리를 형성하고; 여기서 n이 0인 경우, R_4는 할로겐이 아니고;

[0062] R_5는 할로겐, -CN, -OH, $-CF_3$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시, 치환 또는 비치환 C_1-C_6헤테로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴이고;

[0063] R_6은 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$이고;

[0064] R_{11} 및 R_{12}는 각각 독립적으로 H, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이거나; R_{11} 및 R_{12}는 함께 5, 6, 7, 또는 8원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

[0065] R_{13}은 H, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 $-C_1$-C_4알킬C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 $-C_1$-C_4알킬C_2-C_7헤테로아릴이고;

[0066] 각각의 R_{14} 및 R_{15}는 각각 독립적으로 H, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이거나; R_{14} 및 R_{15}는 함께 4, 5, 또는 6원의 사이클로알킬 고리를 형성하고;

[0067] 각각의 R_8는 독립적으로 H, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고;

[0068] R_9는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고;

[0069] R_{10}은 H, 또는 C_1-C_4알킬이고;

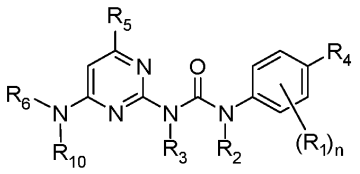
[0070] m은 2 내지 6이고;

[0071] n은 0 내지 4이다.

[0072] 하나의 실시양태는 R_2 및 R_3이 각각 독립적으로 H, -CN, C_1-C_4알킬, C_3-C_6사이클로알킬, 또는 C_2-C_7헤테로사이클로알킬인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2 및 R_3이 각각 H인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2 및 R_3이 함께 5 또는 6원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 것인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2 및 R_3이 함께 5원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 것인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 상기 언급된 실시양태의 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$이고, R_{14} 및 R_{15}가 각각 H인 화학식 (II)의 화합물이다. 상기 언급된 실시양태의 또 다른 실시양태는 R_{11} 및 R_{12}가 각각 독립적으로 H, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬인 화학식 (II)의 화합물이다. 상기 언급된 실시양태의 또 다른 실시양태는 R_{11} 및 R_{12}가 각

각 독립적으로 비치환 C_1-C_6알킬인 화학식 (II)의 화합물이다. 상기 언급된 실시양태의 또 다른 실시양태는 R_{11} 및 R_{12}가 각각의 $-CH_3$인 화학식 (II)의 화합물이다. 상기 언급된 실시양태의 또 다른 실시양태는 m이 2인 화학식 (II)의 화합물이다. 상기 언급된 실시양태의 또 다른 실시양태는 m이 3인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_{10}이 H 또는 CH_3인 화학식 (II)의 화합물이다. 상기 언급된 실시양태의 또 다른 실시양태는 n이 0인 화학식 (II)의 화합물이다. 상기 언급된 실시양태의 또 다른 실시양태는 n이 1인 화학식 (II)의 화합물이다.

[0073] 또 다른 양상에서, 화학식 (VI)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 프로드러그가 본원에 제공된다:

[0074] 

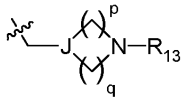
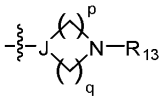
[0075] 화학식 (VI)

[0076] 상기 식 중에서,

[0077] 각각의 R_1은 독립적으로 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, $-SR_8$, $-N(R_8)S(=O)_2R_9$, $-S(=O)_2N(R_8)_2$, $-S(=O)R_9$, $-S(=O)_2R_9$, $-C(=O)R_9$, $-CO_2R_8$, $-N(R_8)_2$, $-C(=O)N(R_8)_2$, $-N(R_8)C(=O)R_9$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시, 치환 또는 비치환 C_1-C_6헤테로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴이거나; 2개의 R_1은 함께 치환 또는 비치환 헤테로사이클릭 고리 또는 치환 또는 비치환 카보사이클릭 고리를 형성하고;

[0078] R_2 및 R_3은 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_4알킬이거나; R_2 및 R_3은 함께 5 또는 6원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

[0079] R_5는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고;

[0080] R_6은 비치환 C_1-C_4알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴, $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{21}$,  또는  이고;

[0081] J는 C(H)이고;

[0082] R_{13}은 H, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 $-C_1$-C_4알킬C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 $-C_1$-C_4알킬C_2-C_7헤테로아릴이고;

[0083] 각각의 R_{14} 및 R_{15}는 각각 독립적으로 H, 할로겐, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고;

[0084] R_{21}은 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, $-SR_{22}$, $-N(R_{22})S(=O)_2R_{23}$, $-S(=O)_2N(R_{22})_2$, $-S(=O)R_{23}$, $-S(=O)_2R_{23}$, $-C(=O)R_{23}$, $-CO_2R_{22}$, $-C(=O)N(R_{22})_2$, $-N(R_{22})C(=O)R_{23}$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시, 치환 또는 비치환 C_1-C_6헤테로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 또는 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴이고;

[0085] 각각의 R_{22}는 독립적으로 H, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고;

[0086] R_{23}은 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고;

[0087] 각각의 R_8는 독립적으로 H, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고;

[0088] R_9는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고;

[0089] R_{10}은 H이고;

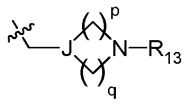
[0090] m은 2 내지 6이고;

[0091] n은 0 내지 5이고;

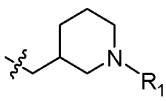
[0092] p는 1 내지 3이고;

[0093] q는 1 내지 3이다.

[0094] 몇몇 실시양태는 R_2 및 R_3이 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_4알킬인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2 및 R_3이 각각 H인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2 및 R_3이 함께 5 또는 6원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 것인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2 및 R_3이 함께 5원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 것인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{21}$인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_{14} 및 R_{15}가 각각 독립적으로 H, 할로겐, 또는 비치환 C_1-C_6알킬인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_{14} 및 R_{15}가 각각 H인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_{21}이 -OH, $-N(R_{22})S(=O)_2R_{23}$, $-CO_2R_{22}$, $-C(=O)N(R_{22})_2$, $-N(R_{22})C(=O)R_{23}$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시, 또는 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴인 화학식 (VI)의 화합물이다. 상기 언급된 실시양태의 또 다른 실시양태는 R_{21}이 -OH인 화학식 (VI)의 화합물이다. 상기 언급된 실시양태의 또 다른 실시양태는 R_{21}이 $-N(R_{22})S(=O)_2R_{23}$인 화학식 (VI)의 화합물이다. 상기 언급된 실시양태의 또 다른 실시양태는 R_{21}이 $-N(R_{22})C(=O)R_{23}$인 화학식 (VI)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R_{21}은 $-N(R_{22})S(=O)_2R_{23}$이다. 상기 언급된 실시양태의 또 다른 실시양태는 R_{21}이 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시인 화학식 (VI)의 화합물이다. 상기 언급된 실시양태의 또 다른 실시양태는 R_{21}이 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 각각의 R_{22}가 독립적으로 H 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고; R_{23}이 비치환 C_1-C_6알킬인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 m이 2인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 m이 3인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이



인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이



인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_{13}이 H 또는 비치환 C_1-C_6알킬인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 각각의 R_1이 독립적으로 할로겐, $-OCF_3$, $-CF_3$, 비치환 C_1-C_6알킬, 또는 비치환 C_1-C_6알콕시인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 각각의 R_1이 독립적으로 할로겐인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 각각의 R_1이 독립적으로 할로겐인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 2인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 각각의 R_1이 독립적으로 할로겐인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 0인 화학식 (VI)의 화합물이다.

[0095] 또 다른 양상은 화학식 (I), (II), 또는 (IIA)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 프로드러그, 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물이다. 또 다른 양상은 화학식 (I), (II), (IIA), 또는 (VI)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 프로드러그, 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물이다.

[0096] 또 다른 양상은 세포가 제공되는 Olig2의 활성을 억제하기 위한 약제의 제제화를 위한 화학식 (I), (II), 또는 (IIA)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 약제학적으로 허용되는 용매화물, 또는 약제학적으로 허용되는 프로드러그의 용도이다. 방법은 세포를 이의 실시양태를 포함하는 화학식 (I), (II), 또는 (IIA)의 화합물을 접촉시키는 것을 포함한다.

[0097] 또 다른 양상은 세포가 제공되는 Olig2의 활성을 억제하기 위한 약제의 제제화를 위한 화학식 (I), (II), (IIA), 또는 (VI)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 약제학적으로 허용되는 용매화물, 또는 약제

학적으로 허용되는 프로드러그의 용도이다. 방법은 세포를 이의 실시양태를 포함하는 화학식 (I), (II), (IIA), 또는 (VI)의 화합물을 접촉시키는 것을 포함한다.

[0098] 추가의 양상은 Olig2 활성의 억제로부터 이득을 얻는 대상체에서 질환, 질병 또는 병태를 치료하는 방법으로서, 치료가 필요한 대상체에게 화학식 (I), (II), 또는 (IIA)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 프로드러그를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는 방법이다. 몇몇 실시양태는 Olig2 활성의 억제로부터 이득을 얻는 대상체에서 질환, 질병 또는 병태를 치료하는 방법으로서, 치료가 필요한 대상체에게 화학식 (I), (II), 또는 (IIA)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 프로드러그를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는 방법이고, 여기서 질환은 암 또는 다운 증후군이다.

[0099] 추가의 양상은 Olig2 활성의 억제로부터 이득을 얻는 대상체에서 질환, 질병 또는 병태를 치료하는 방법으로서, 치료가 필요한 대상체에게 화학식 (I), (II), (IIA), 또는 (VI)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 프로드러그를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는 방법이다. 몇몇 실시양태는 Olig2 활성의 억제로부터 이득을 얻는 대상체에서 질환, 질병 또는 병태를 치료하는 방법으로서, 치료가 필요한 대상체에게 화학식 (I), (II), (IIA), 또는 (VI)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 프로드러그를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는 방법이고, 여기서 질환은 암 또는 다운 증후군인 방법이다.

[0100] 또 다른 양상은 대상체에서 질환을 치료하는 방법으로서, 치료가 필요한 대상체에게 화학식 (I), (II), 또는 (IIA)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 프로드러그를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는 방법이고; 여기서 질환은 암 또는 다운 증후군이다. 몇몇 실시양태는 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 화학식 (I), (II), 또는 (IIA)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 프로드러그를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는 방법이다. 몇몇 실시양태는 대상체에서 다운 증후군을 치료하는 방법으로서, 치료가 필요한 대상체에게 화학식 (I), (II), 또는 (IIA)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 프로드러그를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는 방법이다.

[0101] 또 다른 양상은 대상체에서 질환을 치료하는 방법으로서, 치료가 필요한 대상체에게 화학식 (I), (II), (IIA), 또는 (VI)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 프로드러그를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는 방법이고; 여기서 질환은 암 또는 다운 증후군이다. 몇몇 실시양태는 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 화학식 (I), (II), 또는 (IIA)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 프로드러그를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는 방법이다. 몇몇 실시양태는 대상체에서 다운 증후군을 치료하는 방법으로서, 치료가 필요한 대상체에게 화학식 (I), (II), (IIA), 또는 (VI)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 프로드러그를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는 방법이다.

[0102] 또 다른 실시양태는 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 치료가 필요한 대상체에게 화학식 (I), (II), 또는 (IIA)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 프로드러그를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는 방법이고, 여기서 암은 뇌암, 다형성 교아종, 수모세포종, 성상세포종, 뇌간교종, 수막종, 희소돌기아교세포종, 흑색종, 폐암, 유방암, 또는 백혈병이다. 또 다른 실시양태는 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 치료가 필요한 대상체에게 화학식 (I), (II), (IIA), 또는 (VI)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 프로드러그를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는 방법이고, 여기서 암은 뇌암, 다형성 교아종, 수모세포종, 성상세포종, 뇌간교종, 수막종, 희소돌기아교세포종, 흑색종, 폐암, 유방암, 또는 백혈병이다.

[0103] 또 다른 양상은 세포에서 Olig2의 활성을 억제하는 방법으로서, 세포를 화학식 (I), (II), 또는 (IIA)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 프로드러그와 접촉시키는 것을 포함하는 방법이다. 또 다른 양상은 세포에서 Olig2의 활성을 억제하는 방법으로서, 세포를 화학식 (I), (II), (IIA), 또는 (VI)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 프로드러그와 접촉시키는 것을 포함하는 방법이다.

[0104] 또 다른 양상은 Olig2 활성의 억제로부터 이득을 얻을 질환, 질병, 또는 병태의 치료를 위한 약제의 제조에서 화학식 (I), (II), 또는 (IIA)의 화합물의 용도이다. 또 다른 양상은 Olig2 활성의 억제로부터 이득을 얻을 질환, 질병, 또는 병태의 치료를 위한 약제의 제조에서 화학식 (I), (II), (IIA), 또는 (VI)의 화합물의 용도이다.

[0105] 본원에 기재된 화합물, 조성물, 방법, 및 용도의 다른 목적, 특징 및 장점은 하기 상세한 설명으로부터 명백해질 것이다. 그러나, 기재내용의 취지 및 범위 내의 다양한 변화 및 변형이 이러한 상세한 설명으로부터 명백해질 것이기 때문에, 특정한 실시양태를 지시하는, 상세한 설명 및 특정한 실시예는 오직 예시의 방식으로 제공된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0106] 본원에 기재된 화합물은 신경 및 GBM(다형성 교아종) 줄기 세포 전사 억제자 OLIG2(예를 들면, 인간의 경우, NM_005806, NP_005797)의 조절제 또는 억제제이다. OLIG2(또한 본원에서 Olig2로도 기재됨)는 희소돌기아교세포 전사 인자 2이다. 이러한 단백질은 bHLH(기본 나선-고리-나선) 패밀리의 일원이다. bHLH 패밀리는 고리에 연결된 2개의 알파 나선을 특징으로 하는 구조 모티프를 함유하는 전사 인자의 패밀리이다. bLHL 도메인을 함유하는 전사 인자는 일반적으로 이량체이다. 일반적으로 나선 중 하나는 DNA에 대한 결합을 촉진하는 염기성 아미노산 모이어티를 함유한다. OLIG2는 보통 비질환 상태에서 중추신경계(CNS)로 제한되고, 여기서 이는 전구 세포 사멸의 필수적인 조절제이다. OLIG2는 E12 또는 E47 단백질과 동종이량체화 및 이종이량체화된 후, 다른 효과 중에서도 p21 유전자 프로모터에 결합하고 이를 억제한다. P21은 줄기 세포 및 종양 억제제이고, OLIG2에 의해 직접적으로 억제된다. P21은 종양 억제 p53에 의해 활성화된다. p53은 일차 GBM 환자 샘플의 거의 70%에서 온전한 야생형 형태로 발생한다. OLIG2는 모든 미만성 신경교종에서 많이 발현되며, CD133 줄기 세포 마커에 GBM 세포의 사실상 100%에서 발견된다. 중요하게는, OLIG2는 이들이 악성, 예를 들면, T-세포 백혈병, 흑색종, 폐암 및 유방암이 아닌 한, CNS 외부에서 정상 뇌 및 조직에서 전형적으로 발견되지 않는다. 다른 신경 또는 교세포 마커 유전자, 및 다른 전사 억제자는 뇌암과 관련하여 일치되게 나타나지 않는다. 대조적으로, 막 수용체(EGFR, PDGFR 등)는 환자들에서 균일하게 발현되지 않으며, 이들을 표적으로 하는 다양한 접근법은 GBM 치료에서 제한된 성공을 거두었다.

[0107] 미만성 신경교종에서 Olig2의 발현은 이들 종양의 형질전환된 줄기 세포 기원으로부터 야기되는 것으로 예상된다. 환자 GBM에 존재하는 세포의 소집단이 그 중에서도 CD133 및 네스틴을 포함하는 신경 줄기 세포 마커를 발현한다는 것이 확인되었다. 기존의 GBM으로부터 단리된 CD133(+) 세포는 마우스 내로 정위적으로 이식되는 경우 고도로 종양발생성이다. 한 연구에서, 환자 GBM으로부터 추출한 100 만큼 적은 CD133(+) 세포는 수령 마우스의 뇌 내로 이식하는 경우 침습성 종양을 생성하였고, 100,000 CD133(-) GBM 세포는 종양을 발생시키지 못했다. 이러한 결과들과 일치하게, 현저하게 높은 퍼센트의 GBM은 뇌의 신경 줄기 세포 배아 영역에 아주 근접하여 발생하고, 즉 신경 줄기 세포는 악성 형질전환을 격고 배아 영역으로부터 약간의 거리를 이동하며 GBM을 확립한다.

[0108] GBM 암 줄기 세포(CSC)와 관련된 또 다른 유의미한 발견은 CD133(-) 세포를 포함하는 종양 덩어리의 벌크보다 CD133(+) 세포가 GBM를 치료하는데 사용되는 방사선 및 세포독성 제제에 더 유의미하게 내성이 있다는 것이다. 이는 통상적인 방사선/화학요법이 GBM 내의 CSC를 할애하고, 이들 세포가 표적이 되지 않는 한, 종양은 변함없이 치사 효과와 함께 되살아난다는 것을 제시한다. 게다가, GBM에서 생존한 매우 적은 환자는 화학독성 및 방사선독성으로부터 인지, 내분비선 균형, 및 다른 기능의 면에서 평생 동안 질병률로 고통 받는다.

[0109] Olig2는 GBM CSC에서 고도로 발현되지만, 정상 뇌에서는 낮은 수치로만 발현되고, 신경계 외부의 조직에서는 검출되지 않는다. Olig2 억제제는 통상적인 화학요법에 치료상 여유를 제공할 것이다. 낮은 전신적 독성은 현재 사용되는 치료 접근의 경우보다 훨씬 더 GBM의 장기간 임상적 관리와 양립할 수 있을 것이다.

[0110] 뇌암을 가진 환자의 높은 사망률은 이 질환을 남성, 여성 및 아동에서 암 관련 사망의 주된 원인으로 만든다. 원발성 뇌종양은 실제로 아동의 가장 흔한 고형 종양이고, 백혈병 후 암 사망의 두번째 주된 요인이다. 현재 치료의 독성은 생존한 적은 수의 환자에서 심각한 평생 동안의 질병률을 유발한다. 뇌암에서 효괏거인 낮은 독성을 갖는 소분자 경구적으로 이용 가능한 약물의 개발은 유의미한 발전을 나타낼 것이다. 게다가, 화합물은 또한 줄기 세포가 Olig2를 유도하고 고도로 발현하는 다른 암에서 효과적일 수 있다. 이들 암은 T-세포 백혈병, 피부암, 소세포 폐암, 및 유방암을 포함한다. 게다가, 이들 암은 종종 뇌로 전이된다. 이는 전세계적으로 수백만명의 환자와 관련이 있다.

[0111] 본원에 기재된 몇몇 실시양태는 교아종 및 다른 뇌암, 즉, 수모세포종, 성상세포종, 뇌간교종, 수막종, 및 희소돌기아교세포종의 생존 및 증식에 중요한 전사 인자인 Olig2를 억제하는 소분자이다. Olig2는 특히 뇌에서 우선적으로 검출되고, 일반적으로 신경계 외부에서는 검출되지 않으며, 이는 교아종 종양에서 고도로 발현된다. 이는 Olig2 억제가 환자에 대하여 상대적으로 낮은 독성을 가져야 한다는 것을 의미한다. Olig2는 또한 흑색종, 폐암, 유방암 및 T-세포 백혈병에서 과발현되고, 따라서 Olig2 억제제는 또한 이들 암의 치료에도 적용 가능할

수 있다.

[0112] 다른 전사 인자 또는 마커는 Olig2가 하는 것처럼 뇌암과 관련하여 일치하게 나타나지 않고, 따라서 Olig2 억제는 교아종에서 다른 신호전달 경로 억제제에 비해서 손색이 없어야 한다. Olig2는 이의 이량체화 고리의 경첩 영역이 이의 클래스의 다른 단백질(기본 나선-고리-나선 단백질)과 비교하여 독특하므로 강력한 표적이다.

[0113] 본원에 기재된 Olig2 표적화된 억제제는 효능 및 독성의 관점에서 독특함을 증명하여야 한다.

[0114] 뇌암을 치료하는데 사용되는 기존의 제제, 치료법, 및 방법은 테모졸로미드(테모졸로미드)(TMZ--테모다(TMZ-Temodar)), 방사선, 사이클로포스파미드, 카무스틴, 카보플라틴, 및 아바스틴(Avastin)에 의한 가끔의 보충을 포함한다. 이들 모두는 단지 어느 정도 효과적인 표준 뇌암 치료제이고, 이들은 매우 독성이다. 뇌종양을 위한 뇌암 줄기 세포 억제제는 현재 존재하지 않는다.

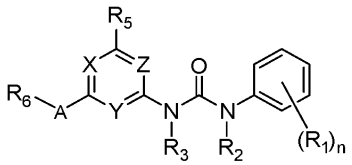
[0115] 또 다른 양상에서, OLIG2의 활성을 억제하는 방법이 제공된다. 방법은 Olig2 단백질을 본원에 제공된 화합물(예를 들면, 화학식 (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물)의 유효량과 접촉시키는 것을 포함한다. 화합물은 본원에 제공된 화학식의 구조(또는 상기 기재된 임의의 이의 실시양태)를 가질 수 있다. 몇몇 실시양태에서, Olig2 단백질을 억제하는 방법은 세포 내에서 수행된다. 따라서, 특정한 실시양태에서, 세포 내에서 Olig2의 활성을 억제하는 방법이 제공된다. 방법은 세포를 본원에 제공된 화합물의 유효량과 접촉시키는 것을 포함한다. 화합물은 본원에 제공된 화학식의 구조(또는 상기 기재된 임의의 이의 실시양태)를 가질 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 세포는 원핵세포 또는 진핵세포이다. 세포는 진핵세포(예를 들면, 원생동물 세포, 진균 세포, 식물 세포 또는 동물 세포)일 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 세포는 포유동물 세포, 예를 들면, 인간 세포, 소 세포, 돼지 세포, 말 세포, 개 세포 및 고양이 세포, 마우스 세포, 또는 래트 세포이다. 몇몇 실시양태에서, 세포는 인간 세포이다. 세포는 장기 또는 유기체의 부분을 형성할 수 있다. 특정한 실시양태에서, 세포는 장기 또는 유기체의 부분을 형성하지 않는다.

[0116] 또 다른 양상에서, 세포에서 Olig2의 활성을 억제하는 방법이 제공된다. 방법은 세포를 본원에 제공된 바와 같은 화합물(예를 들면, 화학식 (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), 및 (V))과 접촉시키는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 화합물은 Olig2의 이량체화 고리의 경첩 영역에 결합한다. 몇몇 실시양태에서, 화합물은 Olig2의 이량체화를 억제한다.

[0117] **화합물**

[0118] 본원에 기재된 화합물은 세포 내에서 Olig2의 활성을 억제하고, Olig2 활성의 억제가 유리한 효과를 갖는 질환 또는 병태의 치료에 사용될 수 있다.

[0119] 하나의 양상에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 프로드러그가 본원에 기재된다:

[0120] 

[0121] 화학식 (I)

[0122] 상기 식 중에서,

[0123] A는 결합, O, 또는 $N(R_{10})$이고;

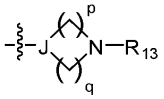
[0124] X, Y, 및 Z는 각각 독립적으로 N, 또는 $C(R_7)$이고, 여기서 X, Y, 및 Z 중 하나 이상은 N이고;

[0125] 각각의 R_1은 독립적으로 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, $-SR_8$, $-N(R_8)S(=O)_2R_9$, $-S(=O)_2N(R_8)_2$, $-S(=O)R_9$, $-S(=O)_2R_9$, $-C(=O)R_9$, $-CO_2R_8$, $-N(R_8)_2$, $-C(=O)N(R_8)_2$, $-N(R_8)C(=O)R_9$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시, 치환 또는 비치환 C_1-C_6헤테로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴이거나; 2개의 R_1은 함께 치환 또는 비치환 헤테로사이클릭 고리 또는 치환 또는 비치환 카보사이클릭 고

리를 형성하고;

[0126] R_2 및 R_3은 각각 독립적으로 H, -CN, C_1-C_4알킬, C_3-C_6사이클로알킬, 또는 C_2-C_7헤테로사이클로알킬이거나; R_2 및 R_3은 함께 5 또는 6원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

[0127] R_5는 할로겐, -CN, -OH, $-CF_3$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시, 치환 또는 비치환 C_1-C_6헤테로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴이고;

[0128] R_6은 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴, $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{21}$, $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$, 또는  이고;

[0129] R_{11} 및 R_{12}는 각각 독립적으로 H, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이거나; R_{11} 및 R_{12}는 함께 5, 6, 7, 또는 8원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

[0130] J는 C(H), 또는 N이고;

[0131] R_{13}은 H, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 -C_1-C_4알킬C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 -C_1-C_4알킬C_2-C_7헤테로아릴이고;

[0132] 각각의 R_7은 독립적으로 H, 할로겐, -CN, -OH, $-CF_3$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시, 치환 또는 비치환 C_1-C_6헤테로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴이고;

[0133] 각각의 R_{14} 및 R_{15}는 각각 독립적으로 H, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이거나; R_{14} 및 R_{15}는 함께 4, 5, 또는 6원의 사이클로알킬 고리를 형성하고;

[0134] R_{21}은 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, $-SR_{22}$, $-N(R_{22})S(=O)_2R_{23}$, $-S(=O)_2N(R_{22})_2$, $-S(=O)R_{23}$, $-S(=O)_2R_{23}$, $-C(=O)R_{23}$, $-CO_2R_{22}$, $-C(=O)N(R_{22})_2$, $-N(R_{22})C(=O)R_{23}$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시, 치환 또는 비치환 C_1-C_6헤테로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴이고;

[0135] 각각의 R_{22}는 독립적으로 H, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고;

[0136] R_{23}은 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고;

[0137] 각각의 R_8는 독립적으로 H, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고;

[0138] R_9는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고;

[0139] R_{10}은 H 또는 비치환 C_1-C_4알킬이고;

[0140] m은 2-6이고;

[0141] n은 0-5이고;

[0142] p는 1-3이고;

[0143] q는 1-3이다.

[0144] 하나의 실시양태는 A가 O 또는 $N(R_{10})$인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 A가 O 또는 N(H)인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 A가 O인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 A가 $N(R_{10})$인

화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 A가 N(H)인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 A가 $N(CH_3)$인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 A가 결합인 화학식 (I)의 화합물이다.

[0145] 또 다른 실시양태는 R_6이 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 치환 또는 비치환 사이클로프로필인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 치환 또는 비치환 사이클로부틸인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 치환 또는 비치환 사이클로펜틸인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 치환 또는 비치환 사이클로헥실인 화학식 (I)의 화합물이다.

[0146] 또 다른 실시양태는 R_6이 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 치환 또는 비치환 푸라닐, 티오페닐, 피롤릴, 피리딜, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 트리아졸릴, 인돌릴, 벤조티오페닐, 벤즈옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈옥사디아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤조트리아졸릴, 피라졸로피리디닐, 이미다조피리디닐, 피롤로피리디닐, 피롤로피리미디닐, 인돌리지닐, 푸리닐, 푸로피리디닐, 티에노피리디닐, 푸로피롤릴, 푸로푸라닐, 티에노푸라닐, 1,4-디하이드로피롤로피롤릴, 티에노피롤릴, 티에노티오페닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴녹살리닐, 푸로피라졸릴, 티에노피라졸릴, 셀레노페닐, 셀라나졸릴, 및 벤조이속사졸릴인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 치환 또는 비치환 피리딜인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 치환 피리딜인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 비치환 피리딜인 화학식 (I)의 화합물이다.

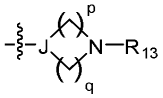
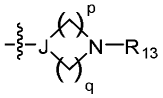
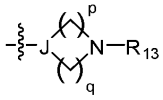
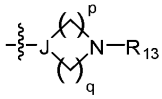
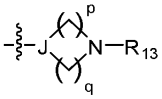
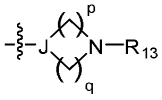
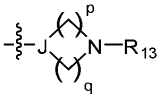
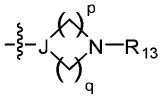
[0147] 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{21}$인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{21}$이고, 각각의 R_{14} 및 R_{15}가 H인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{21}$이고, m이 2이고, 각각의 R_{14} 및 R_{15}가 H인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 2이고, R_{21}이 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 2이고, R_{21}이 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 2이고, R_{21}이 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 2이고, R_{21}이 치환 또는 비치환 페닐인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 2이고, R_{21}이 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 2이고, R_{21}이 -OH인 화학식 (I)의 화합물이다.

[0148] 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{21}$이고, m이 3이고, 각각의 R_{14} 및 R_{15}가 H인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 3이고, R_{21}이 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 3이고, R_{21}이 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 3이고, R_{21}이 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 3이고, R_{21}이 치환 또는 비치환 페닐인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 3이고, R_{21}이 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 3이고, R_{21}이 -OH인 화학식 (I)의 화합물이다.

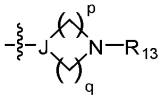
[0149] 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 2이고, 각각의 R_{14} 및 R_{15}가 H인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 2이고, R_{11} 및 R_{12}가 각각 H인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 2이고, R_{11}이 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고, R_{12}가 H인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 2이고, R_{11}이 CH_3이고, R_{12}가 H인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 2이고, R_{11}이 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고, R_{12}

가 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 2이고, R_{11}이 CH_3이고, R_{12}가 CH_3인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 2이고, R_{11} 및 R_{12}가 함께 5, 6, 7, 또는 8원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 것인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 2이고, R_{11} 및 R_{12}가 함께 5원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 것인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 2이고, R_{11} 및 R_{12}가 함께 6원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 것인 화학식 (I)의 화합물이다.

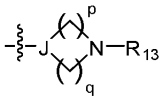
[0150] 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 3이고, 각각의 R_{14} 및 R_{15}가 H인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 3이고, R_{11} 및 R_{12}가 각각 H인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$, m이 3이고, R_{11}이 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고, R_{12}가 H인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 3이고, R_{11}이 CH_3이고, R_{12}가 H인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 3이고, R_{11}이 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고, R_{12}가 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 3이고, R_{11}이 CH_3이고, R_{12}가 CH_3인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 3이고, R_{11} 및 R_{12}가 함께 5, 6, 7, 또는 8원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 것인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 3이고, R_{11} 및 R_{12}가 함께 5원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 것인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 3이고, R_{11} 및 R_{12}가 함께 6원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 것인 화학식 (I)의 화합물이다.

[0151] 또 다른 실시양태는 R_6이 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이  인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이  이고, J가 C(H)인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이  이고, J가 C(H)이고, p가 1이고, q가 1인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이  이고, J가 C(H)이고, p가 2이고, q가 1인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이  이고, J가 C(H)이고, p가 3이고, q가 1인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이  이고, J가 C(H)이고, p가 2이고, q가 2인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이  이고, J가 C(H)이고, p가 1이고, q가 1이고, R_{13}이 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이  이고, J

가 C(H)이고, p가 2이고, q가 1이고, R_{13}이 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실

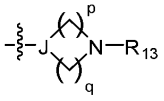


시양태는 R_6이 이고, J가 C(H)이고, p가 3이고, q가 1이고, R_{13}이 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬인

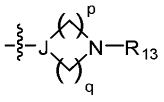


화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 이고, J가 C(H)이고, p가 2이고, q가 2이고, R_{13}이 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬인 화학식 (I)의 화합물이다.

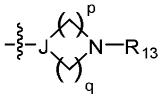
[0152] 또 다른 실시양태는 R_6이



이고, J가 N인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이



이고, J가 N이고, p가 2이고, q가 2인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이



이고, J가 N이고, p가 2이고, q가 2이고, R_{13}이 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬인 화학식 (I)의 화합물이다.

[0153] 또 다른 실시양태는 R_5가 할로겐인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_5가 $-CF_3$인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_5가 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_5가 $-CH_3$인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_5가 $-CH_2CH_3$인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_5가 치환 또는 비치환 C_1-C_6헤테로알킬인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_5가 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_5가 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_5가 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_5가 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴인 화학식 (I)의 화합물이다.

[0154] 또 다른 실시양태는 R_2 및 R_3이 각각 독립적으로 H, -CN, C_1-C_4알킬, C_3-C_6사이클로알킬, 또는 C_2-C_7헤테로사이클로알킬인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2 및 R_3이 각각 H인 화학식 (I)의 화합물이다.

[0155] 또 다른 실시양태는 R_2 및 R_3이 각각 독립적으로 H, -CN, C_1-C_4알킬, C_3-C_6사이클로알킬, 또는 C_2-C_7헤테로사이클로알킬이고; 하나 이상의 R_2 및 R_3이 H가 아닌 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 H이고, R_3이 C_1-C_4알킬인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 H이고, R_3이 CH_3인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 H이고, R_3이 C_3-C_6사이클로알킬인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 H이고, R_3이 사이클로프로필인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 H이고, R_3이 사이클로펜틸인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 CH_3이고, R_3이 CH_3인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 C_1-C_4알킬인, R_3이 H인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 CH_3이고, R_3이 H인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 C_3-C_6사이클로알킬이고, R_3이 H인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 사이클로프로필이고, R_3이 H인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 사이클로펜틸이고, R_3이 H인 화학식 (I)의 화합물이다.

[0156] 또 다른 실시양태는 R_2 및 R_3이 함께 5 또는 6원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 것인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2 및 R_3이 함께 5원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 것인 화학식 (I)의 화합물이다.

또 다른 실시양태는 R_2 및 R_3이 함께 6원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 것인 화학식 (I)의 화합물이다.

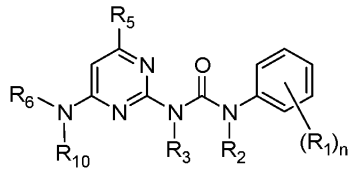
[0157] 또 다른 실시양태는 n이 0인 화학식 (I)의 화합물이다.

[0158] 또 다른 실시양태는 각각의 R_1이 독립적으로 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, $-SR_8$, $-N(R_8)S(=O)_2R_9$, $-S(=O)_2N(R_8)_2$, $-S(=O)R_9$, $-S(=O)_2R_9$, $-C(=O)R_9$, $-CO_2R_8$, $-N(R_8)_2$, $-C(=O)N(R_8)_2$, $-N(R_8)C(=O)R_9$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시, 치환 또는 비치환 C_1-C_6헤테로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 각각의 R_1이 독립적으로 할로겐, -CN, -OH, $-CF_3$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 각각의 R_1이 독립적으로 할로겐, -CN, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시, 치환 또는 비치환 C_1-C_6헤테로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 각각의 R_1이 독립적으로 할로겐, -CN, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 각각의 R_1이 독립적으로 할로겐, -CN, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시이고, n이 3인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 각각의 R_1이 독립적으로 할로겐, -CN, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시이고, n이 2인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 3이고, 각각의 R_1이 독립적으로 할로겐인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 2이고, 각각의 R_1이 독립적으로 할로겐인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 2이고, 각각의 R_1이 독립적으로 F 또는 Cl인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 2이고, 각각의 R_1이 F인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 2이고, 각각의 R_1이 독립적으로 Cl인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 2이고, 각각의 R_1이 독립적으로 할로겐 또는 $-CF_3$인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 2이고, 각각의 R_1이 독립적으로 F 또는 $-CF_3$인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 2이고, 각각의 R_1이 독립적으로 Cl 또는 $-CF_3$인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 할로겐인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 F인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 Cl인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1인 $-CF_3$인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 CH_3인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 $-OCH_3$인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 $-OCF_3$인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 $-OCF_2H$인 화학식 (I)의 화합물이다.

[0159] 화학식 (I)의 상기 언급된 실시양태의 추가의 실시양태에서, X는 C(R_7)이고; Y는 N이고; Z는 N이다. 화학식 (I)의 상기 언급된 실시양태의 추가의 실시양태에서, X는 C(H)이고; Y는 N이고; Z는 N이다. 화학식 (I)의 상기 언급된 실시양태의 추가의 실시양태에서, X는 C(R_7)이고; Y는 C(R_7)이고; Z는 N이다. 화학식 (I)의 상기 언급된 실시양태의 추가의 실시양태에서, X는 C(H)이고; Y는 C(H)이고; Z는 N이다. 화학식 (I)의 상기 언급된 실시양태의 추가의 실시양태에서, X는 C(R_7)이고; Y는 N이고; Z는 C(R_7)이다. 화학식 (I)의 상기 언급된 실시양태의 추가의 실시양태에서, X는 C(H)이고; Y는 N이고; Z는 C(H)이다. 화학식 (I)의 상기 언급된 실시양태의 추가의 실시양태에서, X는 C(R_7)이고; Y는 C(R_7)이고; Z는 C(R_7)이다. 화학식 (I)의 상기 언급된 실시양태의 추가의 실시양태에서, X는 C(H)이고; Y는 C(H)이고; Z는 C(H)이다.

[0160] 또 다른 양상에서, 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 프로드러그가

본원에 기재된다:

[0161] 

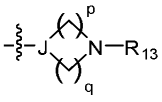
[0162] 화학식 (II)

[0163] 상기 식 중에서,

[0164] 각각의 R_1은 독립적으로 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, $-SR_8$, $-N(R_8)S(=O)_2R_9$, $-S(=O)_2N(R_8)_2$, $-S(=O)R_9$, $-S(=O)_2R_9$, $-C(=O)R_9$, $-CO_2R_8$, $-N(R_8)_2$, $-C(=O)N(R_8)_2$, $-N(R_8)C(=O)R_9$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시, 치환 또는 비치환 C_1-C_6헤테로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴이거나; 2개의 R_1은 함께 치환 또는 비치환 헤테로사이클릭 고리 또는 치환 또는 비치환 카보사이클릭 고리를 형성하고;

[0165] R_2 및 R_3은 각각 독립적으로 H, -CN, C_1-C_4알킬, C_3-C_6사이클로알킬, 또는 C_2-C_7헤테로사이클로알킬이거나; R_2 및 R_3은 함께 5 또는 6원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

[0166] R_5는 할로겐, -CN, -OH, $-CF_3$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시, 치환 또는 비치환 C_1-C_6헤테로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴이고;

[0167] R_6은 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴, $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{21}$, 또는  이고;

[0168] J는 C(H)이고;

[0169] R_{13}은 H, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 $-C_1$-C_4알킬C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 $-C_1$-C_4알킬C_2-C_7헤테로아릴이고;

[0170] 각각의 R_{14} 및 R_{15}는 각각 독립적으로 H, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이거나; R_{14} 및 R_{15}는 함께 4, 5, 또는 6원의 사이클로알킬 고리를 형성하고;

[0171] R_{21}은 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, $-SR_{22}$, $-N(R_{22})S(=O)_2R_{23}$, $-S(=O)_2N(R_{22})_2$, $-S(=O)R_{23}$, $-S(=O)_2R_{23}$, $-C(=O)R_{23}$, $-CO_2R_{22}$, $-C(=O)N(R_{22})_2$, $-N(R_{22})C(=O)R_{23}$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시, 치환 또는 비치환 C_1-C_6헤테로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴이고;

[0172] 각각의 R_{22}는 독립적으로 H, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고;

[0173] R_{23}은 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고;

[0174] 각각의 R_8는 독립적으로 H, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고;

[0175] R_9는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고;

[0176] R_{10}은 H 또는 비치환 C_1-C_4알킬이고;

[0177] m은 2-6이고;

[0178] n은 0-5이고;

[0179] p는 1-3이고;

[0180] q는 1-3이다.

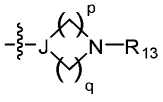
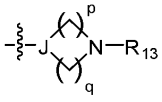
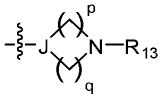
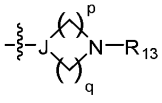
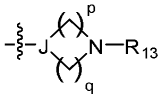
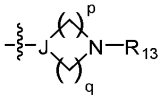
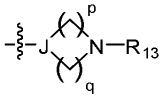
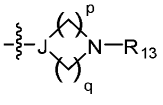
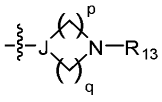
[0181] 또 다른 실시양태는 R_6이 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 치환 또는 비치환 사이클로프로필인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 치환 또는 비치환 사이클로부틸인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 치환 또는 비치환 사이클로펜틸인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 치환 또는 비치환 사이클로헥실인 화학식 (II)의 화합물이다.

[0182] 또 다른 실시양태는 R_6이 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 치환 또는 비치환 푸라닐, 티오페닐, 피롤릴, 피리딜, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 트리아졸릴, 인돌릴, 벤조티오페닐, 벤즈옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈옥사디아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤조트리아졸릴, 피라졸로피리디닐, 이미다조피리디닐, 피롤로피리디닐, 피롤로피리미디닐, 인돌리지닐, 푸리닐, 푸로피리디닐, 티에노피리디닐, 푸로피롤릴, 푸로푸라닐, 티에노푸라닐, 1,4-디하이드로피롤로피롤릴, 티에노피롤릴, 티에노티오페닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴녹살리닐, 푸로피라졸릴, 티에노피라졸릴, 셀레노페닐, 셀라나졸릴, 및 벤조이속사졸릴인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 치환 또는 비치환 피리딜인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 치환 피리딜인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 비치환 피리딜인 화학식 (II)의 화합물이다.

[0183] 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{21}$인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{21}$이고, 각각의 R_{14} 및 R_{15}가 H인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{21}$이고, m이 2이고, 각각의 R_{14} 및 R_{15}가 H인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 2이고, R_{21}이 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 2이고, R_{21}이 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 2이고, R_{21}이 치환 C_6-C_{10}아릴인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 2이고, R_{21}이 치환 페닐인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 2이고, R_{21}이 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 2이고, R_{21}이 -OH인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 2이고, R_{21}이 $-N(R_{22})S(=O)_2R_{23}$인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 2이고, R_{21}이 $-N(R_{22})C(=O)R_{23}$인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 2이고, R_{21}이 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시인 화학식 (II)의 화합물이다. 상기 언급된 실시양태의 또 다른 실시양태는 각각의 R_{22}이 독립적으로 H 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고; R_{23}이 비치환 C_1-C_6알킬인 화학식 (II)의 화합물이다.

[0184] 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{21}$이고, m이 3이고, 각각의 R_{14} 및 R_{15}가 H인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 3이고, R_{21}이 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 3이고, R_{21}이 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 3이고, R_{21}이 치환 C_6-C_{10}아릴인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 3이고, R_{21}이 치환 페닐인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 3이고, R_{21}이 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴

인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 3이고, R_{21}이 -OH인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 3이고, R_{21}이 $-N(R_{22})S(=O)_2R_{23}$인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 3이고, R_{21}이 $-N(R_{22})C(=O)R_{23}$인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 3이고, R_{21}이 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시인 화학식 (II)의 화합물이다. 상기 언급된 실시양태의 또 다른 실시양태는 각각의 R_{22}가 독립적으로 H 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고; R_{23}이 비치환 C_1-C_6알킬인 화학식 (II)의 화합물이다.

[0185] 또 다른 실시양태는 R_6이 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이  이고, J가 C(H)인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이  이고, J가 C(H)이고, p가 1이고, q가 1인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이  이고, J가 C(H)이고, p가 2이고, q가 1인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이  이고, J가 C(H)이고, p가 3이고, q가 1인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이  이고, J가 C(H)이고, p가 2이고, q가 2인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이  이고, J가 C(H)이고, p가 1이고, q가 1이고, R_{13}이 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이  이고, J가 C(H)이고, p가 2이고, q가 1이고, R_{13}이 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이  이고, J가 C(H)이고, p가 3이고, q가 1이고, R_{13}이 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이  이고, J가 C(H)이고, p가 2이고, q가 2이고, R_{13}이 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬인 화학식 (II)의 화합물이다.

[0186] 또 다른 실시양태는 R_5가 할로겐인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_5가 $-CF_3$인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_5가 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_5가 $-CH_3$인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_5가 $-CH_2CH_3$인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_5가 치환 또는 비치환 C_1-C_6헤테로알킬인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_5가 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_5가 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_5가 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴인

화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_5가 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴인 화학식 (II)의 화합물이다.

[0187] 또 다른 실시양태는 R_2 및 R_3이 각각 독립적으로 H, -CN, C_1-C_4알킬, C_3-C_6사이클로알킬, 또는 C_2-C_7헤테로사이클로알킬인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2 및 R_3이 각각 H인 화학식 (II)의 화합물이다.

[0188] 또 다른 실시양태는 R_2 및 R_3이 각각 독립적으로 H, -CN, C_1-C_4알킬, C_3-C_6사이클로알킬, 또는 C_2-C_7헤테로사이클로알킬이고; 하나 이상의 R_2 및 R_3이 H가 아닌 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 H이고, R_3이 C_1-C_4알킬인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 H이고, R_3이 CH_3인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 H이고, R_3이 C_3-C_6사이클로알킬인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 H이고, R_3이 사이클로프로필인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 H이고, R_3이 사이클로펜틸인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 CH_3이고, R_3이 CH_3인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 C_1-C_4알킬이고, R_3이 H인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 CH_3이고, R_3이 H인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 C_3-C_6사이클로알킬이고, R_3이 H인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2이 사이클로프로필이고, R_3이 H인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 사이클로펜틸이고, R_3이 H인 화학식 (II)의 화합물이다.

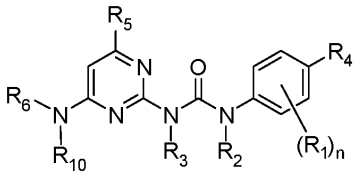
[0189] 또 다른 실시양태는 R_2 및 R_3이 함께 5 또는 6원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 것인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2 및 R_3이 함께 5원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 것인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2 및 R_3이 함께 6원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 것인 화학식 (II)의 화합물이다.

[0190] 또 다른 실시양태는 n이 0인 화학식 (II)의 화합물이다.

[0191] 또 다른 실시양태는 각각의 R_1이 독립적으로 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-SR_8$, $-N(R_8)S(=O)_2R_9$, $-S(=O)_2N(R_8)_2$, $-S(=O)R_9$, $-S(=O)_2R_9$, $-C(=O)R_9$, $-CO_2R_8$, $-N(R_8)_2$, $-C(=O)N(R_8)_2$, $-N(R_8)C(=O)R_9$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시, 치환 또는 비치환 C_1-C_6헤테로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 각각의 R_1이 독립적으로 할로겐, -CN, -OH, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 각각의 R_1이 독립적으로 할로겐, -CN, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시, 치환 또는 비치환 C_1-C_6헤테로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 각각의 R_1이 독립적으로 할로겐, -CN, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 각각의 R_1이 독립적으로 할로겐, -CN, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시이고, n이 3인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 각각의 R_1이 독립적으로 할로겐, -CN, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시이고, n이 2인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 3이고, 각각의 R_1이 독립적으로 할로겐인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 2이고, 각각의 R_1이 독립적으로 할로겐인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 2이고, 각각의 R_1이 독립적으로 F 또는 Cl인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 2이고, 각각의 R_1이 F인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 2이고, 각각의 R_1이 독립적으로 Cl인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 할로겐인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 F인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 Cl인 화학식

(II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 CH_3인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 $-OCH_3$인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 $-OCF_3$인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 $-OCF_2H$인 화학식 (II)의 화합물이다.

[0192] 또 다른 실시양태에서, 화학식 (IIA)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 프로드러그가 본원에 제공된다:

[0193] 

[0194] 화학식 (IIA)

[0195] 상기 식 중에서,

[0196] 각각의 R_1은 독립적으로 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-SR_8$, $-N(R_8)S(=O)_2R_9$, $-S(=O)_2N(R_8)_2$, $-S(=O)R_9$, $-S(=O)_2R_9$, $-C(=O)R_9$, $-CO_2R_8$, $-N(R_8)_2$, $-C(=O)N(R_8)_2$, $-N(R_8)C(=O)R_9$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시, 치환 또는 비치환 C_1-C_6헤테로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴이거나; 2개의 R_1은 함께 치환 또는 비치환 헤테로사이클릭 고리 또는 치환 또는 비치환 카보사이클릭 고리를 형성하고;

[0197] R_2 및 R_3은 각각 독립적으로 H, -CN, C_1-C_4알킬, C_3-C_6사이클로알킬, 또는 C_2-C_7헤테로사이클로알킬이거나; R_2 및 R_3은 함께 5 또는 6원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

[0198] R_4는 H, 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-SR_8$, $-N(R_8)S(=O)_2R_9$, $-S(=O)_2N(R_8)_2$, $-S(=O)R_9$, $-S(=O)_2R_9$, $-C(=O)R_9$, $-CO_2R_8$, $-N(R_8)_2$, $-C(=O)N(R_8)_2$, $-N(R_8)C(=O)R_9$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시, 치환 또는 비치환 C_1-C_6헤테로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴이거나; 2개의 R_1은 함께 치환 또는 비치환 헤테로사이클릭 고리 또는 치환 또는 비치환 카보사이클릭 고리를 형성하고; 여기서 n이 0인 경우, R_4는 할로겐이 아니고;

[0199] R_5는 할로겐, -CN, -OH, $-CF_3$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시, 치환 또는 비치환 C_1-C_6헤테로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴이고;

[0200] R_6은 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$이고;

[0201] R_{11} 및 R_{12}는 각각 독립적으로 H, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이거나; R_{11} 및 R_{12}는 함께 5, 6, 7, 또는 8원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

[0202] R_{13}은 H, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 $-C_1$-C_4알킬C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 $-C_1$-C_4알킬C_2-C_7헤테로아릴이고;

[0203] 각각의 R_{14} 및 R_{15}는 각각 독립적으로 H, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이거나; R_{14} 및 R_{15}는 함께 4, 5, 또는 6원의 사이클로알킬 고리를 형성하고;

[0204] 각각의 R_8는 독립적으로 H, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고;

[0205] R_9는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고;

[0206] R_{10}은 H, 또는 C_1-C_4알킬이고;

[0207] m은 2-6이고;

[0208] n은 0-4이다.

[0209] 하나의 실시양태는 R_6이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$이고, 각각의 R_{14} 및 R_{15}가 H인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, R_{11} 및 R_{12}가 각각 H인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, R_{11}이 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고, R_{12}가 H인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, R_{11}이 CH_3이고, R_{12}가 H인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, R_{11}이 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고, R_{12}가 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, R_{11}이 CH_3이고, R_{12}가 CH_3인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, R_{11} 및 R_{12}가 함께 5, 6, 7, 또는 8원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 것인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, R_{11} 및 R_{12}가 함께 5원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 것인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, R_{11} 및 R_{12}가 함께 6원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 것인 화학식 (IIA)의 화합물이다.

[0210] 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 2이고, 각각의 R_{14} 및 R_{15}가 H인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 2이고, R_{11} 및 R_{12}가 각각 H인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 2이고, R_{11}이 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고, R_{12}가 H인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 2이고, R_{11}이 CH_3이고, R_{12}가 H인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 2이고, R_{11}이 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고, R_{12}가 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 2이고, R_{11}이 CH_3이고, R_{12}가 CH_3인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 2이고, R_{11} 및 R_{12}가 함께 5, 6, 7, 또는 8원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 것인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 2이고, R_{11} 및 R_{12}가 함께 5원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 것인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 2이고, R_{11} 및 R_{12}가 함께 6원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 것인 화학식 (IIA)의 화합물이다.

[0211] 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 3이고, 각각의 R_{14} 및 R_{15}가 H인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 3이고, R_{11} 및 R_{12}가 각각 H인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 3이고, R_{11}이 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고, R_{12}가 H인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 3이고, R_{11}이 CH_3이고, R_{12}가 H인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 3이고, R_{11}이 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고, R_{12}가 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 3이고, R_{11}이 CH_3이고, R_{12}가 CH_3인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 3이고, R_{11} 및 R_{12}가 함께 5, 6, 7, 또는 8원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 것인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 3이고, R_{11} 및 R_{12}가

함께 5원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 것인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 3이고, R_{11} 및 R_{12}가 함께 6원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 것인 화학식 (IIA)의 화합물이다.

[0212] 또 다른 실시양태는 R_5가 할로겐인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_5가 $-CF_3$인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_5가 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_5가 $-CH_3$인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_5가 $-CH_2CH_3$인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_5가 치환 또는 비치환 C_1-C_6헤테로알킬인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_5가 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_5가 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_5가 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_5가 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴인 화학식 (IIA)의 화합물이다.

[0213] 또 다른 실시양태는 R_2 및 R_3이 각각 독립적으로 H, -CN, C_1-C_4알킬, C_3-C_6사이클로알킬, 또는 C_2-C_7헤테로사이클로알킬인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2 및 R_3이 각각 H인 화학식 (IIA)의 화합물이다.

[0214] 또 다른 실시양태는 R_2 및 R_3이 각각 독립적으로 H, -CN, C_1-C_4알킬, C_3-C_6사이클로알킬, 또는 C_2-C_7헤테로사이클로알킬이고; R_2 및 R_3 중 하나 이상은 H가 아닌 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 H이고, R_3이 C_1-C_4알킬인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 H이고, R_3이 CH_3인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 H이고, R_3이 C_3-C_6사이클로알킬인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 H이고, R_3이 사이클로프로필인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 H이고, R_3이 사이클로펜틸인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 CH_3이고, R_3이 CH_3인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 C_1-C_4알킬이고, R_3이 H인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 CH_3이고, R_3이 H인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 C_3-C_6사이클로알킬이고, R_3이 H인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 사이클로프로필이고, R_3이 H인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 사이클로펜틸이고, R_3이 H인 화학식 (IIA)의 화합물이다.

[0215] 또 다른 실시양태는 R_2 및 R_3이 함께 5 또는 6원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 것인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2 및 R_3이 함께 5원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 것인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2 및 R_3이 함께 6원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 것인 화학식 (IIA)의 화합물이다.

[0216] 또 다른 실시양태는 n이 0인 화학식 (IIA)의 화합물이다.

[0217] 또 다른 실시양태는 각각의 R_1이 독립적으로 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-SR_8$, $-N(R_8)S(=O)_2R_9$, $-S(=O)_2N(R_8)_2$, $-S(=O)R_9$, $-S(=O)_2R_9$, $-C(=O)R_9$, $-CO_2R_8$, $-N(R_8)_2$, $-C(=O)N(R_8)_2$, $-N(R_8)C(=O)R_9$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시, 치환 또는 비치환 C_1-C_6헤테로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 각각의 R_1이 독립적으로 할로겐, -CN, -OH, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 각각의 R_1이 독립적으로 할로겐, -CN, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시, 치환 또는 비치환 C_1-C_6헤테로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 각각의 R_1이 독립적으로 할로겐, -CN, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, 치환

또는 비치환 C_1-C_6알킬, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 각각의 R_1이 독립적으로 할로겐, -CN, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시이고, n이 3인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 각각의 R_1이 독립적으로 할로겐, -CN, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시이고, n이 2인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 3이고, 각각의 R_1이 독립적으로 할로겐인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 2이고, 각각의 R_1이 독립적으로 할로겐인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 2이고, 각각의 R_1이 독립적으로 F 또는 Cl인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 2이고, 각각의 R_1이 F인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 2이고, 각각의 R_1이 독립적으로 Cl인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 할로겐인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 F인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 Cl인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 CH_3인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 $-OCH_3$인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 $-OCF_3$인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 $-OCF_2H$인 화학식 (IIA)의 화합물이다.

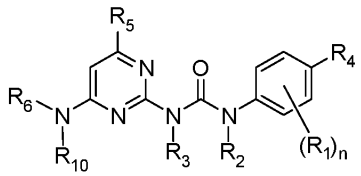
[0218] 또 다른 실시양태는 R_4가 H, 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-SR_8$, $-N(R_8)S(=O)_2R_9$, $-S(=O)_2N(R_8)_2$, $-S(=O)R_9$, $-S(=O)_2R_9$, $-C(=O)R_9$, $-CO_2R_8$, $-N(R_8)_2$, $-C(=O)N(R_8)_2$, $-N(R_8)C(=O)R_9$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_4가 H이고, 할로겐, -CN, -OH, $-OCF_3$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_4가 H인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_4가 할로겐인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_4가 F인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_4가 Cl인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_4가 Br인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_4가 $-CF_3$인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_4가 $-OCF_3$인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_4가 $-CH_3$인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_4가 $-OCH_3$인 화학식 (IIA)의 화합물이다.

[0219] 또 다른 실시양태는 n이 0이고, R_4가 H인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 0이고, R_4가 할로겐인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 0이고, R_4가 F인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 0이고, R_4가 Cl인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 0이고, R_4가 Br인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 0이고, R_4가 $-CF_3$인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 0이고, R_4가 $-OCF_3$인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 0이고, R_4가 $-CH_3$인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 0이고, R_4가 $-OCH_3$인 화학식 (IIA)의 화합물이다.

[0220] 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 Cl이고, R_4가 Cl인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 $-CH_3$이고, R_4가 Cl인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 $-OCH_3$이고, R_4가 Cl인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 $-CF_3$이고, R_4가 Cl인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 $-OCF_3$이고, R_4가 Cl인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 Cl이고, R_4가 F인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 $-CH_3$이고, R_4가 F인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 $-OCH_3$이고, R_4가 F인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 $-CF_3$이고, R_4가 F인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 $-OCF_3$이고, R_4가 F인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이

1이고, R_1이 Cl이고, R_4가 H인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 $-CH_3$이고, R_4가 H인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 $-OCH_3$이고, R_4가 H인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 $-CF_3$이고, R_4가 H인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 $-OCF_3$이고, R_4가 H인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 Cl이고, R_4가 $-OCH_3$인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 $-CH_3$이고, R_4가 $-OCH_3$인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 $-OCH_3$이고, R_4가 $-OCH_3$인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 $-CF_3$이고, R_4가 $-OCH_3$인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 $-OCF_3$이고, R_4가 $-OCH_3$인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 Cl이고, R_4가 $-OCF_3$인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 $-CH_3$이고, R_4가 $-OCF_3$인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 $-OCH_3$이고, R_4가 $-OCF_3$인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 $-CF_3$이고, R_4가 $-OCF_3$인 화학식 (IIA)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 $-OCF_3$이고, R_4가 $-OCF_3$인 화학식 (IIA)의 화합물이다.

[0221] 또 다른 실시양태에서, 화학식 (IIA')의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 프로드러그가 본원에 제공된다:

[0222] 

[0223] 화학식 (IIA')

[0224] 상기 식 중에서,

[0225] 각각의 R_1은 독립적으로 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-SR_8$, $-N(R_8)S(=O)_2R_9$, $-S(=O)_2N(R_8)_2$, $-S(=O)R_9$, $-S(=O)_2R_9$, $-C(=O)R_9$, $-CO_2R_8$, $-N(R_8)_2$, $-C(=O)N(R_8)_2$, $-N(R_8)C(=O)R_9$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시, 치환 또는 비치환 C_1-C_6헤테로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴이거나; 2개의 R_1은 함께 치환 또는 비치환 헤테로사이클릭 고리 또는 치환 또는 비치환 카보사이클릭 고리를 형성하고;

[0226] R_2 및 R_3은 각각 독립적으로 H, -CN, C_1-C_4알킬, C_3-C_6사이클로알킬, 또는 C_2-C_7헤테로사이클로알킬이거나; R_2 및 R_3은 함께 5 또는 6원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

[0227] R_4는 H, F, Cl, Br, I, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-SR_8$, $-N(R_8)S(=O)_2R_9$, $-S(=O)_2N(R_8)_2$, $-S(=O)R_9$, $-S(=O)_2R_9$, $-C(=O)R_9$, $-CO_2R_8$, $-N(R_8)_2$, $-C(=O)N(R_8)_2$, $-N(R_8)C(=O)R_9$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시, 치환 또는 비치환 C_1-C_6헤테로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴이거나; 2개의 R_1은 함께 치환 또는 비치환 헤테로사이클릭 고리 또는 치환 또는 비치환 카보사이클릭 고리를 형성하고; 여기서 n이 0인 경우, R_4는 Cl이 아니고;

[0228] R_5는 할로겐, -CN, -OH, $-CF_3$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시, 치환 또는 비치환 C_1-C_6헤테로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴이고;

[0229] R_6은 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$이고;

[0230] R_{11} 및 R_{12}는 각각 독립적으로 H, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이거나; R_{11} 및 R_{12}는 함께 5, 6, 7, 또는 8원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

[0231] R_{13}은 H, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 -C_1-C_4알킬C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 -C_1-C_4알킬C_2-C_7헤테로아릴이고;

[0232] 각각의 R_{14} 및 R_{15}는 각각 독립적으로 H, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이거나; R_{14} 및 R_{15}는 함께 4, 5, 또는 6원의 사이클로알킬 고리를 형성하고;

[0233] 각각의 R_8는 독립적으로 H, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고;

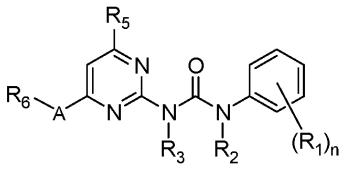
[0234] R_9는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고;

[0235] R_{10}은 H, 또는 C_1-C_4알킬이고;

[0236] m은 2-6이고;

[0237] n은 0-4이다.

[0238] 또 다른 실시양태에서, 화학식 (IIB)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 프로드러그가 본원에 제공된다:

[0239] 

[0240] 화학식 (IIB)

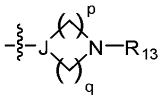
[0241] 상기 식 중에서,

[0242] A는 O이고;

[0243] 각각의 R_1은 독립적으로 할로겐, -CN, -NO_2, -OH, -OCF_3, -OCH_2F, -OCF_2H, -CF_3, -SR_8, -$N(R_8)S(=O)_2R_9$, -$S(=O)_2N(R_8)_2$, -$S(=O)R_9$, -$S(=O)_2R_9$, -$C(=O)R_9$, -CO_2R_8, -$N(R_8)_2$, -$C(=O)N(R_8)_2$, -$N(R_8)C(=O)R_9$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시, 치환 또는 비치환 C_1-C_6헤테로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴이거나; 2개의 R_1은 함께 치환 또는 비치환 헤테로사이클릭 고리 또는 치환 또는 비치환 카보사이클릭 고리를 형성하고;

[0244] R_2 및 R_3은 각각 독립적으로 H, -CN, C_1-C_4알킬, C_3-C_6사이클로알킬, 또는 C_2-C_7헤테로사이클로알킬이거나; R_2 및 R_3은 함께 5 또는 6원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

[0245] R_5는 할로겐, -CN, -OH, -CF_3, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시, 치환 또는 비치환 C_1-C_6헤테로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴이고;

[0246] R_6은 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴, -$(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{21}$, -$(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$, 또는  이고;

[0247] R_{11} 및 R_{12}는 각각 독립적으로 H, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이거나; R_{11} 및 R_{12}는 함께 5, 6, 7, 또는 8원

의 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

[0248] J는 C(H)이고;

[0249] R_{13}은 H, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 -C_1-C_4알킬C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 -C_1-C_4알킬C_2-C_7헤테로아릴이고;

[0250] 각각의 R_{14} 및 R_{15}는 각각 독립적으로 H, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이거나; R_{14} 및 R_{15}는 함께 4, 5, 또는 6원의 사이클로알킬 고리를 형성하고;

[0251] R_{21}은 할로겐, -CN, -NO_2, -OH, -OCF_3, -OCH_2F, -OCF_2H, -CF_3, -SR_{22}, -$N(R_{22})S(=O)_2R_{23}$, -$S(=O)_2N(R_{22})_2$, -$S(=O)R_{23}$, -$S(=O)_2R_{23}$, -$C(=O)R_{23}$, -CO_2R_{22}, -$C(=O)N(R_{22})_2$, -$N(R_{22})C(=O)R_{23}$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시, 치환 또는 비치환 C_1-C_6헤테로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴이고;

[0252] 각각의 R_{22}는 독립적으로 H, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고;

[0253] R_{23}은 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고;

[0254] 각각의 R_8는 독립적으로 H, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고;

[0255] R_9는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고;

[0256] m은 2-6이고;

[0257] n은 0-5이고;

[0258] p는 1-3이고;

[0259] q는 1-3이다.

[0260] 또 다른 실시양태는 R_6이 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬인 화학식 (IIB)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 치환 또는 비치환 사이클로프로필인 화학식 (IIB)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 치환 또는 비치환 사이클로부틸인 화학식 (IIB)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 치환 또는 비치환 사이클로펜틸인 화학식 (IIB)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 치환 또는 비치환 사이클로헥실인 화학식 (IIB)의 화합물이다.

[0261] 또 다른 실시양태는 R_6이 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴인 화학식 (IIB)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 치환 또는 비치환 푸라닐, 티오페닐, 피롤릴, 피리딜, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 트리아졸릴, 인돌릴, 벤조티오페닐, 벤즈옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈옥사디아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤조트리아졸릴, 피라졸로피리디닐, 이미다조피리디닐, 피롤로피리디닐, 피롤로피리미디닐, 인돌리지닐, 푸리닐, 푸로피리디닐, 티에노피리디닐, 푸로피롤릴, 푸로푸라닐, 티에노푸라닐, 1,4-디하이드로피롤로피롤릴, 티에노피롤릴, 티에노티오페닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴녹살리닐, 푸로피라졸릴, 티에노피라졸릴, 셀레노페닐, 셀라나졸릴, 및 벤조이속사졸릴인 화학식 (IIB)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 치환 또는 비치환 피리딜인 화학식 (IIB)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 치환 피리딜인 화학식 (IIB)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 비치환 피리딜인 화학식 (IIB)의 화합물이다.

[0262] 또 다른 실시양태는 R_6이 -$(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{21}$인 화학식 (IIB)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 -$(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{21}$이고, 각각의 R_{14} 및 R_{15}가 H인 화학식 (IIB)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 -$(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{21}$이고, m이 2이고, 각각의 R_{14} 및 R_{15}가 H인 화학식 (IIB)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 -$(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 2이고, R_{21}이 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬인 화학식 (IIB)의 화합물이다.

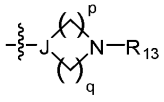
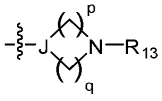
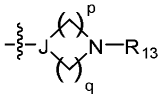
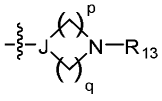
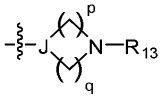
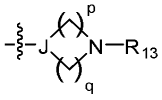
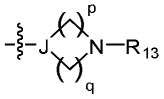
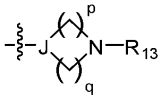
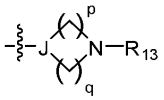
또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 2이고, R_{21}이 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬인 화학식 (IIB)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$, m이 2이고, R_{21}이 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴인 화학식 (IIB)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 2이고, R_{21}이 치환 또는 비치환 페닐인 화학식 (IIB)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 2이고, R_{21}이 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴인 화학식 (IIB)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 2이고, R_{21}이 -OH인 화학식 (IIB)의 화합물이다.

[0263] 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{21}$이고, m이 3이고, 각각의 R_{14} 및 R_{15}가 H인 화학식 (IIB)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 3이고, R_{21}이 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬인 화학식 (IIB)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 3이고, R_{21}이 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬인 화학식 (IIB)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 3이고, R_{21}이 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴인 화학식 (IIB)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 3이고, R_{21}이 치환 또는 비치환 페닐인 화학식 (IIB)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 3이고, R_{21}이 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴인 화학식 (IIB)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 3이고, R_{21}이 -OH인 화학식 (IIB)의 화합물이다.

[0264] 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$인 화학식 (IIB)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 2이고, 각각의 R_{14} 및 R_{15}가 H인 화학식 (IIB)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 2이고, R_{11} 및 R_{12}가 각각 H인 화학식 (IIB)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 2이고, R_{11}이 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고, R_{12}가 H인 화학식 (IIB)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 2이고, R_{11}이 CH_3이고, R_{12}가 H인 화학식 (IIB)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 2이고, R_{11}이 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고, R_{12}가 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬인 화학식 (IIB)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 2이고, R_{11}이 CH_3이고, R_{12}가 CH_3인 화학식 (IIB)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 2이고, R_{11} 및 R_{12}가 함께 5, 6, 7, 또는 8원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 것인 화학식 (IIB)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 2이고, R_{11} 및 R_{12}가 함께 5원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 것인 화학식 (IIB)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 2이고, R_{11} 및 R_{12}가 함께 6원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 것인 화학식 (IIB)의 화합물이다.

[0265] 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$인 화학식 (IIB)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 3이고, 각각의 R_{14} 및 R_{15}가 H인 화학식 (IIB)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 3이고, R_{11} 및 R_{12}가 각각 H인 화학식 (IIB)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 23이고, R_{11}이 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고, R_{12}가 H인 화학식 (IIB)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 3이고, R_{11}이 CH_3이고, R_{12}가 H인 화학식 (IIB)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 3이고, R_{11}이 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고, R_{12}가 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬인 화학식 (IIB)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 3이고, R_{11}이 CH_3이고, R_{12}가 CH_3인 화학식 (IIB)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 3이고, R_{11} 및 R_{12}가 함께 5, 6, 7, 또는 8원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 것인 화학식 (IIB)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 3이고, R_{11} 및 R_{12}가 함께 5원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 것인 화학식 (IIB)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 3이고, R_{11} 및 R_{12}가 함께 6원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 것인 화학식 (II

B)의 화합물이다.

[0266] 또 다른 실시양태는 R_6이 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬인 화학식 (IIB)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이  이고, J가 C(H)인 화학식 (IIB)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이  이고, J가 C(H)이고, p가 1이고, q가 1인 화학식 (IIB)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이  이고, J가 C(H)이고, p가 2이고, q가 1인 화학식 (IIB)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이  이고, J가 C(H)이고, p가 3이고, q가 1인 화학식 (IIB)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이  이고, J가 C(H)이고, p가 2이고, q가 2인 화학식 (IIB)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이  이고, J가 C(H)이고, p가 1이고, q가 1이고, R_{13}이 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬인 화학식 (IIB)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이  이고, J가 C(H)이고, p가 2이고, q가 1이고, R_{13}이 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬인 화학식 (IIB)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이  이고, J가 C(H)이고, p가 3이고, q가 1이고, R_{13}이 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬인 화학식 (IIB)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이  이고, J가 C(H)이고, p가 2이고, q가 2이고, R_{13}이 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬인 화학식 (IIB)의 화합물이다.

[0267] 또 다른 실시양태는 R_5가 할로겐인 화학식 (IIB)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_5가 $-CF_3$인 화학식 (IIB)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_5가 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬인 화학식 (IIB)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_5가 $-CH_3$인 화학식 (IIB)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_5가 $-CH_2CH_3$인 화학식 (IIB)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_5가 치환 또는 비치환 C_1-C_6헤테로알킬인 화학식 (IIB)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_5가 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬인 화학식 (IIB)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_5가 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬인 화학식 (IIB)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_5가 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴인 화학식 (IIB)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_5가 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴인 화학식 (IIB)의 화합물이다.

[0268] 또 다른 실시양태는 R_2 및 R_3이 각각 독립적으로 H, -CN, C_1-C_4알킬, C_3-C_6사이클로알킬, 또는 C_2-C_7헤테로사이클로알킬인 화학식 (IIB)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2 및 R_3이 각각 H인 화학식 (IIB)의 화합물이다.

[0269] 또 다른 실시양태는 R_2 및 R_3이 각각 독립적으로 H, -CN, C_1-C_4알킬, C_3-C_6사이클로알킬, 또는 C_2-C_7헤테로사이클로알킬이고; R_2 및 R_3 중 하나 이상이 H가 아닌 화학식 (IIB)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 H이고, R_3이 C_1-C_4알킬인 화학식 (IIB)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 H이고, R_3이 CH_3인 화학식 (IIB)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 H이고, R_3이 C_3-C_6사이클로알킬인 화학식 (IIB)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 H이고, R_3이 사이클로프로필인 화학식 (IIB)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 H이고, R_3이 사이클로펜틸인 화학식 (IIB)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 CH_3이고, R_3이 CH_3인 화학식 (IIB)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 C_1-C_4알킬이고, R_3이 H인 화학식 (IIB)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 CH_3이고, R_3이 H인 화학식 (IIB)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 C_3-C_6사이클로알킬이고, R_3이 H인 화학식 (IIB)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 사이클로프로필이고, R_3이 H인 화학식 (IIB)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 사이클로펜틸이고, R_3이 H인 화학식 (IIB)의 화합물이다.

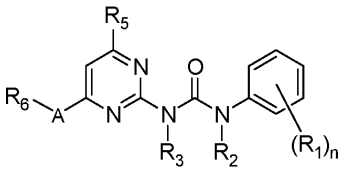
[0270] 또 다른 실시양태는 R_2 및 R_3이 함께 5 또는 6원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 것인 화학식 (IIB)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2 및 R_3이 함께 5원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 것인 화학식 (IIB)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2 및 R_3이 함께 6원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 것인 화학식 (IIB)의 화합물이다.

[0271] 또 다른 실시양태는 n이 0인 화학식 (IIB)의 화합물이다.

[0272] 또 다른 실시양태는 각각의 R_1이 독립적으로 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, $-SR_8$, $-N(R_8)S(=O)_2R_9$, $-S(=O)_2N(R_8)_2$, $-S(=O)R_9$, $-S(=O)_2R_9$, $-C(=O)R_9$, $-CO_2R_8$, $-N(R_8)_2$, $-C(=O)N(R_8)_2$, $-N(R_8)C(=O)R_9$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시, 치환 또는 비치환 C_1-C_6헤테로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴인 화학식 (IIB)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 각각의 R_1이 독립적으로 할로겐, -CN, -OH, $-CF_3$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시인 화학식 (IIB)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 각각의 R_1이 독립적으로 할로겐, -CN, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시, 치환 또는 비치환 C_1-C_6헤테로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴인 화학식 (IIB)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 각각의 R_1이 독립적으로 할로겐, -CN, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시인 화학식 (IIB)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 각각의 R_1이 독립적으로 할로겐, -CN, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시이고, n이 3인 화학식 (IIB)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 각각의 R_1이 독립적으로 할로겐, -CN, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시이고, n이 2인 화학식 (IIB)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 3이고, 각각의 R_1이 독립적으로 할로겐인 화학식 (IIB)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 2이고, 각각의 R_1이 독립적으로 할로겐인 화학식 (IIB)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 2이고, 각각의 R_1이 독립적으로 F 또는 Cl인 화학식 (IIB)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 2이고, 각각의 R_1이 F인 화학식 (IIB)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 2이고, 각각의 R_1이 독립적으로 Cl인 화학식 (IIB)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 2이고, 각각의 R_1이 독립적으로 할로겐 또는 $-CF_3$인 화학식 (IIB)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 2이고, 각각의 R_1이 독립적으로 F 또는 $-CF_3$인 화학식 (IIB)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 2이고, 각각의 R_1이 독립적으로 Cl 또는 $-CF_3$인 화학식 (IIB)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 할로겐인 화학식 (IIB)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 F인 화학식 (IIB)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 Cl인 화학식 (IIB)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 $-CF_3$인 화학식 (IIB)의

화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬인 화학식 (IIB)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 CH_3인 화학식 (IIB)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시인 화학식 (IIB)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 $-OCH_3$인 화학식 (IIB)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 $-OCF_3$인 화학식 (IIB)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 $-OCF_2H$인 화학식 (IIB)의 화합물이다.

[0273] 또 다른 실시양태에서, 화학식 (IIC)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 프로드러그가 본원에 기재된다:

[0274] 

[0275] 화학식 (IIC)

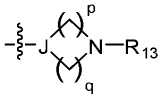
[0276] 상기 식 중에서,

[0277] A는 결합이고;

[0278] 각각의 R_1은 독립적으로 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, $-SR_8$, $-N(R_8)S(=O)_2R_9$, $-S(=O)_2N(R_8)_2$, $-S(=O)R_9$, $-S(=O)_2R_9$, $-C(=O)R_9$, $-CO_2R_8$, $-N(R_8)_2$, $-C(=O)N(R_8)_2$, $-N(R_8)C(=O)R_9$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시, 치환 또는 비치환 C_1-C_6헤테로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴이거나; 2개의 R_1은 함께 치환 또는 비치환 헤테로사이클릭 고리 또는 치환 또는 비치환 카보사이클릭 고리를 형성하고;

[0279] R_2 및 R_3은 각각 독립적으로 H, -CN, C_1-C_4알킬, C_3-C_6사이클로알킬, 또는 C_2-C_7헤테로사이클로알킬이거나; R_2 및 R_3은 함께 5 또는 6원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

[0280] R_5는 할로겐, -CN, -OH, $-CF_3$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시, 치환 또는 비치환 C_1-C_6헤테로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴이고;

[0281] R_6은 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴, $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{21}$, $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$, 또는  이고;

[0282] R_{11} 및 R_{12}는 각각 독립적으로 H, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이거나; R_{11} 및 R_{12}는 함께 5, 6, 7, 또는 8원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

[0283] J는 C(H)이고;

[0284] R_{13}은 H, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 $-C_1$-C_4알킬C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 $-C_1$-C_4알킬C_2-C_7헤테로아릴이고;

[0285] 각각의 R_{14} 및 R_{15}는 각각 독립적으로 H, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이거나; R_{14} 및 R_{15}는 함께 4, 5, 또는 6원의 사이클로알킬 고리를 형성하고;

[0286] R_{21}은 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, $-SR_{22}$, $-N(R_{22})S(=O)_2R_{23}$, $-S(=O)_2N(R_{22})_2$, $-S(=O)R_{23}$,

$-S(=O)_2R_{23}$, $-C(=O)R_{23}$, $-CO_2R_{22}$, $-C(=O)N(R_{22})_2$, $-N(R_{22})C(=O)R_{23}$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시, 치환 또는 비치환 C_1-C_6헤테로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴이고;

[0287] 각각의 R_{22}은 독립적으로 H, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고;

[0288] R_{23}은 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고;

[0289] 각각의 R_8는 독립적으로 H, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고;

[0290] R_9는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고;

[0291] m은 2-6이고;

[0292] n은 0-5이고;

[0293] p는 1-3이고;

[0294] q는 1-3이다.

[0295] 또 다른 실시양태는 R_6이 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬인 화학식 (IIC)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 치환 또는 비치환 사이클로프로필인 화학식 (IIC)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 치환 또는 비치환 사이클로부틸인 화학식 (IIC)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6은 치환 또는 비치환 사이클로펜틸인 화학식 (IIC)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 치환 또는 비치환 사이클로헥실인 화학식 (IIC)의 화합물이다.

[0296] 또 다른 실시양태는 R_6이 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴인 화학식 (IIC)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 치환 또는 비치환 푸라닐, 티오페닐, 피롤릴, 피리딜, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 트리아졸릴, 인돌릴, 벤조티오페닐, 벤즈옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈옥사디아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤조트리아졸릴, 피라졸로피리디닐, 이미다조피리디닐, 피롤로피리디닐, 피롤로피리미디닐, 인돌리지닐, 푸리닐, 푸로피리디닐, 티에노피리디닐, 푸로피롤릴, 푸로푸라닐, 티에노푸라닐, 1,4-디하이드로피롤로피롤릴, 티에노피롤릴, 티에노티오페닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴녹살리닐, 푸로피라졸릴, 티에노피라졸릴, 셀레노페닐, 셀라나졸릴, 및 벤조이속사졸릴인 화학식 (IIC)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 치환 또는 비치환 피리딜인 화학식 (IIC)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 치환 피리딜인 화학식 (IIC)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 비치환 피리딜인 화학식 (IIC)의 화합물이다.

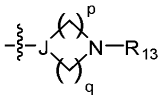
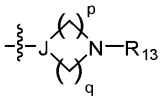
[0297] 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{21}$인 화학식 (IIC)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{21}$이고, 각각의 R_{14} 및 R_{15}가 H인 화학식 (IIC)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{21}$이고, m이 2이고, 각각의 R_{14} 및 R_{15}가 H인 화학식 (IIC)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 2이고, R_{21}이 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬인 화학식 (IIC)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 2이고, R_{21}이 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬인 화학식 (IIC)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$, m이 2이고, R_{21}이 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴인 화학식 (IIC)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 2이고, R_{21}이 치환 또는 비치환 페닐인 화학식 (IIC)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 2이고, R_{21}이 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴인 화학식 (IIC)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 2이고, R_{21}이 -OH인 화학식 (IIC)의 화합물이다.

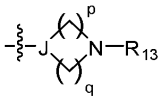
[0298] 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{21}$이고, m이 3이고, 각각의 R_{14} 및 R_{15}가 H인 화학식 (IIC)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 3이고, R_{21}이 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알

킬인 화학식 (IIC)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 3이고, R_{21}이 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬인 화학식 (IIC)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$, m이 3이고, R_{21}이 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴인 화학식 (IIC)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 3이고, R_{21}이 치환 또는 비치환 페닐인 화학식 (IIC)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 3이고, R_{21}이 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴인 화학식 (IIC)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 3이고, R_{21}이 -OH인 화학식 (IIC)의 화합물이다.

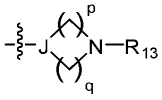
[0299] 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$인 화학식 (IIC)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 2이고, 각각의 R_{14} 및 R_{15}가 H인 화학식 (IIC)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 2이고, R_{11} 및 R_{12}가 각각 H인 화학식 (IIC)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 2이고, R_{11}이 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고, R_{12}가 H인 화학식 (IIC)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 2이고, R_{11}이 CH_3이고, R_{12}가 H인 화학식 (IIC)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 2이고, R_{11}이 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고, R_{12}가 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬인 화학식 (IIC)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 2이고, R_{11}이 CH_3이고, R_{12}가 CH_3이 화학식 (IIC)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 2이고, R_{11} 및 R_{12}가 함께 5, 6, 7, 또는 8원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 것인 화학식 (IIC)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 2이고, R_{11} 및 R_{12}가 함께 5원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 것인 화학식 (IIC)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 2이고, R_{11} 및 R_{12}가 함께 6원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 것인 화학식 (IIC)의 화합물이다.

[0300] 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$인 화학식 (IIC)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 3이고, 각각의 R_{14} 및 R_{15}가 H인 화학식 (IIC)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 3이고, R_{11} 및 R_{12}가 각각 H인 화학식 (IIC)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 23이고, R_{11}이 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고, R_{12}가 H인 화학식 (IIC)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 3이고, R_{11}이 CH_3이고, R_{12}가 H인 화학식 (IIC)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 3이고, R_{11}이 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고, R_{12}가 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬인 화학식 (IIC)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 3이고, R_{11}이 CH_3이고, R_{12}가 CH_3인 화학식 (IIC)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 3이고, R_{11} 및 R_{12}가 함께 5, 6, 7, 또는 8원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 것인 화학식 (IIC)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 3이고, R_{11} 및 R_{12}가 함께 5원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 것인 화학식 (IIC)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 3이고, R_{11} 및 R_{12}가 함께 6원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 것인 화학식 (IIC)의 화합물이다.

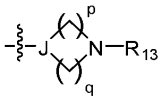
[0301] 또 다른 실시양태는 R_6이  이고, J가 C(H)인 화학식 (IIC)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6가  이고, J가 C(H)이고, p가 1이고, q가 1인 화학식 (IIC)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이



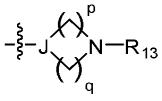
이고, J가 C(H)이고, p가 2이고, q가 1인 화학식 (IIC)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이



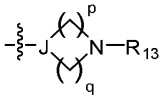
이고, J가 C(H)이고, p가 3이고, q가 1인 화학식 (IIC)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이



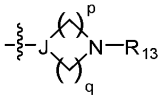
이고, J가 C(H)이고, p가 2이고, q가 2인 화학식 (IIC)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이



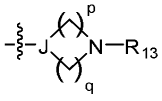
이고, J가 C(H)이고, p가 1이고, q가 1이고, R_{13}이 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬인 화학식 (IIC)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이



이고, J가 C(H)이고, p가 2이고, q가 1이고, R_{13}이 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬인 화학식 (IIC)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이



이고, J가 C(H)이고, p가 3이고, q가 1이고, R_{13}이 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬인 화학식 (IIC)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이



이고, J가 C(H)이고, p가 2이고, q가 2이고, R_{13}이 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬인 화학식 (IIC)의 화합물이다.

[0302] 또 다른 실시양태는 R_5가 할로겐인 화학식 (IIC)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_5가 $-CF_3$인 화학식 (IIC)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_5가 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬인 화학식 (IIC)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_5가 $-CH_3$인 화학식 (IIC)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_5가 $-CH_2CH_3$인 화학식 (IIC)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_5가 치환 또는 비치환 C_1-C_6헤테로알킬인 화학식 (IIC)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_5가 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬인 화학식 (IIC)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_5가 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬인 화학식 (IIC)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_5가 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴인 화학식 (IIC)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_5가 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴인 화학식 (IIC)의 화합물이다.

[0303] 또 다른 실시양태는 R_2 및 R_3이 각각 독립적으로 H, -CN, C_1-C_4알킬, C_3-C_6사이클로알킬, 또는 C_2-C_7헤테로사이클로알킬인 화학식 (IIC)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2 및 R_3이 각각 H인 화학식 (IIC)의 화합물이다.

[0304] 또 다른 실시양태는 R_2 및 R_3이 각각 독립적으로 H, -CN, C_1-C_4알킬, C_3-C_6사이클로알킬, 또는 C_2-C_7헤테로사이클로알킬이고; R_2 및 R_3 중 하나 이상이 H가 아닌 화학식 (IIC)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 H이고, R_3이 C_1-C_4알킬인 화학식 (IIC)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 H이고, R_3이 CH_3인 화학식 (IIC)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 H이고, R_3이 C_3-C_6사이클로알킬인 화학식 (IIC)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 H이고, R_3이 사이클로프로필인 화학식 (IIC)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 H이고, R_3이 사이클로펜틸인 화학식 (IIC)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 CH_3이고, R_3이 CH_3인 화학식 (IIC)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 C_1-C_4알킬이고, R_3이 H인 화학식 (IIC)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 CH_3이고, R_3이 H인 화학식 (IIC)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 C_3-C_6사이클로알킬이고, R_3이 H인 화학식

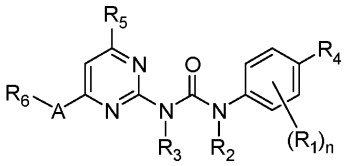
(IIC)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 사이클로프로필이고, R_3이 H인 화학식 (IIC)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 사이클로펜틸이고, R_3이 H인 화학식 (IIC)의 화합물이다.

[0305] 또 다른 실시양태는 R_2 및 R_3이 함께 5 또는 6원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 것인 화학식 (IIC)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2 및 R_3이 함께 5원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 것인 화학식 (IIC)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2 및 R_3이 함께 6원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 것인 화학식 (IIC)의 화합물이다.

[0306] 또 다른 실시양태는 n이 0인 화학식 (IIC)의 화합물이다.

[0307] 또 다른 실시양태는 각각의 R_1이 독립적으로 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, $-SR_8$, $-N(R_8)S(=O)_2R_9$, $-S(=O)_2N(R_8)_2$, $-S(=O)R_9$, $-S(=O)_2R_9$, $-C(=O)R_9$, $-CO_2R_8$, $-N(R_8)_2$, $-C(=O)N(R_8)_2$, $-N(R_8)C(=O)R_9$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시, 치환 또는 비치환 C_1-C_6헤테로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴인 화학식 (IIC)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 각각의 R_1이 독립적으로 할로겐, -CN, -OH, $-CF_3$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시인 화학식 (IIC)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 각각의 R_1이 독립적으로 할로겐, -CN, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시, 치환 또는 비치환 C_1-C_6헤테로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴인 화학식 (IIC)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 각각의 R_1이 독립적으로 할로겐, -CN, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시인 화학식 (IIC)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 각각의 R_1이 독립적으로 할로겐, -CN, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시이고, n이 3인 화학식 (IIC)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 각각의 R_1이 독립적으로 할로겐, -CN, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시이고, n이 2인 화학식 (IIC)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 3이고, 각각의 R_1이 독립적으로 할로겐인 화학식 (IIC)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 2이고, 각각의 R_1이 독립적으로 할로겐인 화학식 (IIC)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 2이고, 각각의 R_1이 독립적으로 F 또는 Cl인 화학식 (IIC)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 2이고, 각각의 R_1이 F인 화학식 (IIC)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 2이고, 각각의 R_1이 독립적으로 Cl인 화학식 (IIC)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 2이고, 각각의 R_1이 독립적으로 할로겐 또는 $-CF_3$인 화학식 (IIC)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 2이고, 각각의 R_1이 독립적으로 F 또는 $-CF_3$인 화학식 (IIC)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 2이고, 각각의 R_1이 독립적으로 Cl 또는 $-CF_3$인 화학식 (IIC)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 할로겐인 화학식 (IIC)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 F인 화학식 (IIC)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 Cl인 화학식 (IIC)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 $-CF_3$인 화학식 (IIC)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬인 화학식 (IIC)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 CH_3인 화학식 (IIC)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시인 화학식 (IIC)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 $-OCH_3$인 화학식 (IIC)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 $-OCF_3$인 화학식 (IIC)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 $-OCF_2H$인 화학식 (IIC)의 화합물이다.

[0308] 또 다른 실시양태에서, 화학식 (IID)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 프로드러그가 본원에 제공된다:

[0309] 

[0310] 화학식 (IID)

[0311] 상기 식 중에서,

[0312] A는 결합이고;

[0313] 각각의 R_1은 독립적으로 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, $-SR_8$, $-N(R_8)S(=O)_2R_9$, $-S(=O)_2N(R_8)_2$, $-S(=O)R_9$, $-S(=O)_2R_9$, $-C(=O)R_9$, $-CO_2R_8$, $-N(R_8)_2$, $-C(=O)N(R_8)_2$, $-N(R_8)C(=O)R_9$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시, 치환 또는 비치환 C_1-C_6헤테로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴이거나; 2개의 R_1은 함께 치환 또는 비치환 헤테로사이클릭 고리 또는 치환 또는 비치환 카보사이클릭 고리를 형성하고;

[0314] R_2 및 R_3은 각각 독립적으로 H, -CN, C_1-C_4알킬, C_3-C_6사이클로알킬, 또는 C_2-C_7헤테로사이클로알킬이거나; R_2 및 R_3은 함께 5 또는 6원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

[0315] R_4는 H, 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-SR_8$, $-N(R_8)S(=O)_2R_9$, $-S(=O)_2N(R_8)_2$, $-S(=O)R_9$, $-S(=O)_2R_9$, $-C(=O)R_9$, $-CO_2R_8$, $-N(R_8)_2$, $-C(=O)N(R_8)_2$, $-N(R_8)C(=O)R_9$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시, 치환 또는 비치환 C_1-C_6헤테로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴이거나; 2개의 R_1은 함께 치환 또는 비치환 헤테로사이클릭 고리 또는 치환 또는 비치환 카보사이클릭 고리를 형성하고; 여기서 n이 0인 경우, R_4는 할로겐이 아니고;

[0316] R_5는 할로겐, -CN, -OH, $-CF_3$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시, 치환 또는 비치환 C_1-C_6헤테로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴이고;

[0317] R_6은 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬이고;

[0318] R_{11} 및 R_{12}는 각각 독립적으로 H, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이거나; R_{11} 및 R_{12}는 함께 5, 6, 7, 또는 8원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

[0319] J는 C(H)이고;

[0320] R_{13}은 H, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 -C_1-C_4알킬C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 -C_1-C_4알킬C_2-C_7헤테로아릴이고;

[0321] 각각의 R_{14} 및 R_{15}는 각각 독립적으로 H, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이거나; R_{14} 및 R_{15}는 함께 4, 5, 또는 6원의 사이클로알킬 고리를 형성하고;

[0322] R_{21}은 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, $-SR_{22}$, $-N(R_{22})S(=O)_2R_{23}$, $-S(=O)_2N(R_{22})_2$, $-S(=O)R_{23}$, $-S(=O)_2R_{23}$, $-C(=O)R_{23}$, $-CO_2R_{22}$, $-C(=O)N(R_{22})_2$, $-N(R_{22})C(=O)R_{23}$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시, 치환 또는 비치환 C_1-C_6헤테로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴이고;

[0323] 각각의 R_{22}는 독립적으로 H, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고;

[0324] R_{23}은 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고;

[0325] 각각의 R_8는 독립적으로 H, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고;

[0326] R_9는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고;

[0327] m은 2-6이고;

[0328] n은 0-4이고;

[0329] p는 1-3이고;

[0330] q는 1-3이다.

[0331] 하나의 실시양태는 R_6이 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬인 화학식 (IID)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬인 화학식 (IID)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 치환 또는 비치환 모르폴리닐인 화학식 (IID)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 치환 또는 비치환 피페라지닐인 화학식 (IID)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 치환 또는 비치환 피페리디닐인 화학식 (IID)의 화합물이다.

[0332] 또 다른 실시양태는 R_5가 할로겐인 화학식 (IID)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_5가 $-CF_3$인 화학식 (IID)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_5가 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬인 화학식 (IID)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_5가 $-CH_3$인 화학식 (IID)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_5가 $-CH_2CH_3$인 화학식 (IID)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_5가 치환 또는 비치환 C_1-C_6헤테로알킬인 화학식 (IID)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_5가 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬인 화학식 (IID)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_5가 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬인 화학식 (IID)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_5가 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴인 화학식 (IID)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_5가 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴인 화학식 (IID)의 화합물이다.

[0333] 또 다른 실시양태는 R_2 및 R_3이 각각 독립적으로 H, -CN, C_1-C_4알킬, C_3-C_6사이클로알킬, 또는 C_2-C_7헤테로사이클로알킬인 화학식 (IID)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2 및 R_3이 각각 H인 화학식 (IID)의 화합물이다.

[0334] 또 다른 실시양태는 R_2 및 R_3이 각각 독립적으로 H, -CN, C_1-C_4알킬, C_3-C_6사이클로알킬, 또는 C_2-C_7헤테로사이클로알킬이고; R_2 및 R_3 중 하나 이상이 H가 아닌 화학식 (IID)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 H이고, R_3이 C_1-C_4알킬인 화학식 (IID)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 H이고, R_3이 CH_3인 화학식 (IID)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 H이고, R_3이 C_3-C_6사이클로알킬인 화학식 (IID)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 H이고, R_3이 사이클로프로필인 화학식 (IID)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 H이고, R_3이 사이클로펜틸인 화학식 (IID)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 CH_3이고, R_3이 CH_3인 화학식 (IID)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 C_1-C_4알킬이고, R_3이 H인 화학식 (IID)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 CH_3이고, R_3이 H인 화학식 (IID)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 C_3-C_6사이클로알킬이고, R_3이 H인 화학식 (IID)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 사이클로프로필이고, R_3이 H인 화학식 (IID)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 사이클로펜틸이고, R_3이 H인 화학식 (IID)의 화합물이다.

[0335] 또 다른 실시양태는 R_2 및 R_3이 함께 5 또는 6원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 것인 화학식 (IID)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2 및 R_3이 함께 5원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 것인 화학식 (IID)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2 및 R_3이 함께 6원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 것인 화학식 (IID)의 화합물이다.

[0336] 또 다른 실시양태는 n이 0인 화학식 (IID)의 화합물이다.

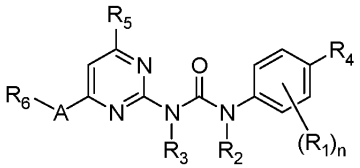
[0337] 또 다른 실시양태는 각각의 R_1이 독립적으로 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, $-SR_8$, $-N(R_8)S(=O)_2R_9$, $-S(=O)_2N(R_8)_2$, $-S(=O)R_9$, $-S(=O)_2R_9$, $-C(=O)R_9$, $-CO_2R_8$, $-N(R_8)_2$, $-C(=O)N(R_8)_2$, $-N(R_8)C(=O)R_9$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시, 치환 또는 비치환 C_1-C_6헤테로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴인 화학식 (IID)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 각각의 R_1이 독립적으로 할로겐, -CN, -OH, $-CF_3$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시인 화학식 (IID)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 각각의 R_1이 독립적으로 할로겐, -CN, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시, 치환 또는 비치환 C_1-C_6헤테로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴인 화학식 (IID)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 각각의 R_1이 독립적으로 할로겐, -CN, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시인 화학식 (IID)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 각각의 R_1이 독립적으로 할로겐, -CN, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시이고, n이 3인 화학식 (IID)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 각각의 R_1이 독립적으로 할로겐, -CN, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시이고, n이 2인 화학식 (IID)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 3이고, 각각의 R_1이 독립적으로 할로겐인 화학식 (IID)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 2이고, 각각의 R_1이 독립적으로 할로겐인 화학식 (IID)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 2이고, 각각의 R_1이 독립적으로 F 또는 Cl인 화학식 (IID)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 2이고, 각각의 R_1이 F인 화학식 (IID)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 2이고, 각각의 R_1이 독립적으로 Cl인 화학식 (IID)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 2이고, 각각의 R_1이 독립적으로 할로겐 또는 $-CF_3$인 화학식 (IID)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 2이고, 각각의 R_1이 독립적으로 F 또는 $-CF_3$인 화학식 (IID)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 2이고, 각각의 R_1이 독립적으로 Cl 또는 $-CF_3$인 화학식 (IID)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 할로겐인 화학식 (IID)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 F인 화학식 (IID)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 Cl인 화학식 (IID)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 $-CF_3$인 화학식 (IID)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬인 화학식 (IID)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 CH_3인 화학식 (IID)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시인 화학식 (IID)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 $-OCH_3$인 화학식 (IID)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 $-OCF_3$인 화학식 (IID)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 $-OCF_2H$인 화학식 (IID)의 화합물이다.

[0338] 또 다른 실시양태는 R_4가 H, 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-SR_8$, $-N(R_8)S(=O)_2R_9$, $-S(=O)_2N(R_8)_2$, $-S(=O)R_9$, $-S(=O)_2R_9$, $-C(=O)R_9$, $-CO_2R_8$, $-N(R_8)_2$, $-C(=O)N(R_8)_2$, $-N(R_8)C(=O)R_9$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시인 화학식 (IID)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_4가 H, 할로겐, -CN, -OH, $-OCF_3$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시인 화학식 (IID)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_4가 H인 화학식 (IID)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_4가 할로겐인 화학식 (IID)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_4가 F인 화학식 (IID)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_4가 Cl인 화학식 (IID)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_4가 Br인 화학식 (IID)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_4가 $-CF_3$인 화학식 (IID)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_4가 $-OCF_3$인 화학식 (IID)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_4가 $-CH_3$인 화학식 (IID)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_4가 $-OCH_3$인 화학식 (IID)의 화합물이다.

[0339] 또 다른 실시양태는 n이 0이고, R_4가 H인 화학식 (IID)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 0이고, R_4가 할로겐인 화학식 (IID)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 0이고, R_4가 F인 화학식 (IID)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 0이고, R_4가 Cl인 화학식 (IID)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 0이고, R_4가 Br인 화학식 (IID)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 0이고, R_4가 $-CF_3$인 화학식 (IID)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 0이고, R_4가 $-OCF_3$인 화학식 (IID)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 0이고, R_4가 $-CH_3$인 화학식 (IID)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 0이고, R_4가 $-OCH_3$인 화학식 (IID)의 화합물이다.

[0340] 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 Cl이고, R_4가 Cl인 화학식 (IID)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 $-CH_3$이고, R_4가 Cl인 화학식 (IID)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 $-OCH_3$이고, R_4가 Cl인 화학식 (IID)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 $-CF_3$이고, R_4가 Cl인 화학식 (IID)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 $-OCF_3$이고, R_4가 Cl인 화학식 (IID)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 Cl이고, R_4가 F인 화학식 (IID)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 $-CH_3$이고, R_4가 F인 화학식 (IID)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 $-OCH_3$이고, R_4가 F인 화학식 (IID)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 $-CF_3$이고, R_4가 F인 화학식 (IID)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 $-OCF_3$이고, R_4가 F인 화학식 (IID)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 Cl이고, R_4가 H인 화학식 (IID)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 $-CH_3$이고, R_4가 H인 화학식 (IID)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 $-OCH_3$이고, R_4가 H인 화학식 (IID)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 $-CF_3$이고, R_4가 H인 화학식 (IID)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 $-OCF_3$이고, R_4가 H인 화학식 (IID)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 Cl이고, R_4가 $-OCH_3$인 화학식 (IID)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 $-CH_3$이고, R_4가 $-OCH_3$인 화학식 (IID)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 $-OCH_3$이고, R_4가 $-OCH_3$인 화학식 (IID)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 $-CF_3$이고, R_4가 $-OCH_3$인 화학식 (IID)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 $-OCF_3$이고, R_4가 $-OCH_3$인 화학식 (IID)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 Cl이고, R_4가 $-OCF_3$인 화학식 (IID)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 $-CH_3$이고, R_4가 $-OCF_3$인 화학식 (IID)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 $-OCH_3$이고, R_4가 $-OCF_3$인 화학식 (IID)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 $-CF_3$이고, R_4가 $-OCF_3$인 화학식 (IID)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 $-OCF_3$이고, R_4가 $-OCF_3$인 화학식 (IID)의 화합물이다.

[0341] 또 다른 실시양태에서, 화학식 (IID')의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 프로드러그가 본원에 기재된다:

[0342] 

[0343] 화학식 (IID')

[0344] 상기 식 중에서,

[0345] A는 결합이고;

[0346] 각각의 R_1은 독립적으로 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, $-SR_8$, $-N(R_8)S(=O)_2R_9$, $-S(=O)_2N(R_8)_2$, $-S(=O)R_9$, $-S(=O)_2R_9$, $-C(=O)R_9$, $-CO_2R_8$, $-N(R_8)_2$, $-C(=O)N(R_8)_2$, $-N(R_8)C(=O)R_9$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시, 치환 또는 비치환 C_1-C_6헤테로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이

클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴이거나; 2개의 R_1은 함께 치환 또는 비치환 헤테로사이클릭 고리 또는 치환 또는 비치환 카보사이클릭 고리를 형성하고;

[0347] R_2 및 R_3은 각각 독립적으로 H, -CN, C_1-C_4알킬, C_3-C_6사이클로알킬, 또는 C_2-C_7헤테로사이클로알킬이거나; R_2 및 R_3은 함께 5 또는 6원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

[0348] R_4는 H, F, Cl, Br, I, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-SR_8$, $-N(R_8)S(=O)_2R_9$, $-S(=O)_2N(R_8)_2$, $-S(=O)R_9$, $-S(=O)_2R_9$, $-C(=O)R_9$, $-CO_2R_8$, $-N(R_8)_2$, $-C(=O)N(R_8)_2$, $-N(R_8)C(=O)R_9$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시, 치환 또는 비치환 C_1-C_6헤테로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴이거나; 2개의 R_1은 함께 치환 또는 비치환 헤테로사이클릭 고리 또는 치환 또는 비치환 카보사이클릭 고리를 형성하고; 여기서 n이 0인 경우, R_4는 Cl이 아니고;

[0349] R_5는 할로겐, -CN, -OH, $-CF_3$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시, 치환 또는 비치환 C_1-C_6헤테로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴이고;

[0350] R_6은 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬이고;

[0351] R_{11} 및 R_{12}는 각각 독립적으로 H, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이거나; R_{11} 및 R_{12}는 함께 5, 6, 7, 또는 8원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

[0352] J는 C(H)이고;

[0353] R_{13}은 H, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 -C_1-C_4알킬C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 -C_1-C_4알킬C_2-C_7헤테로아릴이고;

[0354] 각각의 R_{14} 및 R_{15}는 각각 독립적으로 H, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이거나; R_{14} 및 R_{15}는 함께 4, 5, 또는 6원의 사이클로알킬 고리를 형성하고;

[0355] R_{21}은 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, $-SR_{22}$, $-N(R_{22})S(=O)_2R_{23}$, $-S(=O)_2N(R_{22})_2$, $-S(=O)R_{23}$, $-S(=O)_2R_{23}$, $-C(=O)R_{23}$, $-CO_2R_{22}$, $-C(=O)N(R_{22})_2$, $-N(R_{22})C(=O)R_{23}$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시, 치환 또는 비치환 C_1-C_6헤테로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴이고;

[0356] 각각의 R_{22}는 독립적으로 H, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고;

[0357] R_{23}은 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고;

[0358] 각각의 R_8은 독립적으로 H, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고;

[0359] R_9는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고;

[0360] m은 2-6이고;

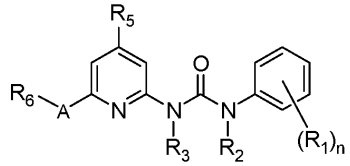
[0361] n은 0-4이고;

[0362] p는 1-3이고;

[0363] q는 1-3이다.

[0364] 또 다른 양상에서, 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 프로드러그가

본원에 기재된다:

[0365] 

[0366] 화학식 (III)

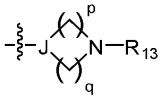
[0367] 상기 식 중에서,

[0368] A는 결합, O, 또는 $N(R_{10})$이고;

[0369] 각각의 R_1은 독립적으로 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, $-SR_8$, $-N(R_8)S(=O)_2R_9$, $-S(=O)_2N(R_8)_2$, $-S(=O)R_9$, $-S(=O)_2R_9$, $-C(=O)R_9$, $-CO_2R_8$, $-N(R_8)_2$, $-C(=O)N(R_8)_2$, $-N(R_8)C(=O)R_9$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시, 치환 또는 비치환 C_1-C_6헤테로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴이거나; 2개의 R_1은 함께 치환 또는 비치환 헤테로사이클릭 고리 또는 치환 또는 비치환 카보사이클릭 고리를 형성하고;

[0370] R_2 및 R_3은 각각 독립적으로 H, -CN, C_1-C_4알킬, C_3-C_6사이클로알킬, 또는 C_2-C_7헤테로사이클로알킬이거나; R_2 및 R_3은 함께 5 또는 6원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

[0371] R_5는 할로겐, -CN, -OH, $-CF_3$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시, 치환 또는 비치환 C_1-C_6헤테로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴이고;

[0372] R_6은 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴, $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{21}$, $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$, 또는  이고;

[0373] R_{11} 및 R_{12}는 각각 독립적으로 H, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이거나; R_{11} 및 R_{12}는 함께 5, 6, 7, 또는 8원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

[0374] J는 C(H), 또는 N이고;

[0375] R_{13}은 H, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 -C_1-C_4알킬C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 -C_1-C_4알킬C_2-C_7헤테로아릴이고;

[0376] 각각의 R_{14} 및 R_{15}는 각각 독립적으로 H, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이거나; R_{14} 및 R_{15}는 함께 4, 5, 또는 6원의 사이클로알킬 고리를 형성하고;

[0377] R_{21}은 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, $-SR_{22}$, $-N(R_{22})S(=O)_2R_{23}$, $-S(=O)_2N(R_{22})_2$, $-S(=O)R_{23}$, $-S(=O)_2R_{23}$, $-C(=O)R_{23}$, $-CO_2R_{22}$, $-C(=O)N(R_{22})_2$, $-N(R_{22})C(=O)R_{23}$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시, 치환 또는 비치환 C_1-C_6헤테로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴이고;

[0378] 각각의 R_{22}는 독립적으로 H, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고;

[0379] R_{23}은 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고;

[0380] 각각의 R_8은 독립적으로 H, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고;

[0381] R_9는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고;

[0382] R_{10}은 H, 또는 C_1-C_4알킬이고;

[0383] m은 2-6이고;

[0384] n은 0-5이고;

[0385] p는 1-3이고;

[0386] q는 1-3이다.

[0387] 또 다른 실시양태는 A가 O, 또는 N(R_{10})인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 A가 O, CH_2, 또는 N(H)인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 A가 O인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 A가 N(R_{10})인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 A가 N(H)인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 A가 N(CH_3)인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 A가 결합인 화학식 (III)의 화합물이다.

[0388] 또 다른 실시양태는 R_6이 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 치환 또는 비치환 사이클로프로필인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 치환 또는 비치환 사이클로부틸인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 치환 또는 비치환 사이클로펜틸인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 치환 또는 비치환 사이클로헥실인 화학식 (III)의 화합물이다.

[0389] 또 다른 실시양태는 R_6이 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 치환 또는 비치환 푸라닐, 티오페닐, 피롤릴, 피리딜, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 트리아졸릴, 인돌릴, 벤조티오페닐, 벤즈옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈옥사디아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤조트리아졸릴, 피라졸로피리디닐, 이미다조피리디닐, 피롤로피리디닐, 피롤로피리미디닐, 인돌리지닐, 푸리닐, 푸로피리디닐, 티에노피리디닐, 푸로피롤릴, 푸로푸라닐, 티에노푸라닐, 1,4-디하이드로피롤로피롤릴, 티에노피롤릴, 티에노티오페닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴녹살리닐, 푸로피라졸릴, 티에노피라졸릴, 셀레노페닐, 셀라나졸릴, 및 벤조이속사졸릴인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 치환 또는 비치환 피리딜인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 치환 피리딜인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 비치환 피리딜인 화학식 (III)의 화합물이다.

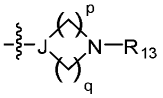
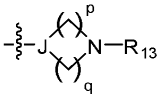
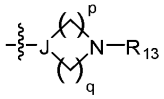
[0390] 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{21}$인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{21}$이고, 각각의 R_{14} 및 R_{15}가 H인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{21}$이고, m이 2이고, 각각의 R_{14} 및 R_{15}가 H인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 2이고, R_{21}이 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$, m이 2이고, R_{21}이 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 2이고, R_{21}이 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 2이고, R_{21}이 치환 또는 비치환 페닐인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 2이고, R_{21}이 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 2이고, R_{21}이 -OH인 화학식 (III)의 화합물이다.

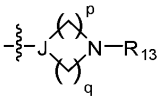
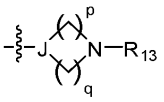
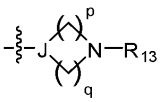
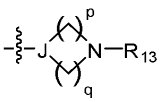
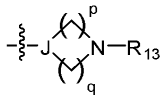
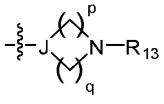
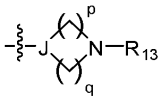
[0391] 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{21}$이고, m이 3이고, 각각의 R_{14} 및 R_{15}가 H인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$, m이 3이고, R_{21}이 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬인

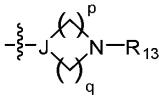
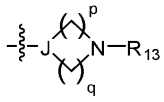
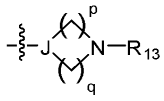
화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 3이고, 및 R_{21}이 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 3이고, R_{21}이 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 3이고, R_{21}이 치환 또는 비치환 페닐인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 3이고, R_{21}이 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 3이고, R_{21}이 -OH인 화학식 (III)의 화합물이다.

[0392] 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 2이고, 각각의 R_{14} 및 R_{15}가 H인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 2이고, R_{11} 및 R_{12}가 각각 H인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 2이고, R_{11}이 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고, R_{12}가 H인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 2이고, R_{11}이 CH_3이고, R_{12}가 H인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 2이고, R_{11}이 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고, R_{12}가 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 2이고, R_{11}이 CH_3이고, R_{12}가 CH_3인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 2이고, R_{11} 및 R_{12}가 함께 5, 6, 7, 또는 8원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 것인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 2이고, R_{11} 및 R_{12}가 함께 5원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 것인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 2이고, R_{11} 및 R_{12}가 함께 6원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 것인 화학식 (III)의 화합물이다.

[0393] 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 3이고, 각각의 R_{14} 및 R_{15}가 H인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 3이고, R_{11} 및 R_{12}가 각각 H인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 3이고, R_{11}이 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고, R_{12}가 H인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 3이고, R_{11}이 CH_3이고, R_{12}가 H인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 3이고, R_{11}이 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고, R_{12}가 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 3이고, R_{11}이 CH_3이고, R_{12}가 CH_3인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 3이고, R_{11} 및 R_{12}가 함께 5, 6, 7, 또는 8원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 것인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 3이고, R_{11} 및 R_{12}가 함께 5원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 것인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 3이고, R_{11} 및 R_{12}가 함께 6원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 것인 화학식 (III)의 화합물이다.

[0394] 또 다른 실시양태는 R_6이 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이  인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이  이고, J가 C(H)인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이  이고, J가 C(H)이고, p가 1이고, q

가 1인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이  이고, J가 C(H)이고, p가 2이고, q가 1인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이  이고, J가 C(H)이고, p가 3이고, q가 1인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이  이고, J가 C(H)이고, p가 2이고, q가 2인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이  이고, J가 C(H)이고, p가 1이고, q가 1이고, R_{13}이 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이  이고, J가 C(H)이고, p가 2이고, q가 1이고, R_{13}이 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이  이고, J가 C(H)이고, p가 3이고, q가 1이고, R_{13}이 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이  이고, J가 C(H)이고, p가 2이고, q가 2이고, R_{13}이 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬인 화학식 (III)의 화합물이다.

[0395] 또 다른 실시양태는 R_6이  이고, J가 N인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이  이고, J가 N이고, p가 2이고, q가 2인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이  이고, J가 N이고, p가 2이고, q가 2이고, R_{13}이 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬인 화학식 (III)의 화합물이다.

[0396] 또 다른 실시양태는 R_5가 할로겐인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_5가 $-CF_3$인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_5가 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_5가 $-CH_3$인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_5가 $-CH_2CH_3$인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_5가 치환 또는 비치환 C_1-C_6헤테로알킬인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_5가 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_5가 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_5가 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴인 화학식 (III)의 화합물이다.

[0397] 또 다른 실시양태는 R_2 및 R_3이 각각 독립적으로 H, -CN, C_1-C_4알킬, C_3-C_6사이클로알킬, 또는 C_2-C_7헤테로사이클

로알킬인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2 및 R_3이 각각 H인 화학식 (III)의 화합물이다.

[0398] 또 다른 실시양태는 R_2 및 R_3이 각각 독립적으로 H, -CN, C_1-C_4알킬, C_3-C_6사이클로알킬, 또는 C_2-C_7헤테로사이클로알킬이고; R_2 및 R_3 중 하나 이상이 H가 아닌 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 H이고, R_3이 C_1-C_4알킬인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 H이고, R_3이 CH_3인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 H이고, R_3이 C_3-C_6사이클로알킬인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 H이고, R_3이 사이클로프로필인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 H이고, R_3이 사이클로펜틸인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 CH_3이고, R_3이 CH_3인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 C_1-C_4알킬이고, R_3이 H인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 CH_3이고, R_3이 H인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 C_3-C_6사이클로알킬이고, R_3이 H인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 사이클로프로필이고, R_3이 H인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 사이클로펜틸이고, R_3이 H인 화학식 (III)의 화합물이다.

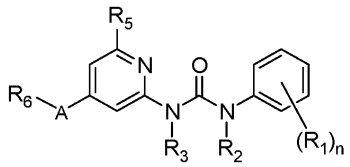
[0399] 또 다른 실시양태는 R_2 및 R_3이 함께 5 또는 6원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 것인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2 및 R_3이 함께 5원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 것인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2 및 R_3이 함께 6원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 것인 화학식 (III)의 화합물이다.

[0400] 또 다른 실시양태는 n이 0인 화학식 (III)의 화합물이다.

[0401] 또 다른 실시양태는 각각의 R_1이 독립적으로 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, $-SR_8$, $-N(R_8)S(=O)_2R_9$, $-S(=O)_2N(R_8)_2$, $-S(=O)R_9$, $-S(=O)_2R_9$, $-C(=O)R_9$, $-CO_2R_8$, $-N(R_8)_2$, $-C(=O)N(R_8)_2$, $-N(R_8)C(=O)R_9$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시, 치환 또는 비치환 C_1-C_6헤테로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 각각의 R_1이 독립적으로 할로겐, -CN, -OH, $-CF_3$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 각각의 R_1이 독립적으로 할로겐, -CN, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시, 치환 또는 비치환 C_1-C_6헤테로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 각각의 R_1이 독립적으로 할로겐, -CN, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 각각의 R_1이 독립적으로 할로겐, -CN, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시이고, n이 3인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 각각의 R_1이 독립적으로 할로겐, -CN, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시이고, n이 2인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 3이고, 각각의 R_1이 독립적으로 할로겐인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 2이고, 각각의 R_1이 독립적으로 할로겐인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 2이고, 각각의 R_1이 독립적으로 F 또는 Cl인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 2이고, 각각의 R_1이 F인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 2이고, 각각의 R_1이 독립적으로 Cl인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 2이고, 각각의 R_1이 독립적으로 할로겐 또는 $-CF_3$인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 2이고, 각각의 R_1이 독립적으로 F 또는 $-CF_3$인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 2이고, 각각의 R_1이 독립적으로 Cl 또는 $-CF_3$인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 할로겐인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 F인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는

n이 1이고, R_1이 Cl인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 $-CF_3$인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 CH_3인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 $-OCH_3$인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 $-OCF_3$인 화학식 (III)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 $-OCF_2H$인 화학식 (III)의 화합물이다.

[0402] 또 다른 양상에서, 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 프로드러그가 본원에 제공된다:

[0403] 

[0404] 화학식 (IV)

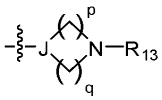
[0405] 상기 식 중에서,

[0406] A는 결합, O, 또는 $N(R_{10})$이고;

[0407] 각각의 R_1은 독립적으로 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, $-SR_8$, $-N(R_8)S(=O)_2R_9$, $-S(=O)_2N(R_8)_2$, $-S(=O)R_9$, $-S(=O)_2R_9$, $-C(=O)R_9$, $-CO_2R_8$, $-N(R_8)_2$, $-C(=O)N(R_8)_2$, $-N(R_8)C(=O)R_9$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시, 치환 또는 비치환 C_1-C_6헤테로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴이거나; 2개의 R_1은 함께 치환 또는 비치환 헤테로사이클릭 고리 또는 치환 또는 비치환 카보사이클릭 고리를 형성하고;

[0408] R_2 및 R_3은 각각 독립적으로 H, -CN, C_1-C_4알킬, C_3-C_6사이클로알킬, 또는 C_2-C_7헤테로사이클로알킬이거나; R_2 및 R_3은 함께 5 또는 6원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

[0409] R_5는 할로겐, -CN, -OH, $-CF_3$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시, 치환 또는 비치환 C_1-C_6헤테로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴이고;

[0410] R_6은 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴, $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{21}$, $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$, 또는  이고;

[0411] R_{11} 및 R_{12}는 각각 독립적으로 H, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이거나; R_{11} 및 R_{12}는 함께 5, 6, 7, 또는 8원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

[0412] J는 C(H), 또는 N이고;

[0413] R_{13}은 H, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 $-C_1$-C_4알킬C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 $-C_1$-C_4알킬C_2-C_7헤테로아릴이고;

[0414] 각각의 R_{14} 및 R_{15}는 각각 독립적으로 H, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이거나; R_{14} 및 R_{15}는 함께 4, 5, 또는 6원의 사이클로알킬 고리를 형성하고;

[0415] R_{21}은 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, $-SR_{22}$, $-N(R_{22})S(=O)_2R_{23}$, $-S(=O)_2N(R_{22})_2$, $-S(=O)R_{23}$, $-S(=O)_2R_{23}$, $-C(=O)R_{23}$, $-CO_2R_{22}$, $-C(=O)N(R_{22})_2$, $-N(R_{22})C(=O)R_{23}$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시, 치환 또는 비치환 C_1-C_6헤테로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴이고;

[0416] 각각의 R_{22}는 독립적으로 H, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고;

[0417] R_{23}은 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고;

[0418] 각각의 R_8는 독립적으로 H, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고;

[0419] R_9는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고;

[0420] R_{10}은 H, 또는 C_1-C_4알킬이고;

[0421] m은 2-6이고;

[0422] n은 0-5이고;

[0423] p는 1-3이고;

[0424] q는 1-3이다.

[0425] 또 다른 실시양태는 A가 O, 또는 $N(R_{10})$인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 A가 O, 또는 N(H)인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 A가 O인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 A가 $N(R_{10})$인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 A가 N(H)인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 A가 $N(CH_3)$인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 A가 결합인 화학식 (IV)의 화합물이다.

[0426] 또 다른 실시양태는 R_6이 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 치환 또는 비치환 사이클로프로필인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 치환 또는 비치환 사이클로부틸인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 치환 또는 비치환 사이클로펜틸인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 치환 또는 비치환 사이클로헥실인 화학식 (IV)의 화합물이다.

[0427] 또 다른 실시양태는 R_6이 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 치환 또는 비치환 푸라닐, 티오페닐, 피롤릴, 피리딜, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 트리아졸릴, 인돌릴, 벤조티오페닐, 벤즈옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈옥사디아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤조트리아졸릴, 피라졸로피리디닐, 이미다조피리디닐, 피롤로피리디닐, 피롤로피리미디닐, 인돌리지닐, 푸리닐, 푸로피리디닐, 티에노피리디닐, 푸로피롤릴, 푸로푸라닐, 티에노푸라닐, 1,4-디하이드로피롤로피롤릴, 티에노피롤릴, 티에노티오페닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴녹살리닐, 푸로피라졸릴, 티에노피라졸릴, 셀레노페닐, 셀라나졸릴, 및 벤조이속사졸릴인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 치환 또는 비치환 피리딜인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 치환 피리딜인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 비치환 피리딜인 화학식 (IV)의 화합물이다.

[0428] 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{21}$인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{21}$이고, 각각의 R_{14} 및 R_{15}가 H인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{21}$이고, m이 2이고, 각각의 R_{14} 및 R_{15}가 H인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 2이고, R_{21}이 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 2이고, R_{21}이 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 2이고, R_{21}이 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴인 화학식 (IV)

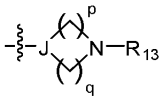
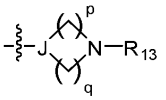
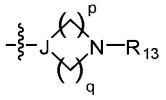
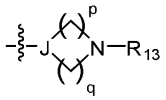
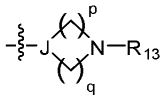
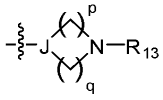
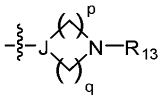
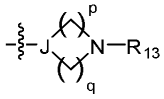
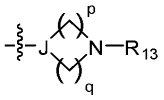
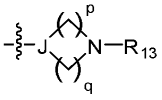
의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 2이고, R_{21}이 치환 또는 비치환 페닐인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 2이고, R_{21}이 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 2이고, R_{21}이 -OH인 화학식 (IV)의 화합물이다.

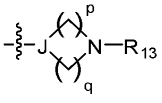
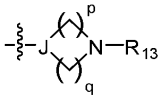
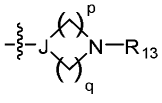
[0429] 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{21}$이고, m이 3이고, 각각의 R_{14} 및 R_{15}가 H인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 3이고, R_{21}이 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 3이고, R_{21}이 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 3이고, R_{21}이 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 3이고, R_{21}이 치환 또는 비치환 페닐인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 3이고, R_{21}이 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 3이고, R_{21}이 -OH인 화학식 (IV)의 화합물이다.

[0430] 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 2이고, 각각의 R_{14} 및 R_{15}가 H인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$, m이 2이고, R_{11} 및 R_{12}가 각각 H인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 2이고, R_{11}이 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고, R_{12}가 H인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 2이고, R_{11}이 CH_3이고, R_{12}가 H인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 2이고, R_{11}이 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고, R_{12}가 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 2이고, R_{11}이 CH_3이고, R_{12}가 CH_3인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 2이고, R_{11} 및 R_{12}가 함께 5, 6, 7, 또는 8원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 것인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 2이고, R_{11} 및 R_{12}가 함께 5원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 것인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 2이고, R_{11} 및 R_{12}가 함께 6원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 것인 화학식 (IV)의 화합물이다.

[0431] 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 3이고, 각각의 R_{14} 및 R_{15}가 H인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$, m이 3이고, R_{11} 및 R_{12}가 각각 H인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 3이고, R_{11}이 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고, R_{12}이 H인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 3이고, R_{11}이 CH_3이고, R_{12}가 H인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 3이고, R_{11}이 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고, R_{12}가 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 3이고, R_{11}이 CH_3이고, R_{12}가 CH_3인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 3이고, R_{11} 및 R_{12}가 5, 6, 7, 또는 8원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 것인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 3이고, R_{11} 및 R_{12}가 함께 5원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 것인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 3이고, R_{11} 및 R_{12}가 함께 6원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 것인 화학식 (IV)의 화합물이다.

[0432] 또 다른 실시양태는 R_6이 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시

양태는 R_6이  인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이  이고, J가 C(H)인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이  이고, J가 C(H)이고, p가 1이고, q가 1인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이  이고, J가 C(H)이고, p가 2이고, q가 1인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이  이고, J가 C(H)이고, p가 3이고, q가 1인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이  인 화학식 (IV)의 화합물이다. J가 C(H)이고, p가 2이고, q가 2인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이  이고, J가 C(H)이고, p가 1이고, q가 1이고, R_{13}이 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이  이고, J가 C(H)이고, p가 2이고, q가 1이고, R_{13}이 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이  이고, J가 C(H)이고, p가 3이고, q가 1이고, R_{13}이 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이  이고, J가 C(H)이고, p가 2이고, q가 2이고, R_{13}이 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬인 화학식 (IV)의 화합물이다.

[0433] 또 다른 실시양태는 R_6이  이고, J가 N인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이  이고, J가 N이고, p가 2이고, q가 2인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이  이고, J가 N이고, p가 2이고, q가 2이고, R_{13}이 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬인 화학식 (IV)의 화합물이다.

[0434] 또 다른 실시양태는 R_5가 할로겐인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_5가 $-CF_3$인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_5가 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양

태는 R_5가 $-CH_3$인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_5가 $-CH_2CH_3$인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_5가 치환 또는 비치환 C_1-C_6헤테로알킬인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_5가 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_5가 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_5가 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_5가 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴인 화학식 (IV)의 화합물이다.

[0435] 또 다른 실시양태는 R_2 및 R_3이 각각 독립적으로 H, -CN, C_1-C_4알킬, C_3-C_6사이클로알킬, 또는 C_2-C_7헤테로사이클로알킬인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2 및 R_3이 각각 H인 화학식 (IV)의 화합물이다.

[0436] 또 다른 실시양태는 R_2 및 R_3이 각각 독립적으로 H, -CN, C_1-C_4알킬, C_3-C_6사이클로알킬, 또는 C_2-C_7헤테로사이클로알킬이고; R_2 및 R_3 중 하나 이상이 H가 아닌 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 H이고, R_3이 C_1-C_4알킬인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 H이고, R_3이 CH_3인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 H이고, R_3이 C_3-C_6사이클로알킬인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 H이고, R_3이 사이클로프로필인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 H이고, R_3이 사이클로펜틸인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 CH_3이고, R_3이 CH_3인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 C_1-C_4알킬이고, R_3이 H인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 CH_3이고, R_3이 H인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 C_3-C_6사이클로알킬이고, R_3이 H인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 사이클로프로필이고, R_3이 H인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 사이클로펜틸이고, R_3이 H인 화학식 (IV)의 화합물이다.

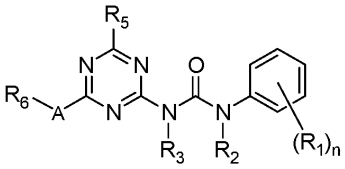
[0437] 또 다른 실시양태는 R_2 및 R_3이 함께 5 또는 6원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 것인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2 및 R_3이 함께 5원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 것인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2 및 R_3이 함께 6원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 것인 화학식 (IV)의 화합물이다.

[0438] 또 다른 실시양태는 n이 0인 화학식 (IV)의 화합물이다.

[0439] 또 다른 실시양태는 각각의 R_1이 독립적으로 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, $-SR_8$, $-N(R_8)S(=O)_2R_9$, $-S(=O)_2N(R_8)_2$, $-S(=O)R_9$, $-S(=O)_2R_9$, $-C(=O)R_9$, $-CO_2R_8$, $-N(R_8)_2$, $-C(=O)N(R_8)_2$, $-N(R_8)C(=O)R_9$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시, 치환 또는 비치환 C_1-C_6헤테로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 각각의 R_1이 독립적으로 할로겐, -CN, -OH, $-CF_3$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 각각의 R_1이 독립적으로 할로겐, -CN, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시, 치환 또는 비치환 C_1-C_6헤테로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 각각의 R_1이 독립적으로 할로겐, -CN, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 각각의 R_1이 독립적으로 할로겐, -CN, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시이고, n이 3인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 각각의 R_1이 독립적으로 할로겐, -CN, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시이고, n이 2인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 3이고, 각각의 R_1이 독립적으로 할로겐인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 2이고, 각각의 R_1이 독립적으로 할로겐인 화학식 (IV)의 화

합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 2이고, 각각의 R_1이 독립적으로 F 또는 Cl인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 2이고, 각각의 R_1이 F인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 2이고, 각각의 R_1이 독립적으로 Cl인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 2이고, 각각의 R_1이 독립적으로 할로겐 또는 $-CF_3$인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 2이고, 각각의 R_1이 독립적으로 F 또는 $-CF_3$인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 2이고, 각각의 R_1이 독립적으로 Cl 또는 $-CF_3$인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 할로겐인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 F인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 Cl인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 $-CF_3$인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 CH_3인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 $-OCH_3$인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 $-OCF_3$인 화학식 (IV)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 $-OCF_2H$인 화학식 (IV)의 화합물이다.

[0440] 또 다른 양상에서, 화학식 (V)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 프로드러그가 본원에 기재된다:

[0441] 

[0442] 화학식 (V)

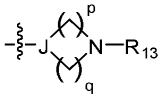
[0443] 상기 식 중에서,

[0444] A는 결합, O, 또는 $N(R_{10})$이고;

[0445] 각각의 R_1은 독립적으로 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, $-SR_8$, $-N(R_8)S(=O)_2R_9$, $-S(=O)_2N(R_8)_2$, $-S(=O)R_9$, $-S(=O)_2R_9$, $-C(=O)R_9$, $-CO_2R_8$, $-N(R_8)_2$, $-C(=O)N(R_8)_2$, $-N(R_8)C(=O)R_9$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시, 치환 또는 비치환 C_1-C_6헤테로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴이거나; 2개의 R_1은 함께 치환 또는 비치환 헤테로사이클릭 고리 또는 치환 또는 비치환 카보사이클릭 고리를 형성하고;

[0446] R_2 및 R_3은 각각 독립적으로 H, -CN, C_1-C_4알킬, C_3-C_6사이클로알킬, 또는 C_2-C_7헤테로사이클로알킬이거나; R_2 및 R_3은 함께 5 또는 6원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

[0447] R_5는 할로겐, -CN, -OH, $-CF_3$, 비치환 C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시, 치환 또는 비치환 C_1-C_6헤테로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴이고;

[0448] R_6은 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴, $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{21}$, $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$, 또는  이고;

[0449] R_{11} 및 R_{12}는 각각 독립적으로 H, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이거나; R_{11} 및 R_{12}는 함께 5, 6, 7, 또는 8원

의 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

[0450] J는 C(H), 또는 N이고;

[0451] R_{13}은 H, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 -C_1-C_4알킬C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 -C_1-C_4알킬C_2-C_7헤테로아릴이고;

[0452] 각각의 R_{14} 및 R_{15}는 각각 독립적으로 H, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이거나; R_{14} 및 R_{15}는 함께 4, 5, 또는 6원의 사이클로알킬 고리를 형성하고;

[0453] R_{21}은 할로겐, -CN, -NO_2, -OH, -OCF_3, -OCH_2F, -OCF_2H, -CF_3, -SR_{22}, -$N(R_{22})S(=O)_2R_{23}$, -$S(=O)_2N(R_{22})_2$, -$S(=O)R_{23}$, -$S(=O)_2R_{23}$, -$C(=O)R_{23}$, -CO_2R_{22}, -$C(=O)N(R_{22})_2$, -$N(R_{22})C(=O)R_{23}$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시, 치환 또는 비치환 C_1-C_6헤테로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴이고;

[0454] 각각의 R_{22}는 독립적으로 H, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고;

[0455] R_{23}은 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고;

[0456] 각각의 R_8는 독립적으로 H, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고;

[0457] R_9는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고;

[0458] R_{10}은 H, 또는 C_1-C_4알킬이고;

[0459] m은 2-6이고;

[0460] n은 0-5이고;

[0461] p는 1-3이고;

[0462] q는 1-3이다.

[0463] 또 다른 실시양태는 A가 O, 또는 $N(R_{10})$인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 A가 O, 또는 N(H)인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 A가 O인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 A가 $N(R_{10})$인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 A가 N(H)인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 A가 $N(CH_3)$인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 A가 결합인 화학식 (V)의 화합물이다.

[0464] 또 다른 실시양태는 R_6이 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 치환 또는 비치환 사이클로프로필인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 치환 또는 비치환 사이클로부틸인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 치환 또는 비치환 사이클로펜틸인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 치환 또는 비치환 사이클로헥실인 화학식 (V)의 화합물이다.

[0465] 또 다른 실시양태는 R_6이 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 치환 또는 비치환 푸라닐, 티오페닐, 피롤릴, 피리딜, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 트리아졸릴, 인돌릴, 벤조티오페닐, 벤즈옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈옥사디아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤조트리아졸릴, 피라졸로피리디닐, 이미다조피리디닐, 피롤로피리디닐, 피롤로피리미디닐, 인돌리지닐, 푸리닐, 푸로피리디닐, 티에노피리디닐, 푸로피롤릴, 푸로푸라닐, 티에노푸라닐, 1,4-디하이드로피롤로피롤릴, 티에노피롤릴, 티에노티오페닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴녹살리닐, 푸로피라졸릴, 티에노피라졸릴, 셀레노페닐, 셀라나졸릴, 및 벤조이속사졸릴인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 치환 또는 비치환 피리딜인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 치환 피리딜인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 비치환 피리딜인 화학식 (V)의 화합물이다.

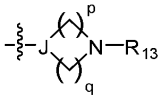
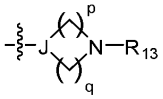
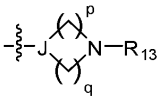
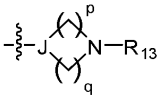
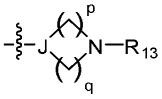
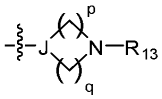
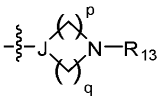
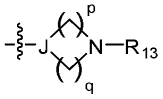
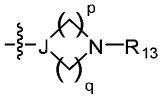
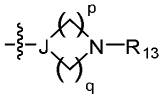
[0466] 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{21}$인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{21}$이고, 각각의 R_{14} 및 R_{15}가 H인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{21}$이고, m이 2이고, 각각의 R_{14} 및 R_{15}가 H인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 2이고, R_{21}이 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 2이고, R_{21}이 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 2이고, R_{21}이 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 2이고, R_{21}이 치환 또는 비치환 페닐인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 2이고, R_{21}이 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 2이고, R_{21}이 -OH인 화학식 (V)의 화합물이다.

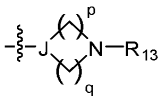
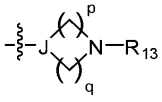
[0467] 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{21}$이고, m이 3이고, 각각의 R_{14} 및 R_{15}가 H인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 3이고, R_{21}이 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 3이고, R_{21}이 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 3이고, R_{21}이 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 3이고, R_{21}이 치환 또는 비치환 페닐인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 3이고, R_{21}이 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 3이고, R_{21}이 -OH인 화학식 (V)의 화합물이다.

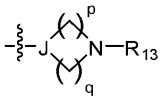
[0468] 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 2이고, 각각의 R_{14} 및 R_{15}가 H인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 2이고, R_{11} 및 R_{12}가 각각 H인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 2이고, R_{11}이 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고, R_{12}가 H인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 2이고, R_{11}이 CH_3이고, R_{12}가 H인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 2이고, R_{11}이 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고, R_{12}가 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 2이고, R_{11}이 CH_3이고, R_{12}가 CH_3인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 2이고, R_{11} 및 R_{12}가 함께 5, 6, 7, 또는 8원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 것인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 2이고, R_{11} 및 R_{12}가 함께 5원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 것인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 2이고, R_{11} 및 R_{12}가 함께 6원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 것인 화학식 (V)의 화합물이다.

[0469] 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 3이고, 각각의 R_{14} 및 R_{15}가 H인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 3이고, R_{11} 및 R_{12}가 각각 H인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 3이고, R_{11}이 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고, R_{12}가 H인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 3이고, R_{11}이 CH_3이고, R_{12}가 H인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 3이고, R_{11}이 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고, R_{12}가 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 3이고, R_{11}이 CH_3이고, R_{12}가 CH_3인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 3이고, R_{11} 및 R_{12}가 함께 5, 6, 7, 또는 8원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 것

인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 3이고, R_{11} 및 R_{12}가 함께 5원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 것인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$이고, m이 3이고, R_{11} 및 R_{12}가 함께 6원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 것인 화학식 (V)의 화합물이다.

[0470] 또 다른 실시양태는 R_6이 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이  인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이  이고, J가 C(H)인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이  이고, J가 C(H)이고, p가 1이고, q가 1인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이  이고, J가 C(H)이고, p가 2이고, q가 1인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이  이고, J가 C(H)이고, p가 3이고, q가 1인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이  이고, J가 C(H)이고, p가 2이고, q가 2인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이  이고, J가 C(H)이고, p가 1이고, q가 1이고, R_{13}이 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이  이고, J가 C(H)이고, p가 2이고, q가 1이고, R_{13}이 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이  이고, J가 C(H)이고, p가 3이고, q가 1이고, R_{13}이 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이  이고, J가 C(H)이고, p가 2이고, q가 2이고, R_{13}이 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬인 화학식 (V)의 화합물이다.

[0471] 또 다른 실시양태는 R_6이  이고, J가 N인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이  이고, J가 N이고, p가 2이고, q가 2인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이



이고, J가 N이고, p가 2이고, q가 2이고, R_{13}이 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬인 화학식 (V)의 화합물이다.

[0472] 또 다른 실시양태는 R_5가 할로겐인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_5가 $-CF_3$인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_5가 비치환 C_1-C_6알킬인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_5가 $-CH_3$인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_5가 $-CH_2CH_3$인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_5가 치환 또는 비치환 C_1-C_6헤테로알킬인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_5가 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_5가 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_5가 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_5가 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴인 화학식 (V)의 화합물이다.

[0473] 또 다른 실시양태는 R_2 및 R_3이 각각 독립적으로 H, -CN, C_1-C_4알킬, C_3-C_6사이클로알킬, 또는 C_2-C_7헤테로사이클로알킬인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2 및 R_3이 각각 H인 화학식 (V)의 화합물이다.

[0474] 또 다른 실시양태는 R_2 및 R_3이 각각 독립적으로 H, -CN, C_1-C_4알킬, C_3-C_6사이클로알킬, 또는 C_2-C_7헤테로사이클로알킬이고; R_2 및 R_3 중 하나 이상이 H가 아닌 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 H이고, R_3이 C_1-C_4알킬인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 H이고, R_3이 CH_3인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 H이고, R_3이 C_3-C_6사이클로알킬인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 H이고, R_3이 사이클로프로필인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 H이고, R_3이 사이클로펜틸인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 CH_3이고, R_3이 CH_3인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 C_1-C_4알킬이고, R_3이 H인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 CH_3이고, R_3이 H인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 C_3-C_6사이클로알킬이고, R_3이 H인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 사이클로프로필이고, R_3이 H인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 사이클로펜틸이고, R_3이 H인 화학식 (V)의 화합물이다.

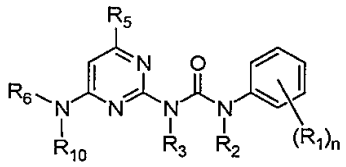
[0475] 또 다른 실시양태는 R_2 및 R_3이 함께 5 또는 6원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 것인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2 및 R_3이 함께 5원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 것인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2 및 R_3이 함께 6원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 것인 화학식 (V)의 화합물이다.

[0476] 또 다른 실시양태는 n이 0인 화학식 (V)의 화합물이다.

[0477] 또 다른 실시양태는 각각의 R_1이 독립적으로 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, $-SR_8$, $-N(R_8)S(=O)_2R_9$, $-S(=O)_2N(R_8)_2$, $-S(=O)R_9$, $-S(=O)_2R_9$, $-C(=O)R_9$, $-CO_2R_8$, $-N(R_8)_2$, $-C(=O)N(R_8)_2$, $-N(R_8)C(=O)R_9$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시, 치환 또는 비치환 C_1-C_6헤테로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 각각의 R_1이 독립적으로 할로겐, -CN, -OH, $-CF_3$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 각각의 R_1이 독립적으로 할로겐, -CN, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시, 치환 또는 비치환 C_1-C_6헤테로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 각각의 R_1이 독립적으로 할로겐, -CN, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태

는 각각의 R_1이 독립적으로 할로겐, -CN, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시이고, n이 3인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 각각의 R_1이 독립적으로 할로겐, -CN, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시이고, n이 2인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 3이고, 각각의 R_1이 독립적으로 할로겐인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 2이고, 각각의 R_1이 독립적으로 할로겐인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 2이고, 각각의 R_1이 독립적으로 F 또는 Cl인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 2이고, 각각의 R_1이 F인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 2이고, 각각의 R_1이 독립적으로 Cl인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 2이고, 각각의 R_1이 독립적으로 할로겐 또는 $-CF_3$인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 2이고, 각각의 R_1이 독립적으로 F 또는 $-CF_3$인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 2이고, 각각의 R_1이 독립적으로 Cl 또는 $-CF_3$인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 할로겐인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 F인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 Cl인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 $-CF_3$인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 CH_3인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 $-OCH_3$인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 $-OCF_3$인 화학식 (V)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 $-OCF_2H$인 화학식 (V)의 화합물이다.

[0478] 또 다른 양상에서, 화학식 (VI)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 프로드러그가 본원에 기재된다.

[0479] 

[0480] 화학식 (VI)

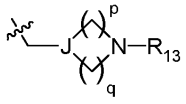
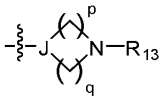
[0481] 상기 식 중에서,

[0482] 각각의 R_1은 독립적으로 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, $-SR_8$, $-N(R_8)S(=O)_2R_9$, $-S(=O)_2N(R_8)_2$, $-S(=O)R_9$, $-S(=O)_2R_9$, $-C(=O)R_9$, $-CO_2R_8$, $-N(R_8)_2$, $-C(=O)N(R_8)_2$, $-N(R_8)C(=O)R_9$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시, 치환 또는 비치환 C_1-C_6헤테로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴이거나; 2개의 R_1은 함께 치환 또는 비치환 헤테로사이클릭 고리 또는 치환 또는 비치환 카보사이클릭 고리를 형성하고;

[0483] R_2 및 R_3은 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_4알킬이거나; R_2 및 R_3은 함께 5 또는 6원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

[0484] R_5는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고;

[0485] R_6은 비치환 C_1-C_4알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환

또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴, $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{21}$,  또는  이고;

[0486] J는 C(H)이고;

[0487] R_{13}은 H, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 $-C_1$-C_4알킬C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 $-C_1$-C_4알킬C_2-C_7헤테로아릴이고;

[0488] 각각의 R_{14} 및 R_{15}는 각각 독립적으로 H, 할로겐, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고;

[0489] R_{21}은 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, $-SR_{22}$, $-N(R_{22})S(=O)_2R_{23}$, $-S(=O)_2N(R_{22})_2$, $-S(=O)R_{23}$, $-S(=O)_2R_{23}$, $-C(=O)R_{23}$, $-CO_2R_{22}$, $-C(=O)N(R_{22})_2$, $-N(R_{22})C(=O)R_{23}$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시, 치환 또는 비치환 C_1-C_6헤테로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 또는 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴이고;

[0490] 각각의 R_{22}는 독립적으로 H, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고;

[0491] R_{23}은 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고;

[0492] 각각의 R_8는 독립적으로 H, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고;

[0493] R_9는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이고;

[0494] R_{10}은 H이고;

[0495] m은 2-6이고;

[0496] n은 0-5이고;

[0497] p는 1-3이고;

[0498] q는 1-3이다.

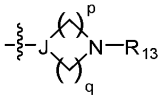
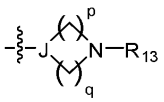
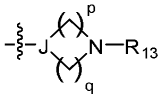
[0499] 또 다른 실시양태는 R_6이 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 치환 또는 비치환 사이클로프로필인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 치환 또는 비치환 사이클로부틸인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 치환 또는 비치환 사이클로펜틸인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 치환 또는 비치환 사이클로헥실인 화학식 (VI)의 화합물이다.

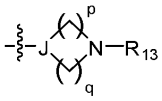
[0500] 또 다른 실시양태는 R_6이 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 치환 또는 비치환 푸라닐, 티오페닐, 피롤릴, 피리딜, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 트리아졸릴, 인돌릴, 벤조티오페닐, 벤즈옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈옥사디아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤조트리아졸릴, 피라졸로피리디닐, 이미다조피리디닐, 피롤로피리디닐, 피롤로피리미디닐, 인돌리지닐, 푸리닐, 푸로피리디닐, 티에노피리디닐, 푸로피롤릴, 푸로푸라닐, 티에노푸라닐, 1,4-디하이드로피롤로피롤릴, 티에노피롤릴, 티에노티오페닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴녹살리닐, 푸로피라졸릴, 티에노피라졸릴, 셀레노페닐, 셀라나졸릴, 및 벤조이속사졸릴인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 치환 또는 비치환 피리딜인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 치환 피리딜인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 비치환 피리딜인 화학식 (VI)의 화합물이다.

[0501] 또 다른 실시양태는 R_6이 비치환 C_1-C_4알킬인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-CH_3$인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-CH_2CH_3$인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-CH_2CH_2CH_3$인 화학식 (VI)의 화합물이다.

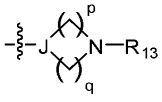
[0502] 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{21}$인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{21}$이고, 각각의 R_{14} 및 R_{15}가 H 또는 할로겐인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{21}$이고, 각각의 R_{14} 및 R_{15}가 H 또는 할로겐인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{21}$이고, m이 2이고, 각각의 R_{14} 및 R_{15}가 H인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 2이고, R_{21}이 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 2이고, R_{21}이 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 2이고, R_{21}이 -OH인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 2이고, R_{21}이 $-N(R_{22})S(=O)_2R_{23}$인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 2이고, R_{21}이 $-N(H)S(=O)_2CH_3$인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 2이고, R_{21}이 $-N(R_{22})C(=O)R_{23}$인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 2이고, R_{21}이 $-N(H)C(=O)CH_3$인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 2이고, R_{21}이 $-C(=O)N(R_{22})_2$인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 2이고, R_{21}이 $-C(=O)NH_2$인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 2이고, R_{21}이 $-CO_2R_{22}$인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 2이고, R_{21}이 $-CO_2Et$인 화학식 (VI)의 화합물이다.

[0503] 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{21}$이고, m이 3이고, 각각의 R_{14} 및 R_{15}가 H인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 3이고, R_{21}이 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 3이고, R_{21}이 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 3이고, R_{21}이 치환 C_6-C_{10}아릴인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 3이고, R_{21}이 치환 페닐인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 3이고, R_{21}이 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 3이고, R_{21}이 -OH인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 3이고, R_{21}이 $-N(R_{22})S(=O)_2R_{23}$인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 3이고, R_{21}이 $-N(H)S(=O)_2CH_3$인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 3이고, R_{21}이 $-N(R_{22})C(=O)R_{23}$인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 3이고, R_{21}이 $-N(H)C(=O)CH_3$인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 3이고, R_{21}이 $-C(=O)N(R_{22})_2$인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 3이고, R_{21}이 $-C(=O)NH_2$인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 3이고, R_{21}이 $-CO_2R_{22}$인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 $-(CH_2)_mR_{21}$이고, m이 3이고, R_{21}이 $-CO_2Et$인 화학식 (VI)의 화합물이다.

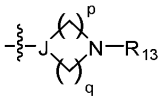
[0504] 또 다른 실시양태는 R_6이 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이  이고, J가 C(H)인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이  이고, J가 C(H)이고, p가 1이고, q가 1인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이  이고, J가 C(H)이고, p가 2이고, q가 1인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이



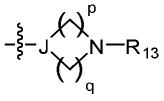
이고, J가 C(H)이고, p가 3이고, q가 1인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이



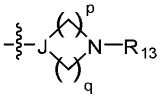
이고, J가 C(H)이고, p가 2이고, q가 2인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이



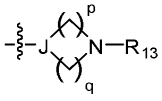
이고, J가 C(H)이고, p가 1이고, q가 1이고, R_{13}이 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이



이고, J가 C(H)이고, p가 2이고, q가 1이고, R_{13}이 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이

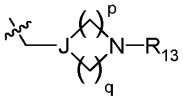


이고, J가 C(H)이고, p가 3이고, q가 1이고, R_{13}이 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이

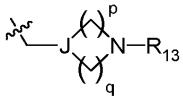


이고, J가 C(H)이고, p가 2이고, q가 2이고, R_{13}이 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬인 화학식 (VI)의 화합물이다.

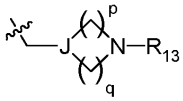
[0505] 또 다른 실시양태는 R_6이 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이



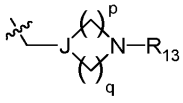
이고, J가 C(H)인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이



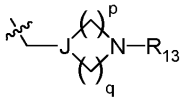
이고, J가 C(H)이고, p가 1이고, q가 1인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이



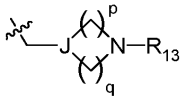
이고, J가 C(H)이고, p가 2이고, q가 1인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이



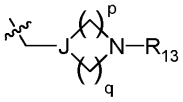
이고, J가 C(H)이고, p가 3이고, q가 1인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이



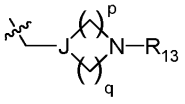
이고, J가 C(H)이고, p가 2이고, q가 2인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이



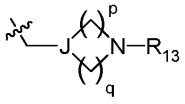
이고, J가 C(H)이고, p가 1이고, q가 1이고, R_{13}이 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이



이고, J가 C(H)이고, p가 2이고, q가 1이고, R_{13}이 치



환 또는 비치환 C_1-C_6알킬인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_6이 이고, J가 C(H)이고, p가 3이고, q가 1이고, R_{13}이 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시



양태는 R_6이 이고, J가 C(H)이고, p가 2이고, q가 2이고, R_{13}이 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬인 화학식 (VI)의 화합물이다.

[0506] 또 다른 실시양태는 R_5가 치환 C_1-C_6알킬인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_5가 비치환 C_1-C_6알킬인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_5가 비치환 $-CH_3$인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_5가 비치환 $-CH_2CH_3$인 화학식 (VI)의 화합물이다.

[0507] 또 다른 실시양태는 R_2 및 R_3이 각각 H인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2 및 R_3이 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_4알킬이고; R_2 및 R_3 중 하나 이상이 H가 아닌 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 H이고, R_3이 C_1-C_4알킬인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 H이고, R_3이 CH_3인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 CH_3이고, R_3이 CH_3인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 C_1-C_4알킬이고, R_3이 H인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2가 CH_3이고, R_3이 H인 화학식 (VI)의 화합물이다.

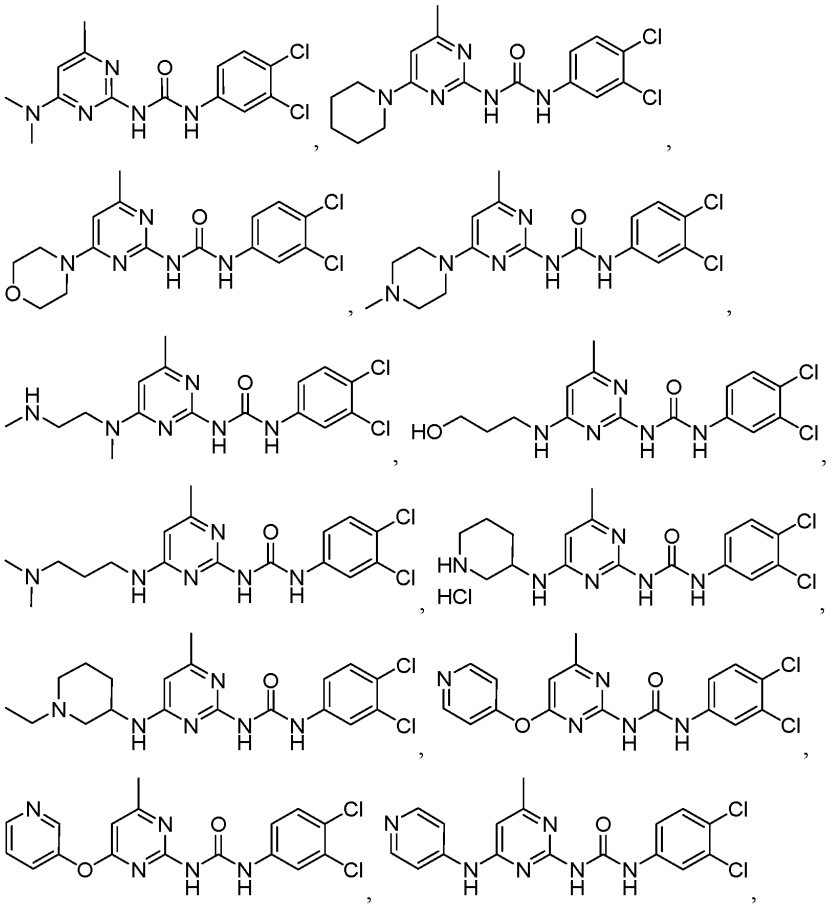
[0508] 또 다른 실시양태는 R_2 및 R_3이 함께 5 또는 6원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 것인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2 및 R_3이 함께 5원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 것인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R_2 및 R_3이 함께 6원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 것인 화학식 (VI)의 화합물이다.

[0509] 또 다른 실시양태는 n이 0인 화학식 (VI)의 화합물이다.

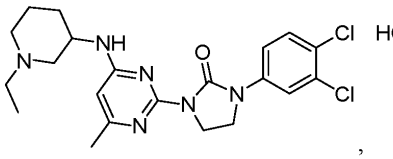
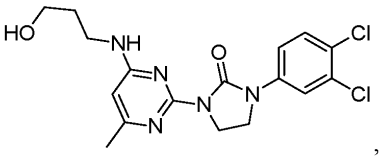
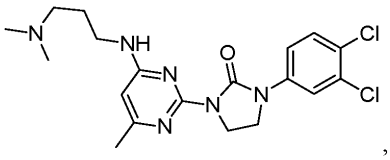
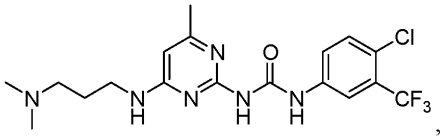
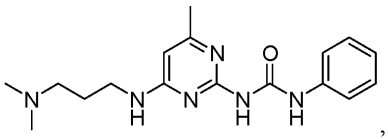
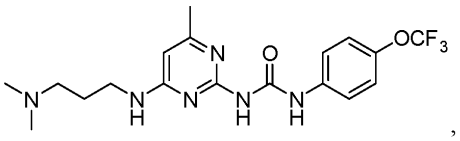
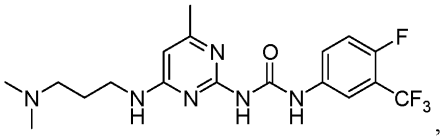
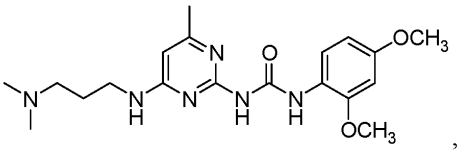
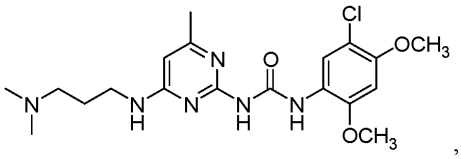
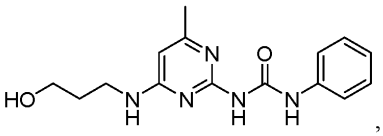
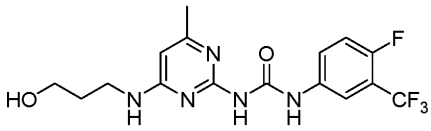
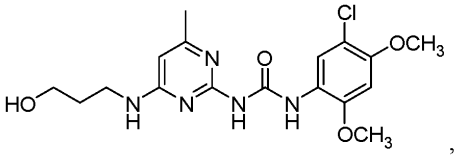
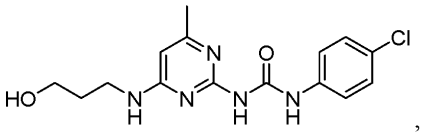
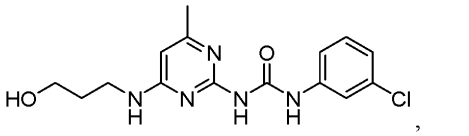
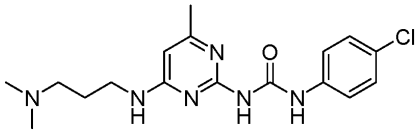
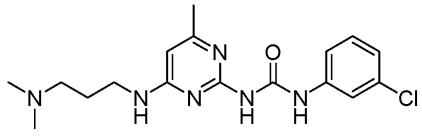
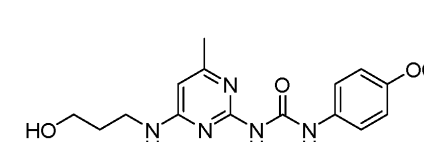
[0510] 또 다른 실시양태는 각각의 R_1이 독립적으로 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-SR_8$, $-N(R_8)S(=O)_2R_9$, $-S(=O)_2N(R_8)_2$, $-S(=O)R_9$, $-S(=O)_2R_9$, $-C(=O)R_9$, $-CO_2R_8$, $-N(R_8)_2$, $-C(=O)N(R_8)_2$, $-N(R_8)C(=O)R_9$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시, 치환 또는 비치환 C_1-C_6헤테로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 각각의 R_1이 독립적으로 할로겐, -CN, -OH, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 각각의 R_1이 독립적으로 할로겐, -CN, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시, 치환 또는 비치환 C_1-C_6헤테로알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_3-C_8사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_6-C_{10}아릴, 또는 치환 또는 비치환 C_2-C_7헤테로아릴인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 각각의 R_1이 독립적으로 할로겐, -CN, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 각각의 R_1이 독립적으로 할로겐, -CN, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시이고, n이 3인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 각각의 R_1이 독립적으로 할로겐, -CN, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬, 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시이고, n이 2인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 3이고, 각각의 R_1이 독립적으로 할로겐인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 2이고, 각각의 R_1이 독립적으로 할로겐인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 2이고, 각각의 R_1이 독립적으로 F 또는 Cl인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 2

이고, 하나의 R_1이 F이고, 하나의 R_1이 $-CF_3$인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 2이고, 각각의 R_1이 F인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 2이고, 각각의 R_1이 Cl인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 2이고, 하나의 R_1이 F이고, 하나의 R_1이 Cl인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 할로겐인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 F인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 Cl인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 CH_3인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 $-CF_3$인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 치환 또는 비치환 C_1-C_6알콕시인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 $-OCH_3$인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 $-OCF_3$인 화학식 (VI)의 화합물이다. 또 다른 실시양태는 n이 1이고, R_1이 $-OCF_2H$인 화학식 (VI)의 화합물이다.

[0511] 또 다른 실시양태는 다음의 화학식들:



[0512]


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

.

[0513]

[0514] 및 .

[0515] 로부터 선택된 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 프로드러그이다.

[0516] 중수소(D 또는 ^{2}H)는 수소의 안정한 비방사성 동위원소이고, 2.0144의 원자량을 갖는다. 수소는 동위원소 ^{1}H(수소 또는 프로튬), D(^{2}H 또는 중수소), 및 T(^{3}H 또는 삼중수소)의 혼합물로서 자연 발생한다. 중수소의 자연적 풍부함은 0.015%이다. 일반적으로, H 원자가 있는 화학적 화합물에서, H 원자는 실질적으로 약 0.015%가 D인 H 및 D의 혼합물을 나타낸다. 몇몇 실시양태에서, 본원에 기재된 중수소-풍부한 화합물은 중수소와 양성자를 교환하거나 중수소가 풍부한 출발 물질 및/또는 중간체를 통해 달성된다.

[0517] 다양한 변수에 대하여 상기 기재된 그룹의 임의의 조합이 본원에 고려된다.

[0518] 명세서 전체에서, 기 및 이의 치환체는 안정한 모이어티 및 화합물을 제공하도록 선택될 수 있다.

[0519] **화합물의 추가 형태**

[0520] 본원에 기재된 화합물은 몇몇 경우에 디아스테레오머, 에난티오머, 또는 다른 입체이성체 형태로서 존재할 수 있다. 본원에 나타낸 화합물은 모든 디아스테레오머, 에난티오머, 및 에피머 형태 뿐만 아니라 이의 적절한 혼합물을 포함한다. 입체이성체의 분리는 크로마토그래피 또는 디아스테레오머 형성 및 재결정화, 또는 크로마토그래피, 또는 이의 임의의 조합에 의한 분리에 의해 수행될 수 있다(이의 기재내용이 본원에 참조로서 인용되는 문헌[Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981]). 입체이성체는 또한 입체선택적 합성에 의해 수득될 수 있다.

[0521] 몇몇 상황에서, 화합물은 토오토머로 존재할 수 있다. 모든 토오토머는 본원에 기재된 화학식 내에 포함된다.

[0522] 본원에 기재된 방법 및 조성물은 비결정질 형태 또는 결정질 형태(다형체로도 알려짐)의 사용을 포함한다. 본원에 기재된 화합물은 약제학적으로 허용되는 염의 형태일 수 있다. 또한, 동일한 활성 유형을 가진 이들 화합물의 활성 대사물질은 본 기재내용의 범위에 포함된다. 추가로, 본원에 기재된 화합물은 비용매화된 형태 뿐만 아니라 약제학적으로 허용되는 용매, 예를 들면, 물, 에탄올 등에 의해 용매화된 형태로 존재할 수 있다. 본원에 기재된 화합물의 용매화된 형태는 또한 본원에 기재된 것으로 간주된다.

[0523] 몇몇 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 프로드러그로서 제조될 수 있다. "프로드러그"는 생체내에서 모약물로 전환되는 제제를 의미한다. 프로드러그는, 몇몇 상황에서, 이들이 모약물보다 투여하기 용이할 수 있기 때문에 종종 유용하다. 이들은, 예를 들면, 경구 투여에 의해 생체이용성이 있을 수 있지만 모약물은 그렇지 않다. 프로드러그는 또한 모약물보다 약제학적 조성물 중에 개선된 가용성을 가질 수 있다. 제한 없이, 프로드러그의 예는 수용성이 이동성에는 해로운 세포막을 가로질러 전달되는 것을 촉진하는 에스테르("프로드러그")로서 투여되지만, 그 후 수용성이 유리한 세포 내로 들어가면 활성 완전체인 카복실산으로 대사적으로 가수분해되는 본원에 기재된 화합물일 수 있다. 프로드러그의 추가의 예는 펩티드가 대사작용되어 활성 모이어티를 드러내는, 산 기에 결합된 짧은 펩티드(폴리아미노산)일 수 있다. 특정한 실시양태에서, 생체내 투여시, 프로드러그는 화합물의 생물학적으로, 약제학적으로 또는 치료학적으로 활성 형태로 화학적으로 전환된다. 특정한 실시양태에서, 프로드러그는 하나 이상의 단계에 의해 효소적으로 대사작용될 수 있거나 화합물의 생물학적으로, 약제학적으로 또는 치료학적으로 활성인 형태로 가공될 수 있다.

[0524] 프로드러그를 제조하기 위하여, 약제학적 활성 화합물은 활성 화합물이 생체내 투여되면 재생되도록 개질된다. 프로드러그는 대사적 안정성 또는 약물의 수송 특성을 변경하거나, 부작용 또는 독성을 차폐하거나, 약물의 향미를 개선시키거나, 약물의 다른 특성 또는 성질을 변경하도록 설계될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 약물학적 공정 및 생체내 약물 대사작용의 지식의 도움으로, 약제학적 활성 화합물이 투여되면, 화합물의 프로드러그가 설계된다(예를 들면, 문헌[Nogrady(1985) *Medicinal Chemistry A Biochemical Approach*, Oxford University Press, New York, pages 388-392]; 문헌[Silverman(1992), The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, Academic Press, Inc., San Diego, pages 352-401, Saulnier *et al.*,(1994), *Bioorganic* and *Medicinal Chemistry Letters*, Vol. 4, p. 1985]; 문헌[Rooseboom *et al.*, *Pharmacological Reviews*, 56:53-102, 2004; Miller *et al.*, *J. Med. Chem.* Vol.46, no. 24, 5097-5116, 2003]; 문헌[Aesop Cho, "Recent Advances in Oral Prodrug Discovery", *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, Vol. 41, 395-407, 2006] 참조).

[0525] 프로드러그가 생체내에서 대사작용되어 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물을 생성하는본원에 기재된 화합물의 프로드러그 형태는 청구항의 범위에 포함된다. 몇몇 경우에, 본원에 기재된 몇몇 화합물은 또 다른 유도체 또는 활성 화합물을 위한 프로드러그일 수 있다.

[0526] 프로드러그는, 몇몇 상황에서, 이들이 모약물보다 투여하기 용이할 수 있기 때문에 종종 유용하다. 이들은, 예를 들면, 경구 투여에 의해 생체이용성이 있을 수 있지만 모약물은 그렇지 않다. 프로드러그는 또한 모약물보다 약제학적 조성물 중에 개선된 가용성을 가질 수 있다. 프로드러그는 부위-특이적 조직으로의 약물 수송을 개선시키는 개질제로서 사용을 위한 가역적 약물 유도체로서 설계될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 프로드러그의 디자인은 유효한 수용성을 증가시킨다. 예를 들면, 문헌[Fedorak *et al.*, *Am. J. Physiol.*, 269:G210-218(1995)]; [McLoed *et al.*, *Gastroenterol*, 106:405-413(1994)]; 문헌[Hochhaus *et al.*, *Biomed. Chrom.*, 6:283-286(1992)]; 문헌[J. Larsen and H. Bundgaard, *Int. J. Pharmaceutics*, 37, 87(1987)]; 문헌[J. Larsen et al., *Int. J. Pharmaceutics*, 47, 103(1988)]; [Sinkula *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, 64:181-210(1975)]; 문헌[T. Higuchi and V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14 of the A.C.S.

Symposium Series]; 및 문헌[Edward B. Roche, *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987]을 참조하고, 이들은 모두 이러한 기재내용에 대하여 본원에 참조로서 인용된다.

[0527] 본원에 기재된 화합물의 방향족 고리 부분 위의 부위는 다양한 대사 반응에 민감할 수 있기 때문에, 따라서, 오직 예시의 방식으로, 할로겐과 같은 방향족 고리 구조 위의 적절한 치환체의 도입은 이러한 대사 경로를 감소시키거나 최소화시키거나 제거할 수 있다.

[0528] 본원에 기재된 화합물은 동위원소적으로(예를 들면, 방사성동위원소에 의해) 또는 발색단 또는 형광 모이어티, 생물발광 표지, 광활성가능 또는 화학발광 표지의 사용을 포함하지만 이에 한정되지 않는 다른 수단에 의해 표지화될 수 있다.

[0529] 본원에 기재된 화합물은 하나 이상의 원자가 자연에서 일반적으로 발견되는 원자량 또는 질량수와 상이한 원자량 또는 질량수를 갖는 원자로 교체된다는 사실을 제외하고 본원에 나타낸 다양한 화학식 및 구조에 기재된 것들과 동일한 동위원소적으로 표지화된 화합물을 포함한다. 본 발명의 화합물로 도입될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 황, 플루오르 및 염소의 동위원소, 예를 들면, 각각 ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl을 포함한다. 본원에 기재된 특정한 동위원소적으로 표지화된 화합물, 예를 들면, 이에 방사성활성 동위원소, 예를 들면, ^{3}H 및 ^{14}C 가 도입되는 화합물은 약물 및/또는 기질 조직 분포 검정에서 유용하다. 추가로, 동위원소, 예를 들면, 중수소, 즉, ^{2}H에 의한 치환은 더 큰 대사적 안정성, 예를 들면, 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투여량 필요로부터 야기된 특정한 치료적 이득을 얻을 수 있다.

[0530] 추가의 또는 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 필요한 유기체에 투여되면 대사작용되어 대사물질을 생성한 후, 목적하는 치료적 효과를 포함한 목적하는 효과를 생성하는데 사용된다.

[0531] 본원에 기재된 화합물은 약제학적으로 허용되는 염으로서 형성되고/형성되거나 사용될 수 있다. 약제학적 허용되는 염의 유형은 (1) 화합물의 유리 염기 형태를 약제학적으로 허용되는 무기산, 예를 들면, 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 메타인산 등; 또는 유기산, 예를 들면, 아세트산, 프로피온산, 헥산산, 사이클로펜탄프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 락트산, 말론산, 숙신산, 말산, 말레산, 푸마르산, 트리플루오로아세트산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 3-(4-하이드록시벤조일)벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 1,2-에탄디설폰산, 2-하이드록시에탄설폰산, 벤젠설폰산, 톨루엔설폰산, 2-나프탈렌설폰산, 4-메틸비사이클로-[2.2.2]옥트-2-엔-1-카복실산, 글루코헵톤산, 4,4'-메틸렌비스-(3-하이드록시-2-엔-1-카복실산), 3-페닐프로피온산, 트리메틸아세트산, 3차 부틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 하이드록시나프토산, 살리실산, 스테아르산, 뮤콘산, 부티르산, 페닐아세트산, 페닐부티르산, 발프로산 등과 반응시켜 형성된 산 부가 염; (2) 모 화합물에 존재하는 산성 양성자가 금속 이온, 예를 들면, 알칼리 금속 이온(예를 들면, 리튬, 나트륨, 칼륨), 알칼리 토 이온(예를 들면, 마그네슘, 또는 칼슘), 또는 알루미늄 이온에 의해 교체되는 경우에 형성된 염을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 몇몇 경우에, 본원에 기재된 화합물은 유기 염기, 예를 들면, 이에 한정되지 않지만, 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 트로메타민, N-메틸글루카민, 디사이클로헥실아민, 트리스(하이드록시메틸)메틸아민에 의해 배위될 수 있다. 다른 경우에, 본원에 기재된 화합물은 아미노산, 예를 들면, 이에 한정되지 않지만, 아르기닌, 리신 등과 염을 형성할 수 있다. 산성 양성자를 포함하는 화합물과 염을 형성하는데 사용되는 허용되는 무기 염기는 수산화알루미늄, 수산화칼슘, 수산화칼륨, 탄산나트륨, 수산화나트륨 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0532] 약제학적으로 허용되는 염에 대한 언급은 용매 부가 형태 또는 이의 결정 형태, 특히 용매화물 또는 다형체를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 용매화물은 용매의 화학량론적 또는 비화학량론적 양을 함유하고, 약제학적으로 허용되는 용매, 예를 들면, 물, 에탄올 등에 의한 결정화 공정 동안 형성될 수 있다. 수화물은 용매가 물인 경우에 형성되거나, 알코올레이트는 용매가 알코올인 경우에 형성된다. 본원에 기재된 화합물의 용매화물은 본원에 기재된 공정 동안 편리하게 제조되거나 형성될 수 있다. 추가로, 본원에 기재된 화합물은 용매화되지 않은 형태 뿐만 아니라 용매화된 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 용매화된 형태는 본원에 제공된 화합물 및 방법의 목적을 위하여 비용매화된 형태와 동등한 것으로 간주된다.

[0533] 몇몇 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물, 예를 들면, 화학식 (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물은 비결정질 형태, 분쇄된 형태 및 나노입자 형태를 포함하지만 이에 한정되지 않는 다양한 형태이다. 추가로, 본원에 기재된 화합물은 다형체로도 알려진 결정질 형태를 포함한다. 다형

체는 화합물의 동일한 원소 조성물의 상이한 결정 팩킹 배열을 포함한다. 다형체는 일반적으로 상이한 X선 회절 패턴, 용융점, 밀도, 경도, 결정형, 광학적 특성, 안정성 및 가용성을 갖는다. 다양한 인자, 예를 들면, 재결정화 용매, 결정화 비율, 및 저장 온도는 단일 결정 형태가 지배적이 되는 것을 유발할 수 있다.

[0534] 약제학적으로 허용되는 염, 다형체 및/또는 용매화물의 스크리닝 및 특성화는 열 분석, x선 회절, 분광학, 증기 수착, 및 현미경을 포함하지만 이에 한정되지 않는 다양한 기술을 사용하여 달성될 수 있다. 열 분석 방법은 열화학적 분해 또는 열 물리적 공정을 나타내고, 이는 다형체 전이를 포함하지만 이에 한정되지 않고, 이러한 방법은 다형체 형태들 사이의 관계를 분석하여 중량을 결정하고, 유리 전이 온도를 확인하는데 사용되거나, 부형제 혼화성 연구에 사용된다. 이러한 방법은 시차 주사 열량계(DSC), 조절된 시차 주사 열량계(MDCS), 열중량 분석(TGA), 및 열중량 및 적외선 분석(TG/IR)을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. X선 회절 방법은 단일 결정 및 분말 회절계 및 싱크로트론 소스를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 사용된 다양한 분광학 기술은 라만, FTIR, UV-VIS, 및 NMR(액체 및 고체 상태)을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 다양한 현미경 기술은 편광 현미경, 에너지 분산형 X선 분석(EDX)이 있는 주사 전자 현미경(SEM), EDX가 있는 환경 주사 전자 현미경(기체 또는 수증기 대기에서), IR 현미경, 및 라만 현미경을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

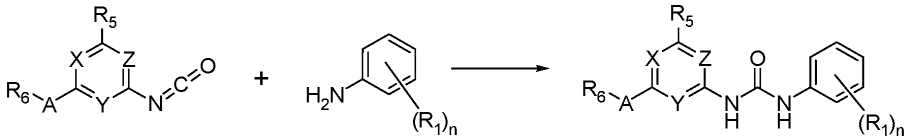
[0535] 명세서 전반에서, 기 및 이의 치환체는 안정한 모이어티 및 화합물을 제공하도록 선택될 수 있다.

[0536] **화합물의 합성**

[0537] 몇몇 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물의 합성은 화학 문헌에 기재된 수단을 사용하거나 본원에 기재된 방법을 사용하거나 이의 조합에 의해 달성된다. 추가로, 용매, 온도 및 본원에 기재된 다른 반응 조건은 다양할 수 있다.

[0538] 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물은 반응식 1에 나타낸 합성 경로에 따라 제조된다.

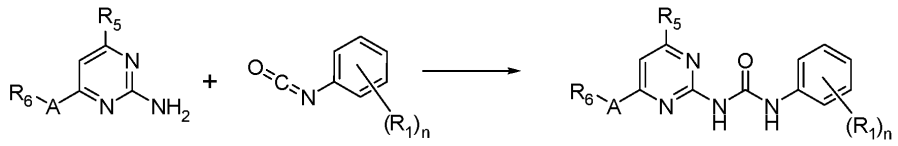
[0539] 반응식 1

[0540] 

[0541] 반응식 1에 도시된 바와 같이, 이소시아네이트에 대한 아민의 첨가는 우레아를 제공한다.

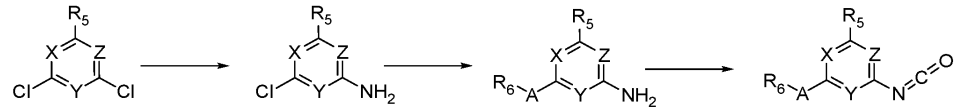
[0542] 유사한 프로토콜을 통해, 화학식 (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 추가의 화합물은 반응식 2에 나타낸 바와 같이 제조한다.

[0543] 반응식 2

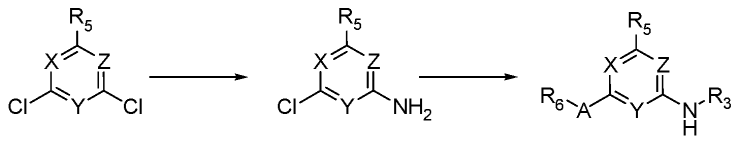
[0544] 

[0545] 몇몇 실시양태에서, 이소시아네이트 및 아민 합성 중간체는 반응식 3-4에 따라 제조된다.

[0546] 반응식 3: 피리딘/피리미딘 이소시아네이트(A=O, NR_{10})의 합성

[0547] 

[0548] 반응식 4: 피리딘/피리미딘 아민(A=O, NR_{10})의 합성



[0549]

[0550] 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물을 위해 사용되는 출발 물질 및 시약은 합성되거나, 상업적인 공급원, 예를 들면, 이에 한정되지 않지만, 시그마-알드리치(Sigma-Aldrich), 피셔사이언티픽(FischerScientific)(피셔 케미칼스(Fischer Chemicals)), 및 아크로스오가닉스(AcrosOrganics)로부터 입수된다.

[0551] 추가의 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물, 및 상이한 치환체를 갖는 다른 관련 화합물은 본원에 기재된 기술 및 물질 뿐만 아니라, 예를 들면, 문헌[Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17(John Wiley and Sons, 1991)]; 문헌[Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplementals(Elsevier Science Publishers, 1989)]; 문헌[Organic Reactions, Volumes 1-40(John Wiley and Sons, 1991), Larock's Comprehensive Organic Transformations(VCH Publishers Inc., 1989), March, Advanced Organic Chemistry 4th Ed.,(Wiley 1992)]; 문헌[Carey and Sundberg, Advanced Organic Chemistry 4th Ed., Vols. A and B(Plenum 2000, 2001)], 및 문헌[Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis 3rd Ed.,(Wiley 1999)](이들 모두 이러한 기재내용이 본원에 참조로서 인용됨)에 기재된 바와 같은, 당해 분야에서 알려진 것들을 사용하여 합성된다.

[0552] **특정한 용어**

[0553] 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는 청구된 주제가 속한 것을 일반적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본원에서 용어에 대한 복수의 정의가 존재하는 상황에서, 이 섹션에서의 것들이 이긴다. 본원에서 언급된 모든 특허, 특허 출원, 공개문헌 및 공개된 뉴클레오티드 및 아미노산 서열(예를 들면, 젠뱅크(GenBank) 또는 다른 데이타베이스에서 이용 가능한 서열)은 참조로서 인용된다. URL 또는 다른 이러한 식별자 또는 주소를 언급하는 경우, 이러한 식별자가 변화할 수 있고 인터넷에서 특정한 정보가 오고 갈 수 있지만, 등가의 정보가 인터넷 검색에 의해 확인될 수 있다는 것이 이해된다. 이에 대한 언급은 이러한 정보의 이용 가능성 및 대중적인 보급의 증거가 된다.

[0554] 상기 일반적인 설명 및 하기 상세한 설명은 오직 예시적이고 설명을 위한 것이고 청구된 임의의 주제를 제한하지 않는 것으로 이해된다. 본 출원에서, 단수형의 사용은 달리 구체적으로 기재되지 않는 한 복수형을 포함한다. 명세서 및 첨부된 청구항에서 사용되는 바와 같이, 단수형 "하나", "한" 및 "그"는 문맥이 달리 명백하게 지시하지 않는 한, 복수의 지시대상을 포함하는 것을 주의하여야 한다. 본 출원에서, "또는"의 사용은 달리 기재되지 않는 한, "및/또는"을 의미한다. 추가로, 용어 "포함하는" 뿐만 아니라 다른 형태, 예를 들면, "포함하다", "포함하고", 및 "포함된"의 사용은 제한적이지 않다.

[0555] 본원에 사용된 섹션 제목은 단지 조직화 목적을 위한 것일 뿐, 기재된 주제를 제한하는 것으로 해석되지 않는다.

[0556] 표준 화학 용어의 정의는 문헌[Carey and Sundberg "Advanced Organic Chemistry 4th Ed." Vols. A(2000) and B(2001), Plenum Press, New York]을 포함하지만 이에 한정되지 않는 참조 작업에서 확인될 수 있다. 달리 기재되지 않는 한, 질량 분광학, NMR, HPLC, 단백질 화학, 생화학, 재조합 DNA 기술 및 약물학의 통상적인 방법.

[0557] 달리 구체적인 정의가 제공되지 않는 한, 이와 연결되어 사용되는 명명법, 및 본원에 기재된 실험실 절차 및 분석 화학, 합성 유기 화학, 및 의학적 및 약제학적 화학의 기술은 당해 분야에 알려진 것들이다. 화학적 합성, 화학적 분석, 약제학적 제조, 제제화(formulation), 및 전달, 및 환자의 치료를 위한 표준 기술이 사용될 수 있다. 재조합 DNA, 올리고뉴클레오티드 합성, 및 조직 배양 및 형질전환(예를 들면, 전기영동, 리포펙션)을 위한 표준 기술이 사용될 수 있다. 반응 및 정제 기술은, 예를 들면, 제조사의 설명서의 키트를 사용하여, 또는 당해 분야에서 흔히 달성되는 바와 같이 또는 본원에 기재된 바와 같이 수행될 수 있다. 상기 기술 및 절차는 일반적으로 통상적인 방법으로, 본 명세서 전체에서 기재되고 논의된 다양한 일반적이고 더 상세한 참조에 기재된 바와 같이 수행될 수 있다.

[0558] 본원에 기재된 방법 및 조성물이 본원에 기재된 특정한 방법, 프로토콜, 세포주, 구조물, 및 시약으로 제한되지 않으며 다양할 수 있다는 것이 이해된다. 또한 본원에 사용된 용어는 단지 특정한 실시양태를 설명하는 목적을 위한 것이고, 본원에 기재된 방법, 화합물, 조성물의 범위를 제한하는 것을 의도하지 않는다는 것이 이해된다.

[0559] 본원에서 사용되는 바와 같이, C_1-C_x는 C-$_1$-C_2, C_1-C_3...C_1-C_x를 포함한다. C_1-C_x는 이것이 지정하는 모이어티를 만드는 탄소 원자의 수를 나타낸다(임의의 치환체는 제외).

[0560] "알킬" 기는 지방족 탄화수소 기를 의미한다. 알킬 기는 불포화 단위를 포함할 수 있거나 포함하지 않을 수 있다. 알킬 모이어티는 "포화된 알킬" 기일 수 있고, 이는 임의의 불포화 단위(즉, 탄소-탄소 이중 결합 또는 탄소-탄소 삼중 결합)를 함유하지 않는 것을 의미한다. 알킬 기는 또한 "불포화 알킬" 모이어티일 수 있고, 이는 이것이 하나 이상의 불포화 단위를 함유하는 것을 의미한다. 포화 또는 불포화 여부와 관계없이, 알킬 모이어티는 측쇄, 직쇄, 또는 환형일 수 있다.

[0561] "알킬" 기는 1 내지 12개의 탄소 원자를 가질 수 있다(본원에 나타낼 때마다, "1 내지 6"과 같은 수치 범위는 주어진 범위 내의 각각의 정수를 의미하고; 예를 들면, "1 내지 6개의 탄소 원자"는, 본 발명의 정의는 또한 수치 범위가 지정되지 않은 용어 "알킬"의 발생을 포함하지만, 알킬 기가 1개의 탄소 원자, 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자 등의 6개의 탄소 원자 이하 및 이를 포함하는 것으로 이루어질 수 있다는 것을 의미함). 본원에 기재된 화합물의 알킬 기는 "C_1-C_6 알킬" 또는 유사한 지정으로서 지정될 수 있다. 단지 예시의 방식으로, "C_1-C_6 알킬"은 알킬 쇄 내의 1 내지 6개의 탄소 원자가 존재하는 것을 지시하고, 즉, 알킬 쇄는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, iso-부틸, sec-부틸, t-부틸, n-펜틸, iso-펜틸, neo-펜틸, 헥실, 프로펜-3-일(알릴), 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸메틸, 사이클로펜틸메틸, 사이클로헥실메틸로 이루어진 군으로부터 선택된다. 알킬 기는 치환 또는 비치환일 수 있다. 구조에 따라, 알킬 기는 모노라디칼 또는 디라디칼(즉, 알킬렌 기)일 수 있다.

[0562] "알콕시"는 "-O-알킬" 기를 의미하고, 여기서 알킬은 본원에서 정의된 바와 같다.

[0563] 용어 "알케닐"은 알킬 기의 처음 2개의 원자가 방향족 기의 부분이 아닌 이중 결합을 형성하는 알킬 기의 한 유형을 의미한다. 즉, 알케닐 기는 원자 -C(R)=CR_2로 시작하고, 여기서 R은 알케닐 기의 나머지 부분을 의미하고, 이는 동일하거나 상이할 수 있다. 알케닐 기의 비제한적인 예는 -CH=CH_2, -C(CH_3)=CH_2, -CH=$CHCH_3$, -CH=C(CH_3)$_2$ 및 -C(CH_3)=$CHCH_3$을 포함한다. 알케닐 모이어티는 측쇄, 직쇄, 또는 환형(이 경우, 또한 "사이클로알케닐" 기로도 알려질 것임)일 수 있다. 알케닐 기는 2 내지 6개의 탄소를 가질 수 있다. 알케닐 기는 치환 또는 비치환일 수 있다. 구조에 따라, 알케닐 기는 모노라디칼 또는 디라디칼(즉, 알케닐렌 기)일 수 있다.

[0564] 용어 "알키닐"은 처음 2개의 원자가 삼중 결합을 형성하는 알킬 기의 한 유형을 의미한다. 즉, 알키닐 기는 원자 -C≡C-R로 시작하고, 여기서 R은 알키닐 기의 나머지 부분을 의미한다. 알키닐 기의 비제한적인 예는 -C≡CH, -C≡CCH_3, -C≡CCH_2CH_3 및 -C≡$CCH_2CH_2CH_3$이다. 알키닐 모이어티의 "R" 부분은 측쇄, 직쇄, 또는 환형일 수 있다. 알키닐 기는 2 내지 6개의 탄소를 가질 수 있다. 알키닐 기는 치환 또는 비치환일 수 있다. 구조에 따라, 알키닐 기는 모노라디칼 또는 디라디칼(즉, 알키닐렌 기)일 수 있다.

[0565] "아미노"는 -NH_2 기를 의미한다.

[0566] 용어 "알킬아민" 또는 "알킬아미노"는 -N(알킬)$_x$$H_y$ 기를 의미하고, 여기서 알킬은 본원에 정의된 바와 같고, x 및 y는 x=1, y=1 및 x=2, y=0의 군으로부터 선택된다. x=2인 경우, 알킬 기는 이들에 결합된 질소와 함께 임의로 사이클릭 고리 시스템을 형성할 수 있다. "디알킬아미노"는 -N(알킬)$_2$ 기를 의미하고, 여기서 알킬은 본원에 정의된 바와 같다.

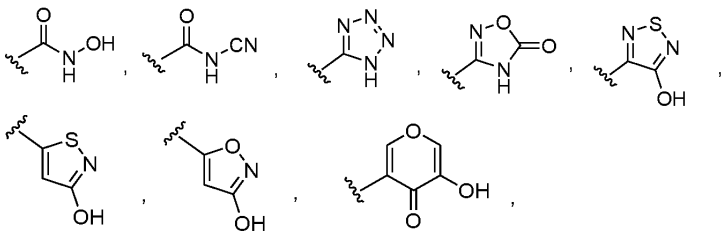
[0567] 용어 "방향족"은 4n+2π 전자를 함유하는 비편재화된 π-전자 시스템을 갖는 평면 고리를 의미하고, 여기서 n은 정수이다. 방향족 고리는 5, 6, 7, 8, 9, 또는 9개 이상의 원자로부터 형성될 수 있다. 방향족은 임의로 치환될 수 있다. 용어 "방향족"은 아릴 기(예를 들면, 페닐, 나프탈레닐) 및 헤테로아릴 기(예를 들면, 피리디닐, 퀴놀리닐) 둘 다를 포함한다.

[0568] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "아릴"은 고리를 형성하는 각각의 원자가 탄소 원자인 방향족 고리를 의미한다. 아릴 고리는 5, 6, 7, 8, 9, 또는 9개 이상의 탄소 원자로부터 형성될 수 있다. 방향족은 임의로 치환될

수 있다. 아릴 기의 예는 페닐, 및 나프탈레닐을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 구조에 따라, 아릴 기는 모노라디칼 또는 디라디칼(즉, 아릴렌 기)일 수 있다.

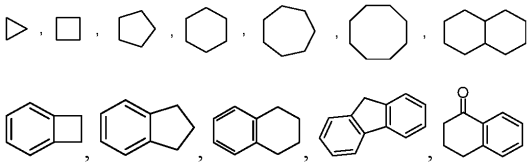
[0569] 용어 "카보사이클릭 고리"는 고리를 형성하는 각각의 원자가 탄소 원자인 고리를 의미한다. 카보사이클릭 고리는 아릴 또는 사이클로알킬일 수 있다.

[0570] "카복시"는 $-CO_2H$를 의미한다. 몇몇 실시양태에서, 카복시 모이어티는 카복실산 모이어티와 유사한 물리적 및/또는 화학적 성질을 나타내는 작용기 또는 모이어티를 의미하는 "카복실산 생동등체"로 교체될 수 있다. 카복실산 생동등체는 카복실산 기의 것과 유사한 생물학적 성질을 갖는다. 카복실산 모이어티를 갖는 화합물은 카복실산 생동등체로 교체된 카복실산 모이어티를 가질 수 있고, 카복실산-함유 화합물과 비교시 유사한 물리적 및/또는 생물적 성질을 가질 수 있다. 예를 들면, 하나의 실시양태에서, 카복실산 생동등체는 카복실산 기와 거의 동일한 정도로 생리학적 pH에서 이온화된다. 카복실산의 생동등체의 예는

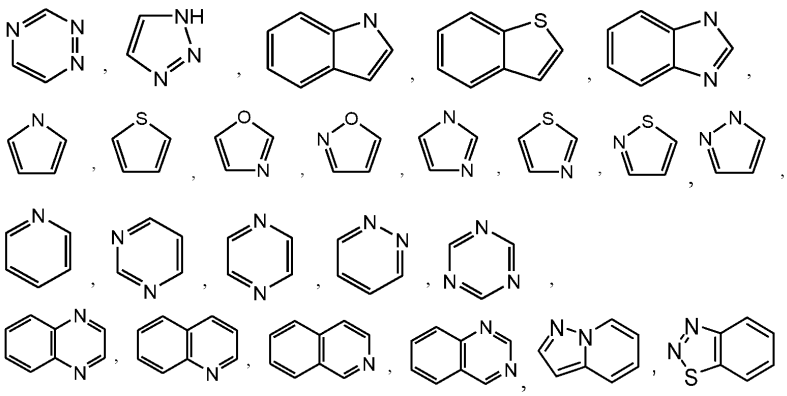
[0571] 

[0572] 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

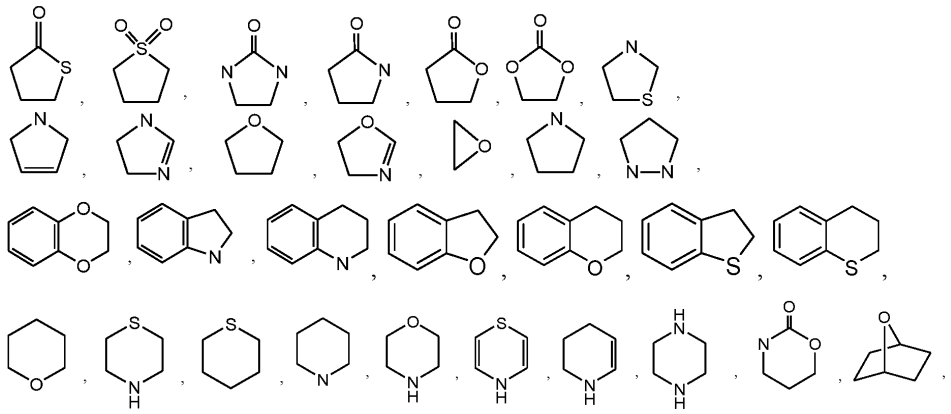
[0573] 용어 "사이클로알킬"은 단환형 또는 다환형 비방향족 라디칼을 의미하고, 여기서 고리를 형성하는 각각의 원자(즉, 골격 원자)는 탄소 원자이다. 사이클로알킬은 포화, 또는 부분적 불포화일 수 있다. 사이클로알킬은 방향족 고리와 융합될 수 있다(이 경우, 사이클로알킬은 비방향족 고리 탄소 원자를 통해 결합됨). 사이클로알킬 기는 3 내지 10개의 고리 원자를 갖는 기를 포함한다. 사이클로알킬 기의 예시적인 예는 하기 모이어티 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다:

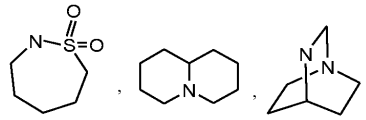
[0574] 

[0575] 용어 "헤테로아릴" 또는, 대안적으로, "헤테로방향족"은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 하나 이상의 고리 헤테로원자를 포함하는 아릴 기를 의미한다. *N*-함유 "헤테로방향족" 또는 "헤테로아릴" 모이어티는 고리의 하나 이상의 골격 원자가 질소 원자인 방향족 기를 의미한다. 다환형 헤테로아릴 기는 융합되거나 융합되지 않을 수 있다. 헤테로아릴 기의 예시적인 예는 하기 모이어티 등을 포함한다:

[0576] 

[0577] "헤테로사이클로알킬" 기 또는 "헤테로알리사이클릭" 기는 여기서 하나 이상의 골격 고리 원자가 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 헤테로원자인 사이클로알킬 기를 의미한다. 라디칼은 아릴 또는 헤테로아릴과 융합될 수 있다. 비방향족 헤테로사이클로도 의미되는 헤테로사이클로알킬 기의 예시적인 예는 하기 등을 포함한다:

[0578] 

[0579] 

[0580] 용어 헤테로알리사이클릭은 또한 단당류, 이당류 및 올리고당류를 포함하지만 이에 한정되지 않는 탄수화물의 모든 고리 형태를 포함한다. 달리 기재되지 않는 한, 헤테로사이클로알킬은 고리에서 2 내지 10개의 탄소를 갖는다. 헤테로사이클로알킬에서 탄소 원자의 수를 의미하는 경우, 헤테로사이클로알킬에서 탄소 원자의 수는 헤테로사이클로알킬을 구성하는 원자(즉, 헤테로사이클로알킬 고리의 골격 원자)(헤테로원자를 포함)의 총 수와 동일하지 않다는 것이 이해된다.

[0581] 용어 "헤테로사이클릭 고리"는 하나 이상의 골격 고리 원자가 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 헤테로원자인 고리를 의미한다. 헤테로사이클릭 고리는 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬일 수 있다.

[0582] 용어 "할로" 또는, 대안적으로, "할로겐"은 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도를 의미한다.

[0583] 용어 "할로알킬"은 하나 이상의 할로겐에 의한 치환된 알킬 기를 의미한다. 할로겐은 동일할 수 있거나 이들은 상이할 수 있다. 할로알킬의 비제한적인 예는 $-CH_2Cl$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-CF(CH_3)_3$ 등을 포함한다.

[0584] 용어 "플루오로알킬" 및 "플루오로알콕시"는 하나 이상의 플루오르 우원자로 치환된 알킬 및 알콕시 기를 각각 포함한다. 플루오로알킬의 비제한적인 예는 $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CH_2CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-CF_2CF_2CF_3$, $-CF(CH_3)_3$ 등을 포함한다. 플루오로알콕시 기의 비제한적인 예는 $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-OCH_2CF_3$, $-OCF_2CF_3$, $-OCF_2CF_2CF_3$, $-OCF(CH_3)_2$ 등을 포함한다.

[0585] 용어 "헤테로알킬"은 하나 이상의 골격 쇄 원자가 탄소 이외의 원자, 예를 들면, 산소, 질소, 황, 인, 규소, 또는 이의 조합으로부터 선택된 알킬 라디칼을 의미한다. 헤테로원자(들)는 헤테로알킬 기의 임의의 내부 위치에서 교체될 수 있다. 예는 $-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-NH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$, $-CH_2-N(CH_3)-CH_3$, $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$, $-CH_2-S-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH_2,-S(O)-CH_3$, $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$, $-CH_2-NH-OCH_3$, $-CH_2-O-Si(CH_3)_3$, $-CH_2-CH=N-OCH_3$, 및 $-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 추가로, 2개 이하의 헤테로원자는 연속적일 수 있고, 예를 들면, 예시의 방식으로, $-CH_2-NH-OCH_3$ 및 $-CH_2-O-Si(CH_3)_3$일 수 있다. 헤테로원자의 수를 제외하고, "헤테로알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 가질 수 있다.

[0586] 용어 "결합" 또는 "단일 결합"은 결합에 의해 결합된 원자가 더 큰 구조의 부분으로 간주되는 경우, 2개의 원자, 또는 2개의 모이어티 사이의 화학 결합을 의미한다.

[0587] 용어 "모이어티"는 분자의 특정한 분절 또는 작용기를 의미한다. 화학적 모이어티는 분자에 삽입되거나 첨부된 화학적 독립체로 종종 알려져 있다.

[0588] 본원에서 사용되는 바와 같이, 그 자체로 나타나고 숫자 지정이 없는 치환체 "R"은 알킬, 할로알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴(고리 탄소를 통해 결합됨), 및 헤테로사이클로알킬로부터 선택된 치환체를 의미한다.

[0589] 용어 "임의로 치환된" 또는 "치환된"은 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, -OH, 알콕

시, 아릴옥시, 알킬티오, 아릴티오, 알킬설폭사이드, 아릴설폭사이드, 알킬설폰, 아릴설폰, -CN, 알킨, C_1-C_6알킬알킨, 할로, 아실, 아실옥시, $-CO_2H$, $-CO_2$-알킬, 니트로, 할로알킬, 플루오로알킬, 및 일치환 및 이치환 아미노 기(예를 들면, $-NH_2$, -NHR, $-N(R)_2$)를 포함하는 아미노, 및 이의 보호된 유도체로부터 개별적으로 및 독립적으로 선택된 하나 이상의 추가의 기(들)로 치환될 수 있다는 것을 의미한다. 예시의 방식으로, 임의의 치환체는 L^sR^s일 수 있고, 여기서 각각의 L^s는 독립적으로 결합, -O-, -C(=O)-, -S-, -S(=O)-, $-S(=O)_2$-, -NH-, -NHC(O)-, -C(O)NH-, $-S(=O)_2NH$-, $-NHS(=O)_2$-, -OC(O)NH-, -NHC(O)O-, $-(C_1$-C_6알킬)-, 또는 $-(C_2$-C_6알케닐)-로부터 선택되고; 각각의 R^s는 독립적으로 H, (C_1-C_6알킬), (C_3-C_8사이클로알킬), 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, 및 C_1-C_6헤테로알킬로부터 선택된다. 상기 치환체의 보호 유도체를 형성할 수 있는 보호기는 상기 문헌[Greene and Wuts]에서 확인된다.

[0590] 본원에 기재된 방법 및 제제는 화학식 (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 구조를 갖는 화합물의 결정질 형태(또한 다형체로도 알려짐), 또는 약제학적으로 허용되는 염 뿐만 아니라 동일한 유형을 갖는 이들 화합물의 활성 대사물질의 사용을 포함한다. 몇몇 상황에서, 화합물은 토오토머로서 존재할 수 있다. 모든 토오토머는 본원에 나타낸 화합물의 범위 내에 포함된다. 추가로, 본원에 기재된 화합물은 비용매화된 형태 뿐만 아니라 약제학적으로 허용되는 용매, 예를 들면, 물, 에탄올 등으로 용매화된 형태로 존재할 수 있다. 본원에 나타낸 화합물의 용매화된 형태는 또한 본원에 기재된 것으로 간주된다.

[0591] 용어 "키트" 및 "제조 물품"은 동의어로서 사용된다.

[0592] 용어 "대상체" 또는 "환자"는 포유동물 및 비포유동물을 포함한다. 포유동물의 예는 포유류의 임의의 일원: 인간, 비인간 영장류, 예를 들면, 침팬지, 및 다른 유인원 및 원숭이 종; 농장 동물, 예를 들면, 소, 말, 양, 염소, 돼지; 가축, 예를 들면, 토끼, 개, 및 고양이; 설치류를 포함한 실험실 동물, 예를 들면, 래트, 마우스 및 기니 피그 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 비포유동물의 예는 조류, 어류 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 본원에 제공된 방법 및 조성물의 하나의 실시양태에서, 포유동물은 인간이다.

[0593] 용어 "질환" 또는 "병태"는 본원에 제공된 화합물 또는 방법으로 치료되는 상태 또는 치료될 수 있는 환자 또는 대상체의 건상 상태를 의미한다. 실시양태에서, 질환은 Olig2 또는 이상 Olig2 활성(예를 들면, 뇌암, 다형성 교아종, 수모세포종, 성상세포종, 뇌간교종, 수막종, 희소돌기아교세포종, 흑색종, 폐암, 유방암, 백혈병, 또는 다운 증후군)과 관련된(예를 들면, 이에 의해 유발된) 질환이다. 질환, 질병, 또는 병태의 예는 뇌암, 다형성 교아종, 수모세포종, 성상세포종, 뇌간교종, 수막종, 희소돌기아교세포종, 흑색종, 폐암, 유방암, 백혈병, 다운 증후군, 결장암, 유두갑상선암, 간세포 암종, 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅톤병, 전측두엽 치매, 크로이츠펠트-야콥병, 게르스트만-슈트로이슬러-샤인커 증후군, 프리온병, 신경변성 질환, 암, 심혈관 질환, 고혈압, 증후군 X, 우울증, 불안증, 녹내장, 인체 면역결핍 바이러스(HIV) 또는 후천성 면역결핍 증후군(AIDS), 신경변성, 알츠하이머병, 파킨슨병, 인지 향상, 쿠싱 증후군, 애디슨병, 골다공증, 노쇠, 근육 노쇠, 염증성 질환, 골관절염, 류머티스성 관절염, 천식 및 비염, 부신 기능 관련 질환, 바이러스성 감염, 면역결핍, 면역조절, 자가면역 질환, 알레르기, 상처 치유, 강박 행동, 다제내성, 중독, 정신병, 거식증, 악액질, 외상 후 스트레스 증후군, 수술 후 골절, 의학적 이화작용, 주요 정신병 우울증, 경도 인지 장애, 정신병, 치매, 고혈당증, 스트레스성 질병, 정신병약 유도된 체중 증가, 섬망, 우울증 환자의 인지 장애, 다운 증후군을 가진 개체에서 인지 열화, 인터페론-알파 요법과 관련된 정신병, 만성 통증, 위식도 역류 질환과 관련된 통증, 산후 정신병, 산후 우울증, 미숙아의 신경성 질병, 편두통, 뇌졸중, 동맥류, 뇌동맥류, 대뇌동맥류, 뇌 공격, 뇌혈관 장애, 허혈, 혈전증, 동맥색전증, 출혈, 일과성 뇌허혈 발작, 빈혈증, 색전증, 전신성 저관류, 정맥 혈전증, 관절염, 재관류 손상, 피부 질환 또는 병태, 여드름, 보통 여드름, 모공성 각화증, 급성, 전골수성 백혈병, 대머리, 여드름 주사비, 뱀비늘증, 색소성 건피증, 각화증, 신경아세포종, 진행성 골화성 섬유이형성증, 습진, 주사비, 일광 노출, 주름, 또는 미용적 병태를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 몇몇 예에서, "질환" 또는 "병태"는 암을 나타낸다. 몇몇 추가의 예에서, "암"은 인간 암 및 암종, 육종, 선암종, 림프종, 백혈병 등을 의미하고, 이는 고체 및 림프구 암, 신장암, 유방암, 폐암, 방관암, 결장암, 난소암, 전립선암, 췌장암, 위암, 뇌암, 두경부암, 피부암, 자궁암, 고환암, 신경교종암, 식도암, 및 간암을 포함하고, 이는 간암종, 림프종을 포함하고, 이는 B-급성 림프아구 림프종, 비호지킨 림프종(예를 들면, 버키트, 소세포, 및 대세포 림프종), 호지킨 림프종, 백혈병(AML, ALL, 및 CML을 포함), 또는 다발성 골수증을 포함한다.

[0594] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "암"은 백혈병, 암종 및 육종을 포함하는, 포유동물에서 확인되는 모든 유

형의 암, 신생물 또는 악성 종양을 의미한다. 본원에 제공된 화합물 또는 방법으로 치료될 수 있는 암의 예는 갑상선, 내분비계, 뇌, 유방, 자궁경관, 결장, 두경부, 간, 신장, 폐, 비소세포폐, 흑색종, 중피종, 난소, 육종, 위, 자궁 또는 수모세포종을 포함한다. 추가의 예는 호지킨 질환, 비호지킨 림프종, 다발성 골수종, 신경아세포종, 신경교종, 다형성 교아종, 난소암, 횡문근육종, 원발성 혈소판증가증, 원발성 고분자글로불린혈증, 원발성 뇌 종양, 암, 악성 췌장 인슐린종, 악성 유암종, 방광암, 전암성 피부 병변, 고환암, 림프종, 갑상선암, 신경아세포종, 식도암, 비뇨생식관암, 악성 고칼슘혈증, 자궁내막암, 부신피질암, 내분비 또는 외분비 췌장의 신생물, 수질 갑상선암, 수질 갑상선 암종, 흑색종, 결장암, 유두갑상선암, 간세포 암종, 또는 전립선암을 포함한다.

[0595] 용어 "백혈병"은 혈액 형성 기관의 진행성, 악성 질환을 광범위하게 의미하고, 일반적으로 혈액 및 골수에서 백혈구 및 이의 전구체의 기형 증식 및 발달을 특징으로 한다. 백혈병은 일반적으로 (1) 질환의 기간 및 특성-급성 또는 만성; (2) 관련된 세포의 유형; 골수(골수형성), 림프구(림프형성), 또는 단핵구; 및 (3) 혈액의 비정상 세포의 수의 증가 또는 비증가-백혈병성 또는 비백혈병성(아백혈병성)을 기반으로 임상적으로 분류된다. 본원에 제공된 화합물 또는 방법으로 치료될 수 있는 예시적인 백혈병은, 예를 들면, 급성 비림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 급성 과립구성 백혈병, 만성 과립구성 백혈병, 급성 전골수성 백혈병, 성인 T-세포 백혈병, 비백혈병성 백혈병, 백혈구혈증 백혈병, 호염기성 백혈병, 미분화 세포 백혈병, 소 백혈병, 만성 골수구성 백혈병, 백혈병 진피, 배아 백혈병, 호산성 백혈병, 그로스(Gross) 백혈병, 모발-세포 백혈병, 조혈세포 백혈병, 혈구모세포 백혈병, 조직구 백혈병, 줄기 세포 백혈병, 급성 단백구 백혈병, 백혈구감소 백혈병, 림프성 백혈병, 림프모구 백혈병, 림프구성 백혈병, 림프형성 백혈병, 림프구 백혈병, 림프육종 세포 백혈병, 비만세포 백혈병, 거핵구 백혈병, 소골수모세포 백혈병, 단핵구 백혈병, 골수아세포 백혈병, 골수구성 백혈병, 골수과립구성 백혈병, 골수단백구 백혈병, 네겔리(Naegeli) 백혈병, 플라스마 세포 백혈병, 다발성 골수종, 형질세포 백혈병, 전골수성 백혈병, 리이델 세포 백혈병, 실링(Schilling) 백혈병, 줄기 세포 백혈병, 아백혈병성 백혈병, 또는 미분화된 세포 백혈병을 포함한다.

[0596] 용어 "육종"은 일반적으로 배아 결합 조직과 같은 기질로 만들어진 종양을 의미하고, 일반적으로 원섬유성 또는 동종 기질에 삽입된 가깝게 팩킹된 세포로 구성된다. 본원에 제공된 화합물 또는 방법으로 치료될 수 있는 육종은 연골육종, 섬유육종, 림프육종, 흑색육종, 점액육종, 골육종, 아베메티(Abemethy) 육종, 지방 육종, 지방육종, 포상 연부 육종, 법랑아세포성 육종, 포도상 육종, 녹색종 육종, 양막 암종, 배아 육종, 윌름 종양 육종, 자궁내막 육종, 기질 육종, 유잉육종, 근막 육종, 섬유모세포성 육종, 거대 세포 육종, 과립구성 육종, 호지킨 육종, 특발성 다발성 색소성 출혈성 육종, B 세포의 면역아세포성 육종, 림프종, T-세포의 면역아세포성 육종, 옌센 육종, 카포시 육종, 쿠퍼 세포 육종, 혈관육종, 백혈육종, 악성 간엽종 육종, 방골성 육종, 세망 육종, 라우스 육종, 장액 낭종 육종, 활액 육종, 또는 말초혈관확장성 육종을 포함한다.

[0597] 용어 "흑색종"은 피부와 다른 기관의 멜라닌세포계로부터 발생하는 종양을 의미한다. 본원에 제공된 화합물 또는 방법으로 치료될 수 있는 흑색종은, 예를 들면, 흑자성 흑색종, 무멜라닌 흑색종, 양성 유년성 흑색종, 클라우드만(Cloudman) 흑색종, S91 흑색종, 하르딩-파세이(Harding-Passey) 흑색종, 유년성 흑색종, 암성 흑자 흑색종, 악성 흑색종, 결절성 흑색종, 조갑하 흑색종, 또는 표재성 전파 흑색종을 포함한다.

[0598] 용어 "암종"은 주변 조직에 침투하여 전이를 유발하는 상피 세포로 만들어진 악성 신성장물(new growth)을 의미한다. 본원에 제공된 화합물 또는 방법으로 치료될 수 있는 암종의 예는, 예를 들면, 수질 갑상선 암종, 가족성 수질 갑상선 암종, 선방 암종, 선방상 암종, 선낭성 암종, 선양 낭성 암종, 선암종, 부신 피질의 암종, 폐포 암종, 폐포 세포 암종, 기저세포 암종, 바닥세포 암종, 기저양 암종, 바닥편평세포 암종, 세기관지폐포 암종, 세기관지 암종, 기관지원성 암종, 뇌양 암종, 담관세포 암종, 융모막 암종, 콜로이드 암종, 면포암, 자궁체부암, 사상암, 갑옷 암종, 피부암종, 원주상 암종, 원주상 세포 암종, 관암종, 듀럼 암종, 배아 암종, 뇌질모양 암종, 에피에르모이드(epiermoid) 암종, 선상피암종, 외방성 암종, 궤양성 암종(carcinoma ex ulcer), 섬유암종, 교암종, 아교질모양 암종, 거대 세포 암종, 거대세포암종(carcinoma gigantocellulare), 샘 암종, 과립막 세포 암종, 모기질 암종, 혈액 암종, 간세포 암종, 허슬 세포 암종, 초자 암종, 하이페메프로리드(hypemephroid) 암종, 영아 배아 암종, 제자리 암종, 표피내 암종, 상피내 암종, 크롬페처 암종, 쿨치스키-세포 암종, 대세포 암종, 수정체 암종, 수정체 암종(carcinoma lenticulare), 지방종성 암종, 림프상피성 암종, 수양암종, 수질성 암종, 흑색종성 암종, 연성암종, 점액성 암종, 뮤시파륨 암종(carcinoma muciparum), 점액 세포암종, 점액표피양 암종, 점막성 암종, 점액 암종, 점액 종양암, 비인강암, 귀리 세포암, 화골성암종, 유골 암종, 유두암, 문맥주위부 암종, 전침입성 암종, 극세포암종, 풀모양 암종, 신장의 신장 세포암, 예비 세포 암종, 육종양 암종, 시나이더 암종, 경성암종, 응남암종, 반지 세포 암종, 심플렉스 암종(carcinoma simplex), 소세포 암종, 솔레노이드

암종, 구상 세포 암종, 방추상 세포 암종, 해면양 암종, 편평세포암, 편평 상피세포암, 선조 암종, 모세혈관 확장성 암종, 혈관확장성 암종, 이행 세포 암종, 튜베로슘 암종(carcinoma tuberosum), 결핵성 암종, 우췌상암, 또는 빌로슘 암종(carcinoma villosum)을 포함한다.

[0599] "이상 Olig2 활성과 관련된 암"(또한 본원에서 "Olig2 관련 암"으로도 언급됨)은 이상 Olig2 활성(예를 들면, 돌연변이된 Olig2 유전자)에 의해 유발된 암이다. Olig2 관련 암은 뇌암, 다형성 교아종, 수모세포종, 성상세포종, 뇌간교종, 수막종, 희소돌기아교세포종, 흑색종, 폐암, 유방암, 백혈병, T 세포 백혈병을 포함할 수 있다.

[0600] 본원에 사용되는 용어 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 질환 또는 병태 증상을 완화시키거나 약화시키거나 개선시키는 것, 추가의 증상을 예방하는 것, 증상의 근본적인 원인을 개선시키거나 예방하는 것, 질환 또는 병태를 억제시키는 것, 예를 들면, 질환 또는 병태의 발달을 멈추는 것, 질환 또는 병태를 경감시키는 것, 질환 또는 병태의 퇴행을 유발하는 것, 질환에 의해 유발된 병태 또는 병태를 경감시키는 것, 또는 질환 또는 병태의 증상을 예방학적으로 및/또는 치료학적으로 중단시키는 것을 포함한다. 예를 들면, 본원에 나타낸 특정한 방법은 암의 발생을 감소시키거나 암의 차도를 야기함으로써 암을 성공적으로 치료한다. 몇몇 실시양태에서, 본원에 나타낸 특정한 방법은 다운 증후군의 발생을 감소시키거나, 다운 증후군의 하나 이상의 증상을 감소시키거나, 다운 증후군의 하나 이상의 증상의 중증도를 감소시킴으로써 다운 증후군을 성공적으로 치료한다.

[0601] 본원에서 사용되는 바와 같이, 특정한 화합물 또는 약제학적 조성물의 투여에 의해 특정 질환, 질병 또는 병태의 증상의 완화는 영구적 또는 일시적 여부와 관계없이, 화합물 또는 조성물의 투여에 의해 기여되거나 관련된 지속적인 또는 일시적인, 중증도의 임의의 경감, 개시의 지연, 진행의 늦춤, 또는 기간의 단축을 의미한다.

[0602] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "조절하다"는 표적 단백질과 직접적으로 또는 간접적으로 상호작용하여, 단지 예시의 방식으로, 표적의 활성을 억제하거나 표적의 활성을 제한하거나 감소시키는 것을 포함하여, 표적 단백질의 활성을 변경하는 것을 의미한다.

[0603] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "조절제"는 표적의 활성을 변경하는 화합물을 의미한다. 예를 들면, 조절제는 조절제의 존재에서 활성의 규모와 비교시 표적의 특정한 활성의 규모의 증가 또는 감소를 유발할 수 있다. 특정한 실시양태에서, 조절제는 표적의 하나 이상의 활성의 규모를 감소시키는 억제제이다. 특정한 실시양태에서, 억제제는 완전하게 표적의 하나 이상의 활성을 방지한다. 몇몇 실시양태에서, Olig2 조절제는 세포에서 Olig2의 활성을 감소시키는 화합물이다. 몇몇 실시양태에서, Olig2 질환 조절제는 Olig2와 연관된 질환(예를 들면, 암 또는 다운 증후군)의 하나 이상의 증상의 중증도를 감소시키는 화합물이다.

[0604] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "표적 활성"은 조절제에 의해 조절될 수 있는 생물학적 활성을 의미한다. 특정한 예시적인 표적 활성은 결합 친화력, 신호 전달, 효소 활성, 종양 성장, 염증 또는 염증 관련 과정, 및 질환 또는 병태와 관련된 하나 이상의 증상의 완화를 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0605] Olig2 활성을 "억제하다", "억제하는", 또는 이의 "억제제"라는 용어는 본원에서 사용되는 바와 같이 희소돌기아교세포 전사 인자 2 활성의 억제를 의미한다. 단백질-억제제 상호작용과 관련하여, 용어는 억제제(예를 들면, Olig2 억제제 또는 Olig2 억제제 화합물)의 부재하에 단백질(예를 들면, Olig2, 전사 인자)의 활성 또는 기능에 관한 단백질의 활성 또는 기능에 음성적인 영향을 주는 것(예를 들면, 감소시키는 것)(예를 들면, Olig2에 의해 조절되는 유전자 전사의 감소)을 의미한다. 몇몇 실시양태에서 억제는 질환 또는 질환의 증상의 감소를 의미한다. 몇몇 실시양태에서, 억제는 신호 전달 경로 또는 시그널링 경로의 활성에서의 감소(예를 들면, Olig2에 의한 전사 조절 또는 Olig2에 의해 조절된 전사와 관련된 경로의 감소)를 의미한다. 따라서, 억제는, 적어도 부분적으로, 단백질(예를 들면, Olig2)의 신호 전달 또는 효소적 활성 또는 양을, 부분적으로 또는 전체적으로 자극을 차단시키거나, 활성을 감소시키거나 방지하거나 지연시키거나, 불활성화시키거나, 탈감작시키거나, 하향조절하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 억제는 Olig2의 억제를 의미한다.

[0606] 제제, 조성물 또는 성분과 관련하여 용어 "허용되는"은, 본원에서 사용되는 바와 같이, 치료되는 대상체의 일반적인 건강에 지속적인 해로운 효과를 주지 않는 것을 의미한다.

[0607] "약제학적으로 허용되는"은, 본원에서 사용되는 바와 같이, 화합물의 생물학적 활성 또는 성질을 파기하지 않고 상대적으로 비독성인 물질, 예를 들면, 담체 또는 희석제를 의미하고, 즉, 물질은 바람직하지 않는 생물학적 효과를 유발하지 않으며 이것이 함유된 조성물의 임의의 성분과 해로운 방식으로 상호작용하지 않고 개체에 투여될 수 있다.

[0608] 본원에서 사용되는 용어 "약제학적 조합"은 하나 이상의 활성 성분을 혼합하거나 조합함으로써 야기되고, 활성 성분의 고정된 조합 및 고정되지 않은 조합을 둘 다 포함하는 생성물을 의미한다. 용어 "고정된 조합"은 하나의

활성 성분, 예를 들면, 화학식 (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물, 및 공통 제제가 둘 다 환자에게 단일 독립체 또는 투여량의 형태로 동시에 투여되는 것을 의미한다. 용어 "고정되지 않은 조합"은 하나의 활성 성분, 예를 들면, 화학식 (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물, 및 공통 제제가 분리된 독립체로서 동시에, 함께 또는 순차적으로 특정한 시간 간격 제한 없이 투여되고, 여기서 이러한 투여는 환자의 신체에서 2종의 화합물의 유효한 수준을 제공하는 것을 의미한다. 후자는 또한 칵테일 요법, 예를 들면, 3종 이상의 활성 성분의 투여에 적용할 수 있다.

[0609] 용어 "약제학적 조성물"은 본원에 기재된 화학식 (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물과 다른 화학적 구성분, 예를 들면, 담체, 안정화제, 희석제, 분산제, 현탁제, 증점제, 및/또는 부형제의 혼합물을 의미한다. 약제학적 조성물은 화합물의 유기체로의 투여를 촉진한다. 당해 분야에 존재하는 화합물의 투여의 다중 기술은 정맥내, 경구, 에어로졸, 비경구, 눈, 폐 및 국소적 투여를 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0610] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "유효량" 또는 "치료학적 유효량"은 치료되는 질환 또는 병태의 하나 이상의 증상을 어느 정도 완화시킬 것인, 투여되는 제제 또는 화합물의 충분한 양을 의미한다. 결과는 질환, 또는 생물학적 시스템의 임의의 다른 목적하는 변경의 징후, 증상, 또는 원인의 감소 및/또는 완화일 수 있다. 예를 들면, 치료학적 사용을 위한 "유효량"은 질환 증상에서 임상적으로 유의미한 감소를 제공하는데 필요한 본원에 기재된 화학식 (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물을 포함하는 조성물의 양이다. 임의의 개별적인 경우에 적절한 "유효한" 양은 용량 상승 연구와 같은 기술을 사용하여 측정할 수 있다.

[0611] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "개선하다" 또는 "개선하는"은 목적하는 효과의 효능 또는 기간을 증가시키거나 연장하는 것을 의미한다. 따라서, 치료학적 제제의 효과를 개선시키는 것과 관련하여, 용어 "개선하는"은 시스템에 대한 다른 치료학적 제제의 효과를 효능 또는 기간에서 증가시키거나 연장하는 능력을 의미한다. 본원에서 사용되는 바와 같은 "개선-유효량"은 목적하는 시스템에서 또 다른 치료학적 제제의 효과를 개선시키는데 적절한 양을 의미한다.

[0612] "접촉하는"은 이의 보통 일반적인 의미에 따라 사용되고, 2종 이상의 별개의 종(예를 들면, 생분자를 포함하는 화학적 화합물, 또는 세포)이 반응하거나 상호작용하거나 물리적으로 닿는데 충분하게 근위가 되도록 하는 공정을 의미한다. 그러나, 수득된 반응 생성물은 첨가된 시약 사이의 반응으로부터 직접적으로, 또는 반응 혼합물에서 제조될 수 있는 하나 이상의 첨가된 시약으로부터의 중간체로부터 생성될 수 있다. 용어 "접촉하는"은 2종 이상의 종이 반응하거나 상호작용하거나 물리적으로 닿는 것을 허용하는 것을 포함할 수 있고, 여기서 2종의 종은 본원에 기재된 바와 같은 화합물 및 단백질 또는 효소(예를 들면, Olig2)일 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 단백질은 Olig2일 수 있다. 몇몇 실시양태에서 접촉은 본원에 기재된 화합물이 전사에 관련된 단백질 또는 효소와 상호작용하는 것을 허용하는 것을 포함한다.

[0613] 본원에 사용되는 바와 같이 용어 "공투여" 등은 단일 환자에게 선택된 치료제의 투여를 포함하는 것을 의미하고, 제제가 투여의 동일하거나 상이한 경로 또는 동일하거나 상이한 시간에 투여되는 치료 계획을 포함하는 것을 의도한다.

[0614] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "부형제" 또는 "담체"는 화합물의 세포 또는 조직으로의 도입을 촉진하는 상대적으로 비독성 화학 화합물 또는 제제를 의미한다.

[0615] 용어 "희석제"는 관심있는 화합물을 전달하기 전에 희석시키는데 사용되는 화학적 화합물을 의미한다. 희석제는 또한 더 안정한 환경을 제공할 수 있기 때문에 화합물을 안정화시키는데 사용될 수 있다. 인산염 완충 식염수를 포함하지만 이에 한정되지 않는 완충된 용액(또한 pH 조절 또는 유지를 제공할 수 있음) 중에 용해된 염을 당해 분야에서 희석제로서 사용한다.

[0616] 본원에 기재된 화합물의 "대사물질"은 화합물이 대사작용되는 경우 형성되는 그 화합물의 유도체이다. 용어 "활성 대사물질"은 화합물이 대사작용되는 경우 형성되는 화합물의 생물학적으로 활성인 유도체를 의미한다. 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "대사작용되는"은 이에 의해 특정한 성분이 유기체에 의해 변하는 과정의 합(가수분해 반응 및 효소에 의해 촉매되는 반응을 포함하지만 이에 한정되지 않음)을 의미한다. 따라서, 효소는 화합물에 대한 특정한 구조적 변경을 생성할 수 있다. 예를 들면, 시토크롬 P450은 다양한 산화 및 환원 반응을 촉매하고, 이 때 유리딘 디포스페이트 글루쿠로닐트랜스페라제가 활성화된 글루콘산 분자의 방향족 알코올, 지방족 알코올, 카복실산, 아민 및 융리 설피드릴 기로의 전달을 촉매한다. 대사작용에 대한 추가의 정보는 문헌

[Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Edition, McGraw-Hill(1996)]에서 수득할 수 있다. 본원에 기재된 화합물의 대사작용은 화합물의 호스트로의 투여 및 호스트로부터의 조직 샘플의 분석, 또는 화합물과 간 세포의 시험관내 배양 및 수득된 화합물의 분석에 의해 확인될 수 있다.

[0617] "생체이용률"은 연구되는 동물 또는 인간의 일반 순환으로 전달되는 본원에 기재된 화합물(예를 들면, 화학식 (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물)의 중량 퍼센트를 의미한다. 정맥내로 투여되는 경우 약물의 총 노출(AUC(0-8))이 일반적으로 100% 생체이용률(F%)로서 정의된다. "경구 생체이용률"은 정맥내 주사와 비교하여 약제학적 조성물이 경구적으로 섭취되는 경우, 본원에 기재된 화합물이 일반 순환으로 흡수되는 정도를 의미한다.

[0618] "혈장 농도"는 대상체의 혈액의 혈장 구성분 중의 본원에 기재된 화학식 (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물의 농도를 의미한다. 본원에 기재된 화합물의 혈장 농도가 대사작용 및/또는 다른 치료제와의 가능한 상호작용에 관한 다양성으로 인하여 대상체 사이에서 유의미하게 다양할 수 있다는 것이 이해된다. 본원에 기재된 하나의 실시양태에 따라, 본원에 기재된 화합물의 혈장 농도는 대상체들 사이에서 다양할 수 있다. 이와 같이, 최대 혈장 농도(Cmax)와 같은 값 또는 각각의 최대 혈장 농도에 도달하는 시간(Tmax), 또는 혈장 농도 시간 곡선하의 총 면적(AUC(0-8))은 대상체들 사이에서 다양할 수 있다. 이러한 다양성으로 인하여, 화합물의 "치료학적 유효량"을 구성하는데 필요한 양은 대상체들 사이에서 다양할 수 있다.

[0619] 본원에서 사용되는 바와 같이, "완화"는 질환 또는 병태에서의 개선 또는 질환 또는 병태와 관련된 증상의 적어도 부분적인 경감을 의미한다.

[0620] 본원에서 사용되는 바와 같이, "면역 세포"는 면역계의 세포 및 면역 반응에서 기능 또는 활성을 수행하는 세포, 예를 들면, T-세포, B-세포, 림프구, 대식세포, 수지상 세포, 호중구, 호산구, 호염구, 비만 세포, 혈장 세포, 백혈구, 항원 표출 세포 및 자연 살해 세포를 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0621] **치료 방법**

[0622] 또 다른 양상은 화학식 (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 프로드러그, 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물이다.

[0623] 또 다른 양상은 제공된 세포에서 Olig2의 활성을 억제하기 위한 약제의 제제화를 위한 화학식 (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 약제학적으로 허용되는 용매화물, 또는 약제학적으로 허용되는 프로드러그의 용도이다. 방법은 이의 실시양태를 포함하여 세포를 화학식 (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물의 접촉을 포함한다.

[0624] 추가의 양상은 Olig2 활성의 억제로부터 이득을 얻는 대상체에서 질환, 질병 또는 병태를 치료하는 방법으로서, 치료가 필요한 대상체에게 화학식 (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 프로드러그를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는 방법이다. 몇몇 실시양태는 Olig2 활성의 억제로부터 이득을 얻는 대상체에서 질환, 질병 또는 병태를 치료하는 방법으로서, 치료가 필요한 대상체에게 화학식 (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 프로드러그를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는 방법이고, 여기서 질환은 암 또는 다운 증후군이다.

[0625] 또 다른 양상은 치료가 필요한 대상체에게 화학식 (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 프로드러그를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는 대상체에서 질환의 치료 방법이고; 여기서 질환은 암 또는 다운 증후군이다. 몇몇 실시양태는 치료가 필요한 대상체에게 화학식 (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 프로드러그를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 암을 치료하는 방법이다. 몇몇 실시양태는 치료가 필요한 대상체에게 화학식 (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 프로드러그를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 다운 증후군 치료하는 방법이다.

[0626] 또 다른 실시양태는 치료가 필요한 대상체에게 화학식 (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 프로드러그를 포함하는 조성물

을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 암을 치료하는 방법이고, 여기서 암은 뇌암, 다형성 교아종, 수모세포종, 성상세포종, 뇌간교종, 수막종, 희소돌기아교세포종, 흑색종, 폐암, 유방암, 또는 백혈병이다.

[0627] 또 다른 양상은 세포를 화학식 (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 프로드러그와 접촉시키는 것을 포함하는, 세포에서 Olig2의 활성을 억제하는 방법이다.

[0628] 또 다른 양상은 Olig2 활성의 억제로부터 이득을 얻을 질환, 질병, 또는 병태의 치료를 위한 약제의 제조에서 화학식 (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 프로드러그의 용도이다.

[0629] 하나의 양상에서, 본원에 제공된 화합물의 유효량, 및 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물이 본원에서 제공된다. 추가의 양상에서, 제2 약제학적 활성 성분을 추가로 포함하는 조성물이 제공된다.

[0630] 특정한 실시양태에서, i) 생리학적으로 허용되는 담체, 희석제, 및/또는 부형제; 및 ii) 본원에 기재된 하나 이상의 화합물을 함유하는 약제학적 조성물이 본원에 제공된다.

[0631] 상기 언급된 임의의 양상은 본원에 기재된 화합물의 유효량의 단일 투여를 포함하는 추가의 실시양태이고, (i) 화학식 (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물이 한번에 투여되거나; (ii) 화학식 (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물이 포유동물에게 1일의 기간에 걸쳐 다중 시간에; (iii) 계속해서; 또는 (iv) 연속적으로 투여되는 추가의 실시양태를 포함한다.

[0632] 임의의 상기 언급된 양상은 화학식 (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물의 유효량의 다중 투여를 포함하는 추가의 실시양태이고, (i) 화학식 (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물을 단일 용량으로 투여하거나; (ii) 다중 투여 사이의 시간이 6시간 마다이거나; (iii) 화학식 (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물이 포유동물에게 8시간 마다 투여되는 추가의 실시양태를 포함한다. 추가의 또는 대안적인 실시양태에서, 방법은 약물 휴일을 포함하고, 여기서 화학식 (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물의 투여는 일시적으로 중단되거나 화학식 (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물의 용량이 일시적으로 감소하고; 약물 휴일의 끝에, 화학식 (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물의 투여가 재개된다. 약물 휴일의 길이는 2일 내지 1년으로 다양할 수 있다.

[0633] 하나의 양상에서, 본원에 기재된 화합물은 인간에게 투여된다. 몇몇 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 경구적으로 투여된다.

[0634] **약제학적 조성물 및 투여 방법의 예**

[0635] 약제학적 조성물은 활성 화합물의 약제학적으로 사용될 수 있는 제제로의 가공을 촉진하는 부형제 및 보조제를 포함하는 하나 이상의 생리학적으로 허용되는 담체를 사용하여 통상적인 방식으로 제제화될 수 있다. 적절한 제제는 선택된 투여 경로에 따라 좌우된다. 본원에 기재된 약제학적 조성물을 위한 적합한 부형제에 대한 추가의 세부사항은, 예를 들면, 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed(Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995)]; 문헌[Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975]; 문헌[Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980]; 및 문헌[Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed.(Lippincott Williams & Wilkins1999)]에서 찾을 수 있고, 이러한 기재내용은 본원에 참조로서 인용된다.

[0636] 본원에서 사용되는 바와 같은 약제학적 조성물은 본원에 기재된 화학식 (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물과 다른 화학적 구성분, 예를 들면, 담체, 안정화제, 희석제, 분산제, 현탁제, 증점제, 및/또는 부형제의 혼합물을 의미한다. 약제학적 조성물은 화합물이 유기체로의 투여를 촉진한다. 본원에 제공된 치료 또는 사용 방법의 실시에서, 본원에 기재된 화합물의 치료학적 유효량은 약제학적 조성물 중에서 치료되는 질환, 질병, 또는 병태를 갖는 포유동물에게 투여된다. 몇몇 실시양태에서, 포유동물은 인간이다. 치료학적 유효량은 질환의 중증도, 대상체의 연령 및 상대적인 건강, 사용된 화합물의 효능 및 다른 인자에 따라 광범위하게 다양할 수 있다. 화학식 (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물은 단독으로 또는 혼합물의 구성분으로서 하나 이상의 치료제와 조합으로서(조합

요법으로서) 사용될 수 있다.

[0637] 본원에 기재된 약제학적 제제는 경구, 비경구(예를 들면, 정맥내, 피하, 근육내), 비내, 구강, 국소적, 직장, 또는 경피 투여 경로를 포함하지만 이에 한정되지 않는 다중 투여 경로에 의해 대상체에게 투여될 수 있다. 게다가, 본원에 기재된 화학식 (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물을 포함하는 본원에 기재된 약제학적 조성물은 임의의 적합한 제형(dosage form)으로 제제화될 수 있다. 수성 경구 분산액, 액체, 겔, 시럽, 엘릭서제, 슬러리, 현탁액, 에어로졸, 제어된 방출 제제, 신속 용융 제제, 발포 제제, 동결건조된 제제, 정제, 분말, 알약, 당제, 캡슐, 지연된 방출(delayed release) 제제, 연장된 방출(extended release) 제제, 박동성 방출(pulsatile release) 제제, 다입자 제제, 및 혼성된 즉시 방출(mixed immediate release) 및 제어된 방출(controlled release) 제제를 포함하지만 이에 한정되지 않는 임의의 적합한 투여량으로 제제화될 수 있다.

[0638] 전신적 방식보다는 국소적으로, 예를 들면, 장기 또는 조직에 화합물의 직접적인 주사를 통해, 종종 데포 제제 또는 지속된 방출(sustained release) 제제로 화합물 및/또는 조성물을 투여할 수 있다. 이러한 장기간 작용 제제는 이식(예를 들면, 피하 또는 근육내로)에 의해 또는 근육내 주사로 투여될 수 있다. 추가로, 표적화된 약물 전달 시스템으로, 예를 들면, 장기 특이적 항체로 코팅된 리포솜으로 약물을 전달할 수 있다. 리포솜은 장기에 의해 선택적으로 표적화되고 취득될 것이다. 추가로, 약물은 급속 방출 제제 형태로, 연장된 방출 제제 형태로, 또는 즉시 방출 제제 형태로 제고될 수 있다.

[0639] 본원에 기재된 화합물을 포함하는 약제학적 조성물은 통상적인 방식으로, 예를 들면, 오직 예시의 방식으로, 통상적인 혼합, 용해, 과립화, 당의정 제조, 연화(levigating), 에멀젼화, 캡슐화, 포획(entrapping) 또는 압축 공정으로 제조될 수 있다.

[0640] 약제학적 조성물은 본원에 기재된 하나 이상의 화학식 (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물을, 유리 산 또는 유리 염기 형태의 활성 성분으로, 또는 약제학적으로 허용되는 염 형태로 포함할 것이다. 추가로, 본원에 기재된 방법 및 약제학적 조성물은 결정질 형태(또한 다형체로서 언급됨)뿐만 아니라 동일한 유형의 활성을 갖는 이들 화합물의 활성 대사물질의 사용을 포함한다. 몇몇 상황에서, 화합물은 토오토머로서 존재할 수 있다. 모든 토오토머는 본원에 기재된 화합물의 범위 내에 포함된다. 추가로 본원에 기재된 화합물은 약제학적으로 허용되는 용매, 예를 들면, 물, 에탄올 등과 함께 용매화되지 않은 형태 뿐만 아니라 용매화된 형태로 존재할 수 있다. 본원에 나타낸 화합물의 용매화된 형태는 또한 본원에 기재된 것으로 간주된다.

[0641] 특정한 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 또한 미생물 활성을 억제하는 하나 이상의 보존제를 포함할 수 있다. 적합한 보존제는 4차 암모늄 화합물, 예를 들면, 벤즈알코늄 클로라이드, 세틸트리메틸암모늄 브로마이드 및 세틸피리디늄 클로라이드를 포함한다.

[0642] 경구 사용을 위한 약제학적 제제는 하나 이상의 고체 부형제를 본원에 기재된 하나 이상의 화합물(예를 들면, 화학식 (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물)을 혼합하고, 임의로 수득된 혼합물을 분쇄하고, 목적하는 경우, 적합한 보조제 첨가 후, 과립의 혼합물을 가공하여 정제, 알약, 또는 캡슐을 수득함으로써 수득될 수 있다. 적합한 부형제는, 예를 들면, 락토오스, 수크로스, 만니톨, 또는 소르비톨을 포함하는, 당과 같은 충전제; 예를 들면, 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 검 트래거캔스, 메틸셀룰로오스, 미세결정성 셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 나트륨 카복시메틸셀룰로오스와 같은, 셀룰로오스 제조물; 또는 폴리비닐피롤리돈(PVP 또는 포비돈) 또는 칼슘 포스페이트와 같은, 기타물질을 포함한다. 목적되는 경우, 가교된 크로스카멜로스 나트륨, 폴리비닐피롤리돈, 아가, 또는 알긴산 또는 이의 염, 예를 들면, 알긴산나트륨과 같은 붕해제가 첨가될 수 있다.

[0643] 당의정 핵은 적당한 코팅과 함께 제공된다. 이러한 목적을 위해, 농축된 당 용액이 사용되는데, 선택적으로 검 아라빅, 탈크, 폴리비닐피롤리돈, 카보폴 겔, 폴리에틸렌 글리콜, 및/또는 이산화티타늄, 라커액(lacquer solutions), 및 적당한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 함유할 수 있다. 염료 또는 색소가 식별을 위하여 또는 활성 화합물 용량의 상이한 조합을 특색화하기 위해 정제 또는 당의정 코팅에 첨가될 수 있다.

[0644] 경구적으로 사용될 수 있는 약제 제조물은 젤라틴으로 제조된 푸쉬-핏(push-fit) 캡슐을 비롯한, 젤라틴과 글리세롤 또는 소르비톨과 같은, 가소제로 제조된 연질의 밀봉 캡슐을 포함한다. 푸쉬-핏 캡슐은 락토오스와 같은 충진제, 전분과 같은 결합제, 및/또는 탈크 또는 스테아르산마그네슘과 같은, 활제, 및 선태적으로 안정화제와 혼합하여 활성 성분을 함유할 수 있다. 연질 캡슐에서, 활성 화합물은 적당한 액체, 예를 들면, 지방 오일, 액

체 파라핀, 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜에 용해되거나 현탁될 수 있다. 또한, 안정화제가 첨가될 수 있다.

[0645] 몇몇 실시양태에서, 본원에서 개시된 고체 제형은 정제(현탁액 정제, 급속 용해성 정제, 깨물기-붕해 정제, 신속 붕해 정제, 비등성 정제, 또는 당의정 포함), 알약, 분말(무균 포장된 분말, 조제가능 분말, 또는 비등성 분말 포함), 캡슐(연성 또는 경성 캡슐 둘 모두, 예를 들면, 동물-유래된 젤라틴 또는 식물-유래된 HPMC로부터 만들어진 캡슐, 또는 "스프링클 캡슐(sprinkle capsule)" 포함), 고체 분산체, 고용체, 생분해성 제형, 제어된 방출 제제, 박동성 방출 제형, 다입자체 제형, 펠렛, 과립, 또는 에어로졸의 형태일 수 있다. 다른 실시양태에서, 약제학적 제제는 분말의 형태이다. 또 다른 실시양태에서, 약제학적 제제는 급속 용해성 정제를 포함하지만 이에 한정되지 않는 정제의 형태이다. 추가적으로, 본원에 기재된 약제학적 제제는 단일 캡슐로서 또는 복수 캡슐 제형에서 투여될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 약제학적 제제는 2개, 또는 3개, 또는 4개, 캡슐 또는 정제에 담겨 투여된다.

[0646] 몇몇 실시양태에서, 고체 제형, 예를 들면, 정제, 비등성 정제, 및 캡슐은 본원에 기재된 화학식 (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물의 입자를 하나 이상의 약제학적 부형제와 혼합하여 벌크 혼합된 조성물을 형성함으로써 제조된다. 이들 벌크 블렌드 조성물을 균질한 것으로 지칭할 때, 본원에 기재된 화학식 (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물의 입자는 상기 조성물이 동등하게 효과적인 단위 제형, 예를 들면, 정제, 알약, 및 캡슐로 쉽게 세분될 수 있도록 조성물 전역에서 균등하게 분산되는 것으로 의미된다. 개별 단위 용량은 또한, 필름 코팅을 포함할 수 있는데, 이것은 경구 섭취 시에 또는 희석제와의 접촉 시에 붕해된다. 이들 제제는 전형적인 약리학적 기술에 의해 제조될 수 있다.

[0647] 본원에 기재된 약제학적 고체 제형은 본원에 기재된 화학식 (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물 및 하나 또는 그 이상의 약제학적으로 허용되는 첨가제, 예를 들면, 혼화성 담체, 결합제, 충전 작용제, 현탁제, 풍미제, 감미제, 붕해제, 분산제, 계면활성제, 활제, 착색제, 희석제, 가용화제, 흡습 작용제, 가소제, 안정제, 침투 증강제, 습윤제, 소포제, 항산화제, 보존제, 또는 하나 또는 그 이상의 이들의 조합을 포함할 수 있다. 또 다른 양상에서, 표준 코팅 절차, 예를 들면, 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition(2000)]에서 설명된 것들을 이용하여, 필름 코팅이 본원에 기재된 화합물의 제제 주변에 제공된다. 하나의 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물의 입자 중에서 일부 또는 전부가 코팅된다. 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물의 입자 중에서 일부 또는 전부가 미세캡슐화된다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물의 입자는 미세캡슐화되지 않고 코팅되지 않는다.

[0648] 본원에 기재된 고체 제형에서 이용에 적합한 담체는 아카시아, 젤라틴, 콜로이드성 이산화규소, 칼슘 글리세로포스페이트, 락트산칼슘, 말토덱스트린, 글리세린, 규산마그네슘, 카제인나트륨, 콩 레시틴, 염화나트륨, 인산삼칼슘, 인산이칼륨, 나트륨 스테아로일 락틸레이트, 카라기닌, 모노글리세리드, 디글리세리드, 전호화된 전분, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스 아세테이트 스테아레이트, 수크로오스, 미정질 셀룰로오스, 락토오스, 만니톨 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0649] 본원에 기재된 고체 제형에서 이용에 적합한 충전 작용제는 락토오스, 탄산칼슘, 인산칼슘, 이염기성 인산칼슘, 황산칼슘, 미정질 셀룰로오스, 셀룰로오스 분말, 덱스트로스, 덱스트레이트, 덱스트란, 전분, 전호화된 전분, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC), 하이드록시프로필메틸셀룰로오스 프탈레이트, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 스테아레이트(HPMCAS), 수크로오스, 자일리톨, 락티톨, 만니톨, 소르비톨, 염화나트륨, 폴리에틸렌 글리콜 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0650] 화학식 (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물을 고체 제형 매트릭스로부터 가능한 효율적으로 방출하기 위해, 붕해제가 제제에서 종종 이용되는데, 특히 이들 제형이 결합제로 압축될 때 이용된다. 붕해제는 수분이 제형 내로 흡수될 때 팽창 또는 모세관 작용에 의해 제형 매트릭스를 파열시키는데 도움을 준다. 본원에 기재된 고체 제형에서 이용에 적합한 붕해제는 자연 전분, 예를 들면, 옥수수 전분 또는 감자 전분, 전호화된 전분, 예를 들면, 네셔널(National) 1551 또는 아미젤(Amijel)®, 또는 나트륨 전분 글리콜레이트, 예를 들면, 프로모겔(Promogel)® 또는 엑스플로탭(Explotab)®, 셀룰로오스, 예를 들면, 목재 산물, 메틸결정성 셀룰로오스, 예를 들면, 아비셀(Avicel)®, 아비셀® PH101, 아비셀® PH102, 아비셀® PH105, 엘케마(Elcema)® P100, 엠코셀(Emcocel)®, 비바셀(Vivacel)®, 밍 티아(Ming Tia)®, 및 솔카-플록(Solka-Floc)®, 메틸셀룰로오스, 크로스카르멜로스, 또는 가교된 셀룰로오스, 예를 들면, 가교된 나트륨 카복시메틸셀

룰로오스(Ac-Di-Sol®), 가교된 카복시메틸셀룰로오스, 또는 가교된 크로스카르멜로스, 가교된 전분, 예를 들면, 나트륨 전분 글리콜레이트, 가교된 중합체, 예를 들면, 크로스포비돈, 가교된 폴리비닐피롤리돈, 알기네이트, 예를 들면, 알긴산 또는 알긴산의 염, 예를 들면, 알긴산나트륨, 점토, 예를 들면, 비검(Veegum)® HV(마그네슘 알루미늄 실리케이트), 검, 예를 들면, 한천, 구아, 로커스트 콩, 카라야, 펙틴, 또는 트래거캔스, 나트륨 전분 글리콜레이트, 벤토나이트, 자연 스펀지, 계면활성제, 수지, 예를 들면, 양이온-교환 수지, 감귤 펄프, 나트륨 라우릴 설페이트, 전분과 조합으로 나트륨라우릴 설페이트 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0651] 결합제는 고체 경구 제형 제제에 응집성을 부여한다: 분말 충전된 캡슐 제제의 경우에, 이들은 연성 또는 경성 쉘 캡슐 내로 충전될 수 있는 플러그 형성을 보조하고, 및 정제 제제의 경우에, 이들은 정제가 압축 후 무손상 상태로 남아있도록 담보하고 압축 또는 충전 단계에 앞서 블렌드 균일성을 확실하게 하는데 도움을 준다. 본원에 기재된 고체 제형에서 결합제로서 이용에 적합한 물질은 카복시메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스(예를 들면, 메토셀(Methocel)®), 하이드록시프로필메틸셀룰로오스(예를 들면, 하이프로멜로스 USP 파마코트-603, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스 아세테이트 스테아레이트(아쿠아트 HS-LF 및 HS), 하이드록시에틸셀룰로오스, 하이드록시프로필셀룰로오스(예를 들면, 클루셀(Klucel)®), 에틸셀룰로오스(예를 들면, 에토셀(Ethocel)®), 및 미정질 셀룰로오스(예를 들면, 아비셀®), 미정질 덱스트로스, 아밀로오스, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 다당류 산, 벤토나이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈/비닐 아세테이트 공중합체(PVP/VA), 크로스포비돈, 포비돈, 전분, 전호화된 전분, 트래거캔스, 덱스트린, 당, 예를 들면, 수크로오스(예를 들면, 디팍(Dipac)®), 글루코오스, 덱스트로스, 당밀, 만니톨, 소르비톨, 자일리톨(예를 들면, 자일리탭(Xylitab)®), 락토오스, 자연 또는 합성 검, 예를 들면, 아카시아, 트래거캔스, 가티 검, 이사폴 허스크의 점액, 전분, 폴리비닐피롤리돈(예를 들면, 포비돈(Povidone)® CL, 콜리돈(Kollidon)® CL, 폴리플라스돈(Polyplasdone)® XL-10, 및 포비돈® K-12), 낙엽송 아라보갈락탄, 비검®, 폴리에틸렌 글리콜, 왁스, 알긴산나트륨 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0652] 일반적으로, 20-70%의 결합제 수준이 분말-충전된 젤라틴 캡슐 제제에서 이용된다. 정제 제제에서 결합제 이용 수준은 직접적인 압축, 습식 제립화, 롤러 압밀, 또는 다른 부형제, 예를 들면, 그 자체가 중간 결합제로서 행동할 수 있는 충전제의 용법인 지에 따라 변한다. 당해 분야에서 숙련된 제조자는 제제에 대한 결합제 수준을 결정할 수 있지만, 정제 제제에서 최대 70%의 결합제 이용 수준이 통상적이다.

[0653] 본원에 기재된 고체 제형에서 이용에 적합한 활제 또는 유동화제는 스테아르산, 수산화칼슘, 탈크, 옥수수 전분, 나트륨 스테아릴 푸마레이트, 알칼리 금속 및 알칼리 토금속 염, 예를 들면, 알루미늄, 칼슘, 마그네슘, 아연, 스테아르산, 스테아르산나트륨, 스테아르산마그네슘, 스테아르산아연, 왁스, 스테아로웨트(Stearowet)®, 붕산, 벤조산나트륨, 아세트산나트륨, 염화나트륨, 류신, 폴리에틸렌 글리콜 또는 메톡시폴리에틸렌 글리콜, 예를 들면, 카보왁스(Carbowax)™, PEG 4000, PEG 5000, PEG 6000, 프로필렌 글리콜, 나트륨 올레에이트, 글리세릴 베헤네이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 글리세릴 벤조에이트, 마그네슘 또는 나트륨 라우릴 설페이트 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0654] 본원에 기재된 고체 제형에서 이용에 적합한 희석제는 당(락토오스, 수크로오스, 및 덱스트로스 포함), 다당류(덱스트레이트 및 말토덱스트린 포함), 폴리올(만니톨, 자일리톨, 및 소르비톨 포함), 시클로덱스트린 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0655] 본원에 기재된 고체 제형에서 이용에 적합한 습윤제는, 예를 들면, 올레산, 글리세릴 모노스테아레이트, 소르비탄 모노올레에이트, 소르비탄 모노라우레이트, 트리에탄올아민 올레에이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트, 사차 암모늄 화합물(예를 들면, 폴리콰트(Polyquat) 10®), 나트륨 올레에이트, 나트륨 라우릴 설페이트, 스테아르산마그네슘, 나트륨 도쿠세이트, 트리아세틴, 비타민 E TPGS 등을 포함한다.

[0656] 본원에 기재된 고체 제형에서 이용에 적합한 계면활성제는, 예를 들면, 나트륨 라우릴 설페이트, 소르비탄 모노올레에이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트, 폴리소르베이트, 폴록사머, 담즙산염, 글리세릴 모노스테아레이트, 에틸렌 산화물과 프로필렌 산화물의 공중합체, 예를 들면, 플루로닉(Pluronic)®(BASF) 등을 포함한다.

[0657] 본원에 기재된 고체 제형에서 이용에 적합한 현탁제는 폴리비닐피롤리돈, 예를 들면, 폴리비닐피롤리돈 K12, 폴리비닐피롤리돈 K17, 폴리비닐피롤리돈 K25, 또는 폴리비닐피롤리돈 K30, 폴리에틸렌 글리콜(예를 들면, 폴리에틸렌 글리콜은 약 300 내지 약 6000, 또는 약 3350 내지 약 4000, 또는 약 7000 내지 약 5400의 분자량을 가질 수 있다), 비닐 피롤리돈/비닐 아세테이트 공중합체(S630), 나트륨 카복시메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 하이드록시-프로필메틸셀룰로오스, 폴리소르베이트-80, 하이드록시에틸셀룰로오스, 알긴산나트륨, 검, 예를 들면, 검 트래거캔스 및 검 아카시아, 구아 검, 크산탄 검을 비롯한 크산탄, 당, 셀룰로식스, 예를 들면, 예를 들면, 나트륨 카복시메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 나트륨 카복시메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 하이드록시에틸셀룰로오스, 폴리소르베이트-80, 알긴산나트륨, 폴리에톡실화된 소르비탄 모노라우레이트, 폴리에톡실화된 소르비탄 모노라우레이트, 포비돈 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0658] 본원에 기재된 고체 제형에서 이용에 적합한 항산화제는, 예를 들면, 부틸화된 하이드록시톨루엔(BHT), 아스코르브산나트륨, 및 토코페롤을 포함한다.

[0659] 본원에 기재된 고체 제형에서 이용되는 첨가제 사이에 상당한 중복이 있는 것으로 인지되어야 하다. 따라서, 상기-열거된 첨가제는 단지 예시에 불과하고, 및 본원에 기재된 고체 제형 내에 포함될 수 있는 첨가제의 유형을 제한하지 않는 것으로 간주되어야 한다.

[0660] 다른 실시양태에서, 약제학적 제제의 하나 또는 그 이상의 층은 가소화된다. 예시적으로, 가소제는 일반적으로 높은 끓는점 고체 또는 액체이다. 적합한 가소제는 코팅 조성물의 중량(w/w)으로 약 0.01% 내지 약 50% 첨가될 수 있다. 가소제는 디에틸 프탈레이트, 시트레이트 에스테르, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세롤, 아세틸화된 글리세리드, 트리아세틴, 폴리프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 트리에틸 시트레이트, 디부틸 세바케이트, 스테아르산, 스테아롤, 스테아레이트, 및 피마자유를 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0661] 압축된 정제는 앞서 설명된 제제의 벌크 블렌드를 압밀함으로써 제조된 고체 제형이다. 다양한 실시양태에서, 입에서 용해되도록 설계되는 압축된 정제는 하나 또는 그 이상의 풍미제를 포함할 것이다. 다른 실시양태에서, 압축된 정제는 최종 압축된 정제를 둘러싸는 필름을 포함할 것이다. 몇몇 실시양태에서, 필름 코팅은 제제로부터 본원에 기재된 화학식 (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물의 지연된 방출을 제공할 수 있다. 다른 실시양태에서, 필름 코팅은 환자 순응도를 보조한다(예를 들면, 오파드리(Opadry)® 코팅 또는 당 코팅). 오파드리®을 포함하는 필름 코팅은 전형적으로, 정제 중량의 약 1% 내지 약 3% 범위에서 변한다. 다른 실시양태에서, 압축된 정제는 하나 또는 그 이상의 부형제를 포함한다.

[0662] 캡슐은, 예를 들면, 본원에 기재된 화합물의 제제의 벌크 블렌드를 캡슐의 내부에 배치함으로써 제조될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 제제(비수성 현탁액 및 용액)은 연성 젤라틴 캡슐 내에 배치된다. 다른 실시양태에서, 제제는 표준 젤라틴 캡슐 또는 비-젤라틴 캡슐, 예를 들면, HPMC를 포함하는 캡슐 내에 배치된다. 다른 실시양태에서, 제제는 스프링클 캡슐 내에 배치되는데, 여기서 상기 캡슐은 전체가 삼켜질 수 있거나 또는 상기 캡슐은 개방되고 내용물이 식사에 앞서 식품 위에 살포될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 치료 용량은 복수(예를 들면, 2개, 3개, 또는 4개) 캡슐로 분할된다. 몇몇 실시양태에서, 제제의 전체 용량은 캡슐 형태에서 전달된다.

[0663] 다양한 실시양태에서, 본원에 기재된 화학식 (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물의 입자 및 하나 또는 그 이상의 부형제는 건성 혼합되고, 및 경구 투여 후 약 30분 이내에, 약 35분 이내에, 약 40분 이내에, 약 45분 이내에, 약 50분 이내에, 약 55분 이내에, 또는 약 60분 이내에 실제적으로 붕해하고, 따라서 제제를 위장관액 내로 방출하는 약제학적 조성물을 제공하는데 충분한 경도를 갖는 덩어리, 예를 들면, 정제로 압축된다.

[0664] 다른 양상에서, 제형은 미세캡슐화된 제제를 포함할 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 하나 또는 그 이상의 다른 혼화성 물질이 미세캡슐화 물질 내에 존재한다. 예시적인 물질은 pH 조절제, 분해 촉진제, 소포제, 항산화제, 풍미제, 및 담체 물질, 예를 들면, 결합제, 현탁제, 붕해 작용제, 충전 작용제, 계면활성제, 가용화제, 안정제, 활제, 습윤제, 및 희석제를 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0665] 본원에 기재된 미세캡슐화에 유용한 물질은 화합물을 다른 비혼화성 부형제로부터 충분히 단리하는, 화합물과 혼화성인 물질을 포함한다. 화합물과 혼화성인 물질은 생체내에서 화학식 (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물의 방출을 지연시키는 것들이다.

[0666] 본원에 기재된 화합물을 포함하는 제제의 방출을 지연시키는데 유용한 예시적인 미세캡슐화 물질은 하이드록시

프로필 셀룰로오스 에테르(HPC), 예를 들면, 클루셀® 또는 니쏘(Nisso) HPC, 저치환 하이드록시프로필 셀룰로오스 에테르(L-HPC), 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스 에테르(HPMC), 예를 들면, 세피필름-LC, 파마코트(Pharmacoat)®, 메톨로스 SR, 메토셀®-E, 오파드라이 YS, PrimaFlo, 베네셀 MP824, 및 베네셀 MP843, 메틸셀룰로오스 중합체, 예를 들면, 메토셀®-A, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스 아세테이트 스테아레이트 아쿠아트(HF-LS, HF-LG,HF-MS) 및 메톨로스(Metolose)®, 에틸셀룰로오스(EC) 및 이들의 혼합물, 예를 들면, E461, 에토셀®, 아쿠알론(Aqualon)®-EC, 수어리스(Surelease)®, 폴리비닐 알코올(PVA), 예를 들면, 오파드라이 AMB, 하이드록시에틸셀룰로오스, 예를 들면, 나트로솔(Natrosol)®, 카복시메틸셀룰로오스 및 카복시메틸셀룰로오스의 염(CMC), 예를 들면, 아쿠알론®-CMC, 폴리비닐 알코올 및 폴리에틸렌 글리콜 공중합체, 예를 들면, 콜리코트(Kollicoat) IR®, 모노글리세리드(미베롤), 트리글리세리드(KLX), 폴리에틸렌 글리콜, 변성 식용 전분, 아크릴산 중합체 및 아크릴산 중합체와 셀룰로오스 에테르의 혼합물, 예를 들면, 유드라짓(Eudragit)® EPO, 유드라짓® L30D-55, 유드라짓® FS 30D 유드라짓® L100-55, 유드라짓® L100, 유드라짓® S100, 유드라짓® RD100, 유드라짓® E100, 유드라짓® L12.5, 유드라짓® S12.5, 유드라짓® NE30D, 및 유드라짓® NE 40D, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 세피필름, 예를 들면, HPMC와 스테아르산의 혼합물, 시클로덱스트린, 및 이들 물질의 혼합물을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0667] 또 다른 실시양태에서, 가소제, 예를 들면, 폴리에틸렌 글리콜, 예를 들면, PEG 300, PEG 400, PEG 600, PEG 1450, PEG 3350, 및 PEG 800, 스테아르산, 프로필렌 글리콜, 올레산, 및 트리아세틴이 미세캡슐화 물질 내로 통합된다. 다른 실시양태에서, 약제학적 조성물의 방출을 지연시키는데 유용한 미세캡슐화 물질은 USP 또는 국가의약품집(NF)으로부터 유래된다. 또 다른 실시양태에서, 미세캡슐화 물질은 클루셀이다. 또 다른 실시양태에서, 미세캡슐화 물질은 메토셀이다.

[0668] 미세캡슐화된 본원에 기재된 화합물은, 예를 들면, 분무 건조 공정, 회전 디스크-용매 공정, 고온 융해 공정, 스프레이 냉각 방법, 유동층, 정전 침적, 원심 압출, 회전 현탁 분리, 액체-기체 또는 고체-기체 계면에서 중합, 압력 압출, 또는 분무 용매 추출 용액조를 포함하는 방법에 의해 제제화될 수 있다. 이들에 더하여, 여러 화학적 기술, 예를 들면, 복합 코아세르베이션(coacervation), 용매 증발, 중합체-중합체 비상용성, 액체 매체에서 계면 중합, 계내 중합, 액체내 건조, 및 액체 매체 중의 탈용매화가 또한 이용될 수 있었다. 게다가, 다른 방법, 예를 들면, 롤러 압밀, 압출/구형화(sheroniztion), 코아세르베이션, 또는 나노입자 코팅이 또한 이용될 수 있다.

[0669] 또 다른 실시양태에서, 비등성 분말 역시 본 발명에 따라 제조된다. 비등성 염은 경구 투여를 위해 약제를 물에 분산시키는데 이용되었다. 비등성 염은 중탄산나트륨, 구연산 및/또는 주석산으로 통상적으로 구성되는 건성 혼합물에서 약용 작용제를 포함하는 과립 또는 거친 분말이다. 본원에 기재된 조성물의 염이 물에 첨가될 때, 산 및 염기가 반응하여 이산화탄소 기체를 방출시키고, 따라서 "비등"을 유발한다. 비등성 염의 예는, 예를 들면, 다음의 성분을 포함한다: 중탄산나트륨 또는 중탄산나트륨과 탄산나트륨의 혼합물, 구연산 및/또는 주석산. 이산화탄소의 해방을 유발하는 임의의 산-염기 조합은 이들 성분이 약제학적 이용에 적합하고 약 6.0 또는 그 이상의 pH를 유발하기만 하면, 중탄산나트륨 및 구연산 및 주석산의 조합 대신에 이용될 수 있다.

[0670] 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물을 포함하는 본원에 기재된 제제는 고체 분산액이다. 이러한 고체 분산액의 제조 방법은 미국 특허 제4,343,789호, 제5,340,591호, 제5,456,923호, 제5,700,485호, 제5,723,269호, 및 미국 특허 공개 제2004/0013734호를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 여전히 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 제제는 고용체이다. 고용체를 활성제 및 다른 부형제와 함께 성분에 도입하고, 혼합물의 가열로 약물 용해를 야기한 다음, 수득된 조성물을 냉각하여 고체 혼합물을 제공하고, 이를 추가로 제제화하거나 직접적으로 캡슐에 첨가하거나 정제로 압축시킨다. 이러한 고용체의 제조 방법은 미국 특허 제4,151,273호, 제5,281,420호, 및 제6,083,518호를 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0671] 본원에 기재된 화합물을 포함하는 본원에 기재된 제제를 포함하는 약제학적 고체 경구 제형은 화학식 (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물의 조절된 방출을 제공하도록 추가로 제제화될 수 있다. 조절된 방출은 제형으로부터 본원에 기재된 화합물의 방출을 의미하고, 이는 연장된 시간 기간 동안 목적하는 프로파일에 따라 도입된다. 조절된 방출 프로파일은, 예를 들면, 지속된 방출, 연장된 방출, 박동성 방출, 및 지연된 방출 프로파일을 포함한다. 즉시 방출 조성물과 대조적으로, 조절된 방출 조성물은 미

리 결정된 프로파일에 따른 연장된 시간 기간 동안 대상체에 제형의 전달을 허용한다. 이러한 방출 속도는 연장된 시간 기간 동안 제형의 치료학적 유효 수치를 제공할 수 있고, 따라서 통상적인 신속 방출 제형과 비교하여 부작용을 최소화하면서 더 긴 기간의 약리학적 반응을 제공할 수 있다. 이러한 더 긴 반응 기간은 상응하는 짧은 작용, 즉시 방출 제제에 의해 달성되지 않는 많은 고유한 이득을 제공한다.

[0672] 몇몇 실시양태에서, 본원에 기재된 고체 제형은 장 코팅되어 있는 지연된 방출 경구 제형으로서, 다시 말하면, 위장관의 소장에서 방출에 영향을 주기 위해 장용 코팅을 활용하는 본원에 기재된 바와 같은 약제학적 조성물의 경구 제형으로서 제제화될 수 있다. 장 코팅된 제형은 자체적으로 코팅되거나 또는 코팅되지 않은, 활성 성분 및/또는 다른 조성물 성분의 과립, 분말, 펠렛, 비드 또는 입자를 포함하는 압축된 또는 성형된 또는 압출된 정제/주형(코팅되거나 또는 코팅되지 않음)일 수 있다. 장 코팅된 경구 제형은 또한, 자체적으로 코팅되거나 또는 코팅되지 않은, 고체 담체 또는 조성물의 펠렛, 비드 또는 과립을 포함하는 캡슐(코팅되거나 또는 코팅되지 않음)일 수 있다.

[0673] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "지연된 방출(delayed release)"은 지연된 방출 변경이 없었다면 달성되었을 위치보다 더욱 원위에서 장관 내에 일반적으로 예측가능한 일부 위치에서 방출이 달성될 수 있도록 하는 전달을 지칭한다. 몇몇 실시양태에서, 방출의 지체를 위한 방법은 코팅이다. 임의의 코팅은 전체 코팅이 약 5 미만의 pH에서 위장관액에 용해되지 않지만, 약 5 및 그 이상의 pH에서 용해될 만큼 충분한 두께까지 적용되어야 한다. 코팅은 하기로 만들어질 수 있다:

[0674] 아크릴산 중합체. 아크릴산 중합체의 성능(일차적으로, 생물학적 유체에서 이들의 용해도)은 치환의 정도 및 유형에 근거하여 변할 수 있다. 적합한 아크릴산 중합체의 예는 메타크릴산 공중합체 및 암모늄 메타크릴레이트 공중합체를 포함한다. 유드라짓 시리즈 E, L, S, RL, RS 및 NE(롬 파르마(Rohm Pharma))는 유기 용매, 수성 분산액, 또는 건성 분말에서 가용화된 상태로 이용 가능하다. 유드라짓 시리즈 RL, NE, 및 RS는 위장관에서 불용성이지만 투과성이고 결장 표적화에 주로 이용된다. 유드라짓 시리즈 E는 위에서 용해된다. 유드라짓 시리즈 L, L-30D 및 S는 위에서 불용성이고 장에서 용해된다;

[0675] 셀룰로오스 유도체. 적합한 셀룰로오스 유도체의 실례는 다음과 같다: 에틸 셀룰로오스; 셀룰로오스의 부분적인 아세테이트 에스테르와 프탈산 무수물의 반응 혼합물. 성과는 치환의 정도 및 유형에 근거하여 변할 수 있다. 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트(CAP)은 pH > 6에서 용해된다. 아쿠아테릭(FMC)은 수성 기초된 시스템이고, 및 입자 < 1 μm를 갖는 분무건조된 CAP 슈도라텍스이다. 아쿠아테릭에서 다른 성분은 플루로닉, 트윈스(Tweens), 및 아세틸화된 모노글리세리드를 포함할 수 있다. 다른 적합한 셀룰로오스 유도체는 다음을 포함한다: 셀룰로오스 아세테이트 트리멜리테이트(이스트만); 메틸셀룰로오스(파마코트, 메토셀); 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스 프탈레이트(HPMCP); 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스 석시네이트(HPMCS); 그리고 하이드록시프로필메틸셀룰로오스 아세테이트 석시네이트(예를 들면, AQOAT(Shin Etsu)). 성능은 치환의 정도 및 유형에 근거하여 변할 수 있다. 예를 들면, HPMCP, 예를 들면, HP-50, HP-55, HP-55S, HP-55F 등급이 적합하다. 성능은 치환의 정도 및 유형에 근거하여 변할 수 있다. 예를 들면, 적합한 등급의 하이드록시프로필메틸셀룰로오스 아세테이트 석시네이트는 pH 5에서 용해되는 AS-LG(LF), pH 5.5에서 용해되는 AS-MG(MF), 및 더욱 높은 pH에서 용해되는 AS-HG(HF)를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 이들 중합체는 과립으로서, 또는 수성 분산액을 위한 미세한 분말로서 제공된다;

[0676] 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트(PVAP). PVAP는 pH > 5에서 용해되고, 및 수증기 및 위액에 훨씬 적게 투과성이다.

[0677] 몇몇 실시양태에서, 코팅은 당분야에서 널리 공지된 가소제 및 아마도 다른 코팅 부형제, 예를 들면, 착색제, 탈크, 및/또는 스테아르산마그네슘을 포함할 수 있고, 및 통상적으로 포함한다. 적합한 가소제는 트리에틸 시트레이트(시트로플렉스 2), 트리아세틴(글리세릴 트리아세테이트), 아세틸 트리에틸 시트레이트(시트로플렉 A2), 카보왁스 400(폴리에틸렌 글리콜 400), 디에틸 프탈레이트, 트리부틸 시트레이트, 아세틸화된 모노글리세리드, 글리세롤, 지방산 에스테르, 프로필렌 글리콜, 및 디부틸 프탈레이트을 포함한다. 특히, 음이온성 카르복실산 아크릴산 중합체는 중량으로 10-25%의 가소제, 특히 디부틸 프탈레이트, 폴리에틸렌 글리콜, 트리에틸 시트레이트 및 트리아세틴을 통상적으로 포함할 것이다. 전형적인 코팅 기술, 예를 들면, 스프레이 또는 팬 코팅이 코팅을 적용하는데 이용된다. 코팅 두께는 장관 내에 국소 전달의 원하는 부위가 도달될 때까지, 경구 제형이 무손상 상태로 남아있도록 담보하는데 충분해야 한다.

[0678] 착색제, 탈점착화제, 계면활성제, 소포제, 활제(예를 들면, 카르나우바 왁스 또는 PEG)가 코팅 물질을 가용화시키거나 또는 분산시키고, 및 코팅 성능 및 코팅된 산물을 향상시키기 위해, 가소제 이외에 코팅에 첨가될 수 있

다.

[0679] 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 화학식 (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물을 포함하는 본원에 기재된 제제는 박동성 제형을 이용하여 전달된다. 박동성 제형은 제어된 지체 시간 후 미리 결정된 시점에서 또는 특정한 부위에서 하나 또는 그 이상의 즉시 방출 펄스를 제공할 수 있다. 박동성 제형은 미국 특허 제5,011,692호; 제5,017,381호; 제5,229,135호; 제5,840,329호; 제4,871,549호; 제5,260,068호; 제5,260,069호; 제5,508,040호; 제5,567,441호 및 제5,837,284호에 기재된 것들을 포함하지만 이에 한정되지 않는 다양한 박동성 제형을 사용하여 투여될 수 있다.

[0680] 많은 다른 유형의 제어된 방출 시스템이 당업자에게 공지되고 본원에 기재된 제형용으로 적합하다. 이런 전달 시스템의 예는, 예를 들면, 중합체-기초된 시스템, 예를 들면, 폴리락트산 및 폴리글리콜산, 폴리무수물 및 폴리카프로락톤; 스테롤, 예를 들면, 콜레스테롤, 콜레스테롤 에스테르 및 지방산, 또는 중성지방, 예를 들면, 모노-, 디- 및 트리글리세리드를 비롯하여, 지질인 다공성 매트릭스, 비중합체-기초된 시스템; 하이드로겔 방출 시스템; 실라스틱 시스템; 펩티드-기초된 시스템; 왁스 코팅, 생분해성 제형, 전형적인 결합제를 이용한 압축된 정제 등을 포함한다. 예를 들면, 문헌[Liberman et al., Pharmaceutical Dosage Forms, 2 Ed., Vol. 1, pp. 209-214(1990)]; 문헌[Singh et al., Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 2nd Ed., pp. 751-753(2002)]; 미국 특허 제4,327,725호, 제4,624,848호, 제4,968,509호, 제5,461,140호, 제5,456,923호, 제5,516,527호, 제5,622,721호, 제5,686,105호, 제5,700,410호, 제5,977,175호, 제6,465,014호 및 제6,932,983호를 참조하고, 이들은 각각 특정적으로 참조로서 인용된다.

[0681] 몇몇 실시양태에서, 개체에 경구 투여를 위한 화학식 (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물의 입자 및 최소한 하나의 분산제 또는 현탁제를 포함하는 약제학적 제제가 제공된다. 이 제제는 현탁을 위한 분말 및/또는 과립일 수 있고, 및 물과의 혼합시, 실제적으로 균일한 현탁액이 획득된다.

[0682] 경구 투여용 액상 제제 제형은 약제학적으로 허용되는 수성 경구 분산액, 에멀젼, 용액, 엘릭서제, 겔, 및 시럽을 포함하지만 이에 한정되지 않는 군으로부터 선택된 수성 현탁액일 수 있다. 예를 들면, 문헌[Singh *et al.*, Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 2nd Ed., pp. 754-757(2002)]을 참조한다.

[0683] 본원에 기재된 수성 현탁액 및 분산액은 USP 약전(2005 edition, chapter 905)에 정의된 바, 적어도 4시간 동안 균질한 상태를 유지하도록 남아있을 수 있다. 균질성은 전체 조성물의 균질도를 측정하는 것과 관련된 것과 일치하는 샘플링 방법에 의해 측정될 수 있다. 하나의 실시양태에서, 수성 현탁액은 1분 미만으로 지속되는 물리적 교반에 의해 균질 현탁액으로 재현탁될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 수성 현탁액은 45초 미만으로 지속되는 물리적 교반에 의해 균질 현탁액으로 재현탁될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 수성 현탁액은 30초 미만으로 지속되는 물리적 교반에 의해 균질 현탁액으로 재현탁될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 균질한 수성 분산을 유지하기 위하여 교반이 필요하지 않다.

[0684] 본원에 기재된 약제학적 조성물은 감미제, 예를 들면, 이에 한정되지 않는, 본원에 기재된 약제학적 조성물은 아카시아 시럽, 아세설팜 K, 알리탐, 아니스, 사과, 아스파르탐, 바나나, 바바리안 크림, 베리, 블랙 커런트, 버터스코치, 시트르산칼슘, 캄포르, 카라멜, 체리, 체리 크림, 초콜렛, 계피, 시트러스, 풍선껌, 시트러스 펀치, 시트러스 크림, 코튼 캔디, 코코아, 콜라, 쿨 체리(cool cherry), 쿨 시트러스(cool citrus), 시클라메이트, 실라메이트, 덱스트로즈, 유칼립투스, 유게놀, 프럭토오스, 과일 펀치, 생강, 글리시레티네이트, 감초(리코라이스) 시럽, 포도, 자몽, 꿀, 이소말트, 레몬, 라임, 레몬 크림, 모노암모늄 글리르히지네이트(MagnaSweet®), 말톨, 만니톨, 메이플, 마쉬멜로우, 멘톨, 민트, 민트 크림, 혼합된 베리, 네오헤스페리딘 DC, 네오탐, 오렌지, 배, 복숭아, 페퍼민트, 페퍼민트 크림, 프로스위트(Prosweet)® 분말, 라즈베리, 루트 비어, 럼, 사카린, 사프롤, 소르비톨 ,스피어민트, 스피어민트 크림, 딸기, 딸기 크림, 스테비아, 수크랄로스, 수크로오스, 나트륨 사카린, 사카린, 아스파탐, 아세설팜 칼륨, 만니톨, 탈린, 수크랄로스, 소르비톨, 스위스 크림, 타가토즈, 탄게린, 타우마틴, 투티 프루이티(tutti fruitti), 바닐라, 호두, 수박, 야생 채리, 노루 발풀, 자일리톨, 및 이들의 조합물, 예를 들면, 아니스-멘톨, 체리-아니스, 계피-오렌지, 체리-계피, 초콜릿-민트, 꿀-레몬, 레몬-라임, 레몬-민트, 멘톨-유칼립투스, 오렌지-크림, 바닐라-민트, 및 이의 혼합물을 포함할 수 있다.

[0685] 몇몇 실시양태에서, 본원에 기재된 약제학적 제제는 자가 유화 약물 전달 시스템(SEDDS)일 수 있다. 에멀젼은 일반적으로 액정 형태의 서로 비혼화성 상의 분산액이다. 일반적으로, 에멀젼은 힘찬 기계적 분산에 의해 생성된다. 에멀젼 또는 마이크로에멀젼의 반대로서, SEDDS는 임의의 외부 기계적 분산 또는 교반 없이 과량의 물을

첨가시 에멀젼을 자발적으로 형성한다. SEDDS의 잇점은 용액 전체에서 액적을 분산시키는데 오직 부드러운 혼합만이 필요하다는 것이다. 추가로, 물 또는 수성 단계는 투여 직전에 첨가될 수 있고, 이는 불안정하거나 소수성 활성 성분의 안정성을 보장한다. 따라서, SEDDS는 소수성 활성 성분의 경구 및 비경구 전달을 위한 효과적인 전달 시스템을 제공한다. SEDDS는 소수성 활성 성분의 생체이용률에서 개선을 제공할 수 있다. 자가 유화 제형의 제조 방법은 미국 특허 제5,858,401호, 제6,667,048호, 및 제6,960,563호를 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0686] 본원에 기재된 수성 분산액 또는 현탁액에 이용되는 상기-열거된 첨가제 사이에 중복이 있는데, 그 이유는 소정의 첨가제가 종종, 당해 분야에서 상이한 의사에 의해 상이하게 분류되거나, 또는 여러 상이한 기능 중에서 한 가지를 위해 통상적으로 이용되기 때문인 것으로 인지된다. 따라서, 상기-열거된 첨가제는 단지 예시에 불과하고, 및 본원에 기재된 제제 내에 포함될 수 있는 첨가제의 유형을 제한하지 않는 것으로 간주되어야 한다.

[0687] 비내 제제를 위한 잠재적인 부형제는, 예를 들면, 미국 특허 제4,476,116호, 제5,116,817호 및 제6,391,452호를 포함한다. 벤질 알코올 또는 다른 적합한 보존제, 플루오로카본, 및/또는 다른 가용화제 또는 분산제를 사용하여 식염수 중의 제형 용액. 예를 들면, 문헌[Ansel, H. C. *et al*., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Sixth Ed.(1995)]을 참조한다. 바람직하게, 상기 조성물 및 제제는 적합한 비독성 제약상 허용되는 성분과 함께 제조된다. 적합한 담체를 선택하는 것은 원하는 비강 제형, 예를 들면, 액제, 현탁제, 연고제 또는 겔제의 정확한 성질에 의하여 크게 좌우된다. 비강 제형은 일반적으로 활성 성분 이외에 다량의 물을 함유한다. 소량의 다른 성분, 예를 들면, pH 조절제, 유화제 또는 분산화제, 보존제, 계면활성제, 겔화제 또는 완충화제 및 다른 안정화제 및 가용화제 또한 존재할 수 있다. 바람직하게, 비강 제형은 비강 분비물과 등장성이어야 한다.

[0688] 흡입에 의한 투여용인 경우, 본원에 기술된 화합물은 에어로졸, 미스트 또는 분말 형태로 존재할 수 있다. 본원에 기술된 약제학적 조성물은 적합한 추진제, 예를 들면, 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 다른 적합한 가스를 사용하여 가압식 팩 또는 분무기로부터 에어로졸 분무 제시의 형태로 편리하게 전달된다. 가압식 에어로졸의 경우, 투여 단위는 계량된 양을 전달하기 위한 밸브를 제공함으로써 결정될 수 있다. 본원에 기술된 예시적인 화합물과 적합한 분말 베이스, 예를 들면, 락토오스 또는 전분의 분말 혼합물을 함유하는, 흡입기 또는 취입기에 사용하기 위한, 예를 들면, 단지 일례로, 젤라틴의 캡슐 및 카트리지가 제형화할 수 있다.

[0689] 본원에 기재된 화합물을 포함하는 구강 제제는 다양한 제제를 사용하여 투여될 수 있고, 이는 미국 특허 제4,229,447호, 제4,596,795호, 제4,755,386호, 및 제5,739,136호를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 추가로, 본원에 기재된 구강 제형은 임의로 구강 점막에 제형을 부착시키는데 사용되는 생분해성(가수분해성) 중합체 담체를 추가로 포함한다. 구강 제형은 소정의 기간에 걸쳐서 서서히 분해되도록 제조되는데, 이 경우, 화합물은 본질적으로 전체에 전달된다. 구강 약물 전달 수단은 약물의 경구 투여시 발생하는 단점, 예를 들면, 느린 흡수성, 위장관 내에 존재하는 체액에 의해 활성 제제가 분해되는 것 및/또는 간에서 일어나는 1차 통과 불활성화를 해결해준다. 생분해성(가수분해성) 중합체 담체는 일반적으로 구강 점막의 축축한 표면에 부착되는 친수성(수용성 및 수 팽창성) 중합체를 포함한다. 본 발명에 유용한 중합체 담체의 예로서는 아크릴산 중합체, 및 예를 들면, "카보머"라고도 알려져 있는 공중합체[비.에프.굿 리치(B.F. Goodrich)에서 입수 가능한 카보폴(Carbopol)은 이와 같은 중합체 중 하나임]를 포함한다. 본원에 기술된 구강 제형에 혼입될 수도 있는 기타 성분으로서는 붕해제, 희석제, 결합제, 활제, 풍미제, 착색제, 보존제 등을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 구강 투여 또는 설하 투여에 있어서, 조성물은 임의로는 통상의 방식으로 제형화된 정제, 로진즈 또는 겔의 형태를 취하기도 한다.

[0690] 본원에 기재된 경피 제제는 다양한 장치를 사용하여 투여될 수 있고, 이는 미국 특허 제3,598,122호, 제3,598,123호, 제3,710,795호, 제3,731,683호, 제3,742,951호, 제3,814,097호, 제3,921,636호, 제3,972,995호, 제3,993,072호, 제3,993,073호, 제3,996,934호, 제4,031,894호, 제4,060,084호, 제4,069,307호, 제4,077,407호, 제4,201,211호, 제4,230,105호, 제4,292,299호, 제4,292,303호, 제5,336,168호, 제5,665,378호, 제5,837,280호, 제5,869,090호, 제6,923,983호, 제6,929,801호 및 제6,946,144호를 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0691] 본원에 기재된 경피 제형은 당해 분야에 통상적인 특정한 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 본원에 기재된 경피 제형은 3개 이상의 성분을 포함한다: (1) 화합물의 제제; (2) 투과 촉진제; 및 (3) 수성 애쥬반트. 추가로, 경피 제제는 성분, 예를 들면, 이에 한정되지 않지만, 겔화제, 크림 및 연고 베이스 등을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 경피 제제는 흡수를 증진하고 피부로부터 경피 제형이 씻기는

것을 막아주는 직조 또는 부직 백킹 재료를 추가로 포함한다. 다른 실시양태에서, 본원에 기술된 경피 제제는 피부로의 확산을 촉진하도록 포화 또는 과포화 상태를 유지한다.

[0692] 몇몇 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물을 경피 투여하는데 적합한 제제는 경피 전달 장치 및 경피 전달 패치를 사용하며, 이는 중합체 또는 접착제 중에 용해 및/또는 분산된 친수성 에멀젼 또는 완충 수용액일 수 있다. 이와 같은 패치는 임의로는 약학 제제의 연속 전달, 박동성 전달 또는 필요에 따른 전달용으로서 제조되기도 한다. 또한, 본원에 기재된 화합물의 경피 전달은 임의로는 이온 영동 패치 등에 의해 이루어지기도 한다. 뿐만 아니라, 경피 패치는 본원에 기재된 화합물을 제어 전달한다. 흡수 속도는 임의로 속도 제어 막을 사용하거나 본원에 기재된 화합물을 중합체 매트릭스 또는 겔 내에 트랩핑시킴으로써 늦추기도 한다. 역으로, 흡수량을 증가시키기 위해서 흡수 촉진제가 사용된다. 흡수 촉진제 또는 담체는 피부를 통과하는 것을 돕기 위해 흡수 가능한 약학적 허용 용매를 포함한다. 예를 들면, 경피 장치는 백킹 부재를 포함하는 반창고, 본원에 기재된 화합물을 함유하고 임의로는 담체를 포함하며, 임의로는 본원에 기재된 화합물을 장기간에 걸쳐 제어된 속도 및 소정의 속도로 투여 대상의 피부에 전달하는 속도 제어 장벽과, 장치를 피부에 고정하는 수단을 가지는 용기의 형태를 가진다.

[0693] 근육 내, 피하 또는 정맥 내 주사에 적합한 본원에 기재된 화합물을 포함하는 제제로서는 생리학적으로 허용 가능한 멸균 수용액 또는 비 수성 용액, 분산액, 현탁액 또는 에멀젼, 및 멸균 주사 용액 또는 분산액으로 재구성될 멸균 분말을 포함한다. 적당한 수성 및 비 수성 담체, 희석제, 용매 또는 비히클은, 예를 들면, 물, 에탄올, 폴리올(프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 글리세롤 또는 크레모포 등), 이의 적당한 혼합물, 식물성 오일(예를 들면, 올리브 오일) 및 주사 가능한 유기 에스테르, 예를 들면, 에틸 올레에이트를 포함한다. 유동성은, 예를 들면, 코팅, 예를 들면, 레시틴을 사용하고, 분산액의 경우에는 필요한 입도로 유지시키며, 계면활성제를 사용함으로써 적당히 유지된다. 피하 주사에 적당한 제제는 또한 임의의 첨가제, 예를 들면, 보존제, 습윤제, 유화제 및 분산제를 포함하기도 한다. 미생물의 성장 방지는 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산 등과 같은 다양한 항박테리아성 및 항진균성 제제에 의해 보장될 수 있다. 이는 또한 등장성 제제, 예를 들면, 당, 염화나트륨 등을 포함하는 것이 바람직할 수 있다. 주사 가능한 약제학적 형태의 연장된 흡수는 흡수 지연 제제, 예를 들면, 알루미늄 모노스테아레이트 또는 겔라틴의 사용에 의해 야기될 수 있다.

[0694] 정맥내 주사의 경우, 본원에 기재된 화합물은 임의로 수성 용액 바람직하게는, 생리학적으로 혼화 가능한 완충액, 예를 들면, 행크 용액, 링거 용액 또는 생리 염 완충액 중에 제제화될 수 있다. 경점막 투여의 경우, 투과될 장벽에 적당한 투과제가 이 제형 중에 사용된다. 기타 비경구 주사의 경우, 적당한 제제는 수성 또는 비수성 용액을 포함하며, 바람직하게는 생리적으로 혼화 가능한 완충제 또는 부형제도 함께 포함한다. 이러한 부형제는 일반적으로 당해 분야에 알려져 있다.

[0695] 비경구 주사는 임의로는 볼루스 주사 또는 연속 주입을 포함한다. 주사용 제형은 임의로는 단위 투여형, 예를 들면, 앰플 또는 복수 투여용 용기의 형태로서 제공되며, 이 경우, 보존제가 포함되기도 한다. 몇몇 실시양태에서, 본원에 기술된 약제학적 조성물은, 예를 들면, 유성 또는 수성 비히클 중 에멀젼, 용액 또는 멸균 현탁액과 같은 비경구 주사에 적당한 형태를 가지며, 제제화제, 예를 들면, 현탁제, 안정화제 및/또는 분산제를 함유한다. 비경구 투여용 약제학적 제제는 수용성 형태인 본원에 기재된 화합물의 수용액을 포함한다. 추가로, 활성 화합물의 현탁액은 임의로 적당한 유성 주사 현탁액으로서 제조된다. 적합한 친유성 용매 또는 비히클은 지방 오일, 예를 들면, 참깨유, 또는 합성 지방산 에스테르, 예를 들면, 에틸 올레에이트 또는 트리글리세리드, 또는 리포솜을 포함한다. 수성 주사 현탁액은 현탁액의 점도를 증가시키는 성분, 예를 들면, 나트륨 카복시메틸셀룰로오스, 소르비톨, 또는 덱스트란을 함유할 수 있다. 임의로, 현탁액은 또한 화합물의 가용성을 증가시켜 고도로 농축된 용액의 제조를 허용하는 적합한 안정화제 또는 첨가제를 함유할 수 있다. 대안적으로, 활성 성분은 사용 전에, 적합한 비히클, 예를 들면, 살균 무발열원 물로 구성되는 분말일 수 있다.

[0696] 특정한 실시양태에서, 약제학적 화합물에 대한 전달 시스템, 예를 들면, 리포솜 및 에멀젼을 사용할 수 있다. 특정한 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 또한 점막접착성 중합체, 예를 들면, 카복시메틸셀룰로오스, 카보머(아크릴산 중합체), 폴리(메틸메타크릴레이트), 폴리아크릴아미드, 폴리카보필, 아크릴산/부틸 아크릴레이트 공중합체, 나트륨 알기네이트 및 덱스트란을 포함할 수 있다.

[0697] 몇몇 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 국소 투여되며 다양한 국소 투여 가능 조성물, 예를 들면, 용액, 현탁액, 로션, 겔, 페이스트, 약용 스틱(medicated stick), 밤, 크림 또는 연고로 제형화된다. 이러한 약제학적 조성물은 임의로 가용화제, 안정화제, 긴장성 증강제, 완충제 및 보존제를 함유한다.

[0698] 본원에 기재된 화합물은 또한 통상의 좌제 베이스, 예를 들면, 코코아 버터 또는 기타 글리세라이드와, 합성 중

합체, 예를 들면, 폴리비닐피롤리돈 또는 PEG 등을 함유하는, 직장 투여용 조성물, 예를 들면, 관장제, 직장 투여용 겔, 직장 투여용 소포, 직장 투여용 에어로졸, 좌제, 젤리형 좌제 또는 정체성 관장제로서 제제화될 수 있다. 본 발명의 조성물이 좌제 형태를 가지는 경우, 저 용융점 왁스, 예를 들면, 지방산 글리세라이드의 혼합물이 처음에 용융되며, 임의로는 코코아 버터와 함께 용융되기도 한다.

[0699] 일반적으로, 제제, 예를 들면, 화학식 (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물은 질환 또는 질병의 증상을 완화시키거나 이의 발달을 예방하는데 효과적인 양(즉, 치료학적 유효량)으로 투여된다. 따라서, 치료학적 유효량은 질환 또는 질병을 적어도 부분적으로 예방하고 역행할 수 있는 양일 수 있다. 유효량을 수득하는데 필요한 용량은 약물, 제제, 질환 또는 질병, 및 약물이 투여되는 개체에 따라 다양할 수 있다.

[0700] 유효량의 측정은 또한, 생체내 필요한 농도를 계산하기 위하여, 약물의 다양한 용량이 배양의 세포 내로 투여되고 일부 또는 모든 증상을 완화시키는데 효과적인 약물의 농도가 결정되는 시험관내 분석을 포함할 수 있다. 유효량은 또한 생체내 동물 연구를 기반으로 할 수 있다.

[0701] 약물은 질환 또는 질병의 증상의 출현 전에, 동시에 및 후속적으로 투여될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 약물은 질환 또는 질병의 가족력이 있거나, 질환 또는 질병에 대한 소인을 나타낼 수 있는 표현형을 갖거나, 대상체에게 질환 또는 질병을 걸리게 하는 유전형을 가진 대상체에게 투여된다.

[0702] **투약 방법 및 치료 계획의 예**

[0703] 본원에 기재된 화합물은 암의 치료, 또는 적어도 부분적으로, Olig2 억제로부터 이득을 얻는 질환 또는 병태의 치료를 위한 약제의 제조에 사용될 수 있다. 추가로, 이러한 치료가 필요한 대상체에서 본원에 기재된 임의의 질환 또는 병태를 치료하는 방법은 하나 이상의 본원에 기재된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 약제학적으로 허용되는 프로드러그, 또는 약제학적으로 허용되는 용매화물를 함유하는 약제학적 조성물을 치료학적 유효량으로 상기 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0704] 본원에 기재된 화합물(들)을 함유하는 조성물은 예방학적 및/또는 치료학적 치료를 위하여 투여될 수 있다. 치료학적 적용에서, 조성물은 이미 질환 또는 병태를 겪고 있는 환자에게, 질환 또는 병태를 치료하거나 이의 증상을 적어도 부분적으로 중단시키는데 충분한 양으로 투여된다. 이러한 사용에 효과적인 양은 질환 또는 병태의 중증도 및 과정, 이전 요법, 환자의 건강 상태, 체중, 및 약물에 대한 반응, 및 치료 의사의 판단에 따라 좌우될 것이다.

[0705] 예방학적 적용에서, 본원에 기재된 화합물을 함유하는 조성물은 특정한 질환, 질병 또는 병태에 취약하거나 아니면 이의 위험성이 있는 환자에게 투여된다. 이러한 양은 "예방학적 유효량 또는 용량"으로 정의된다. 이러한 사용에서, 정확한 양은 또한 환자의 건강 상태, 체중 등에 따라 좌우된다. 환자에서 사용되는 경우, 이러한 사용을 위한 유효량은 질환 또는 병태의 중증도 및 과정, 이전 요법, 환자의 건강 상태, 체중, 및 약물에 대한 반응, 및 치료 의사의 판단에 따라 좌우될 것이다.

[0706] 환자의 병태가 개선되지 않는 경우, 의사의 재량하에 화합물의 투여는 만성적으로, 즉, 환자의 질환 또는 병태의 증상을 완화시키거나 아니면 제어하거나 제한하기 위하여 환자의 일생 기간 전체를 포함하여 연장된 시간 기간 동안 투여될 수 있다.

[0707] 환자의 상태가 개선되는 경우, 의사의 재량하에 화합물의 투여를 계속할 수 있거나; 대안적으로, 투여 중인 약물의 용량을 일시적으로 감소시키거나 특정한 시간 길이 동안 일시적으로 유예시킬 수 있다(즉, "휴약기(drug holiday)"). 휴약기의 길이는 예를 들면, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 10일, 12일, 15일, 20일, 28일, 35일, 50일, 70일, 100일, 120일, 150일, 180일, 200일, 250일, 280일, 300일, 320일, 350일, 또는 365일을 포함하여 2일 내지 1년으로 다양할 수 있다. 휴약기 동안 용량 감소는 오직 예시의 방식으로, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 또는 약 100%를 포함하는 약 10% 내지 약 100%일 수 있다.

[0708] 환자의 병태의 하나의 개선이 발생하면, 필요한 경우 유지 용량이 투여된다. 후속적으로, 증상의 함수로서 투여의 용량 또는 빈도, 또는 둘 다가 개선된 질환, 질병 또는 병태가 유지되는 수준으로 감소될 수 있다. 환자는, 그러나, 증상의 임의의 재발시 장기적으로 간헐적 치료가 필요할 수 있다.

[0709] 이러한 양에 상응하는 제공된 제제의 양은 특정한 화합물, 질환 또는 병태 및 이의 중증도, 치료가 필요한 대상체 또는 호스트의 신원(예를 들면, 체중)과 같은 인자에 따라 좌우될 것이지만, 그럼에도 불구하고, 예를 들면,

투여 중인 특정한 제제, 투여 경로, 치료 중인 병태, 및 치료 중인 대상체 또는 호스트를 포함하여, 사례를 둘러싼 특정한 환경에 따라 당해 분야에 알려진 방식으로 측정될 수 있다. 일반적으로, 그러나, 성인 치료에 사용되는 용량은 전형적으로 일당 약 0.02 - 약 5000 mg 범위, 몇몇 실시양태에서, 일당 약 1 - 약 1500 mg일 것이다. 목적하는 용량은 편리하게 단일 용량 또는 동시에(또는 단기간 동안) 투여되거나 적절한 간격으로, 예를 들면, 일당 2, 3, 4 또는 그 이상의 하위 용량으로 투여되는 는 분리된 용량으로 존재할 수 있다.

[0710] 본원에 기재된 약제학적 조성물은 정확한 투여량의 단일 투여에 적합한 단위 제형일 수 있다. 단위 제형에서, 제형은 하나 이상의 화합물의 적절한 정량을 함유하는 단위 용량으로 분리된다. 단위 투여량은 제형의 개별적인 양을 함유하는 하나의 팩키지의 형태일 수 있다. 비제한적인 예는 포장된 정제 또는 캡슐, 및 바이알 또는 앰플 중의 분말이다. 수성 현탁액 조성물은 단일 용량의 재밀폐 불가능한 용기에 포장될 수 있다. 대안적으로, 다중 용량 재밀폐 가능 용기가 사용될 수 있으며, 이 경우, 이는 전형적으로 조성물의 보존제를 포함한다. 오직 예시의 방식으로, 비경구 주사의 제제는 단위 제형으로 나타낼 수 있고, 이는 앰플, 다중 용량 용기를 첨가된 보존제와 함께 포함한다.

[0711] 본원에 기재된 화합물에 적절한 일일 투여량은 약 0.01 mg/kg 내지 약 20 mg/kg이다. 하나의 실시양태에서, 일일 투여량은 약 0.1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg이다. 더 큰 포유동물에서 지시된 일일 용량은, 인간에서, 약 0.5 mg 내지 약 1000 mg, 편리하게 단일 용량으로 또는 1일에 4회 이하 분리된 용량으로, 또는 연장된 방출 형태로 투여될 수 있는 것을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 경구 투여용으로 적합한 단위 투여량은 약 1 내지 약 500 mg 활성 성분을 포함한다. 하나의 실시양태에서, 단위 투여량은 약 1 mg, 약 5 mg, 약, 10 mg, 약 20 mg, 약 50 mg, 약 100 mg, 약 200 mg, 약 250 mg, 약 400 mg, 또는 약 500 mg이다. 어떤 경우에는, 개개의 치료 요법과 관련하여 매우 다양한 변수가 존재하며, 이러한 권고 수치들에 대한 상당한 변형도 본원에 기술된 범위 내에 있는 것으로 본다. 본원에 기술된 복용량은 다양한 변수들, 예를 들면, 비제한적인 예로서, 사용된 화합물의 활성, 치료될 질병 또는 질환, 투여 모드, 개체의 필요 요건, 치료될 질병 또는 질환의 중증도 및 의사의 판단에 따라 다르게 변형될 수 있다.

[0712] 이러한 치료적 처방의 독성 효과와 치료 효능은, 세포 배양물 또는 실험 동물에서의 약제학적 공정, 예를 들면, 이에 제한되지는 않지만, LD_{50}(개체 군집의 50%에 치명적인 용량) 및 ED_{50}(개체 군집의 50%에 치료적으로 효능이 있는 용량)의 측정에 의해 결정될 수 있다. 독성 효과와 치료 효능의 용량비는 치료 지수로서, LD_{50}과 ED_{50}의 비로 나타낼 수 있다. 높은 치료 지수를 나타내는 화합물이 바람직하다. 특정 실시 양태에서, 세포 배양 분석 및 동물 연구에서 수득된 데이터들은 사람에게 사용하기 위한 복용량 범위를 정하는데 사용된다. 특정 실시 양태에서, 본원에 기술된 화합물의 복용량은 최소의 독성을 가지는 ED_{50}을 포함하는 순환 농도 범위 내이다. 이 복용량은 사용되는 투여 형태와 사용되는 투여 경로에 따라 본 범위 내에서 다양할 수 있다.

[0713] **조합 치료**

[0714] 화학식 (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물, 및 이의 조성물은 또한 치료되는 병태에 대한 치료학적 값에 대하여 선택되는 다른 치료제와의 조합으로 사용될 수 있다. 일반적으로, 본원에 기재된 조성물 및, 조합 치료가 사용되는 실시양태에서, 다른 제제는 동일한 약제학적 조성물로 투여될 필요가 없고, 상이한 물리적 및 화학적 특징으로 인하여, 상이한 경로에 의해 투여되어야 할 수도 있다. 투여 방식 및 투여 권장의 결정은, 가능한 경우, 동일한 약제학적 조성물 중에서, 임상의의 지식 내에 속한다. 초기 투여는 당해 분야에 알려진 확립된 프로토콜에 따라 만들어질 수 있고, 그 다음, 관찰된 효과를 기반으로, 투여량, 투여 방식 및 투여 시간이 임상의에 의해 변형될 수 있다.

[0715] 특정한 예에서, 하나 이상의 본원에 기재된 화합물을 또 다른 치료제와 조합으로 투여하는 것이 적절할 수 있다. 오직 예의 방식으로, 본원에 기재된 화합물, 예를 들면, 화학식 (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물을 제공받는 환자가 겪는 부작용 중 하나가 구토인 경우, 초기 치료제와 조합으로 항구토제를 투여하는 것이 적절할 수 있다. 또는, 오직 예시의 방식으로, 본원에 기재된 화합물 중 하나의 치료학적 효과가 보조제의 투여에 의해 개선될 수 있다(즉, 보조제 그 자체로 최소의 치료적 이득을 가질 수 있지만, 또 다른 치료제와 조합으로, 환자에 대한 전체적인 치료적 이득이 향상된다). 또는, 오직 예시의 방식으로, 환자가 겪는 이득이 또한 치료적 이득을 갖는 또 다른 치료제(또한 치료적 계획을 포함함)과 함께 본원에 기재된 화합물 중 하나를 투여함으로써 증가될 수 있다. 임의의 경우, 치료되는 질환, 질병 또는 병태와 관계없이, 환자가 겪는 전체 이득이 단순하게 2개의 치료제의 부가일 수 있거나 환자가 상승작용 이득을 겪을 수 있다.

[0716] 치료적 적용에 있어서, 본 발명의 화합물 또는 약물은 단독으로 또는 통상적인 화학요법, 방사선요법, 호르몬 요법, 및/또는 면역요법과 조합으로 공투여될 수 있다.

[0717] 비제한적인 예로서, 화학식 (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 본원에 기재된 화합물은 알킬화제(예를 들면, 시클로포스파미드, 이포스파미드, 클로람부실, 부술판, 멜팔란, 메클로레타민, 우라무스틴, 티오테파, 니트로소우레아 등), 항대사물질(예를 들면, 5-플루오로우라실, 아자티오프린, 메토트렉세이트, 류코보린, 카페시타빈, 시타라빈, 플록수리딘, 플루다라빈, 젬시타빈, 페메트렉세드, 랄티트렉세드 등), 식물 알칼로이드(예를 들면, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 비노렐빈, 빈데신, 포도필로톡신, 파클리탁셀, 도세탁셀 등), 토포아이소머레이스 억제제(예를 들면, 이리노테칸, 토포테칸, 암사크린, 에토포시드(VP16), 에토포시드 포스페이트, 테니포시드 등), 항종양 항생제(예를 들면, 독소루비신, 아드리아마이신, 다우노루비신, 에피루비신, 악티노마이신, 블레오마이신, 미토마이신, 미토산트론, 플리카마이신 등), 백금계 화합물(예를 들면, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 카르보플틴 등) 등을 포함하는 통상적인 화학치료제와 공투여될 수 있다.

[0718] 본원에 기재된 화학식 (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물은 또한 스테로이드(예를 들면, 덱사메타손), 피나스테리드, 아로마타제 억제제, 타목시펜, 및 고나도트로핀-방출 호르몬 효능제(GnRH), 예를 들면, 고세렐린을 포함하지만 이에 한정되지 않는 통상적인 호르몬 치료제와 공투여될 수 있다.

[0719] 추가로, 화학식 (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 본원에 기재된 화합물은 면역자극제(예를 들면, 바실러스 칼메트-구에린(BCG), 레바미솔, 인터류킨-2, 알파-인터페론 등), 단클론 항체(예를 들면, 항-CD20, 항-HER2, 항-CD52, 항-HLA-DR, 및 항-VEGF 단클론 항체), 면역독소(예를 들면, 항-CD33 단클론 항체-칼체아미신 컨쥬게이트, 항-CD22 단클론 항체-쇼도모나스 엑소톡신 컨쥬게이트 등), 방사선면역요법(예를 들면, ^{111}In, ^{90}Y, 또는 ^{131}I에 컨쥬게이트된 항-CD20 단클론 항체 등)을 포함하지만 이에 한정되지 않는 통상적인 면역치료제와 공투여될 수 있다.

[0720] 추가의 실시양태에서, 본원에 기재된 화학식 (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물은 또한 STAT 3 억제제 또는 야누스 키나제 억제제와 공투여될 수 있다.

[0721] 사용된 화합물의 특정한 선택은 담당의의 진단하에 환자의 병태 및 적절한 치료 프로토콜에 대한 이들의 판단에 따라 좌우될 것이다. 화합물은 질환, 질병, 또는 병태의 성질, 환자의 상태, 및 사용된 화합물의 실제 선택에 따라 함께(예를 들면, 동시에, 본질적으로 동시에 또는 동일한 치료 프로토콜 내에) 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 투여 순서, 및 치료 프로토콜 동안 각각의 치료제의 투여의 반복 횟수의 결정은 치료되는 질환 및 환자의 병태에 대한 평가 후, 의사의 지식 내에 속한다.

[0722] 치료학적 유효량은 약물이 치료 조합에서 사용되는 경우 다양할 수 있다. 약물 및 조합 치료 계획에 사용되는 다른 제제의 치료학적 유효량을 실험적으로 측정하는 방법은 문헌에 기재되어 있다. 예를 들면, 메트로놈 투약의 사용, 즉, 독성 부작용을 최소화하기 위하여 더 많은 빈도, 더 낮은 용량의 제공은 환자의 임상적 관리를 보조하는 다양한 시간에 출발 및 중단하는 주기적 치료를 추가로 포함한다.

[0723] 본원에 기재된 조합 요법에 있어서, 공투여된 화합물의 투여량은 당연히 사용된 공동약물의 유형, 사용된 특정한 약물, 치료되는 질환 또는 병태 등에 따라 다양할 것이다. 추가로, 하나 이상의 생물학적 활성제와 공투여되는 경우, 본원에 제공된 화합물은 생물학적 활성제(들)와 동시에, 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 순차적으로 투여되는 경우, 담당의는 생물학적 활성제(들)와 조합으로 단백질을 투여하는 적절한 순서를 결정할 것이다.

[0724] 임의의 경우, 다중 치료제(그 중 하나는 본원에 기재된 화학식 (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물임)는 임의의 순서로 또는 심지어 동시에 투여될 수 있다. 동시에, 다중 치료제는 단일, 통일된 형태로, 또는 다중 형태로(오직 예시의 방식으로, 단일 알약 또는 2개의 별개의 알약으로서) 제공될 수 있다. 하나의 치료제는 다중 용량으로 제공될 수 있거나, 둘 다 다중 용량으로 제공될 수 있다. 동시적이지 않은 경우, 다중 용량 사이의 시기는 0주 초과 내지 4주 미만으로 다양할 수 있다. 추가로, 조합 방법, 조성물 및 제형은 2개의 제제의 사용으로 제한되지 않으며, 다중 치료제 조합의 사용은 또한 계획되고 있다.

[0725] 경감을 구하는 병태(들)를 치료하거나 예방하거나 완화시키는 투약 계획은 다양한 인자에 따라 변형될 수 있다는 것이 이해된다. 이들 인자는 대상체가 겪고 있는 질병 또는 병태 뿐만 아니라 대상체의 연령, 체중, 성별, 식이, 및 의료적 상태를 포함한다. 따라서, 실제로 사용되는 투여량 계획은 광범위하게 다양할 수 있고 본원에

기재된 투여량 계획에서 벗어날 수 있다.

[0726] 본원에 기재된 조합 요법을 이루는 약제학적 제제는 조합된 제형 또는 실질적으로 동시에 투여되도록 의도된 분리된 제형일 수 있다. 조합 요법을 이루는 약제학적 제제는 또한 순차적으로, 2단계 투여를 필요로 하는 계획에 의해 치료적 화합물과 투여될 수 있다. 2단계 투여 계획은 활성제의 순차적인 투여 또는 개별적인 활성제의 공간 분리 투여가 필요할 수 있다. 다중 투여 단계 사이의 시간 기간은 수 분에서 수 시간으로, 각각의 약제학적 제제의 성질, 예를 들면, 약제학적 제제의 효능, 용해도, 생체이용률, 혈장 반감기 및 동역학 프로파일에 따라 다양할 수 있다. 표적 분자 농도의 주행성 변동으로 또한 최적 용량 간격을 측정할 수 있다.

[0727] 추가로, 본원에 기재된 화합물은 또한 환자에게 부가작용 또는 상승작용 이득을 제공할 수 있는 절차와 조합으로 사용될 수 있다. 오직 예시의 방식으로, 환자는 본원에 기재된 방법에서 치료적 및/또는 예방적 이득을 찾는 것이 예상되고, 여기서 본원에 기재된 화합물 및/또는 다른 치료제와의 조합의 약제학적 조성물은 유전적 시험과 조합되어 개체가 특정한 질환 또는 병태와 연관된 것으로 알려진 돌연변이 유전자의 캐리어인지 여부를 측정한다.

[0728] 본원에 기재된 화합물 및 조합 요법은 질환 또는 병태의 발생 전, 동안 또는 후에 투여될 수 있으며, 화합물을 함유하는 조성물의 투여 시기는 다양할 수 있다. 따라서, 예를 들면, 화합물은 예방제로서 사용될 수 있으며, 질환 또는 병태의 발생을 방지하기 위하여 병태 또는 질환을 발달시키는 경향을 가진 대상체에 연속적으로 투여될 수 있다. 화합물 및 조성물은 증상의 개시 동안 또는 그 후 가능한 한 빨리 대상체에게 투여될 수 있다. 화합물의 투여는 증상의 개시 처음 48시간 내에, 바람직하게는 증상의 개시 처음 48시간 내에, 더욱 바람직하게는 증상의 개시 처음 6시간 내에, 가장 바람직하게는 증상의 개시 3시간 내에 시작될 수 있다. 초기 투여는 임의의 실시 경로, 예를 들면, 정맥내 주사, 볼루스 주사, 약 5분 내지 약 5시간 동안 주입, 알약, 캡슐, 경피 패치, 구강 전달 등 또는 이의 조합을 통할 수 있다. 화합물은 바람직하게는 질환 또는 병태의 개시가 검출되거나 추측된 후 실현 가능한 한 빨리, 질환의 치료에 필요한 시간 길이 동안, 예를 들면, 1일 내지 약 3개월 동안 투여된다. 치료의 길이는 각각의 대상체에 따라 다양할 수 있고, 길이는 공지된 기준을 사용하여 결정할 수 있다. 예를 들면, 화합물 또는 화합물을 함유한 제형은 적어도 2주, 바람직하게는 약 1개월 내지 약 5년 동안 투여될 수 있다.

[0729] **키트/제조품**

[0730] 본원에 기재된 치료적 이용 방법에서 이용을 위해, 키트 및 제조품 역시 본원에 기재된다. 이런 키트는 하나 또는 그 이상의 용기, 예를 들면, 바이알, 튜브 등을 수용하도록 구획화되는 캐리어, 패키지, 또는 용기를 포함하고, 각 용기(들)는 본원에 기재된 방법에서 이용되는 별개의 요소 중에서 하나를 포함한다. 적합한 용기는, 예를 들면, 병, 바이알, 주사기, 및 시험관을 포함한다. 이들 용기는 다양한 물질, 예를 들면, 유리 또는 플라스틱으로부터 형성된다.

[0731] 본원에서 제공된 제조품은 포장 재료를 포함한다. 약제학적 제품을 포장하는데 이용하기 위한 포장 재료는, 예를 들면, 미국 특허 제5,323,907호, 제5,052,558호 및 제5,033,252호를 포함한다. 약제학적 포장 재료의 예는 블리스터 팩, 병, 튜브, 흡입기, 펌프, 백, 바이알, 용기, 주사기, 병 및 선택된 제형 및 투여와 치료의 의도된 방식에 적합한 임의의 포장 재료를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 본원에 제공된 화합물 및 조성물의 다수의 제형은 Olig2 활성의 억제에 이득을 가질 수 있는 임의의 질환, 질병, 또는 병태의 다양한 치료로서 고려된다.

[0732] 예를 들면, 용기(들)는 조성물 중에 임의로 본원에 기재된 또 다른 제제와 조합으로 하나 이상의 본원에 기재된 화합물을 포함할 수 있다. 용기(들)는 임의로 살균 접근 포트(예를 들면, 용기는 피하 주사 바늘에 의해 관통가능한 스토퍼를 갖는 정맥내 용액 백 또는 바이알일 수 있음). 이러한 키트는 임의로 화합물을 본원에 기재된 방법으로 이의 사용에 관한 식별 설명 또는 표지 또는 설명서를 함께 포함한다.

[0733] 키트는 전형적으로 하나 이상의 추가 용기를 포함하고, 각각은 본원에 기재된 화합물의 사용을 위한 상업적인 및 사용자 관점에서 바람직한 하나 이상의 다양한 물질(예를 들면, 시약, 임의로 농축된 형태, 및/또는 장치)을 포함할 수 있다. 이러한 물질의 비제한적인 예는 버퍼, 희석제, 필터, 바늘, 주사기; 담체, 포장재, 용기, 바이알 및/또는 내용물이 나열된 튜브 라벨 및/또는 사용 설명서, 및 사용설명서가 들어 있는 포장 삽입물을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 한 세트의 사용설명서가 또한 전형적으로 포함될 것이다.

[0734] 라벨은 용기 위에 있거나 또는 용기와 연관된다. 하나의 실시양태에서, 라벨은 라벨을 형성하는 문자, 숫자 또는 다른 캐릭터가 용기 그 자체 내로 부착되거나, 성형되거나 또는 에칭될 때 용기 위에 있고; 라벨은 라벨이

용기를 또한 유지하는 리셉터클 또는 캐리어 내에서, 예를 들면, 포장 삽입물로서 존재할 때 용기와 연관된다. 라벨은 내용물이 특정한 치료적 적용에 이용된다는 것을 지시하는데 이용된다. 라벨은 또한, 예를 들면, 본원에 기재된 방법에서처럼 내용물의 이용에 대한 방향을 지시한다,

[0735] 특정한 실시양태에서, 약제학적 조성물은 본원에서 제공된 화합물을 포함하는 하나 또는 그 이상의 단위 제형을 포함하는 팩 또는 디스펜서 장치에 담겨 제공된다. 팩은, 예를 들면, 금속 또는 플라스틱 포일, 예를 들면, 블리스터 팩을 포함한다. 팩 또는 디스펜서 장치는 투여를 위한 설명서를 동반한다. 팩 또는 디스펜서는 또한, 약제의 제조, 이용, 또는 판매를 규제하는 정부 기관에 의해 규정된 형태에서 용기와 연관된 통지서를 동반하고, 상기 통지서는 인간 또는 수의학적 투여를 위한 상기 기관에 의해 승인된 약물의 형태를 반영한다. 이런 통지서는, 예를 들면, 처방약으로 미국 식품의약국에 의해 승인된 표지, 또는 승인된 산물 삽입물이다. 혼화성 약제학적 담체에서 조제된, 본원에서 제공된 화합물을 포함하는 조성물이 또한 제조되고, 적절한 용기에서 배치되고, 및 지정된 병태의 치료에 대해 라벨링된다.

[0736] **실시예**

[0737] 이들 실시예는 오직 예시의 목적으로 제공되며 본원에 제공된 청구항의 범위를 제한하지 않는다. 본원에 기재된 화합물의 합성을 위한 출발 물질 및 시약은 합성되거나, 상업적인 공급원, 예를 들면, 이에 한정되지 않지만, 시그마-알드리치, 아크로스오가닉스, 플루카(Fluka), 및 피셔사이언티픽으로부터 입수된다.

[0738] HPLC 방법: 플랫폼(방법 1-3): 오토-샘플러가 장착된 펌프, 디개서 및 UV 검출기를 포함하는 애질런트(Agilent) 1100 시리즈 HPLC. MS 검출기(APCI) PE Sciex API 150 EX. 플랫폼(방법 4): 오토-샘플러가 장착된 바이너리 펌프, 디개서 및 UV 검출기를 포함하는 애질런트 1290 시리즈 HPLC, MS 검출기 AJS-ES.

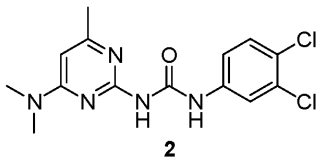
[0739] 방법 1: 컬럼 - 조르박스(Zorbax) C18, 크기 4.6 mm X 7.5 cm; 용매 A: 물 중의 0.05% TFA, 용매 B: 아세토니트릴 중의 0.05% TFA; 유속 - 0.7 mL/분; 구배: 9분 동안 5% B에서 100% B로, 4분 동안 100% B 유지, 0.5분 동안 100% B에서 5% B로; UV 검출기 - 채널 1 = 220 nm, 채널 2 = 254 nm.

[0740] 방법 2: 컬럼 - 조르박스 C18, 크기 4.6 mm X 7.5 cm; 용매 A: 물 중의 0.05% TFA, 용매 B: 아세토니트릴 중의 0.05% TFA; 유속 - 0.7 mL/분; 구배: 5분 동안 5% B 로부터 100% B, 2분 동안 100% B 유지 및 0.5분 동안 100% B에서 5% B로; UV 검출기 - 채널 1 = 220 nm, 채널 2 = 254 nm.

[0741] 방법 3: 컬럼 - 선파이어TM(SunFireTM)(워터스(Waters)) C18, 크기 2.1 mm X 50 mm; 용매 A: 물 중의 0.05% TFA, 용매 B: 아세토니트릴 중의 0.05% TFA; 유속 - 0.8 mL/분; 구배: 2.4분 동안 10% B에서 90% B로, 90% B에서 1.25분 동안 유지 및 0.25분 동안 90% B에서 10% B로, 1.5분 동안 10% B 유지; UV 검출기 - 채널 1 = 220 nm, 채널 2 = 254 nm.

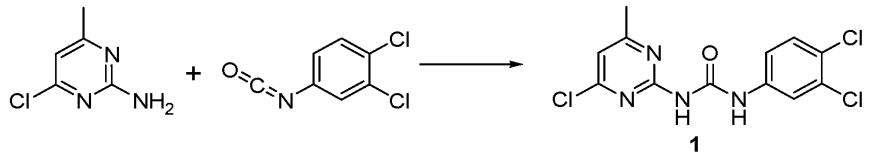
[0742] 방법 4: 컬럼 - 조르박스 에클립스 플러스(Zorbax Eclipse Plus) C18, 크기 2.1 X 50 mm; 용매 A: 물 중의 0.10% 포름산, 용매 B: 아세토니트릴 중의 0.00% 포름산; 유속 - 0.7 mL/분; 구배: 5분 동안 5% B에서 95% B로, 2분 동안 95% B 유지; UV 검출기 - 채널 1 = 254 nm, 채널 2 = 254 nm.

[0743] **실시예 1: (N-메틸{2-[3-(3,4-디클로로페닐)우레이도]-6-메틸-4-피리미디닐}아미노)메탄(2)의 합성**

[0744] 

2

[0745] 단계 1: 1-(4-클로로-6-메틸-2-피리미디닐)-3-(3,4-디클로로페닐)우레아(**1**)

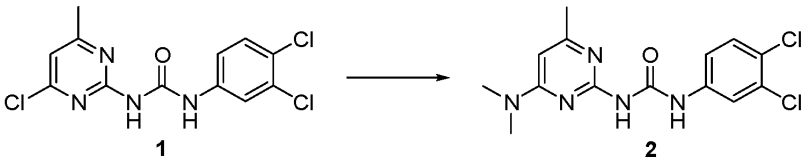
[0746] 

1

[0747] 3,4-디클로로 페닐 이소시아네이트(5 g, 26.6 mmol) 및 2-아미노-4-클로로-6-메틸피리미딘(3.82 g, 26.6 mmol) 및 1,4-디옥산(130.0 mL)의 혼합물을 환류하에 15시간 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각하고, MeOH(50 mL)를 가하였다. 백색 침전물을 여과로 수집하고, 건조시켜 화합물(**1**)(6 g, 69%)을 수득하였다. LC/MS: Rt = 3.4분, *m/z*

= 333.3-335.3 [MH^+].

[0748] 단계 2: 1-(N-메틸{2-[3-(3,4-디클로로페닐)우레이도]-6-메틸-2-피리미디닐}아미노)메탄(**2**)

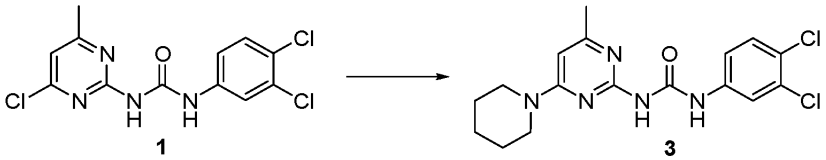


1 **2**

[0749]

[0750] 1-(4-클로로-6-메틸-2-피리미디닐)-3-(3,4-디클로로페닐)우레아(**1**)(83 mg, 0.25 mmol), 디메틸아민(0.125 mL, 0.25 mmol, THF 중의 2M 용액), 디이소프로필에틸아민(50 ㎕) 및 디메틸아세트아미드(3.0 mL)의 혼합물을 90-95℃로 밤새 가열하였다. 혼합물을 냉각하고, MeOH(3.0 mL)를 가하였다. 형성된 백색 침전물을 여과시켜 표제 화합물(**2**)(45.0 mg, 52%)을 수득하였다. LC/MS: Rt = 2.85분, *m/z* = 340.3-344.2 [MH^+].

[0751] **실시예 2: 1-(3,4-디클로로페닐)-3-(6-메틸-4-피페리디노-2-피리미디닐)우레아(3)의 합성**

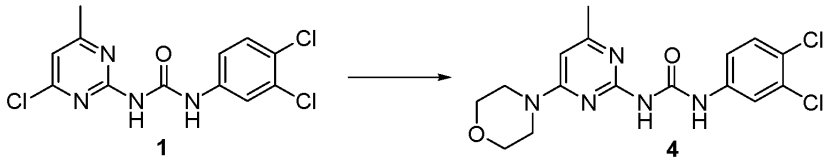


1 **3**

[0752]

[0753] 1-(4-클로로-6-메틸-2-피리미디닐)-3-(3,4-디클로로페닐)우레아(**1**)(83 mg, 0.25 mmol), 피페리딘(106 mg, 1.25 mmol) 및 디메틸아세트아미드(3.0 mL)의 혼합물을 90-95℃로 밤새 가열하였다. 혼합물을 냉각하고, MeOH(3.0 mL)를 가하였다. 형성된 백색 침전물을 여과시켜 표제 화합물(**3**)(63.0 mg, 66%)을 수득하였다. LC/MS: Rt = 2.95분, *m/z* = 381.9-384.3 [MH^+].

[0754] **실시예 3: 1-(3,4-디클로로페닐)-3-(6-메틸-4-모르폴리노-2-피리미디닐) 우레아(4)의 합성**

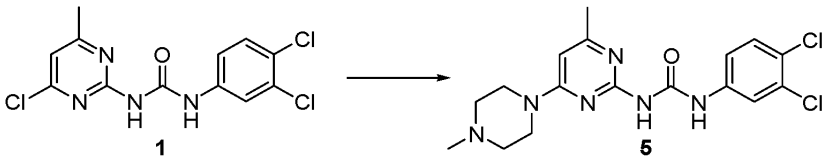


1 **4**

[0755]

[0756] 1-(4-클로로-6-메틸-2-피리미디닐)-3-(3,4-디클로로페닐)우레아(**1**)(83 mg, 0.25 mmol), 모르폴린(105 mg, 1.25 mmol) 및 디메틸아세트아미드(3.0 mL)의 혼합물을 90-95℃로 밤새 가열하였다. 혼합물을 냉각하고, MeOH(3.0 mL)를 가하였다. 백색 고체 침전물을 여과로 수집하고, 건조시켜 표제 화합물(**4**)(61 mg, 64%)을 수득하였다. LC/MS: Rt = 3.12분, *m/z* = 382.3-384.6 [MH^+].

[0757] **실시예 4: 1-(3,4-디클로로페닐)-3-{6-메틸-4-(4-메틸-피페라진-1-일-)피리미딘-2-일}-우레아(5)의 합성**

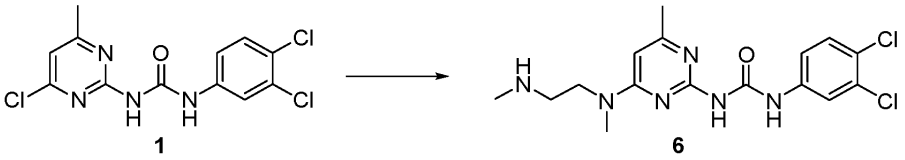


1 **5**

[0758]

[0759] 1-(2-클로로-6-메틸-2-피리미디닐)-3-(3,4-디클로로페닐)우레아(**1**)(83 mg, 0.25 mmol), 1-메틸피페라진e(27.0 mg, 0.27 mmol), 디이소프로필에틸아민(52 ㎕) 및 디메틸아세트아미드(3.0 mL)의 혼합물을 90-95℃로 밤새 가열하였다. 혼합물을 냉각하고, MeOH(3.0 mL)를 가하였다. 형성된 백색 침전물을 여과시켜 표제 화합물(**5**)(55 mg, 56%)을 수득하였다. LC/MS: Rt = 2.82분, *m/z* = 397.4-399.4 [MH^+].

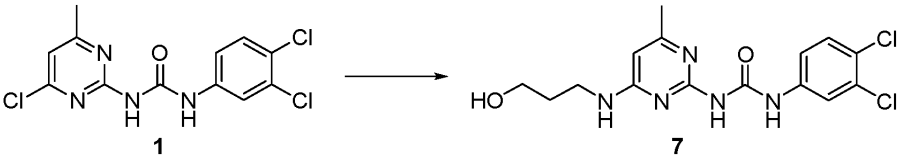
[0760] **실시예 5: 1-(N-메틸{2-[3-(3,4-디클로로페닐)우레이도]-6-메틸-4-피리미디닐}아미노)-2-(메틸아미노)에탄(6)의 합성**

[0761] 

1 6

[0762] 1-(4-클로로-6-메틸-2-피리미디닐)-3-(3,4-디클로로페닐)우레아(**1**)(166 mg, 0.5 mmol), N,N'-디메틸에탄-1,2-디아민(450 mg, 5 mmol), 및 1,4-디옥산(4.0 mL)의 혼합물을 90-95℃로 밤새 가열하였다. 혼합물을 냉각하고, MeOH(5.0 mL)를 가하였다. 형성된 백색 침전물을 여과시켜 표제 화합물(**6**)(140 mg, 73%)을 수득하였다. LC/MS: Rt = 2.92분, *m/z* = 384.3-386.4 [MH^+].

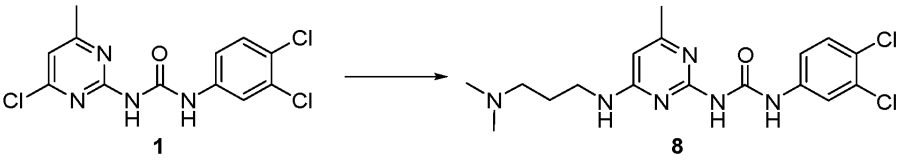
[0763] **실시예 6: 3-{2-[3-(3,4-디클로로페닐)우레이도]-6-메틸-피리미딘-4-일}-아미노프로판올(7)의 합성**

[0764] 

1 7

[0765] 1-(4-클로로-6-메틸-2-피리미디닐)-3-(3,4-디클로로페닐)우레아(**1**)(166 mg, 0.5 mmol), 3-아미노프로판올(73.0 mg, 0.5 mmol), 및 1,4-디옥산(4.0 mL)의 혼합물을 90-95℃로 밤새 가열하였다. 혼합물을 냉각하고, MeOH(3.0 mL)를 가하고, 형성된 백색 침전물을 여과시켜 표제 화합물(**7**)(90 mg, 56%)을 수득하였다. LC/MS: Rt = 3.06분, *m/z* = 372.2-374.5 [MH^+].

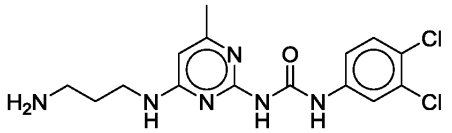
[0766] **실시예 7: 1-{2-[3-(3,4-디클로로페닐)우레이도]-6-메틸-피리미딘-4-일}-아미노-3-(디메틸아미노)프로판(8)의 합성**

[0767] 

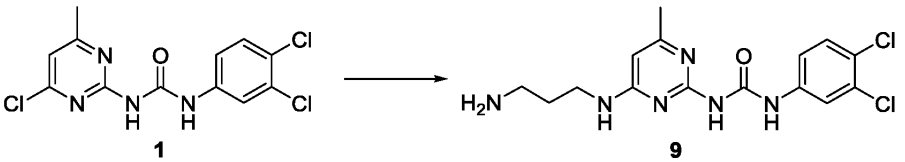
1 8

[0768] 1-(4-클로로-6-메틸-2-피리미디닐)-3-(3,4-디클로로페닐)우레아(**1**)(166 mg, 0.5 mmol), N,N'-디메틸-1,3-프로판디아민(510mg, 5.0 mmol), 및 1,4-디옥산(4.0 mL)의 혼합물을 90-95℃로 밤새 가열하였다. 혼합물을 냉각하고, MeOH(3.0 mL)를 가하였다. 형성된 백색 침전물을 여과시켜 표제 화합물(**8**)(64 mg, 33%)을 수득하였다. LC/MS: Rt = 2.96분, *m/z* = 397.2-399.4 [MH^+].

[0769] **실시예 8: 1-(4-((2-아미노프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(3,4-디클로로페닐)우레아(9)의 합성**



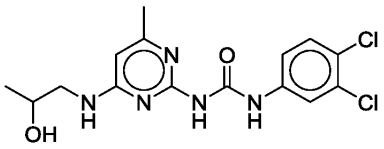
9

[0770] 

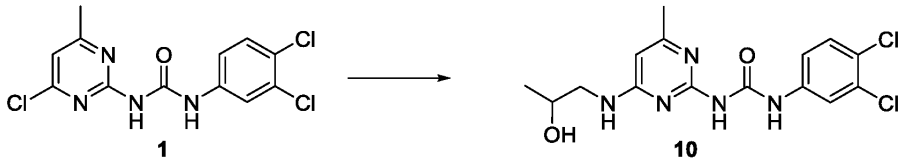
1 9

[0771] 1-(4-클로로-6-메틸-2-피리미디닐)-3-(3,4-디클로로페닐)우레아(1)(1.05g, 3.2mmol) 및 톨루엔(4.7 mL)의 혼합물을 가열하여 교반하에 환류시켰다. 이에 1,3-프로판디아민(0.32 mL, 3.8 mmol), 및 트리에틸아민(0.66 mL, 4.7 mmol)을 가하고, 환류를 계속하였다. 냉각 후, 형성된 침전물을 여과하고 메탄올 및 디에틸 에테르로 세척하여 표제 화합물(**9**)(1.01g, 83%)을 수득하였다. LC/MS: 방법 4: Rt = 1.44분, m/z = 368.1-370.1 [MH+].

[0772] **실시예 9: 1-{2-[3-(3,4-디클로로페닐)우레이도]-6-메틸-4-피리미디닐아미노}-2-프로판올(10)의 합성**



10

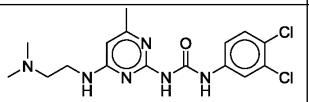
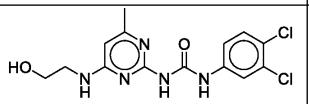
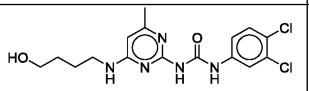
[0773] 

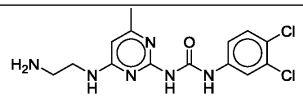
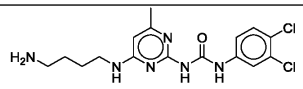
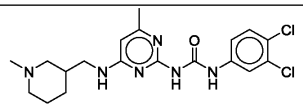
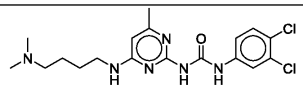
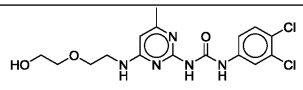
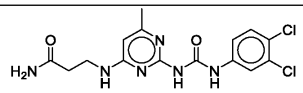
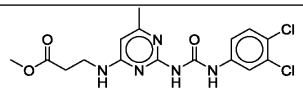
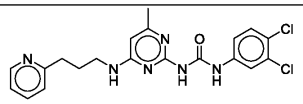
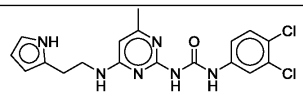
1 **10**

[0774] 1-(4-클로로-6-메틸-2-피리미디닐)-3-(3,4-디클로로페닐)우레아(1)(0.2g, 0.56mmol)를 2-프로판올(1.1mL) 중에 현탁시켰다. 이에 트리에틸아민(0.12 mL, 0.89mmol) 및 그 다음에 1-아미노프로판-2-올(0.06mL, 0.70mmol)을 가하고, 혼합물을 가열하여 밤새 교반하에 환류시켰다. 냉각 후, 형성된 침전물 여과시키고, 무수 에탄올로 세척하여 표제 화합물(10)(6.4mg, 3%)을 수득하였다. LC/MS: 방법 4: Rt = 2.22분, m/z = 370.1-372.1 [MH+]).

[0775] 하기 실시예를 실시예 1-9에 기재된 유사한 과정에 따라 제조하였다:

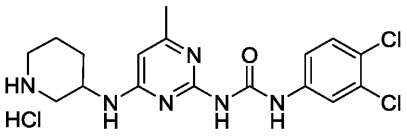
[0776]

Cpd ID	실시예 ID	구조	HPLC 방법	수율 (질량/%)	RT (분)	MH^+
11	10		4	0.24 g, 21	2.48	383.2-385.1
12	11		4	27 mg, 18	1.70	356.1-358.1
13	12		4	14 mg, 11	2.18	384.1-386.1

14	13		4	16 mg, 71	1.80	355.1-357.1
15	14		4	0.14 g, 60	1.89	383.1-385.1
16	15			15 mg, 8	1.74	423.2-425.2
17	16		4	0.23 g, 87	2.30	411.2-413.2
18	17		4	0.19 g, 82	2.01	400.1-402.1
19	18		4	17 mg, 9	2.11	383.1-385.1
20	19		4	11 mg, 41	2.62	398.1-400.1
21	20		4	0.20 g, 73	1.96	431.2-433.2
22	21		4	0.20 g, 78	2.85	405.1-407.1

[0777]

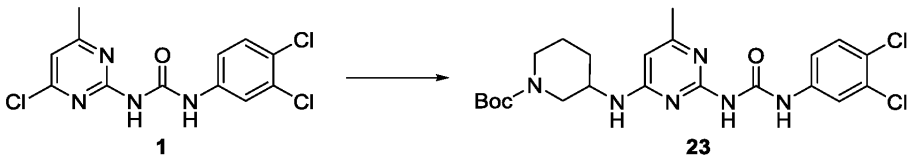
[0778] **실시예 22: (±)-2-[3-(3,4-디클로로페닐)우레이도]-6-메틸-4-(3-피페리딜아미노)피리미딘 하이드로클로라이드(24)의 합성**



24

[0779]

[0780] 단계 1: tert-부틸 2-(2-(3-(3,4-디클로로페닐)우레이도)-6-메틸피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-카복실레이트(**23**)

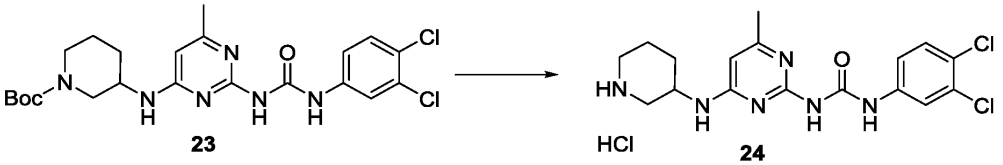


1 **23**

[0781]

[0782] 1-(4-클로로-6-메틸-2-피리미디닐)-3-(3,4-디클로로페닐)우레아(**1**)(905 mg, 2.75 mmol), 1-boc-3-아미노-피페리딘(901 mg, 4.5 mmol), 및 디메틸아세트아미드(9.0 mL)의 혼합물을 85℃에서 5시간 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각하고, 물에 가하였다. 형성된 백색 고체를 여과시키고, 1M HCl 및 EA로 세척하고, 건조시켰다(1.03 g, 76%).

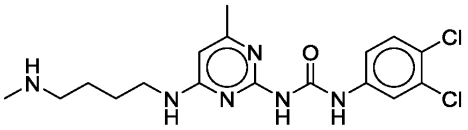
[0783] 단계 2: (±)-2-[3-(3,4-디클로로페닐)우레이도]-6-메틸-4-(3-피페리딜아미노)피리미딘 하이드로클로라이드(**24**)



[0784]

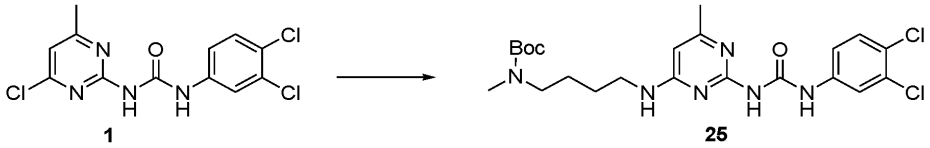
[0785] BOC 유도체(**9**)(741 mg, 1.5 mmol)를 DCM:MeOH의 9:1 혼합물(7.5 mL)로 현탁시키고, HCl(디옥산 중의 4M, 7.5 mL)를 가하였다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 휘발물을 진공하에 제거하여 표제 화합물(**10**)을 하이드로클로라이드 염(500 mg)으로서 수득하였다. LC/MS: Rt = 3.18분, *m/z* = 395.1 [MH^+].

[0786] **실시예 23: 1-(3,4-디클로로페닐)-3-(4-메틸-6-((4-(메틸아미노)부틸)아미노)피리미딘-2-일)우레아(26)의 합성**



[0787]

[0788] 단계 1: (4-{2-[3-(3,4-디클로로-페닐)-우레이도]-6-메틸-피리미딘-4-일아미노}-부틸)-메틸-카밤산 tert-부틸 에스테르(**25**)



[0789]

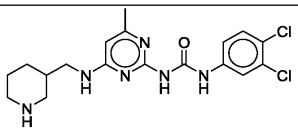
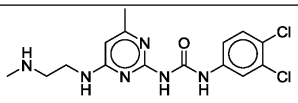
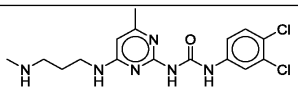
[0790] 1-(4-클로로-6-메틸-2-피리미디닐)-3-(3,4-디클로로페닐)우레아(**1**)(1.4g, 4.3mmol) 및 톨루엔(6.5 mL)의 혼합물을 가열하여 교반하에 환류시켰다. 이에 N-(4-아미노부틸)-N-메틸 카밤산 tert-부틸 에스테르(1.0 g, 5.2 mmol), 및 트리에틸아민(0.91 mL, 6.4 mmol)를 가하고, 30분 동안 계속 환류시켰다. 냉각 후, 메탄올을 가하고, 형성된 침전물을 여과시키고, 디에틸 에테르로 세척하여 표제 화합물(**25**)(2.0 g, 90%)을 수득하였다. LC/MS: Rt = 3.97분, m/z = 497.2-499.2 [MH+].

[0791] 단계 2: 1-(3,4-디클로로페닐)-3-(4-메틸-6-((4-(메틸아미노)부틸)아미노)피리미딘-2-일)우레아

[0792]

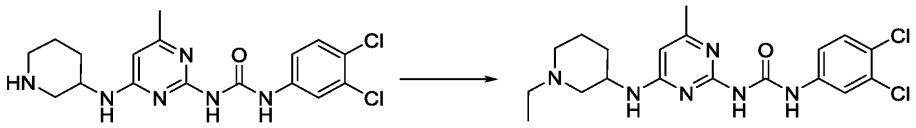
[0793] BOC 유도체(**25**)(2.5g, 4.7 mmol)를 DCM(15 mL) 중에 현탁시키고, 이에 트리플루오로아세트산(9 mL, 118 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 실온에서 교반하였다. 이러한 혼합물을 1N NaOH 용액(4.7 mL, 4.7 mmol)으로 처리하고, 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 층을 분리시키고, 유기물을 물 및 염수로 세척한 후, 건조하고 농축시켜 표제 생성물(**26**)을 수득하였다. LC/MS: 방법 4: Rt = 2.31분, *m/z* = 397.2-399.2 [MH^+].

[0794] 하기 실시예를 실시예 22-23에 기재된 유사한 과정에 따라 제조하였다:

Cpd ID	실시예 ID	구조	HPLC 방법	수율 (질량/%)	RT (분)	MH^+
27	24		4	1.7 g, 91	2.24	409.2-411.2
28	25		4	69 mg, 97	1.77	370.1-372.1
29	26		4	0.37 g, 92	0.35	383.2-385.1

[0795]

[0796] **실시예 27: (±)-2-[3-(3,4-디클로로페닐)우레이도]-4-(1-에틸-피페리딘-3-일-아미노)-6-메틸피리미딘(30)의 합성**

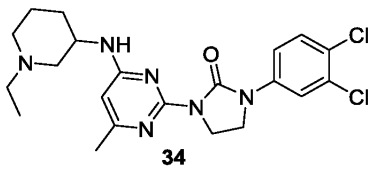


24 30

[0797]

[0798] DCM(2.5 mL) 중의 2-[3-(3,4-디클로로페닐)우레이도]-6-메틸-4-(3-피페리딜아미노)피리미딘(**24**)(215 mg, 0.5 mmol) 용액에 아세트알데히드(141 ㎕, 2.5 mmol)를 가한 후, 나트륨 시아노보로하이드라이드(63 mg, 1.00 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 교반한 다음, DCM(10 mL)로 희석시키고, 물, $NaHCO_3$ 용액, 및 물로 세척하였다. 유기층을 건조시키고(Na_2SO_4), 여과시키고, 농축시켰다. 잔여물을 실리카 플레이트(용리액: DCM:MeOH:NH_4OH: 400:50:2 v/v)에서 정제하여 표제 화합물(**30**)(50 mg, 24%)을 수득하였다. LC/MS: Rt = 3.05분, *m/z* = 423.4 [MH^+].

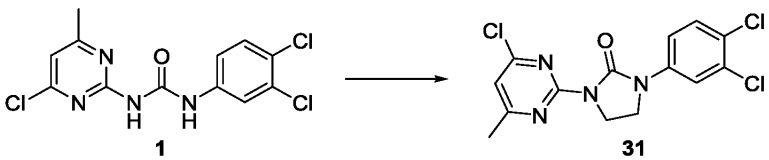
[0799] **실시예 28: (+)-1-(3,4-디클로로페닐)-3-[4-(1-에틸-3-피페리딜아미노)-6-메틸-2-피리미디닐]-2-이미다졸리딘온(34)의 합성**



34

[0800]

[0801] 단계 1: 3-(4-클로로-6-메틸-2-피리미디닐)-1-(3,4-디클로로페닐)-2-이미다졸리딘온(**31**)

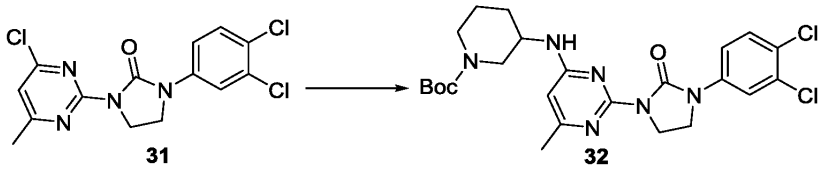


1 31

[0802]

[0803] 아세톤(4.5 mL) 중의 1-(4-클로로-6-메틸-2-피리미디닐)-3-(3,4-디클로로페닐)우레아(**1**)(150 mg, 0.45 mmol), 1,2-디브로모에탄(847 mg, 4.53 mmol), K_2CO_3(607 mg, 4.53 mmol)의 혼합물을 가열하여 3시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 냉각하고, 물(25.0 mL)에 붓고, EA(2x25 mL)로 추출하였다. 유기층을 건조시키고(Na_2SO_4), 여과시키고, 건조물로 증발시켰다. 잔여물을 크로마토그래피(실리카 컬럼, 헥산 중의 용리액 0-40% EA, 구배)로 정제하여 화합물(**31**)(100 mg, 61.2%)을 수득하였다. LC/MS: Rt = 4.15분, *m/z* = 357.2 [MH^+].

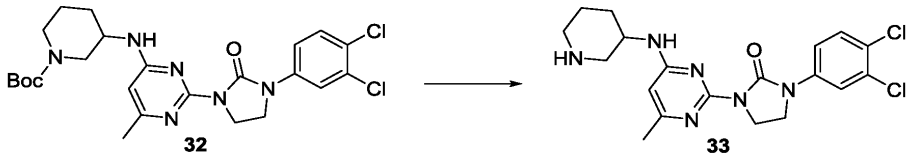
[0804] 단계 2: (±)-tert-부틸 3-(2-(3-(3,4-디클로로페닐)-2-옥소이미다졸리딘-1-일)-6-메틸피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-카복실레이트(32)



[0805]

[0806] 3-(4-클로로-6-메틸-2-피리미디닐)-1-(3,4-디클로로페닐)-2-이미다졸리딘온(31)(100 mg, 0.28 mmol), 1-Boc-3-아미노피페리딘(901 mg, 4.5 mmol), DIPEA(73 mg, 0.56 mmol) 및 DMA(3.0 mL)의 혼합물을 85℃에서 5시간 동안 가열하였다. 반응물을 냉각하고, 물에 가하였다. 형성된 백색 고체를 여과시키고, 0.1M HCl 및 EA로 세척하고, 건조시켜(100 mg) 화합물(32)을 수득하였다.

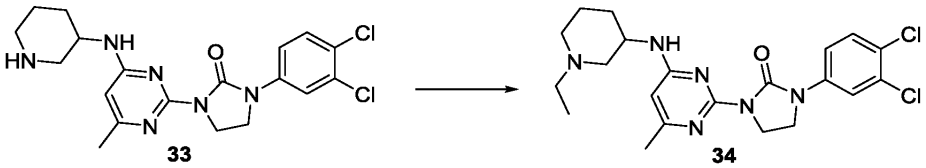
[0807] 단계 3: (±)-1-(3,4-디클로로페닐)-3-[6-메틸-4-(3-피페리딜아미노)-2-피리미디닐]-2-이미다졸리딘온(33)



[0808]

[0809] 화합물(32)(100 mg, 0.192 mmol)을 DCM(10.0 mL) 중에 현탁시키고, TFA(10.0 mL)를 가하였다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 휘발물을 진공하에 제거하여 1-(4-클로로-6-메틸-2-피리미디닐)-3-(3,4-디클로로페닐)-2-이미다졸리딘온(33)(100 mg)을 TFA 염으로서 수득하였다.

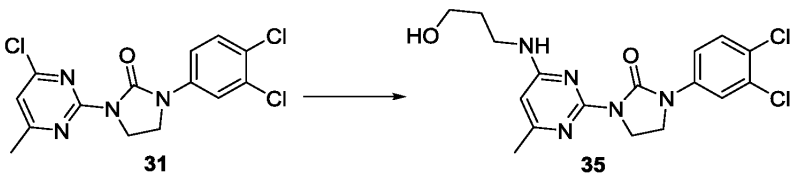
[0810] 단계 4: (±)-1-(3,4-디클로로페닐)-3-[4-(1-에틸-3-피페리딜아미노)-6-메틸-2-피리미디닐]-2-이미다졸리딘온(34)



[0811]

[0812] DCM(2.5 mL) 중의 (±)-1-(3,4-디클로로페닐)-3-[6-메틸-4-(3-피페리딜아미노)-2-피리미디닐]-2-이미다졸리딘온(33)(100 mg, 0.237 mmol) 용액에 아세트알데히드(52 mg, 1.187 mmol)를 가한 다음, 나트륨 시아노보로하이드라이드(29 mg, 0.475 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 교반한 다음, DCM(10 mL)으로 희석하였다. 반응 혼합물을 물, $NaHCO_3$ 용액 및 물로 세척하였다. 유기층을 건조시키고(Na_2SO_4), 여과시키고, 농축시켜 미정제 생성물을 수득하고, 이를 실리카 플레이트(용리액, DCM:MeOH:NH_4OH: 400:50:2) 상에서 정제하여 표제 화합물(34)(15 mg, 14%)을 수득하였다. LC/MS: Rt = 0.05분, *m/z* = 450.6 [MH^+].

[0813] **실시예 29: 3-(3,4-디클로로페닐)-1-[4-(3-하이드록시프로필아미노)-6-메틸-2-피리미디닐]-2-이미다졸리딘온(35)의 합성**

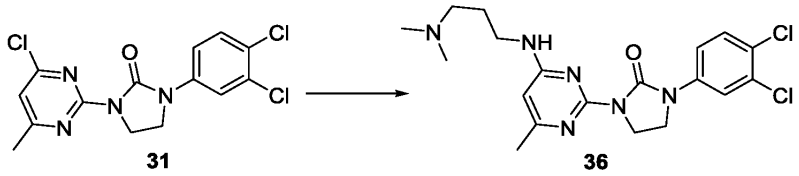


[0814]

[0815] 3-(4-클로로-6-메틸-2-피리미디닐)-1-(3,4-디클로로페닐)-2-이미다졸리딘온(31)(50 mg, 0.14 mmol), 3-아미노프로판올(16 mg, 0.21 mmol), DIPEA(271 mg, 2.1 mmol)를 DMA(3.0 mL) 중에 혼입시키고, 80℃에서 12시간 동안 가열하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 냉각하고, 물을 가하였다. 침전된 목적하는 화합물을 MeOH 및 DCM 혼합물을 사용하여 결정화시켰다. 수득된 결정을 여과시키고, 건조시켜 표제 화합물(35)(25 mg, 45%)을 수득하였다.

LC/MS: Rt = 4.24분, *m/z* = 397.3 [MH^+].

[0816] **실시예 30: 3-(3,4-디클로로페닐)-1-{4-[3-(디메틸아미노)프로필아미노]-6-메틸-2-피리미디닐}-2-이미다졸리딘온(36)의 합성**

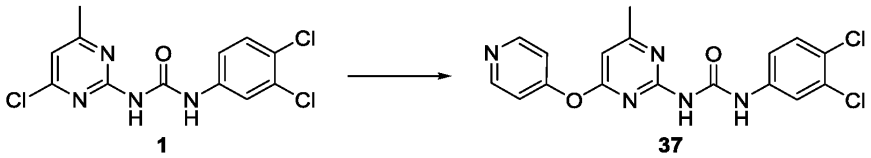


31 36

[0817]

[0818] 3-(4-클로로-6-메틸-2-피리미디닐)-1-(3,4-디클로로페닐)-2-이미다졸리딘온(**31**)(50 mg, 0.14 mmol), 3-(디메틸아미노)프로필아민(21 mg, 0.21 mmol), DIPEA(271 mg, 2.1 mmol)를 DMA(3.0 mL)로 혼입시키고, 80℃에서 12시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 물을 가하였다. 침전된 목적하는 화합물을 MeOH 및 DCM 혼합물을 사용하여 결정화시켰다. 수득된 결정을 여과시키고, 건조시켜 표제 화합물(**36**)(25 mg, 45%)을 수득하였다. LC/MS: Rt = 4.16분, *m/z* = 424.3 [MH^+].

[0819] **실시예 31: 1-(3,4-디클로로페닐)-3-[6-메틸-4-(4-피리딜oxy)-2-피리미디닐]-우레아(37)의 합성**

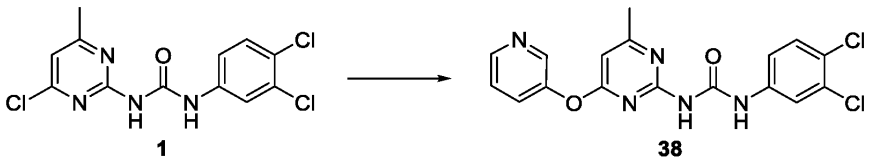


1 37

[0820]

[0821] 1,4-디옥산 중의 1-(4-클로로-6-메틸-2-피리미디닐)-3-(3,4-디클로로페닐)우레아(**1**)(50 mg, 0.15 mmol), K_2CO_3(42.0 mg, 0.30 mmol) 및 4-하이드록시피리딘(21.0 mg, 0.225 mmol) 혼합물을 100℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 물로 희석하고, EA(2x10 mL)로 추출하였다. 유기층을 건조시키고(Na_2SO_4), 여과시키고, 농축시켜 표제 화합물(**37**)(28.0 mg, 48%)을 고체로서 수득하였다. LC/MS: Rt = 3.09분, *m/z* = 390.4 [MH^+].

[0822] **실시예 32: 1-(3,4-디클로로페닐)-3-[6-메틸-4-(3-피리딜옥시)-2-피리미디닐]-우레아(38)의 합성**

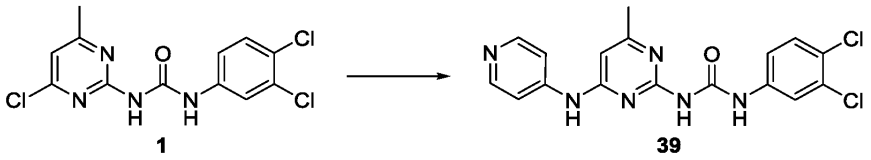


1 38

[0823]

[0824] 1,4-디옥산 중의 1-(4-클로로-6-메틸-2-피리미디닐)-3-(3,4-디클로로페닐)우레아(**1**)(50 mg, 0.15 mmol), K_2CO_3(42 mg, 0.30 mmol) 및 3-하이드록시피리딘(21mg, 0.225 mmol) 혼합물을 100℃에서 4시간 동안 교반하였다. 이러한 반응 혼합물을 냉각하고, 물로 희석하고, EA(2x10 mL)로 추출하였다. 유기층을 건조시키고(Na_2SO_4), 여과시키고, 농축시켜 표제 화합물(**38**)(29 mg, 50%)을 고체로서 수득하였다. LC/MS: Rt = 3.26분, *m/z* = 390.4 [MH^+].

[0825] **실시예 33: 2-[3-(3,4-디클로로페닐)우레이도]-6-메틸-4-(4-피리딜아미노)-피리미딘(39)의 합성**



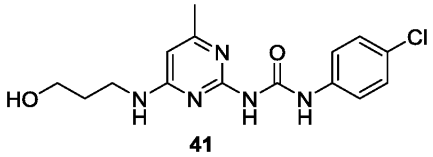
1 39

[0826]

[0827] 1-(4-클로로-6-메틸-2-피리미디닐)-3-(3,4-디클로로페닐)우레아(**1**)(50 mg, 0.15 mmol), 4-아미노피리딘(21.0

mg, 0.225 mmol), 디이소프로필에틸아민(52 ㎕, 0.30 mmol)의 혼합물을 DMA(1.5 mL) 중에서 4시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 물로 희석하고, EA(2x10 mL)로 추출하였다. 유기층을 건조시키고(Na_2SO_4), 여과시키고, 농축시켜 표제 화합물(**39**)(30 mg, 52%)을 고체로서 수득하였다. LC/MS: Rt = 0.04분, *m/z* = 389.3 [MH^+].

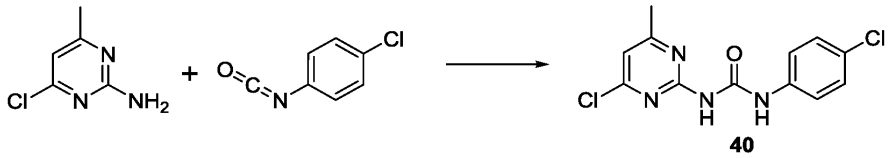
[0828] **실시예 34: 3-{2-[3-(p-클로로페닐)우레이도]-6-메틸-4-피리미디닐아미노}-프로판올(41)의 합성**



41

[0829]

[0830] 단계 1: 1-(4-클로로-6-메틸-2-피리미디닐)-3-(p-클로로페닐)우레아(**40**)

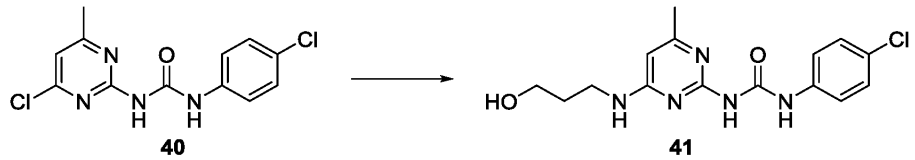


40

[0831]

[0832] 1,4-디옥산(1 mL) 중의 2-아미노-4-클로로-6-메틸피리미딘(72 mg, 0.5 mmol) 및 4-클로로-페닐 이소시아네이트(115 mg, 0.75 mmol) 혼합물을 3시간 동안 100℃에서 가열하였다. 혼합물을 진공하에 농축시키고, 잔여물을 MeOH로 분쇄하고, 여과시키고, 건조시켜 화합물(**40**)(72 mg, 49%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0833] 단계 2: 3-{2-[3-(p-클로로페닐)우레이도]-6-메틸-4-피리미디닐아미노}-프로판올(**41**)

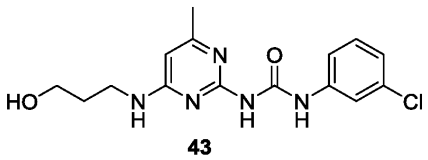


40 **41**

[0834]

[0835] DMA(1 mL) 중의 1-(4-클로로-6-메틸-2-피리미디닐)-3-(p-클로로페닐)우레아(**40**)(36 mg, 0.12 mmol) 및 3-아미노-1-프로판올(46 mg, 0.61 mmol) 혼합물을 3시간 동안 100℃에서 가열하였다. 혼합물을 냉각하였다. 백색 침전물을 여과시키고, 공기 건조시켜 표제 화합물(**41**)(20 mg, 49%)을 수득하였다. LC/MS: Rt = 0.30분, *m/z* = 336.6 [MH^+].

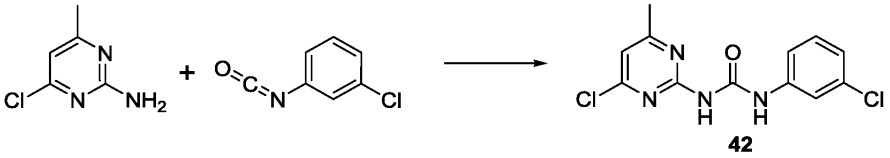
[0836] **실시예 35: 3-{2-[3-(m-클로로페닐)우레이도]-6-메틸-4-피리미디닐아미노}-프로판올(43)의 합성**



43

[0837]

[0838] 단계 1: 1-(4-클로로-6-메틸-2-피리미디닐)-3-(m-클로로페닐)우레아(**42**)

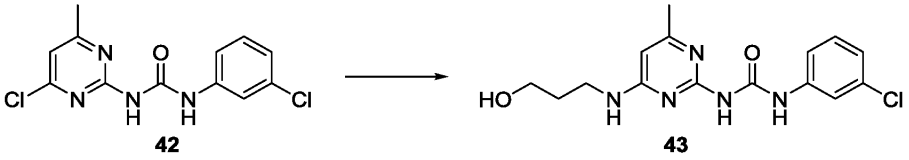


42

[0839]

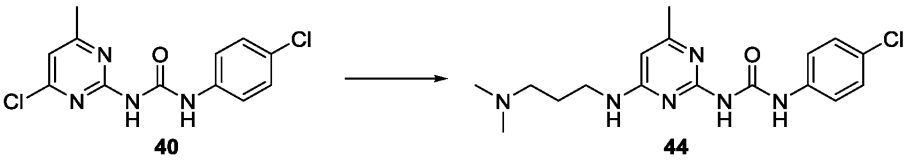
[0840] 1,4-디옥산(1 mL) 중의 2-아미노-4-클로로-6-메틸피리미딘(72 mg, 0.5 mmol) 및 3-클로로-페닐 이소시아네이트(115 mg, 0.75 mmol) 혼합물을 3시간 동안 100℃에서 가열하였다. 혼합물을 진공하에 농축시키고, 잔여물을 MeOH로 분쇄하고, 여과시키고, 건조시켜 화합물(**42**)(115 mg, 88%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0841] 단계 2: 3-{2-[3-(m-클로로페닐)우레이도]-6-메틸-4-피리미디닐아미노}-프로판올(**43**)

[0842] 

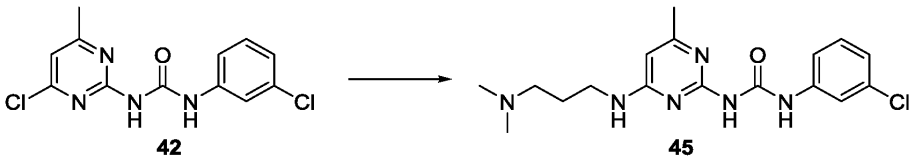
[0843] DMA(1 mL) 중의 1-(4-클로로-6-메틸-2-피리미디닐)-3-(m-클로로페닐)우레아(**38**)(58 mg, 0.22 mmol) 및 3-아미노-1-프로판올(50 mg, 0.66 mmol) 혼합물을 3시간 동안 100℃에서 가열하였다. 혼합물을 냉각하였다. 백색 침전물을 여과시키고, 공기 건조시켜 표제 화합물(**43**)(54 mg, 82%)을 수득하였다. LC/MS: Rt = 0.11분, *m/z* = 336.6 [MH^+].

[0844] **실시예 36: 1-{2-[3-(4-클로로-페닐)우레이도]-6-메틸-4-피리미딘-일아미노}-3-(디메틸아미노)프로판(44)의 합성**

[0845] 

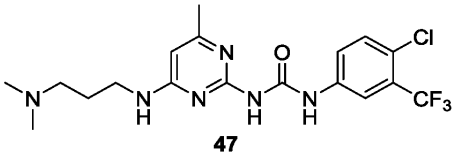
[0846] DMA(1.0 mL) 중의 3-(4-클로로페닐)-1-(4-클로로-6-메틸-2-피리미디닐)우레아(**40**)(36.0 mg, 0.121 mmol) 및 3-(디메틸아미노)-1-프로필아민(37.1 mg, 0.364 mmol) 혼합물을 3시간 동안 100℃에서 가열하였다. 혼합물을 냉각하였다. 백색 침전물을 여과시키고, 공기 건조시켜 표제 화합물(**44**)(26 mg, 59%)을 수득하였다. LC/MS: Rt = 0.53분, *m/z* = 363.4 [MH^+].

[0847] **실시예 37: 1-{2-[3-(3-클로로-페닐)우레이도]-6-메틸-4-피리미딘-일아미노}-3-(디메틸-아미노)프로판(45)의 합성**

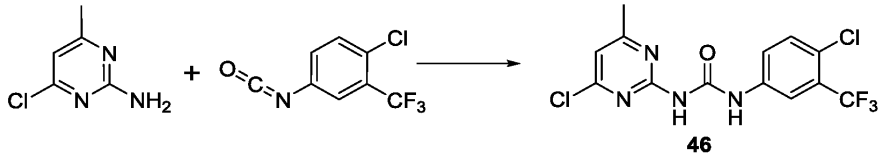
[0848] 

[0849] DMA(1.0 mL) 중의 3-(3-클로로-페닐)-1-(4-클로로-6-메틸-2-피리미디닐)우레아(**42**)(58 mg, 0.22 mmol) 및 3-(디메틸아미노)-1-프로필아민(135 mg, 0.66 mmol) 혼합물을 3시간 동안 100℃에서 가열하였다. 혼합물을 냉각하였다. 백색 침전물을 여과시키고, 공기 건조시켜 표제 화합물(**45**)(22 mg, 31%)을 수득하였다. LC/MS: Rt = 3.84분, *m/z* = 363.6 [MH^+].

[0850] **실시예 38: 1-(2-{3-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]우레이도}-6-메틸-4-피리미디닐아미노)-3-(디메틸아미노)프로판(47)의 합성**

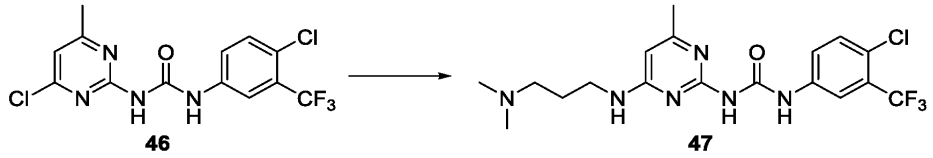
[0851] 

[0852] 단계 1: 3-(4-클로로-6-메틸-2-피리미디닐)-1-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸) 페닐]우레아(**46**)

[0853] 

[0854] 1,4-디옥산(1.0 mL) 중의 2-아미노-4-클로로-6-메틸피리미딘(72.0 mg, 0.5 mmol) 및 4-클로로-(3-트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트(166.2 mg, 0.75 mmol) 혼합물을 3시간 동안 100℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 침전물 생성물을 여과시키고, 1,4-디옥산으로 세척하고, 건조시켜 화합물(**46**)(129 mg, 70%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0855] 단계 2: 1-(2-{3-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]우레이도}-6-메틸-4-피리미디닐아미노)-3-(디메틸아미노)프로판(**47**)

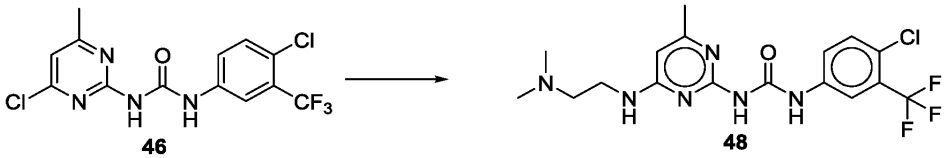


46 **47**

[0856]

[0857] DMA(1.0 mL) 중의 3-(4-클로로-6-메틸-2-피리미디닐)-1-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸) 페닐]우레아(**46**)(129 mg, 0.35 mmol) 및 3-(디메틸아미노)-1-프로필아민(107 mg, 1.05 mmol) 혼합물을 3시간 동알 100℃에서 가열하였다. 혼합물을 냉각하고, 백색 침전물을 여과시키고, 물로 세척하고, 공기 건조시켜 표제 화합물(**47**)(128 mg, 85%)을 수득하였다. LC/MS: Rt = 0.17분, *m/z* = 431.3 [MH^+].

[0858] **실시예 39: 1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-((2-(디메틸아미노)에틸)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)우레아(48)의 합성**

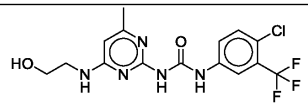
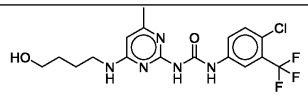
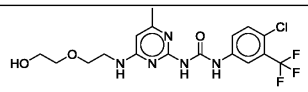
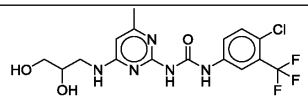
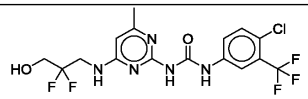
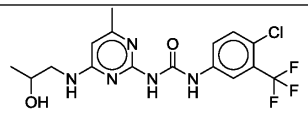
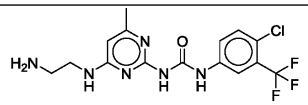
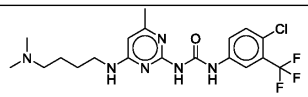
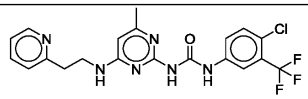


46 **48**

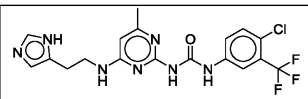
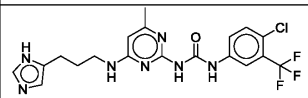
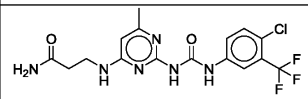
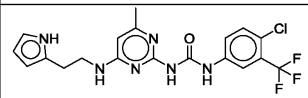
[0859]

[0860] 2-프로판올(1 mL) 중의 3-(4-클로로-6-메틸-2-피리미디닐)-1-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸) 페닐]우레아(**46**)(100 mg, 0.26 mmol), N,N-디메틸에틸렌-디아민(28 mg, 0.31 mmol) 및 트리메틸아민(39 mg, 0.39 mmol) 현탁액을 가열하여 90℃에서 환류시켰다. 30분 후, 혼합물을 상온으로 냉각하고, MeOH로 희석하였다. 표제 화합물(**48**)을 백색 고체(85mg, 78%)로서 여과시켰다. LC/MS: 방법 4: Rt = 1.96분, m/z = 418.2-420.2 [MH+].

[0861] 하기 실시예를 실시예 38-39에 기재된 유사한 과정에 따라 제조하였다:

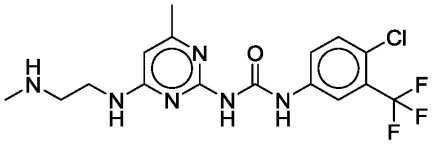
Cpd ID	실시예 ID	구조	HPLC 방법	수율 (질량/%)	RT (분)	MH^+
49	40		4	88mg, 82	2.23	390.1-392.1
50	41		4	82mg, 72	2.25	419.2-421.2
51	42		4	99mg, 83	2.23	435.2-437.2
52	43		4	92mg, 80	2.12	421.2-423.2
53	44		4	23mg, 19	2.66	441.1-443.1
54	45		4	83mg, 75	2.16	405.2-407.2
55	46		4	96mg, 90	1.79	389.2-391.2
56	47		4	82mg, 67	1.80	445.2-447.2
57	48		4	108mg, 87	2.02	451.2-453.2

[0862]

58	49		4	91mg, 76	1.78	441.2-443.2
59	50		4	43mg, 35	1.71	454.2-456.2
60	51		4	52mg, 46	2.01	418.2-420.1
61	52		4	10mg, 17	2.82	439.2-441.2

[0863]

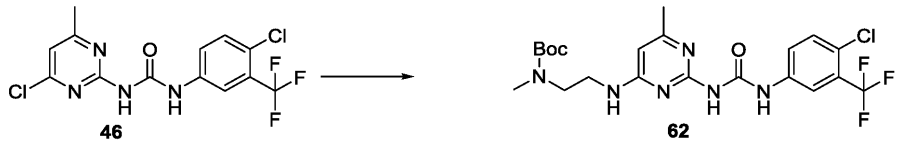
[0864] 실시예 53: 1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-메틸-6-((2-(메틸아미노)에틸)아미노)피리미딘-2-일) 우레아(63)



63

[0865]

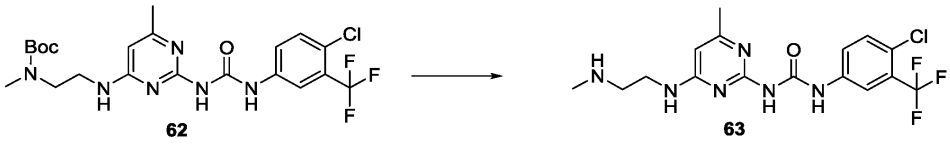
[0866] 단계 1: tert-부틸(2-((2-(3-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레이도)-6-메틸피리미딘-4-일)아미노)에틸)(메틸)카바메이트(62)



[0867]

[0868] 3-(4-클로로-6-메틸-2-피리미디닐)-1-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸) 페닐]우레아(46)(100 mg, 0.26 mmol), N-(2-아미노에틸)-N-메틸 카밤산 tert-부틸 에스테르(56mg, 0.31mmol), 및 트리에틸아민(40 mg, 0.39 mmol)의 혼합물을 가열하여 교반하에 2-프로판올(1 mL) 중에서 30분 동안 환류시켰다. 냉각 후, 메탄올을 가하고, 형성된 침전물을 여과시켜 표제 화합물(62)(97mg, 70%)을 수득하였다. LC/MS: Rt = 3.11분, m/z = 504.2-506.2 [MH+].

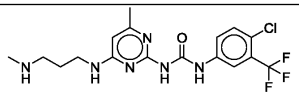
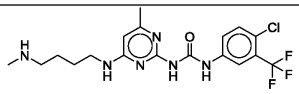
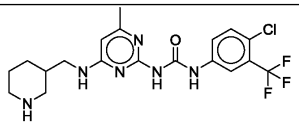
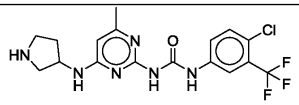
[0869] 단계 2: 1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-메틸-6-((2-(메틸아미노)에틸)아미노)피리미딘-2-일)우레아(63)



[0870]

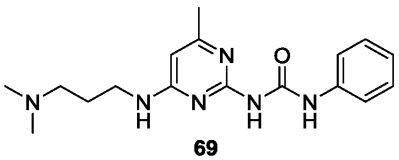
[0871] BOC 유도체(62)(97 mg, 0.18 mmol)를 DCM(1.8 mL) 중에 현탁시키고, 이에 트리플루오로아세트산(0.15mL, 1.8mmol)을 가하였다. 반응 혼합물 3시간 동안 교반한 후, 추가의 트리플루오로아세트산(0.15 mL)을 가하였다. 이러한 혼합물을 45℃로 가열하고, 밤새 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하여 황색 겔을 수득하고, 이를 포화 $NaHCO_3$ 용액과 혼합하였다. 침전이 관찰되지 않았고, 따라서 용매를 감압하에 제거하고, 수득된 잔여물을 플래쉬 크로마토그래피(구배 용리, CH_2Cl_2에 대하여 MeOH 중의 0-20% 3M NH_3)로 정제하여 목적하는 화합물을 백색 고체(63)(51 mg, 66%)로서 수득하였다. LC/MS: 방법 4: Rt = 1.80분, *m/z* = 404.2-406.2 [MH^+].

[0872] 하기 실시예를 실시예 53에 기재된 유사한 과정에 따라 제조하였다:

Cpd ID	실시예 ID	구조	HPLC 방법	수율 (질량/%)	RT (분)	MH^+
64	54		4	66mg, 86	1.72	417.2-419.2
65	55		4	37mg, 48	1.73	431.2-433.2
66	56		4	100mg, 88	1.78	443.2-445.1
67	57		4	62mg, 85	1.78	415.1-417.1

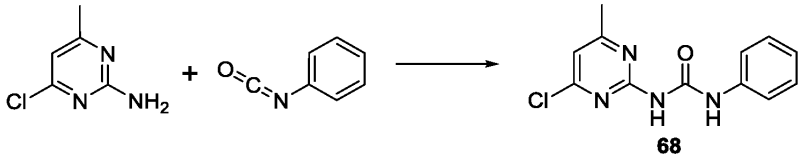
[0873]

[0874] **실시예 58: 1-(4-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-페닐우레아(69)의 합성**



[0875]

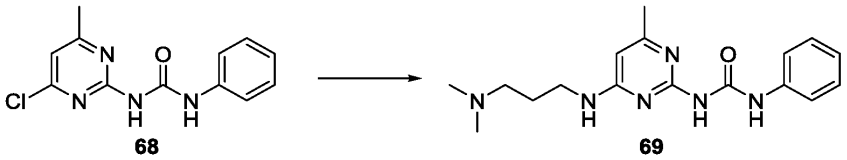
[0876] 단계 1: 1-(4-클로로-6-메틸-2-피리미디닐)-3-페닐우레아(68)



[0877]

[0878] 1,4-디옥산(1.00 mL) 중의 2-아미노-4-클로로-6-메틸피리미딘(72.0 mg, 0.5 mmol) 및 페닐 이소시아네이트(90.0 mg, 0.75 mmol) 혼합물을 3시간 동안 100℃에서 가열하였다. 휘발물을 감압하에 제거하고, 잔여물을 MeOH로 분쇄하고, 여과시키고, 건조시켜 화합물(68)(78.0 mg, 58%)을 백색 고체로서 수득하였다.

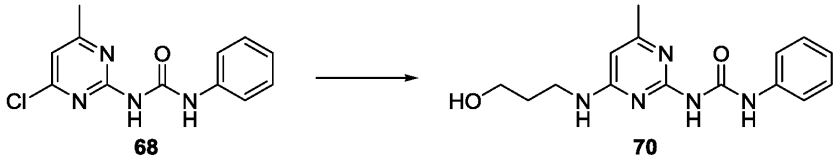
[0879] 단계 2: 1-(4-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-페닐우레아(69)



[0880]

[0881] DMA(1.0 mL) 중의 1-(4-클로로-6-메틸-2-피리미디닐)-3-페닐우레아(68)(37.0 mg, 0.143 mmol), 및 3-(디메틸아미노)-1-프로필아민(107 mg, 1.05 mmol) 혼합물을 3시간 동안 100℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 물로 처리하였다. 백색 침전물을 여과시키고, 공기 건조시켜 표제 화합물(69)(41 mg, 87%)을 수득하였다. LC/MS: Rt = 4.41분, *m/z* = 329.4 [MH^+].

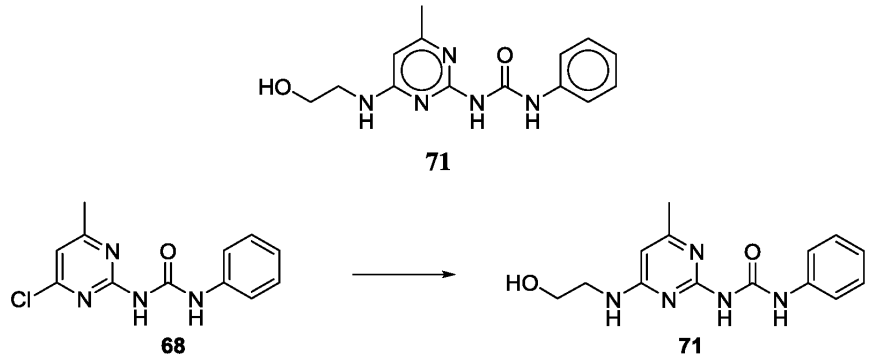
[0882] **실시예 59: 1-(4-((3-하이드록시프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-페닐우레아(70)의 합성**



[0883]

[0884] DMA(1.0 mL) 중의 1-(4-클로로-6-메틸-2-피리미디닐)-3-페닐우레아(68)(37 mg, 0.143 mmol) 및 3-아미노-1-프로판올(54 mg, 0.715 mmol) 혼합물을 3시간 동안 100℃에서 가열하였다. 혼합물을 냉각하고, 물로 처리하였다. 백색 침전물을 여과시키고, 공기 건조시켜 표제 화합물(70)(23 mg, 53%)을 수득하였다. LC/MS: Rt = 0.05분, *m/z* = 423.1 [MH^+].

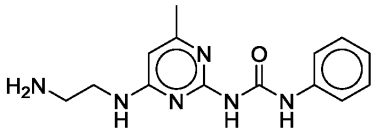
[0885] **실시예 60: 1-(4-((2-아미노프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(3,4-디클로로페닐)우레아(71)의 합성**



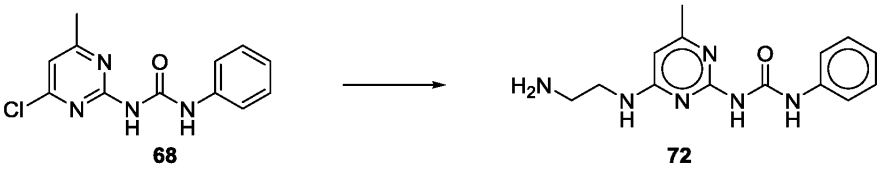
[0886]

[0887] 1-(4-클로로-6-메틸-2-피리미디닐)-3-페닐우레아(68)(0.3g, 1.1 mmol) 및 톨루엔(1.5 mL)의 혼합물을 트리에틸아민(0.21mL, 1.5mmol) 및 2-아미노에탄올(0.08 mL, 1.2 mmol)로 처리한 다음, 가열하여 교반하에 환류시켰다. 냉각 후, 형성된 침전물을 여과시키고, 메탄올 및 디에틸 에테르로 세척하여 표제 화합물(71)(0.26 g, 85%)을 수득하였다. LC/MS: 방법 4: Rt = 1.75분, m/z = 288.1 [MH+].

[0888] **실시예 61: 1-(4-((2-아미노에틸)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-페닐우레아(72)의 합성**



72

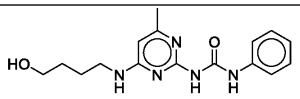
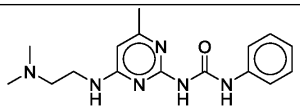
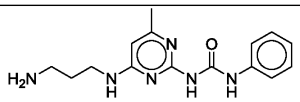
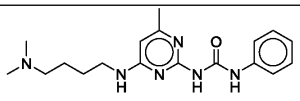
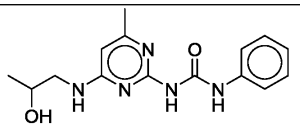
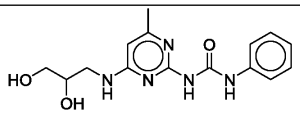
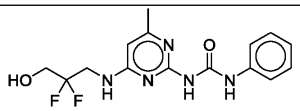
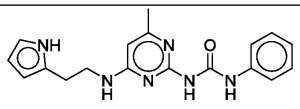


68 **72**

[0889]

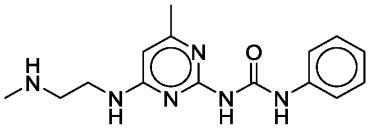
[0890] 1-(4-클로로-6-메틸-2-피리미디닐)-3-페닐우레아(**68**)(0.2 g, 0.76 mmol)를 2-프로판올(1.5mL) 중에 현탁시켰다. 이에 트리에틸아민(0.15 mL, 1.1 mmol)을 가한 다음, 에탄-1,2-디아민(0.06 mL, 0.91 mmol)을 가하고, 혼합물을 가열하여 교반하에 밤새 환류시켰다. 냉각 후, 형성된 침전물을 여과시켜 표제 화합물(**72**)(0.21 g, 91%)을 수득하였다. LC/MS: 방법 4: Rt = 0.86분, m/z = 287.2 [MH+].

[0891] 하기 실시예를 실시예 58-61에 기재된 유사한 과정에 따라 제조하였다:

Cpd ID	실시예 ID	구조	HPLC 방법	수율 (질량/%)	RT (분)	MH^+
73	62		4	110mg, 32	1.96	316.2
74	63		4	61mg, 44	0.36	315.2
75	64		4	61mg, 22	0.41	301.2
76	65		4	80mg, 32	0.36	343.3
77	66		4	23mg, 15	0.34	302.2
78	67		4	72mg, 60	1.29	318.2
79	68		4	22mg, 17	1.64	338.2
80	69		4	28mg, 20	1.97	337.2

[0892]

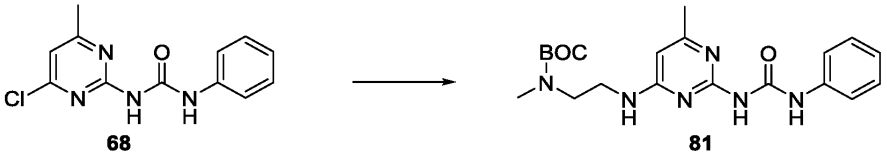
[0893] **실시예 70: 1-(4-메틸-6-((2-(메틸아미노)에틸)아미노)피리미딘-2-일)-3-페닐우레아(82)**



82

[0894]

[0895] 단계 1: *tert*-부틸 메틸(2-((6-메틸-2-(3-페닐우레이도)피리미딘-4-일)아미노)에틸)카바메이트(**81**)

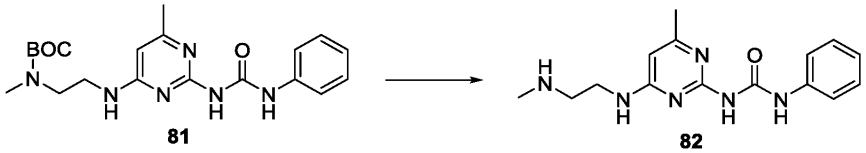


68 **81**

[0896]

[0897] 1-(4-클로로-6-메틸-2-피리미디닐)-3-페닐우레아(**68**)(200 mg, 0.78 mmol) 및 톨루엔(1.2 mL)의 혼합물을 N-(2-아미노에틸)-N-메틸 카밤산 tert-부틸 에스테르(0.17 mL, 0.94 mmol), 및 트리에틸아민(0.16 mL, 1.2 mmol)으로 처리하고, 이를 가열하여 교반하에 환류시켰다. 냉각 후, 메탄올을 가하고, 형성된 침전물을 여과시키고, 디에틸 에테르로 세척하여 표제 화합물(**81**)(212 mg, 64%)을 수득하였다. LC/MS: 방법 4: Rt = 0.36분, m/z = 401.3 [MH+].

[0898] 단계 2: 1-(4-메틸-6-((2-(메틸아미노)에틸)아미노)피리미딘-2-일)-3-페닐우레아

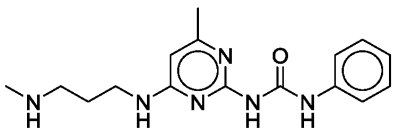


81 **82**

[0899]

[0900] BOC 유도체(**81**)(0.2 g, 0.5 mmol)를 DCM(5 mL) 중에 현탁시키고, 이에 트리플루오로아세트산(0.98 mL, 12 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 용매의 증발 전에 15분 동안 실온에서 교반하였다. 이러한 혼합물을 DCM 및 1N NaOH 용액(0.5mL, 0.5 mmol)으로 처리하고, 혼합물을 10-30분 동안 교반하였다. 현탁액을 여과시켜 표제 생성물(**82**)을 백색 고체(145 mg, 86%)로서 수득하였다. LC/MS: 방법 4: Rt = 0.36분, *m/z* = 301.2 [MH^+].

[0901] **실시예 71: 1-(4-메틸-6-((3-(메틸아미노)프로필)아미노)피리미딘-2-일)-3-페닐우레아(83)**

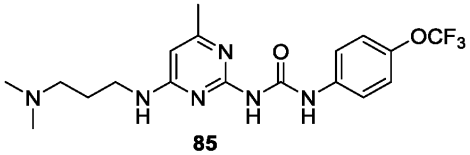


83

[0902]

[0903] 실시예 **71**을 실시예 **70**과 유사한 과정에 따라 1-(4-클로로-6-메틸-2-피리미디닐)-3-페닐우레아(**68**) 및 N-(3-아미노프로필)-N-메틸 카밤산 tert-부틸 에스테르로부터 제조하였다(28 mg, 11%). LC/MS: 방법 4: Rt = 0.38분, *m/z* = 315.2 [MH^+].

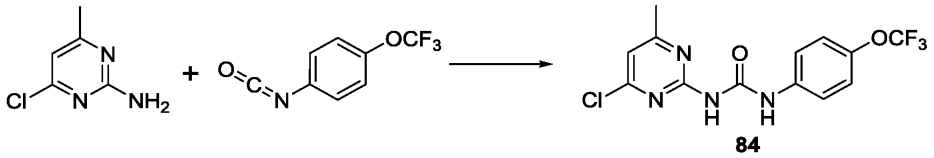
[0904] **실시예 72: 1-(4-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)우레아(85)의 합성**



85

[0905]

[0906] 단계 1: 1-(4-클로로-6-메틸-2-피리미디닐)-3-(p-트리플루오로메톡시페닐)우레아(84)

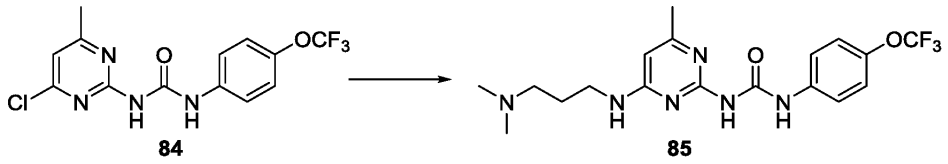


84

[0907]

[0908] 디옥산(1.00 mL) 중의 2-아미노-4-클로로-6-메틸피리미딘(72.0 mg, 0.5 mmol) 및 4-(트리플루오로메톡시)페닐 이소시아네이트(152.0 mg, 0.75 mmol) 혼합물을 3시간 동안 100℃에서 가열하였다. 휘발물을 감압하에 제거하고, 잔여물을 MeOH로 분쇄하고, 여과시키고, 건조시켜 화합물(84)(120.0 mg, 69%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0909] 단계 2: 1-(4-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)우레아(85)

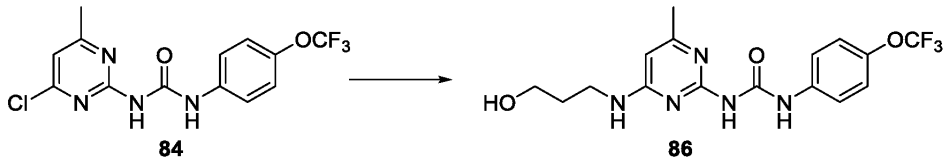


84 85

[0910]

[0911] DMA(1.0 mL) 중의 1-(4-클로로-6-메틸-2-피리미디닐)-3-(p-트리플루오로메톡시페닐)우레아(25)(60 mg, 0.173 mmol), 및 3-(디메틸아미노)-1-프로필아민(54 mg, 1.05 mmol) 혼합물을 3시간 동안 100℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 물로 처리하였다. 백색 침전물을 여과시키고, 공기 건조시켜 표제 화합물(26)(41 mg, 57%)을 수득하였다. LC/MS: Rt = 0.33분, *m/z* = 413.3 [MH^+].

[0912] **실시예 73: 1-(4-((3-하이드록시프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)우레아(86)의 합성**

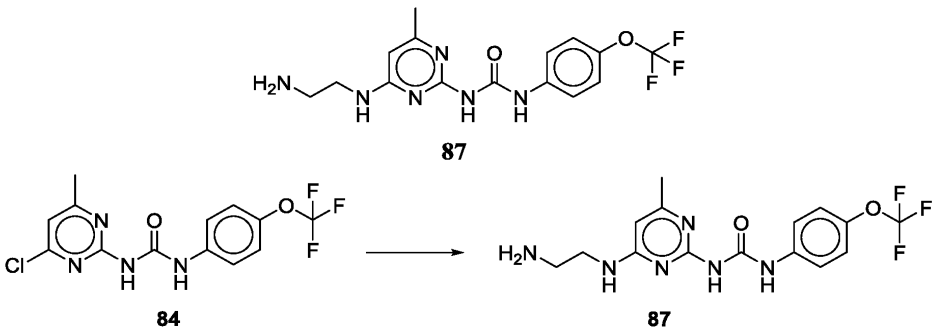


84 86

[0913]

[0914] DMA(1.0 mL) 중의 1-(4-클로로-6-메틸-2-피리미디닐)-3-(p-트리플루오로메톡시페닐)우레아(84)(60 mg, 0.17 mmol) 및 3-아미노-1-프로판올(65 mg, 0.86 mmol) 혼합물을 3시간 동안 100℃에서 가열하였다. 혼합물을 냉각하였다. 백색 침전물을 여과시키고, 공기 건조시켜 표제 화합물(86)(35 mg, 52%)을 수득하였다. LC/MS: Rt = 0.13분, *m/z* = 386.4 [MH^+].

[0915] **실시예 74: 1-(4-((2-아미노에틸)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)우레아(87)의 합성**



87 84 87

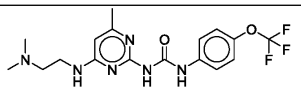
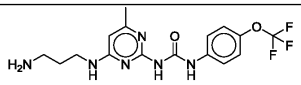
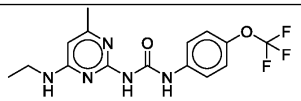
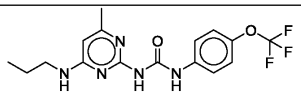
[0916]

[0917] 1-(4-클로로-6-메틸-2-피리미디닐)-3-(p-트리플루오로메톡시페닐)우레아(84)(75 mg, 0.21 mmol) 혼합물을 2-프로판올(0.4 mL) 중에 현탁시켰다. 이러한 혼합물에 트리에틸아민(0.04 mL, 0.32mmol)을 가한 다음, 에탄-1,2-디

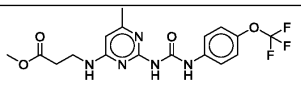
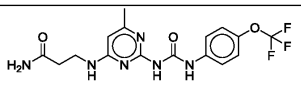
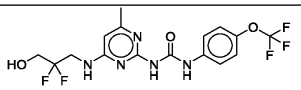
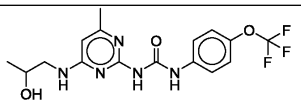
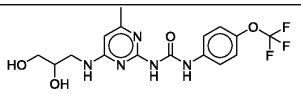
아민(0.02 mL, 0.25 mmol)을 가하고, 혼합물을 가열하여 교반하에 몇 시간 동안 환류시켰다. 냉각 및 메탄올(3mL)로 희석 후, 형성된 침전물을 여과시켜 표제 화합물(87)(54 mg, 68%)을 수득하였다. LC/MS: 방법 4: Rt = 1.50분, m/z = 386.4 [MH^+].

[0918] 하기 실시예를 실시예 72-74에 기재된 유사한 과정에 따라 제조하였다:

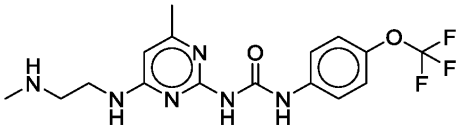
[0919]

Cpd ID	실시예 ID	구조	HPLC 방법	수율 (질량/%)	RT (분)	MH^+
88	75		4	33 mg, 39	1.45	400.2
89	76		4	45 mg, 54	1.59	386.2
90	77		4	54 mg, 71	2.27	357.2
91	78		4	64 mg, 80	2.45	371.2

[0920]

92	79		4	66 mg, 74	2.34	415.2
93	80		4	55 mg, 64	1.94	399.2
94	81		4	18 mg, 20	2.32	422.2
95	82		4	52 mg, 62	2.01	386.2
96	83		4	38 mg, 44	1.90	403.2

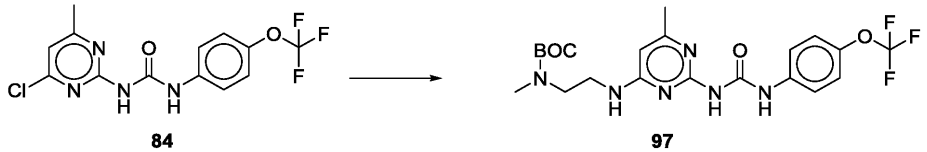
[0921] **실시예 84: 1-(4-메틸-6-((2-(메틸아미노)에틸)아미노)피리미딘-2-일)-3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)우레아(98)의 합성**



98

[0922]

[0923] 단계 1: *tert-부틸* 메틸(2-((6-메틸-2-(3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)우레이도)피리미딘-4-일)아미노)에틸)카바메이트(97)



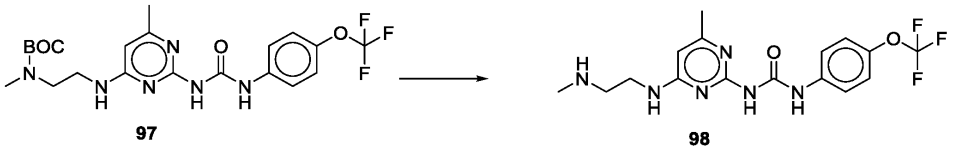
84 **97**

[0924]

[0925] 1-(4-클로로-6-메틸-2-피리미디닐)-3-(p-트리플루오로메톡시페닐)우레아(84)(75 mg, 0.22 mmol) 및 2-프로판올

(0.43 mL)의 혼합물을 N-(2-아미노에틸)-N-메틸 카밤산 tert-부틸 에스테르(0.05 mL, 0.25 mmol), 및 트리에틸아민(0.05 mL, 0.32 mmol)으로 처리하고, 이를 가열하여 교반하에 5시간 동안 환류시켰다. 냉각 후, 메탄올(3 mL)을 가하고, 형성된 침전물을 여과시켜 표제 화합물(97)(68 mg, 65%)을 수득하였다. LC/MS: 방법 4: Rt = 2.74분, m/z = 485.3 [MH+].

[0926] 단계 2: 1-(4-메틸-6-((2-(메틸아미노)에틸)아미노)피리미딘-2-일)-3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)우레아

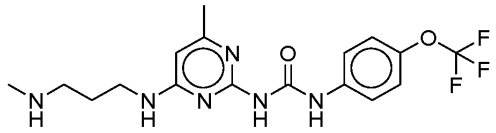


97 98

[0927]

[0928] BOC 유도체(97)(75 mg, 0.16 mmol)를 DCM(0.12 mL) 중에 현탁시키고, 이에 트리플루오로아세트산(0.12 mL, 1.6 mmol)을 가하였다. 5시간 후, 실온에서 혼합물을 포화 중탄산나트륨 용액으로 pH 8이 도달될 때까지 처리하였다. 이렇게 형성된 현탁액을 여과시켜 표제 생성물(98)을 백색 고체(59 mg, 97%)로서 수득하였다. LC/MS: 방법 4: Rt = 1.50분, *m/z* = 385.2 [MH^+].

[0929] **실시예 85: 1-[4-메틸-6-(3-메틸아미노-프로필아미노)-피리미딘-2-일]-3-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-우레아(99)**

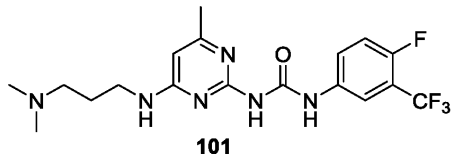


99

[0930]

[0931] 중간체 카바메이트를 먼저 10% MeOH 중의 1M NH_4OH/90% DCM(36 mg, 41%)으로 용리되는 분취용 TLC로 정제하는 것을 제외하고, 실시예 85를 실시예 84와 유사한 과정에 따라 1-(4-클로로-6-메틸-2-피리미디닐)-3-(p-트리플루오로메톡시페닐)우레아(84) 및 N-(3-아미노프로필)-N-메틸 카밤산 tert-부틸 에스테르로부터 제조하였다. LC/MS: 방법 4: Rt = 1.57분, *m/z* = 400.2 [MH^+].

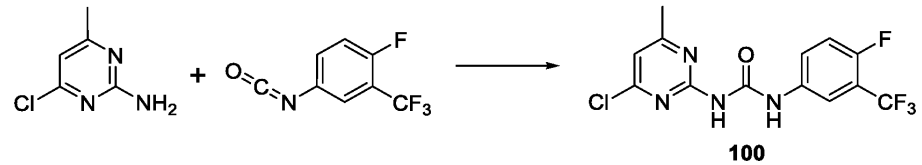
[0932] **실시예 86: 3-(디메틸아미노)-1-(2-{3-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]우레이도}-6-메틸-4-피리미디닐아미노)프로판(101)의 합성**



101

[0933]

[0934] 단계 1: 1-(4-클로로-6-메틸-2-피리미디닐)-3-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)-페닐]우레아(100)

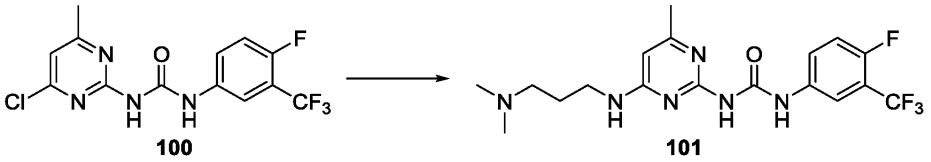


100

[0935]

[0936] 1,4-디옥산(1 mL) 중의 2-아미노-4-클로로-6-메틸피리미딘(72 mg, 0.5 mmol) 및 4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트(154 mg, 0.75 mmol) 혼합물을 3시간 동안 100℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 침전된 생성물을 여과시키고, 1,4-디옥산으로 세척하고, 건조시켜 화합물(100)(144 mg, 83%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0937] 단계 2: 3-(디메틸아미노)-1-(2-{3-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]우레이도}-6-메틸-4-피리미디닐아미노)프로판(101)

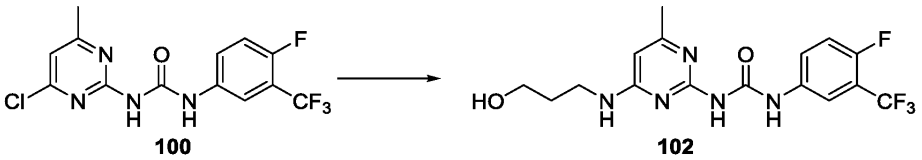


100 101

[0938]

[0939] DMA(1 mL) 중의 1-(4-클로로-6-메틸-2-피리미디닐)-3-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)-페닐]우레아(**100**)(60 mg, 0.172 mmol) 및 3-(디메틸아미노)-1-프로필아민(53 mg, 0.516 mmol) 혼합물을 3시간 동안 100℃에서 가열하였다. 혼합물을 냉각하고, 물로 처리하였다. 백색 침전물을 여과시키고, 공기 건조시켜 표제 화합물(**101**)(50 mg, 70%)을 수득하였다. LC/MS: Rt = 0.32분, *m/z* = 415.5 [MH^+].

[0940] **실시예 87: 1-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-((3-하이드록시프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)우레아(102)의 합성**

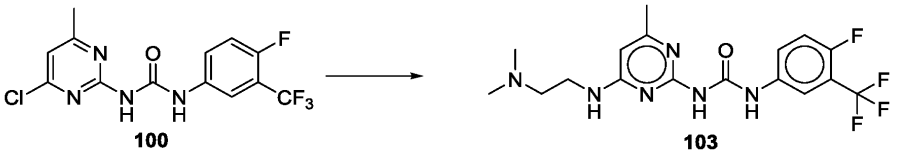


100 102

[0941]

[0942] DMA(1.0 mL) 중의 1-(4-클로로-6-메틸-2-피리미디닐)-3-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)-페닐]우레아(**100**)(84 mg, 0.24 mmol) 및 3-아미노-1-프로판올(91 mg, 1.2 mmol) 혼합물을 3시간 동안 100℃에서 가열하였다. 혼합물을 냉각하고, 물로 처리하였다. 백색 침전물을 여과시키고, 공기 건조시켜 표제 화합물(**102**)(66 mg, 71%)을 수득하였다. LC/MS: Rt = 0.21분, *m/z* = 388.5 [MH^+].

[0943] **실시예 88: 1-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-((2-(디메틸아미노)에틸)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)우레아(103)의 합성**

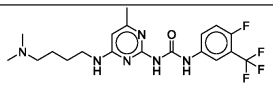
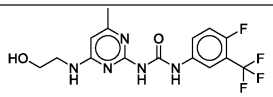
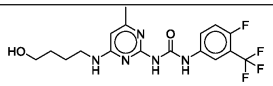
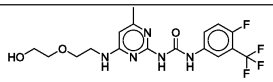
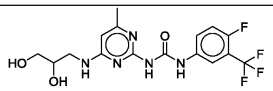
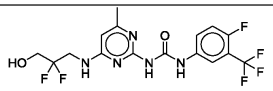
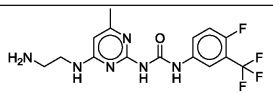
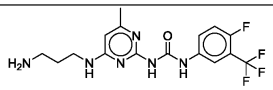
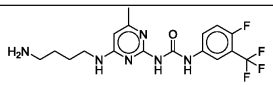
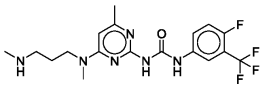


100 103

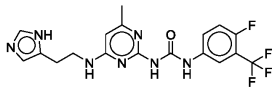
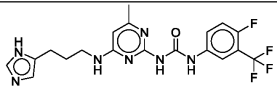
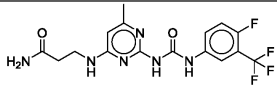
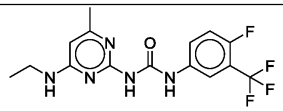
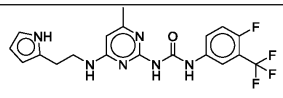
[0944]

[0945] 2-프로판올(1mL) 중의 3-(4-플루오로-6-메틸-2-피리미디닐)-1-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸) 페닐]우레아(**100**)(100 mg, 0.26 mmol), N,N-디메틸에틸렌-디아민(0.04 mL, 0.33 mmol) 및 트리메틸아민(0.06 mL, 0.41 mmol) 혼합물을 가열하여 90℃에서 환류시켰다. 30분 후, 혼합물을 상온으로 냉각하고, MeOH로 희석하였다. 표제 화합물(**103**)을 백색 고체(65 mg, 57%)로서 여과시켰다. LC/MS: 방법 4: Rt = 1.57분, m/z = 401.2 [MH+].

[0946] 하기 실시예를 실시예 86-88에 기재된 유사한 과정에 따라 제조하였다:

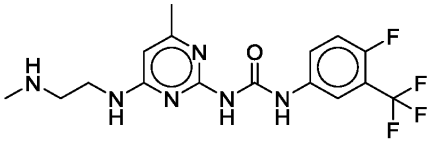
Cpd ID	실시예 ID	구조	HPLC 방법	수율 (질량/%)	RT (분)	MH^+
104	89		4	37 mg, 30	1.68	429.3
105	90		4	56 mg, 52	1.86	374.2
106	91		4	80 mg, 70	2.07	403.2
107	92		4	72 mg, 60	1.93	418.2
108	93		4	35 mg, 61	1.90	404.2
109	94		4	24 mg, 39	2.40	426.2
110	95		4	17 mg, 32	1.57	373.2
111	96		4	30 mg, 54	1.57	387.2
112	97		4	41 mg, 71	1.61	401.2
113	98		4	51 mg, 86	1.73	415.2

[0947]

114	99		4	27 mg, 44	1.52	424.2
115	100		4	41 mg, 65	1.61	438.2
116	101		4	40 mg, 70	1.90	402.2
117	102		4	40 mg, 78	2.29	359.2
118	103		4	23 mg, 38	2.54	423.2

[0948]

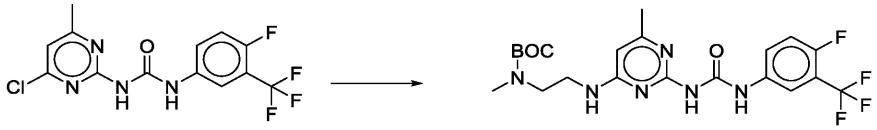
[0949] **실시예 104: 1-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-메틸-6-((2-(메틸아미노)에틸)아미노)피리미딘-2-일)우레아(120)의 합성**



120

[0950]

[0951] 단계 1: *tert*-부틸(2-((2-(3-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레이도)-6-메틸피리미딘-4-일)아미노)에틸)(메틸)카바메이트(119)

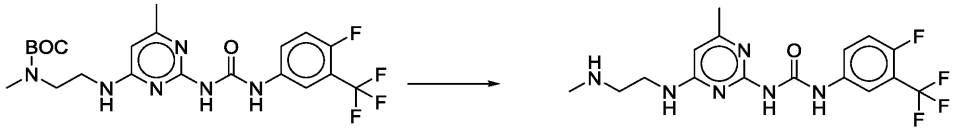


100 119

[0952]

[0953] 1-(4-클로로-6-메틸-2-피리미디닐)-3-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)-페닐]우레아(100)(100 mg, 0.27 mmol) 및 2-프로판올(1 mL) 혼합물을 N-(2-아미노에틸)-N-메틸 카밤산 tert-부틸 에스테르(0.06 mL, 0.32 mmol), 및 트리에틸아민(0.06 mL, 0.41 mmol)로 처리하고, 이를 가열하여 교반하에 30분 동안 환류시켰다. 냉각 후, 에탄올을 가하고, 형성된 침전물을 여과시켜 표제 화합물(119)(116 mg, 83%)을 제공하였다. LC/MS: 방법 4: Rt = 2.77분, m/z = 487.3 [MH+].

[0954] 단계 2: 1-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-메틸-6-((2-(메틸아미노)에틸)아미노)피리미딘-2-일)우레아

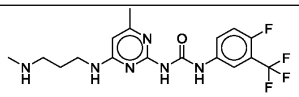
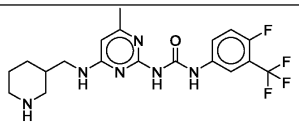
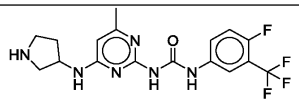


119 120

[0955]

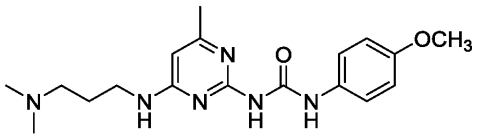
[0956] BOC 유도체(119)(116 mg, 0.12 mmol)를 DCM(1.2 mL) 중에 현탁시키고, 이에 트리플루오로아세트산(0.18 mL, 2.26 mmol)을 가하였다. 실온에서 3시간 후, 혼합물을 45℃로 가열하고, 밤새 교반하였다. 냉각 후, 용매를 증발시키고, 잔여물을 포화 중탄산나트륨 용액으로 처리하였다. 용매를 증발시키고, 수득된 잔여물을 플래쉬 크로마토그래피(구배 용리, CH_2Cl_2에 대하여 MeOH 중의 0-25% 3M NH_3)로 정제하여 목적하는 화합물을 백색 고체(120)(77 mg, 84%)로서 수득하였다. LC/MS: 방법 4: Rt = 1.38분, *m/z* = 387.2 [MH^+].

[0957] 하기 실시예를 실시예 104에 기재된 유사한 과정에 따라 제조하였다:

Cpd ID	실시예 ID	구조	HPLC 방법	수율 (질량/%)	RT (분)	MH^+
121	105		4	69 mg, 60	1.57	401.2
122	106		4	89 mg, 73	1.51	428.2
123	107		4	75 mg, 66	1.49	400.2

[0958]

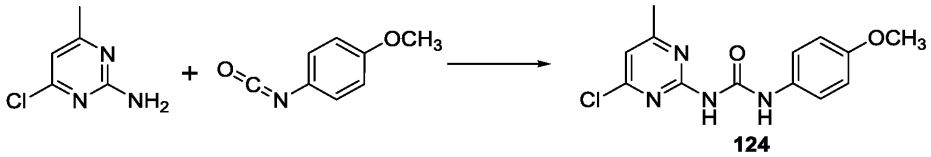
[0959] **실시예 108: 1-(4-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(4-메톡시)페닐)우레아(125)의 합성**



125

[0960]

[0961] 단계 1: 1-(4-클로로-6-메틸-2-피리미디닐)-3-(4-메톡시페닐)우레아(**124**)

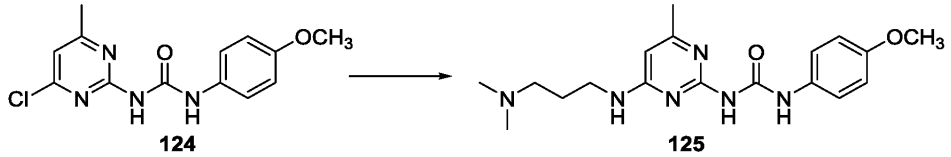


124

[0962]

[0963] 톨루엔(31 mL) 중의 2-아미노-4-클로로-6-메틸피리미딘(2.6 g, 17.6 mmol) 및 4-메톡시페닐 이소시아네이트(2.7 g, 17.6 mmol) 혼합물을 N_2 스트림하에 밤새 환류시켰다. 냉각 후, 현탁액을 여과시키고, EtOH 및 Et_2O로 세척하고, 건조시켜 화합물(**124**)(5.1 g, 65%)을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS: 방법 4: Rt = 2.95분, *m/z* = 293.1 [MH^+].

[0964] 단계 2: 1-(4-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(4-(메톡시)페닐)우레아(**125**)



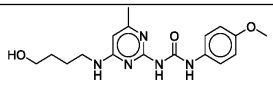
124 125

[0965]

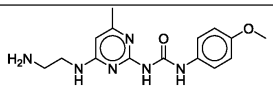
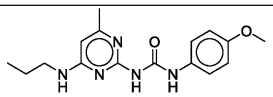
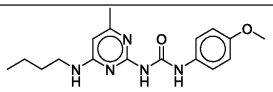
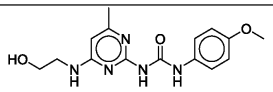
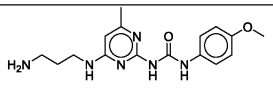
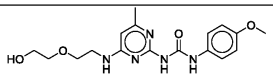
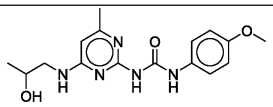
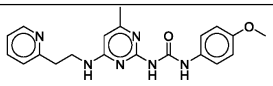
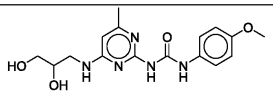
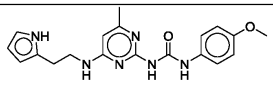
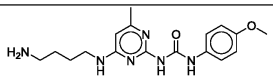
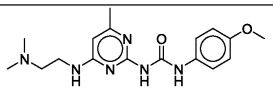
[0966] 2-프로판올(0.5 mL) 중의 1-(4-클로로-6-메틸-2-피리미디닐)-3-(p-메톡시페닐)우레아(**124**)(100 mg, 0.32 mmol), 및 3-(디메틸아미노)-1-프로필아민(0.05 mL, 0.39 mmol) 및 트리에틸아민(0.07 mL, 0.49 mmol) 혼합물을 2시간 동안 80℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 백색 침전물을 여과시켜 표제 화합물(**125**)(53 mg, 43%)을 수득하였다. LC/MS: 방법 4: Rt = 1.02분, *m/z* = 359.3 [MH^+].

[0967] 하기 실시예를 실시예 108에 기재된 유사한 과정에 따라 제조하였다:

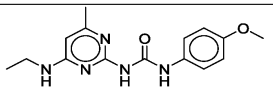
[0968]

Cpd ID	실시예 ID	구조	HPLC 방법	수율 (질량/%)	RT (분)	MH^+
126	109		4	206 mg, 77	1.61	346.2

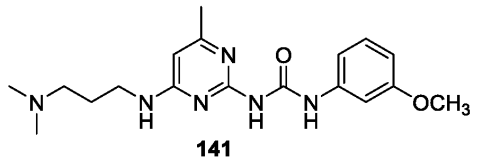
[0969]

127	110		4	83 mg, 31	1.1	317.2
128	111		4	100 mg, 40	1.97	316.2
129	112		4	222 mg, 85	2.22	330.2
130	113		4	189 mg, 78	1.48	318.2
131	114		4	229 mg, 75	1.05	331.2
132	115		4	120 mg, 42	1.52	362.2
133	116		4	86 mg, 69	1.51	333.2
134	117		4	100 mg, 70	1.28	379.2
135	118		4	80 mg, 61	1.36	348.2
136	119		4	5 mg, 4	1.94	367.2
137	120		4	82 mg, 66	1.07	345.3
138	121		4	28 mg, 21	1.12	345.2

[0970]

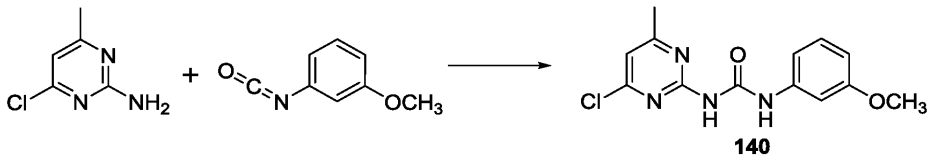
139	122		4	9mg, 8	1.76	302.2

[0971] **실시예 123: 1-(4-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(3-메톡시)페닐)우레아(141)의 합성**

[0972] 

141

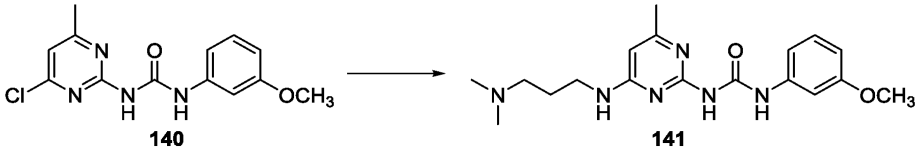
[0973] 단계 1: 1-(4-클로로-6-메틸-2-피리미디닐)-3-(3-메톡시페닐)우레아(**140**)

[0974] 

140

[0975] N,N-디메틸아세트아미드(28 mL) 중의 2-아미노-4-클로로-6-메틸피리미딘(3 g, 20.9 mmol) 및 3-메톡시페닐 이소시아네이트(3.4 g, 23.0 mmol) 혼합물을 80분 동안 100℃에서 가열하였다. 냉각 후, 혼합물을 MeOH(75mL)로 희석하고, 여과시키고, 건조시켜 화합물(**140**)(3.1 g, 51%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0976] 단계 2: 1-(4-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(3-(메톡시)페닐)우레아(**141**)

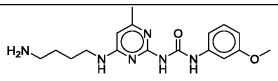
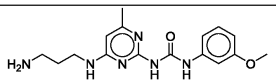
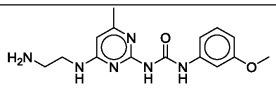
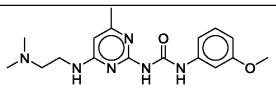
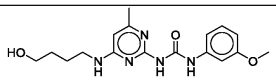
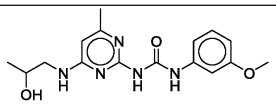
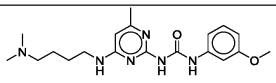
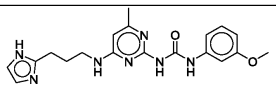
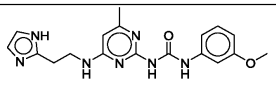
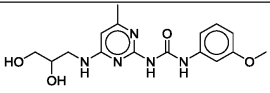


140 **141**

[0977]

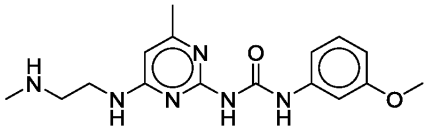
[0978] 2-프로판올(0.5 mL) 중의 1-(4-클로로-6-메틸-2-피리미디닐)-3-(3-메톡시페닐)우레아(**140**)(75 mg, 0.26 mmol), 및 3-(디메틸아미노)-1-프로필아민(0.04 mL, 0.31 mmol) 및 트리에틸아민(0.05 mL, 0.38mmol)을 23시간 동안 80℃에서 가열하였다. 반응 혼합물 냉각하고, 2-프로판올(3 mL)로 희석하였다. 백색 침전물을 여과시키고, 에탄올로 세척하여 표제 화합물(**141**)(18 mg, 19%)을 수득하였다. LC/MS: 방법 4: Rt = 0.32분, *m/z* = 359.3 [MH^+].

[0979] 하기 실시예를 실시예 123에 기재된 유사한 과정에 따라 제조하였다:

Cpd ID	실시예 ID	구조	HPLC 방법	수율 (질량/%)	RT (분)	MH^+
142	**124**		**4**	**10 mg, 11**	**0.34**	**345.3**
143	**125**		**4**	**9 mg, 10**	**1.08**	**331.2**
144	**126**		**4**	**16 mg, 19**	**0.34**	**317.2**
145	**127**		**4**	**22 mg, 25**	**0.34**	**345.3**
146	**128**		**4**	**21 mg, 29**	**0.33**	**346.2**
147	**129**		**4**	**5 mg, 6**	**1.60**	**332.2**
148	**130**		**4**	**15 mg, 15**	**1.21**	**373.3**
149	**131**		**4**	**29 mg, 29**	**1.23**	**382.2**
150	**132**		**4**	**24 mg, 26**	**1.24**	**368.2**
151	**133**		**4**	**17 mg, 19**	**1.45**	**348.2**

[0980]

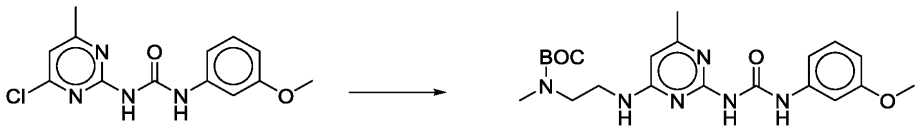
[0981] **실시예 134: 1-(3-메톡시페닐)-3-(4-메틸-6-((2-(메틸아미노)에틸)아미노)피리미딘-2-일)우레아(153)의 합성**



153

[0982]

[0983] 단계 1: *tert*-부틸(2-((2-(3-(3-메톡시페닐)우레이도)-6-메틸피리미딘-4-일)아미노)에틸)(메틸)카바메이트(**152**)

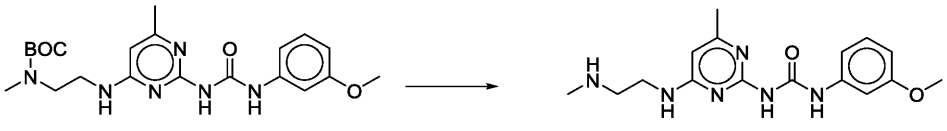


140 **152**

[0984]

[0985] 1-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(3-메톡시페닐)우레아(**140**)(75 mg, 0.26 mmol) 및 2-프로판올(1 mL) 혼합물을 N-(2-아미노에틸)-N-메틸 카밤산 tert-부틸 에스테르(0.06 mL, 0.31 mmol), 및 트리에틸아민(0.05 mL, 0.38 mmol)로 처리하고, 이를 가열하여 교반하에 30분 동안 환류시켰다. 냉각 후, 메탄올(5 mL)을 가하고, 형성된 침전물을 여과시켜 표제 화합물(**152**)(69 mg, 62%)을 수득하였다.

[0986] 단계 2: 1-(3-메톡시페닐)-3-(4-메틸-6-((2-(메틸아미노)에틸)아미노)피리미딘-2-일)우레아



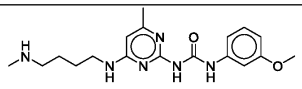
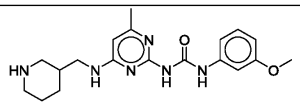
152 **153**

[0987]

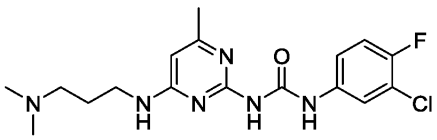
[0988] BOC 유도체(**152**)(69 mg, 0.16 mmol)를 DCM(0.11 mL) 중에 현탁시키고, 이에 트리플루오로아세트산(0.12 mL, 1.5 mmol)을 가하였다. 2시간 후, 실온에서 혼합물을 포화 중탄산나트륨 용액으로 처리하였다. 표제 생성물을 백색 고체(**153**)(19 mg, 37%)로서 여과시켰다. LC/MS: 방법 4: Rt = 0.95분, *m/z* = 331.2 [MH^+].

[0989] 하기 실시예를 실시예 134에 기재된 유사한 과정에 따라 제조하였다:

[0990]

Cpd ID	실시예 ID	구조	HPLC 방법	수율 (질량/%)	RT (분)	MH^+
154	135		4	23 mg, 25	1.23	359.3
155	136		4	19 mg, 20	1.33	371.3

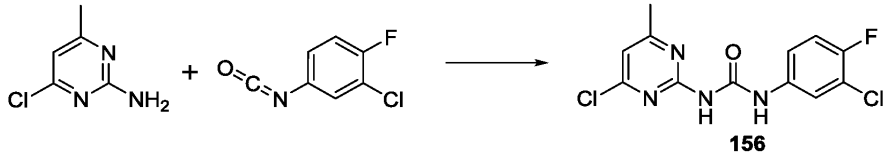
[0991] **실시예 137: 1-(3-클로로-4-플루오로페닐)-3-(4-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)우레아(157)의 합성**



157

[0992]

[0993] 단계 1: 1-(3-클로로-4-플루오로페닐)-3-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)우레아(**156**)

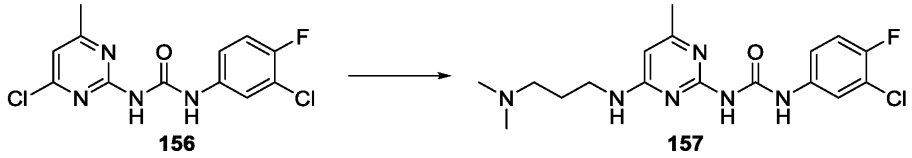


156

[0994]

[0995] 톨루엔(60 mL) 중의 2-아미노-4-클로로-6-메틸피리미딘(5 g, 34 mmol) 및 4-메톡시페닐 이소시아네이트(5.9 g, 34 mmol) 혼합물을 N_2 스트림하에 밤새 환류시켰다. 냉각 후, 현탁액을 여과시키고, MeOH 및 Et_2O로 세척하고, 건조시켜 화합물(**156**)(5.1 g, 48%)을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS: 방법 4: Rt = 0.23분, *m/z* = 315.0-317.1 [MH^+].

[0996] 단계 2: 1-(4-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(4-(메톡시)페닐)우레아(**157**)

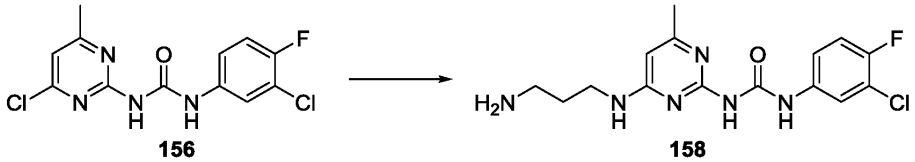


156 **157**

[0997]

[0998] 2-프로판올(0.5 mL) 중의 1-(3-클로로-4-플루오로페닐)-3-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)우레아(**156**)(100 mg, 0.30 mmol), 및 3-(디메틸아미노)-1-프로필아민(0.04 mL, 0.36 mmol) 및 트리에틸아민(0.06 mL, 0.45 mmol) 혼합물을 2시간 동안 80℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 백색 침전물을 여과시켜 표제 화합물(**157**)(83 mg, 69%)을 수득하였다. LC/MS: 방법 4: Rt = 1.38분, *m/z* = 382.2-384.2 [MH^+].

[0999] **실시예 138: 1-(4-((3-아미노프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(3-클로로-4-플루오로페닐)우레아(158)의 합성**



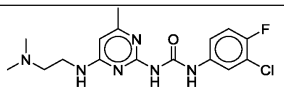
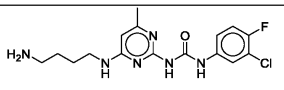
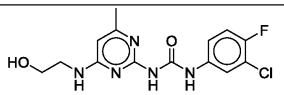
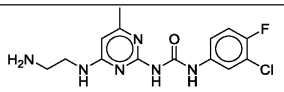
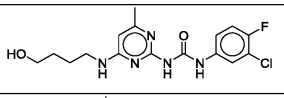
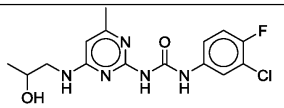
156 **158**

[1000]

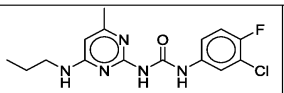
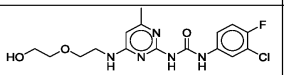
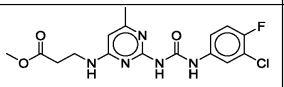
[1001] 톨루엔(0.7 mL) 중의 1-(3-클로로-4-플루오로페닐)-3-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)우레아(**156**)(148 mg, 0.45 mmol), 및 1,3-디아미노프로판(0.05 mL, 0.54 mmol) 및 트리에틸아민(0.06 mL, 0.45 mmol) 혼합물을 환류하에 1.5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 백색 침전물을 여과시킨 다음, MeOH 및 Et_2O로 세척하여 표제 화합물(**158**)(83 mg, 69%)을 수득하였다. LC/MS: 방법 4: Rt = 0.39분, *m/z* = 353.1-356.2 [MH^+].

[1002] 하기 실시예를 실시예 137-138에 기재된 유사한 과정에 따라 제조하였다:

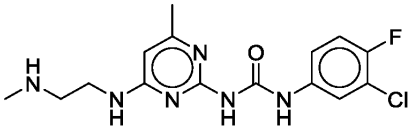
[1003]

Cpd ID	실시예 ID	구조	HPLC 방법	수율 (질량/%)	RT (분)	MH^+
159	139		4	150 mg, 76	0.38	367.2-370.2
160	140		4	140 mg, 76	0.36	367.2-369.2
161	141		4	80 mg, 59	0.34	340.1-342.1
162	142		4	102 mg, 67	1.52	339.1-341.1
163	143		4	109 mg, 71	2.02	368.2-370.2
164	144		4	155 mg, 67	1.99	354.2-356.1

[1004]

165	145		4	201 mg, 86	0.32	338.2-340.2
166	146		4	37 mg, 15	0.35	384.2-386.2
167	147		4	56 mg, 22	2.33	382.2-384.2

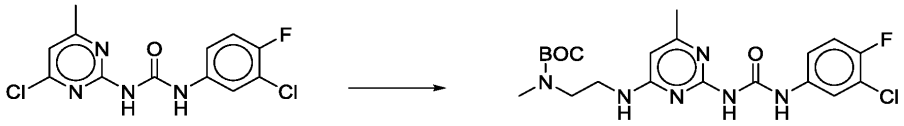
[1005] **실시예 148: 1-(3-클로로-4-플루오로페닐)-3-(4-메틸-6-((2-(메틸아미노)에틸)아미노)피리미딘-2-일)우레아(169)의 합성**



169

[1006]

[1007] 단계 1: *tert*-부틸(2-((2-(3-(3-클로로-4-플루오로페닐)우레이도)-6-메틸피리미딘-4-일)아미노)에틸)(메틸)카바메이트(168)

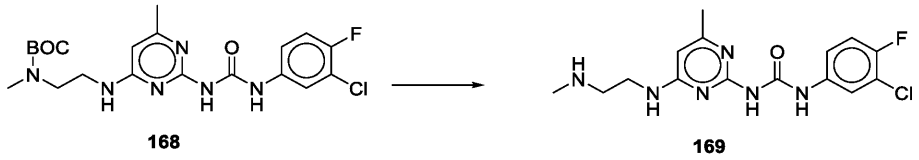


156 **168**

[1008]

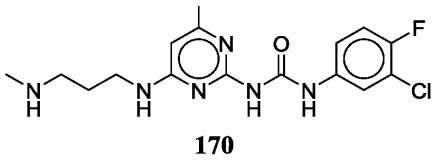
[1009] 1-(3-클로로-4-플루오로페닐)-3-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)우레아(156)(206 mg, 0.62 mmol) 및 톨루엔(2.3 mL)의 혼합물을 N-(2-아미노에틸)-N-메틸 카밤산 tert-부틸 에스테르(0.14 mL, 0.74 mmol), 및 트리에틸아민(0.13 mL, 0.93 mmol)로 처리하고, 이를 가열하여 교반하에 1시간 동안 가열하였다. 냉각 후, 형성된 침전물을 여과시키고, MeOH 및 Et_2O로 세척하여 표제 화합물(168)(189 mg, 64%)을 수득하였다. LC/MS: 방법 4: Rt = 0.33분, *m/z* = 453.2-455.2 [MH^+].

[1010] 단계 2: 1-(3-클로로-4-플루오로페닐)-3-(4-메틸-6-((2-(메틸아미노)에틸)아미노)피리미딘-2-일)우레아(169)

[1011] 

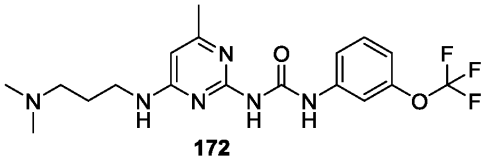
[1012] BOC 유도체(168)(189 mg, 0.40 mmol)를 DCM(5 mL) 중에 현탁시키고, 이에 트리플루오로아세트산(0.77 mL, 9.9 mmol)을 가하였다. 실온에서 15분 후, 용매를 증발시키고, DCM 및 1N 수산화나트륨 용액으로 처리하였다. 표제 생성물을 여과시키고, 물로 세척하여 백색 고체(169)를 건조 후 수득하였다(117 mg, 79%). LC/MS: 방법 4: Rt = 0.36분, *m/z* = 353.2-355.2 [MH^+].

[1013] **실시예 149: 1-(3-클로로-4-플루오로페닐)-3-(4-메틸-6-((3-(메틸아미노)프로필)아미노)피리미딘-2-일)우레아(170)의 합성**

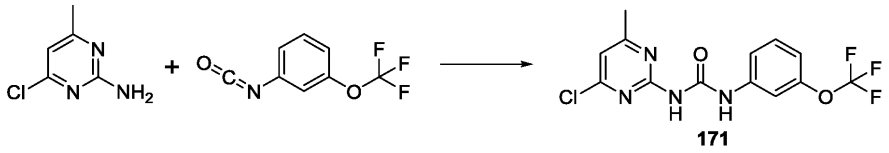
[1014] 

[1015] 실시예 149를 실시예 148과 유사한 방식으로 1-(3-클로로-4-플루오로페닐)-3-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)우레아(156) 및 N-(3-아미노프로필)-N-메틸 카밤산 tert-부틸 에스테르로부터 제조하였다(165 mg, 93%). LC/MS: 방법 4: Rt = 0.38분, m/z = 367.2-369.2 [MH+].

[1016] **실시예 150: 1-(4-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)우레아(172)의 합성**

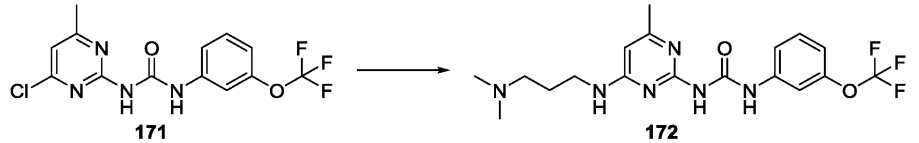
[1017] 

[1018] 단계 1: 1-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)우레아(171)

[1019] 

[1020] 톨루엔(1.7 mL) 중의 2-아미노-4-클로로-6-메틸피리미딘(179 mg, 1.2 mmol) 및 3-트리플루오로메톡시페닐 이소시아네이트(278 mg, 1.4 mmol) 혼합물을 7시간 동안 환류시켰다. 냉각 후, MeOH(5mL)를 가하고, 현탁액을 여과시키고, Et_2O로 세척하고, 건조시켜 화합물(171)(66 mg, 15%)을 백색 고체로서 수득하였다.

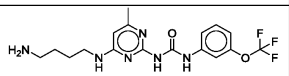
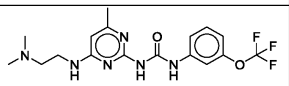
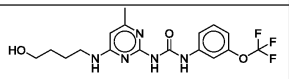
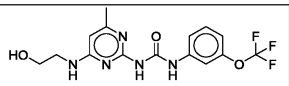
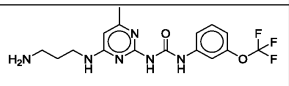
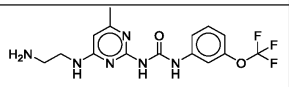
[1021] 단계 2: 1-(4-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)우레아(172)

[1022] 

[1023] 2-프로판올(0.5 mL) 중의 1-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)우레아(171)(66 mg, 0.19 mmol), 및 3-(디메틸아미노)-1-프로필아민(0.03 mL, 0.22 mmol) 및 트리에틸아민(0.04 mL, 0.28 mmol) 혼합물을 밤새 80℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, MeOH(5mL)로 희석하고, 백색 침전물을 여

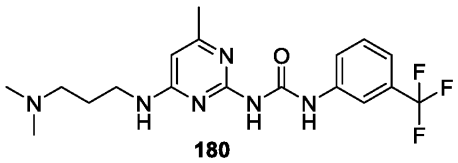
과시켜 표제 화합물(**172**)(14 mg, 17%)을 수득하였다. LC/MS: 방법 4: Rt = 1.65분, *m/z* = 413.2 [MH^+].

[1024] 하기 실시예를 실시예 150에 기재된 유사한 과정에 따라 제조하였다:

Cpd ID	실시예 ID	구조	HPLC 방법	수율 (질량/%)	RT (분)	MH^+
173	151		4	50 mg, 58	1.65	399.2
174	152		4	46 mg, 53	1.68	399.2
175	153		4	47 mg, 66	2.10	400.2
176	154		4	48 mg, 60	2.02	373.2
177	155		4	18 mg, 21	1.51	386.2
178	156		4	22 mg, 28	1.52	371.2

[1025]

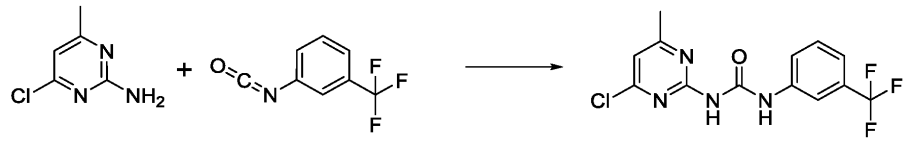
[1026] **실시예 157: 1-(4-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아(180)의 합성**



180

[1027]

[1028] 단계 1: 1-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아(**179**)

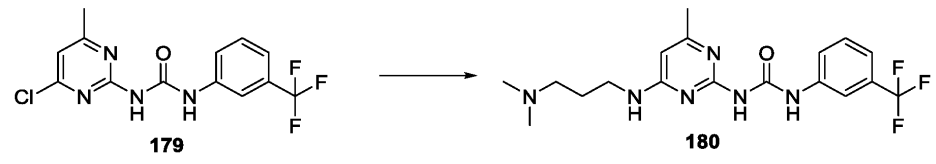


179

[1029]

[1030] 톨루엔(31 mL) 중의 2-아미노-4-클로로-6-메틸피리미딘(2.6 g, 17.6 mmol) 및 3-트리플루오로메틸페닐 이소시아네이트(3.9 g, 17.6 mmol) 혼합물을 밤새 환류시켰다. 냉각 후, 현탁액을 여과시키고, MeOH 및 Et_2O로 세척하고, 건조시켜 화합물(**179**)(4.4 g, 72%)을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS: 방법 4: Rt = 3.65분, *m/z* = 331.1 [MH^+].

[1031] 단계 2: 1-(4-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아(**180**)



179 **180**

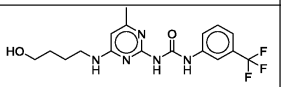
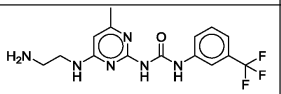
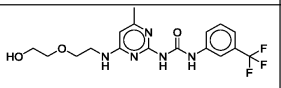
[1032]

[1033] 2-프로판올(0.5 mL) 중의 1-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아(**179**)(100 mg, 0.29 mmol), 및 3-(디메틸아미노)-1-프로필아민(0.04 mL, 0.34 mmol) 및 트리에틸아민(0.06 mL, 0.43

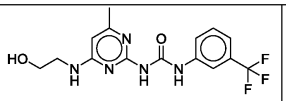
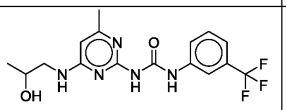
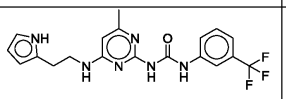
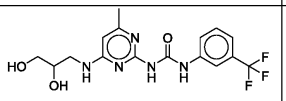
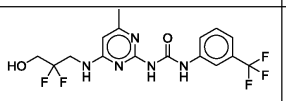
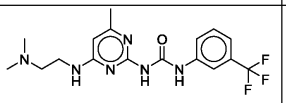
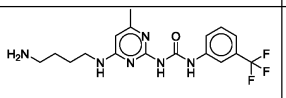
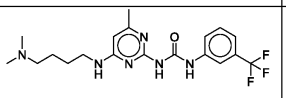
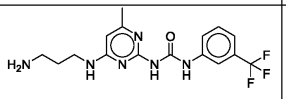
mmol) 혼합물을 2시간 동안 80℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 백색 침전물을 여과시켜 표제 화합물(**180**)(61 mg, 54%)을 수득하였다. LC/MS: 방법 4: Rt = 1.46분, *m/z* = 397.2 [MH^+].

[1034] 하기 실시예를 실시예 157에 기재된 유사한 과정에 따라 제조하였다:

[1035]

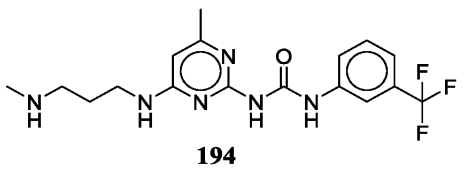
Cpd ID	실시예 ID	구조	HPLC 방법	수율 (질량/%)	RT (분)	MH^+
181	158		4	200 mg, 76	2.10	384.2
182	159		4	105 mg, 40	1.64	355.2
183	160		4	148 mg, 53	2.04	400.2

[1036]

184	161		4	145 mg, 59	1.96	356.2
185	162		4	208 mg, 81	2.05	370.2
186	163		4	135 mg, 46	2.51	405.2
187	164		4	192 mg, 69	1.87	386.2
188	165		4	54 mg, 18	2.21	406.2
189	166		4	54 mg, 47	1.67	383.2
190	167		4	56 mg, 46	1.62	383.2
191	168		4	16 mg, 9	1.56	411.2
192	169		4	20 mg, 9	1.59	369.2

[1036]

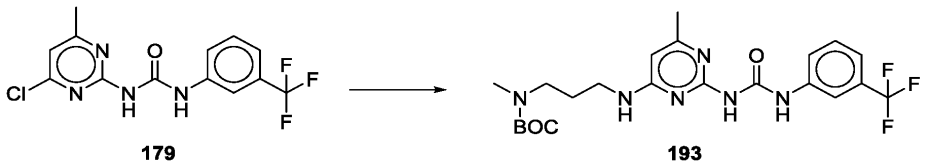
[1037] **실시예 170: 1-(4-메틸-6-((3-(메틸아미노)프로필)아미노)피리미딘-2-일)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아(194)의 합성**



194

[1038]

[1039] 단계 1: *tert-부틸* 메틸(3-((6-메틸-2-(3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)우레이도)피리미딘-4-일)아미노)프로필)카바메이트(**193**)

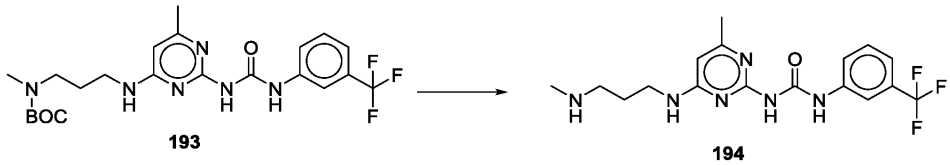


179 193

[1040]

[1041] 1-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아(**179**)(189mg, 0.54mmol) 및 2-프로판올(5 mL)의 혼합물을 N-(3-아미노프로필)-N-메틸 카밤산 tert-부틸 에스테르(0.13g, 0.65mmol), 및 트리에틸아민(0.11mL, 0.81mmol)으로 처리하고, 이를 가열하여 교반하에 30분 동안 환류시켰다. 냉각 후, 형성된 침전물을 여과시키고, MeOH 및 Et_2O로 세척하여 표제 화합물(**193**)(122mg, 44%)을 수득하였다. LC/MS: 방법 4: Rt 2.90분, *m/z* = 483.3 [MH^+].

[1042] 단계 2: 1-(4-메틸-6-((3-(메틸아미노)프로필)아미노)피리미딘-2-일)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아

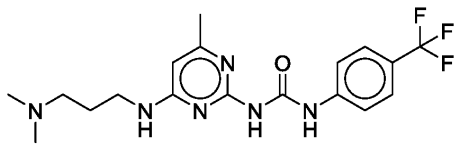


193 194

[1043]

[1044] BOC 유도체(**193**)(122 mg, 0.24 mmol)를 DCM(5 mL) 중에 현탁시키고, 이에 트리플루오로아세트산(0.46 mL, 6.0 mmol)을 가하였다. 실온에서 15분 후, 용매를 증발시키고, 잔여물을 DCM 및 1N 수산화나트륨 용액(0.24 mL)으로 처리하였다. 표제 생성물을 백색 고체(**194**)로서 여과시키고, 물로 세척하고, 건조시켰다(60 mg, 62%). LC/MS: 방법 4: Rt 1.55분, *m/z* = 383.2 [MH^+].

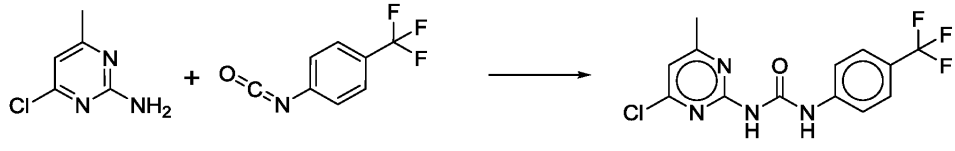
[1045] **실시예 171: 1-(4-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(4-(트리플루오로메틸)페닐)우레아(196)의 합성**



196

[1046]

[1047] 단계 1: 1-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(4-(트리플루오로메틸)페닐)우레아(**195**)

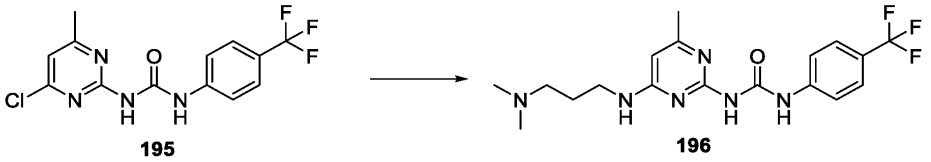


195

[1048]

[1049] N,N-디메틸아세트아미드(7.6 mL) 중의 2-아미노-4-클로로-6-메틸피리미딘(0.82 g, 5.7 mmol) 및 4-트리플루오로메틸페닐 이소시아네이트(0.91 mL, 6.3 mmol) 혼합물을 100℃에서 20분 동안 가열하였다. 냉각 후, 혼합물을 MeOH(20 mL)로 희석시켰다. 슬러리를 여과시키고, MeOH로 세척하고, 건조시켜 화합물(**195**)(0.98 g, 52%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1050] 단계 2: 1-(4-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(4-(트리플루오로메틸)페닐)우레아(**196**)



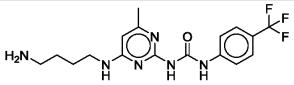
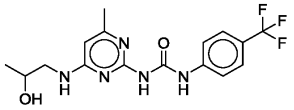
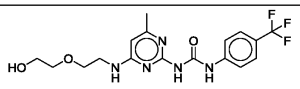
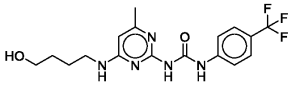
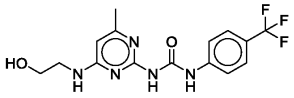
195 196

[1051]

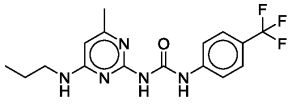
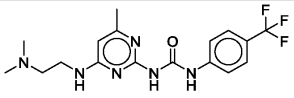
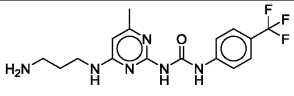
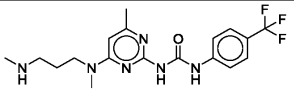
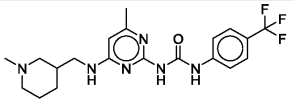
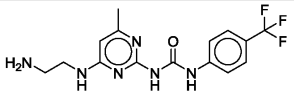
[1052] 2-프로판올(0.5 mL) 중의 1-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(4-(트리플루오로메틸)페닐)우레아(195)(75 mg, 0.23 mmol), 및 3-(디메틸아미노)-1-프로필아민(0.03 mL, 0.27 mmol) 및 트리에틸아민(0.05 mL, 0.34 mmol) 혼합물을 밤새 80℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 백색 침전물을 여과시켜 표제 화합물(196)(8 mg, 8%)을 수득하였다. LC/MS: 방법 4: Rt = 1.70분, *m/z* = 397.2 [MH^+].

[1053] 하기 실시예를 실시예 171에 기재된 유사한 과정에 따라 제조하였다:

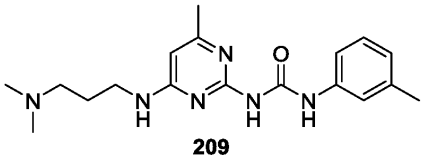
[1054]

Cpd ID	실시예 ID	구조	HPLC 방법	수율 (질량/%)	RT (분)	MH^+
197	172		4	16 mg, 19	2.02	383.2
198	173		4	26 mg, 31	2.01	371.2
199	174		4	26 mg, 29	1.98	401.2
200	175		4	60 mg, 83	2.07	384.2
201	176		4	53 mg, 65	1.93	356.2

[1055]

202	177		4	55 mg, 66	2.46	354.2
203	178		4	26 mg, 30	1.67	384.2
204	179		4	12 mg, 14	2.07	369.2
205	180		4	6 mg, 6	1.81	398.2
206	181		4	28 mg, 38	1.68	423.3
207	182		4	16 mg, 9	1.69	355.2

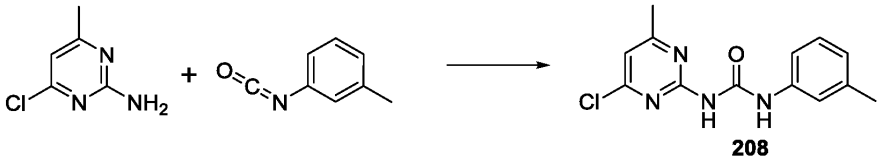
[1056] **실시예 183: 1-(4-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(m-톨릴)우레아(209)의 합성**



209

[1057]

[1058] 단계 1: 1-(4-클로로-6-메틸-2-피리미디닐)-3-(3-메틸페닐)우레아(208)

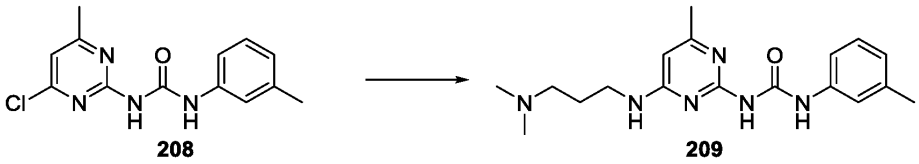


208

[1059]

[1060] N,N-디메틸아세트아미드(50 mL) 중의 2-아미노-4-클로로-6-메틸피리미딘(10 g, 68 mmol) 및 3-메틸페닐 이소시아네이트(11.1 g, 83 mmol) 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 2시간 동안 70℃에서 가열하였다. 냉각 후, 혼합물을 밤새 교반하였다. 형성된 슬러리를 여과시키고, 에탄올로 세척하고, 건조시켜 화합물(208)(8.0 g, 43%)을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS: 방법 4: Rt = 0.25분, *m/z* = 277.1 [MH^+].

[1061] 단계 2: 1-(4-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(m-톨릴)우레아(209)



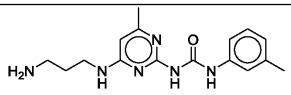
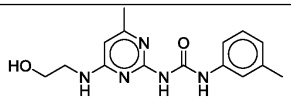
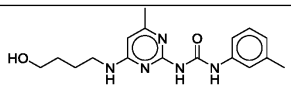
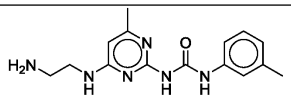
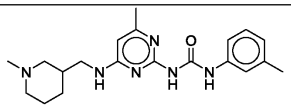
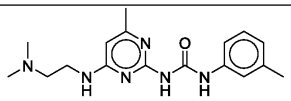
208 209

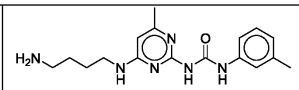
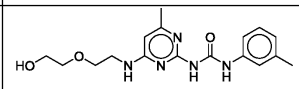
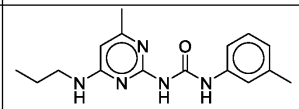
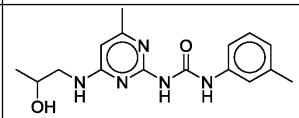
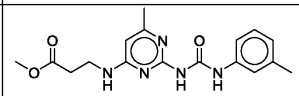
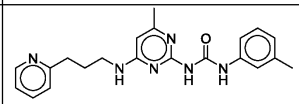
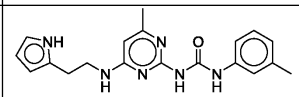
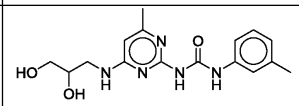
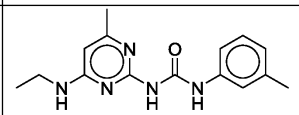
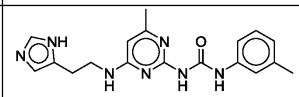
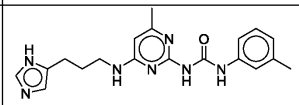
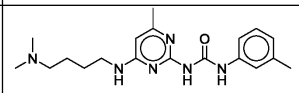
[1062]

[1063] 2-프로판올(1.2 mL) 중의 1-(4-클로로-6-메틸-2-피리미디닐)-3-(3-메톡시페닐)우레아(208)(0.2 g, 0.70 mmol), 및 3-(디메틸아미노)-1-프로필아민(0.11 mL, 0.81 mmol) 및 트리에틸아민(0.15 mL, 1.1 mmol)을 밤새 70℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 여과시켰다. 고체를 에탄올로 세척하여 표제 화합물(209)(0.19 g, 77%)을 수득하였다. LC/MS: 방법 4: Rt = 0.35분, *m/z* = 343.3 [MH^+].

[1064] 하기 실시예를 실시예 183에 기재된 유사한 과정에 따라 제조하였다:

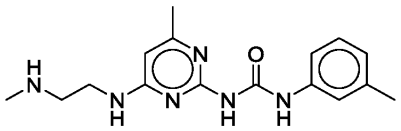
[1065]

Cpd ID	실시예 ID	구조	HPLC 방법	수율 (질량/%)	RT (분)	MH^+
210	184		4	159 mg, 72	1.29	315.2
211	185		4	185 mg, 88	1.56	302.2
212	186		4	170 mg, 74	1.20	330.2
213	187		4	65 mg, 31	0.36	301.2
214	188		4	115 mg, 59	0.34	369.3
215	189		4	50 mg, 22	0.35	329.3

216	190		4	225 mg, 98	0.34	329.2
217	191		4	108 mg, 45	1.64	346.2
218	192		4	156 mg, 74	2.07	300.2
219	193		4	190 mg, 86	1.69	316.2
220	194		4	100 mg, 39	2.00	344.2
221	195		4	195 mg, 70	1.41	377.3
222	196		4	195 mg, 75	2.26	351.2
223	197		4	195 mg, 80	1.57	332.2
224	198		4	110 mg, 52	1.90	286.2
225	199		4	14 mg, 7	1.37	352.2
226	200		4	120 mg, 59	1.32	366.2
227	201		4	130 mg, 52	1.29	357.3

[1066]

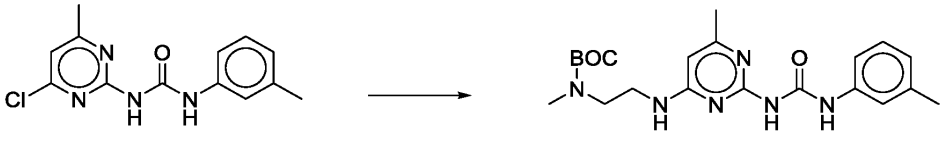
[1067] **실시예 202: 1-(4-메틸-6-((2-(메틸아미노)에틸)아미노)피리미딘-2-일)-3-(m-톨릴)우레아(229)의 합성**



229

[1068]

[1069] 단계 1: *tert*-부틸 메틸(2-((6-메틸-2-(3-(m-톨릴)우레이도)피리미딘-4-일)아미노)에틸)카바메이트(**228**)



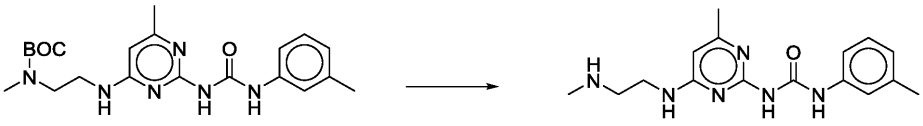
208 **228**

[1070]

[1071] 1-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(m-톨릴)우레아(**208**)(200 mg, 0.70 mmol) 및 2-프로판올(1.2 mL) 혼합물을 N-(2-아미노에틸)-N-메틸 카밤산 tert-부틸 에스테르(1.2 mL, 16.7 mmol), 및 트리에틸아민(0.15 mL, 1.1

mmol)로 처리하고, 이를 가열하여 교반하에 밤새 환류시켰다. 냉각 후, 혼합물을 여과시키고, 고체를 에탄올로 세척하여 표제 화합물(228)(240 mg, 83%)을 수득하였다. LC/MS: 방법 4: Rt = 0.33분, *m/z* = 415.3 [MH^+].

[1072] 단계 2: 1-(4-메틸-6-((2-(메틸아미노)에틸)아미노)피리미딘-2-일)-3-(m-톨릴)우레아(229)

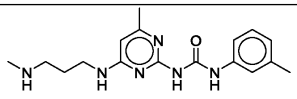
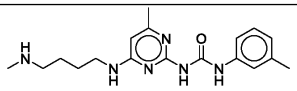
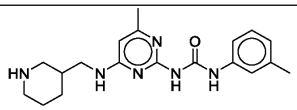


228 229

[1073]

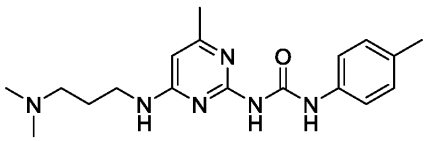
[1074] BOC 유도체(228)(226 mg, 0.53 mmol)를 DCM(0.7 mL) 중에 현탁시키고, 이에 트리플루오로아세트산(0.7 mL, 9 mmol)을 가하였다. 실온에서 2시간 후, 혼합물을 포화 중탄산나트륨 용액으로 처리하여 pH 8에 도달하였다. 표제 생성물을 백색 고체(229)(165 mg, 100%)로서 여과시켰다. LC/MS: 방법 4: Rt = 0.35분, *m/z* = 315.2 [MH^+].

[1075] 하기 실시예를 실시예 202에 기재된 유사한 과정에 따라 제조하였다:

Cpd ID	실시예 ID	구조	HPLC 방법	수율 (질량/%)	RT (분)	MH^+
230	203		4	180 mg, 81	0.35	329.3
231	204		4	120 mg, 46	1.29	343.3
232	205		4	200 mg, 78	1.25	355.3

[1076]

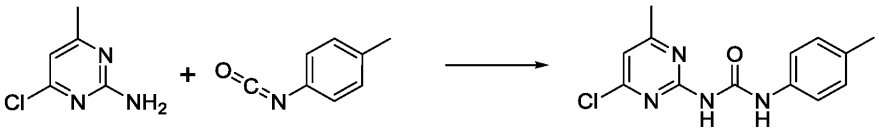
[1077] **실시예 206: 1-(4-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(p-톨릴)우레아(234)의 합성**



234

[1078]

[1079] 단계 1: 1-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(p-톨릴)우레아(233)

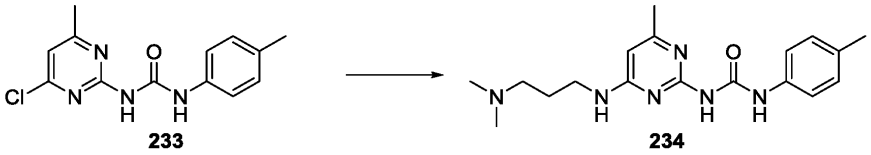


233

[1080]

[1081] N,N-디메틸아세트아미드(15 mL) 중의 2-아미노-4-클로로-6-메틸피리미딘(3 g, 20 mmol) 및 4-메틸페닐 이소시아네이트(3.3 g, 25 mmol) 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 2시간 동안 70℃에서 가열한 다음, 50℃에서 밤새 유지하였다. 냉각 후, 혼합물을 밤새 교반하였다. 형성된 슬러리를 여과시키고, 에탄올로 세척하고, 건조시켜 화합물(233)(3.3 g, 59%)을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS: 방법 4: Rt = 3.28분, *m/z* = 277.1 [MH^+].

[1082] 단계 2: 1-(4-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(p-톨릴)우레아(234)



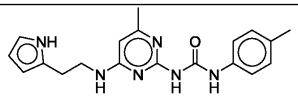
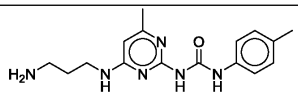
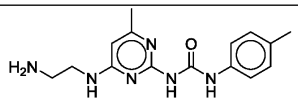
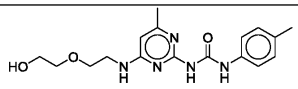
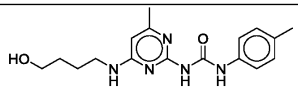
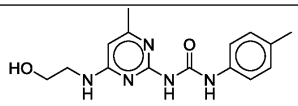
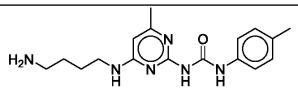
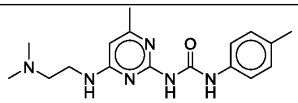
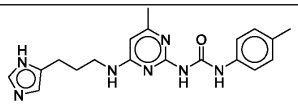
233 234

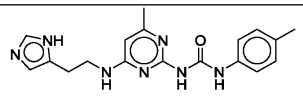
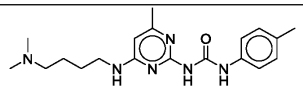
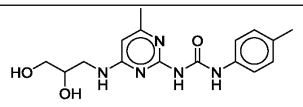
[1083]

[1084] 2-프로판올(1.2 mL) 중의 1-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(p-톨릴)우레아(233)(0.2 g, 0.70 mmol), 및 3-(디메틸아미노)-1-프로필아민(0.11 mL, 0.81 mmol) 및 트리에틸아민(0.15 mL, 1.1 mmol)을 밤새 70℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 여과시켰다. 고체를 에탄올로 세척하여 표제 화합물(234)(0.19 g, 77%)을 수득하였다. LC/MS: 방법 4: Rt = 1.32분, *m/z* = 343.3 [MH^+].

[1085] 하기 실시예를 실시예 206에 기재된 유사한 과정에 따라 제조하였다:

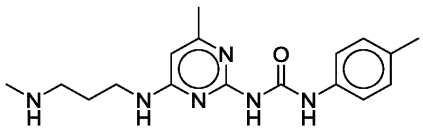
[1086]

Cpd ID	실시예 ID	구조	HPLC 방법	수율 (질량/%)	RT (분)	MH^+
235	207		4	195 mg, 75	2.21	351.2
236	208		4	155 mg, 70	1.12	315.2
237	209		4	150 mg, 68	1.12	301.2
238	210		4	193 mg, 80	1.66	346.2
239	211		4	185 mg, 76	1.70	330.2
240	212		4	144 mg, 68	1.61	302.2
241	213		4	150 mg, 65	1.30	329.2
242	214		4	108 mg, 45	1.69	330.2
243	215		4	25 mg, 12	1.31	366.2

244	216		4	40 mg, 21	1.27	352.2
245	217		4	80 mg, 32	1.38	357.3
246	218		4	140 mg, 57	1.57	332.2

[1087]

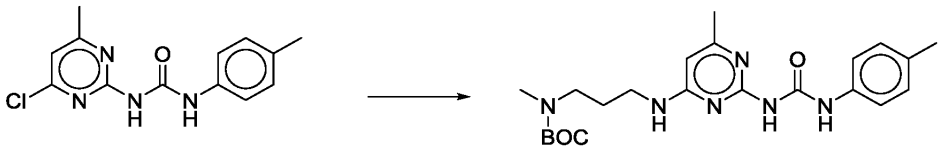
[1088] **실시예 219: 1-(4-메틸-6-((3-(메틸아미노)프로필)아미노)피리미딘-2-일)-3-(p-톨릴)우레아(248)의 합성**



248

[1089]

[1090] 단계 1: *tert*-부틸 메틸(3-((6-메틸-2-(3-(p-톨릴)우레이도)피리미딘-4-일)아미노)프로필)카바메이트(**247**)



233 **247**

[1091]

[1092] 1-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(p-톨릴)우레아(**233**)(200 mg, 0.70 mmol) 및 2-프로판올(0.96 mL) 혼합물을 N-(3-아미노프로필)-N-메틸 카밤산 tert-부틸 에스테르(0.1 mL, 0.84 mmol), 및 트리에틸아민(0.15 mL, 1.1 mmol)로 처리하고, 이를 70℃로 교반하에 밤새 가열하였다. 냉각 후, 형성된 침전물을 건조시켜 표제 화합물(**247**)(164 mg, 53%)을 수득하였다.

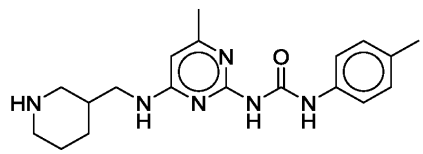
[1093] 단계 2: 1-(4-메틸-6-((3-(메틸아미노)프로필)아미노)피리미딘-2-일)-3-(p-톨릴)우레아(**248**)

247 **248**

[1094]

[1095] BOC 유도체(**247**)(251 mg, 0.56 mmol)를 DCM(0.75 mL) 중에 현탁시키고, 이에 트리플루오로아세트산(0.71 mL, 9.7 mmol)을 가하였다. 실온에서 2시간 후, 용매를 증발시키고, 잔여물을 pH 8을 달성하는데 충분한 포화 중탄산나트륨 용액으로 처리하였다. 표제 생성물을 백색 고체(**248**)로서 여과시키고, 물로 세척하고, 건조시켰다(160 mg, 82%). LC/MS: 방법 4: Rt 1.22분, *m/z* = 329.2 [MH^+].

[1096] **실시예 220: 1-(4-메틸-6-((피페리딘-3-일메틸)아미노)피리미딘-2-일)-3-(p-톨릴)우레아(249)의 합성**

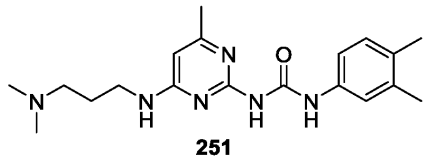


249

[1097]

[1098] 실시예 220을 실시예 219과 유사한 방식으로 1-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(p-톨릴)우레아(**233**) 및 *tert*-부틸 3-(아미노메틸)피페리딘-1-카복실레이트로부터 제조하였다(180 mg, 71%). LC/MS: 방법 4: Rt = 1.31분, m/z = 355.3 [MH+].

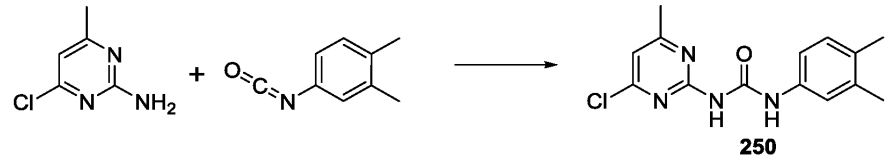
[1099] **실시예 221: 1-(4-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(3,4-디메틸페닐)우레아(251)의 합성**



251

[1100]

[1101] 단계 1: 1-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(3,4-디메틸페닐)우레아(**250**)

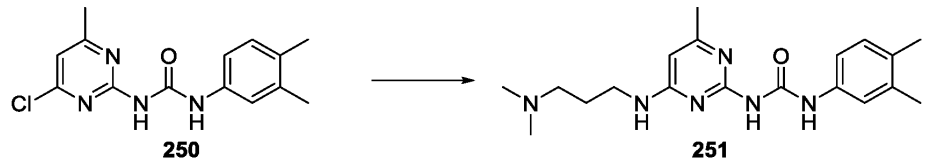


250

[1102]

[1103] N,N-디메틸아세트아미드(60 mL) 중의 2-아미노-4-클로로-6-메틸피리미딘(10 g, 68 mmol) 및 3,4-디메틸페닐 이소시아네이트(12.3 g, 83 mmol) 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 밤새 50℃에서 가열하였다. 냉각 후, 혼합물을 밤새 교반하였다. 형성된 슬러리를 여과시키고, 에테르로 세척하고, 건조시켜 화합물(**250**)(4.8 g, 24%)을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS: 방법 4: Rt = 0.25분, *m/z* = 277.1 [MH^+]. 이러한 물질을 다음 단계에서 직접적으로 사용하였다.

[1104] 단계 2: 1-(4-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(3,4-디메틸페닐)우레아(**251**)

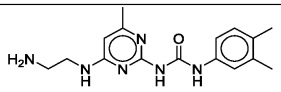
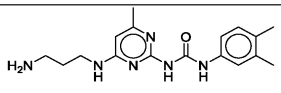
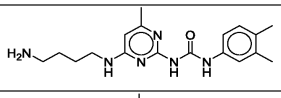
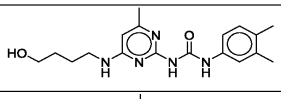
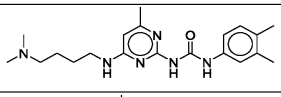
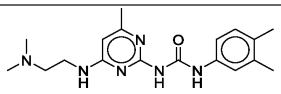
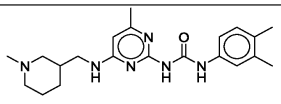
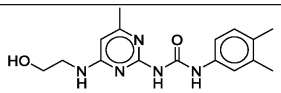
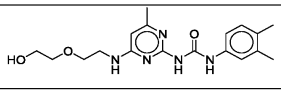


250 **251**

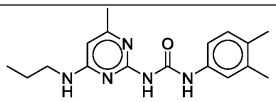
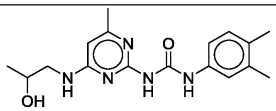
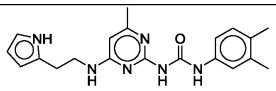
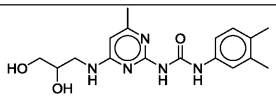
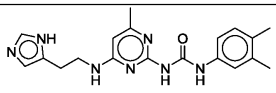
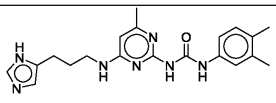
[1105]

[1106] 2-프로판올(1.1 mL) 중의 1-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(3,4-디메틸페닐)우레아(**250**)(0.2 g, 0.67 mmol), 및 3-(디메틸아미노)-1-프로필아민(0.11 mL, 0.81 mmol) 및 트리에틸아민(0.14 mL, 1.0 mmol)을 밤새 70℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 여과시켰다. 고체를 에탄올로 세척하여 표제 화합물(**251**)(198 mg, 83%)을 수득하였다. LC/MS: 방법 4: Rt = 0.35분, *m/z* = 357.3 [MH^+].

[1107] 하기 실시예를 실시예 221에 기재된 유사한 과정에 따라 제조하였다:

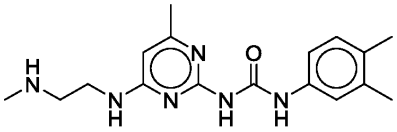
Cpd ID	실시예 ID	구조	HPLC 방법	수율 (질량/%)	RT (분)	MH^+
252	222		4	85 mg, 31	0.36	301.2
253	223		4	50 mg, 23	2.07	329.2
254	224		4	39 mg, 17	2.10	343.3
255	225		4	42 mg, 18	2.66	344.2
256	226		4	75 mg, 30	0.38	371.3
257	227		4	50 mg, 22	0.35	329.3
258	228		4	20 mg, 10	0.40	383.3
259	229		4	38 mg, 24	2.34	316.2
260	230		4	91 mg, 38	1.82	360.2

[1108]

261	231		4	127 mg, 61	0.33	314.2
262	232		4	130 mg, 56	1.29	330.2
263	233		4	195 mg, 76	2.44	365.3
264	234		4	195 mg, 81	1.75	346.2
265	235		4	25 mg, 13	1.62	366.2
266	236		4	20 mg, 10	1.50	380.2

[1109]

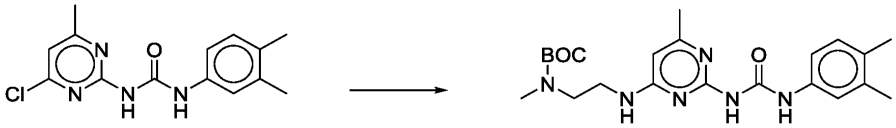
[1110] 실시예 237: 1-(3,4-디메틸페닐)-3-(4-메틸-6-((2-(메틸아미노)에틸)아미노)피리미딘-2-일)우레아(268)의 합성



268

[1111]

[1112] 단계 1: *tert*-부틸(2-((2-(3-(3,4-디메틸페닐)우레이도)-6-메틸피리미딘-4-일)아미노)에틸)(메틸)카바메이트(**267**)

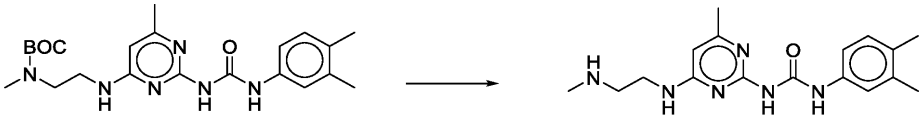


250 **267**

[1113]

[1114] 1-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(3,4-디메틸페닐)우레아(**250**)(200 mg, 0.70 mmol) 및 2-프로판올(1.2 mL) 혼합물을 N-(2-아미노에틸)-N-메틸 카밤산 tert-부틸 에스테르(1.2 mL, 16.7 mmol), 및 트리에틸아민(0.15 mL, 1.1 mmol)으로 처리하고, 이를 가열하여 교반하에 밤새 환류시켰다. 냉각 후, 혼합물을 여과시키고, 고체를 에탄올로 세척하여 표제 화합물(**267**)(168 mg, 59%)을 수득하였다.

[1115] 단계 2: 1-(3,4-디메틸페닐)-3-(4-메틸-6-((2-(메틸아미노)에틸)아미노)피리미딘-2-일)우레아(**268**)

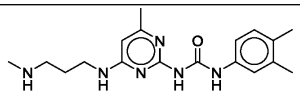
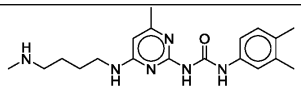
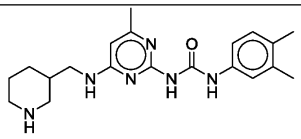


267 **268**

[1116]

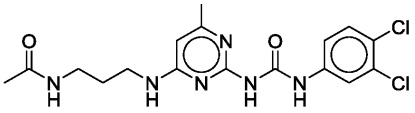
[1117] BOC 유도체(**267**)(167 mg, 0.38 mmol)를 DCM(0.5 mL) 중에 현탁시키고, 이에 트리플루오로아세트산(0.48 mL, 6 mmol)을 가하였다. 실온에서 2시간 후, 혼합물을 포화 중탄산나트륨 용액으로 pH 8이 달성될 때까지 처리하였다. 표제 생성물을 백색 고체(**268**)(115 mg, 93%)로서 여과시켰다. LC/MS: 방법 4: Rt = 0.37분, *m/z* = 329.2 [MH^+].

[1118] 하기 실시예를 실시예 237에 기재된 유사한 과정에 따라 제조하였다:

Cpd ID	실시예 ID	구조	HPLC 방법	수율 (질량/%)	RT (분)	MH^+
269	238		4	100 mg, 50	0.37	343.2
270	239		4	84 mg, 37	0.36	357.3
271	240		4	109 mg, 45	0.35	369.3

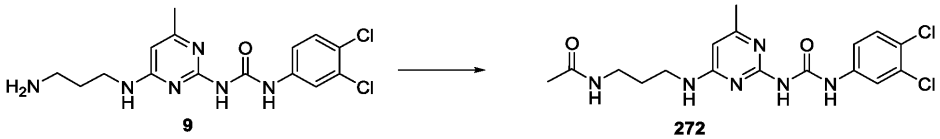
[1119]

[1120] **실시예 241: N-(3-((2-(3-(3,4-디클로로페닐)우레이도)-6-메틸피리미딘-4-일)아미노)프로필)아세트아미드(272)의 합성**



272

[1121]



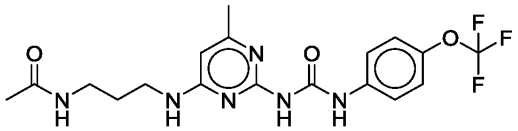
9 **272**

[1122]

[1123] DCM(0.54 mL) 중의 1-(4-((3-아미노프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(3,4-디클로로페닐)우레아(**9**)(100

mg, 0.27 mmol), 무수 아세트산(0.03 mL, 0.29 mmol), 피리딘(0.14 mL, 1.7 mmol) 및 촉매량의 N,N-디메틸아미노피리딘의 혼합물을 실온에서 2.5시간 동안 교반하였다. 이 때, 혼합물을 -20℃로 냉각한 후, MeOH(5 mL)로 희석하였다. 수득된 고체를 여과시키고, 건조시켜 표제 생성물(**272**)(75 mg, 64%)을 수득하였다. LC/MS: 방법 4: Rt = 2.07분, *m/z* = 411.2-413.2 [MH^+].

[1124] **실시예 242: N-(3-((6-메틸-2-(3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)우레이도)피리미딘-4-일)아미노)프로필)아세트아미드(273)의 합성**

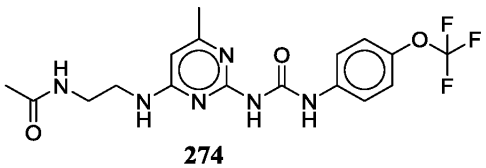


273

[1125]

[1126] 실시예 242를 실시예 241에 기재된 것과 유사한 과정에 따라 1-(4-((3-아미노프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)우레아(**89**)로부터 제조하였다(11 mg, 20%). LC/MS: 방법 4: Rt = 2.02분, *m/z* = 427.2 [MH^+].

[1127] **실시예 243: N-(3-((6-메틸-2-(3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)우레이도)피리미딘-4-일)아미노)에틸)아세트아미드(274)의 합성**

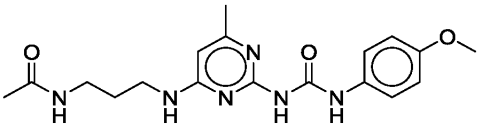


274

[1128]

[1129] 실시예 243은 실시예 241에 기재된 것과 유사한 과정에 따라 1-(4-((3-아미노에틸)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)우레아(**87**)로부터 제조하였다(11 mg, 20%). LC/MS: 방법 4: Rt = 2.02분, *m/z* = 427.2 [MH^+].

[1130] **실시예 244: N-(3-((2-(3-(4-메톡시페닐)우레이도)-6-메틸피리미딘-4-일)아미노)프로필)아세트아미드(275)의 합성**

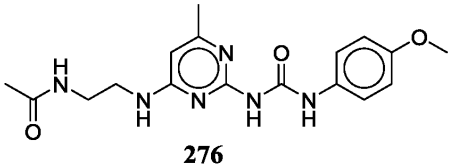


275

[1131]

[1132] 실시예 244를 실시예 241에 기재된 것과 유사한 과정에 따라 1-(4-((3-아미노프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(4-메톡시페닐)우레아(**131**)로부터 제조하였다(47 mg, 56%). LC/MS: 방법 4: Rt = 1.44분, *m/z* = 373.2 [MH^+].

[1133] **실시예 245: N-(2-((2-(3-(4-메톡시페닐)우레이도)-6-메틸피리미딘-4-일)아미노)에틸)아세트아미드(276)의 합성**



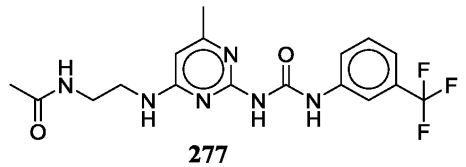
276

[1134]

[1135] 실시예 245를 실시예 241에 기재된 것과 유사한 과정에 따라 1-(4-((2-아미노에틸)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(4-메톡시페닐)우레아(**127**)로부터 제조하였다(19 mg,

49%). LC/MS: 방법 4: Rt = 1.37분, *m/z* = 359.2 [MH^+].

[1136] **실시예 246: N-(2-((2-(3-(4-메톡시페닐)우레이도)-6-메틸피리미딘-4-일)아미노)에틸)아세트아미드(277)의 합성**

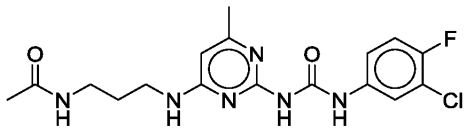


277

[1137]

[1138] 실시예 246을 실시예 241에 기재된 것과 유사한 과정에 따라 1-(4-((2-아미노에틸)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아(**182**)로부터 제조하였다(12 mg, 33%). LC/MS: 방법 4: Rt = 1.87분, *m/z* = 397.2 [MH^+].

[1139] **실시예 247: N-(3-((2-(3-(3-클로로-4-플루오로페닐)우레이도)-6-메틸피리미딘-4-일)아미노)프로필)아세트아미드(278)의 합성**

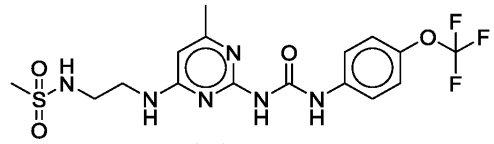


278

[1140]

[1141] 실시예 247을 실시예 241에 기재된 것과 유사한 과정에 따라 1-(4-((3-아미노프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(3-클로로-4-플루오로페닐)우레아(**158**)로부터 제조하였다(24 mg, 43%). LC/MS: 방법 4: Rt = 1.83분, *m/z* = 395.2 [MH^+].

[1142] **실시예 248: N-(2-((6-메틸-2-(3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-우레이도)-피리미딘-4-일)-에틸)메탄설폰아미드(279)의 합성**

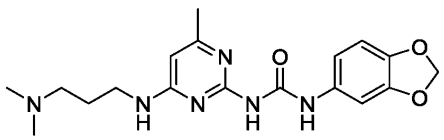


279

[1143]

[1144] 0℃로 냉각된 DCM(0.48 mL) 중의 1-(4-((3-아미노에틸)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)우레아(**87**)(53 mg, 0.14 mmol) 및 트리에틸아민(0.04 mL, 0.28 mmol) 혼합물에 메탄설포닐 클로라이드(0.01 mL, 0.16 mmol)를 가하고, 이를 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 이 때, 혼합물을 MeOH(5 mL)로 희석하고, 수득된 고체를 여과시켰다. 이러한 물질을 DCM 중의 0-10% MeOH 구배를 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하였다. 적절한 분획의 증발로 표제 생성물(**279**)(5 mg, 7%)을 수득하였다. LC/MS: 방법 4: Rt = 2.14분, m/z = 449.1 [MH+].

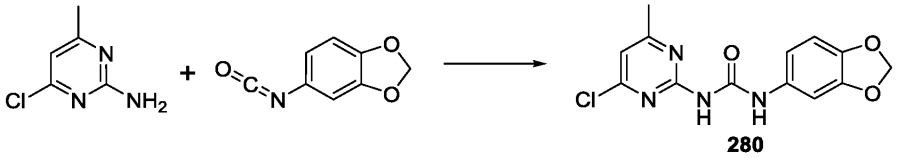
[1145] **실시예 249: 1-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-3-(4-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)우레아(281)의 합성**



281

[1146]

[1147] 단계 1: 1-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-3-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)우레아(280)

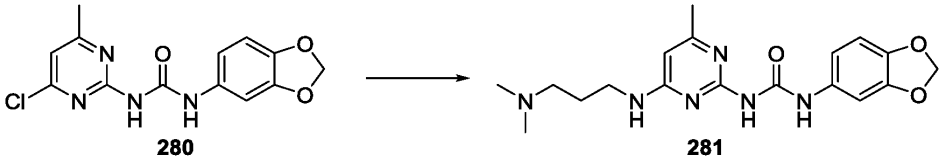


280

[1148]

[1149] 톨루엔(4.7 mL) 중의 2-아미노-4-클로로-6-메틸피리미딘(0.51 g, 3.5 mmol) 및 2H-벤조[d]1,3-디옥솔란-5-이소시아네이트(0.64 g, 3.9 mmol) 혼합물을 교반하에 2시간 동안 100℃에서, 그 후, 50℃에서 밤새 가열하였다. 냉각 후, 혼합물을 메탄올(10 mL)로 희석시키고, 형성된 슬러리를 여과시키고, 메탄올로 분쇄시키고, 건조시켜 화합물(280)(0.48 g, 44%)을 수득하였다. 이러한 물질을 다음 단계에서 직접적으로 사용하였다.

[1150] 단계 2: 1-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-3-(4-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)우레아(281)

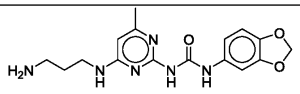
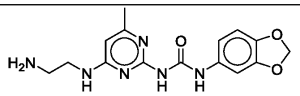
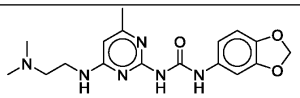
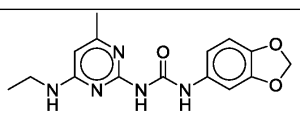
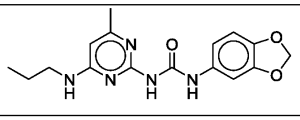


280 281

[1151]

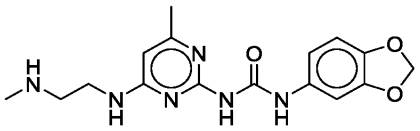
[1152] 2-프로판올(0.66 mL) 중의 1-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-3-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)우레아(280)(0.1 g, 0.33 mmol), 및 3-(디메틸아미노)-1-프로필아민(0.05 mL, 0.40 mmol) 및 트리에틸아민(0.07 mL, 0.5 mmol) 혼합물을 밤새 80℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 여과시키고, 이러한 고체를 30% MeOH 중의 1M NH_4OH/70% DCM로 용리되는 분취용 TLC로 정제하여 표제 화합물(281)(27 mg, 31%)을 수득하였다. LC/MS: 방법 4: Rt = 0.98분, *m/z* = 373.2 [MH^+].

[1153] 하기 실시예를 실시예 249에 기재된 유사한 과정에 따라 제조하였다:

Cpd ID	실시예 ID	구조	HPLC 방법	수율 (질량/%)	RT (분)	MH^+
282	250		4	12 mg, 18	0.99	345.2
283	251		4	23 mg, 31	0.93	331.2
284	252		4	33 mg, 40	1.10	359.2
285	253		4	59 mg, 76	1.68	316.2
286	254		4	65 mg, 81	1.85	330.2

[1154]

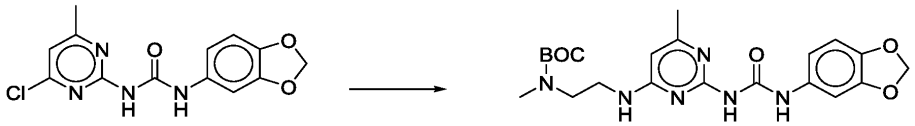
[1155] **실시예 255: 1-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-3-(4-메틸-6-((2-(메틸아미노)에틸)아미노)피리미딘-2-일)우레아(288)의 합성**



288

[1156]

[1157] 단계 1: *tert*-부틸(2-((2-(3-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)우레이도)-6-메틸피리미딘-4-일)아미노)에틸)(메틸)카바메이트(287)

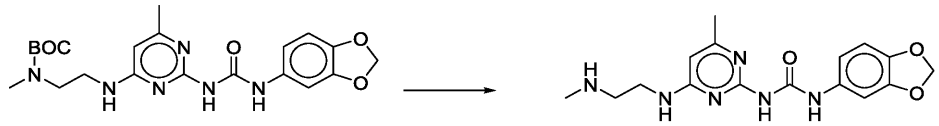


280 287

[1158]

[1159] 1-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-3-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)우레아(280)(82 mg, 0.27 mmol) 및 2-프로판올(0.5 mL)의 혼합물을 N-(2-아미노에틸)-N-메틸 카밤산 tert-부틸 에스테르(0.06 mL, 0.32 mmol), 및 트리에틸아민(0.06 mL, 0.40 mmol)로 처리하고, 이를 80℃로 교반하에 밤새 가열하였다. 냉각 후, 반응물을 MeOH(3mL)로 희석시키고, 형성된 침전물을 여과시켜 표제 화합물(287)(85 mg, 72%)을 수득하였다. LC/MS: 방법 4: Rt = 2.14분, *m/z* = 445.3 [MH^+].

[1160] 단계 2: 1-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-3-(4-메틸-6-((2-(메틸아미노)에틸)아미노)피리미딘-2-일)우레아

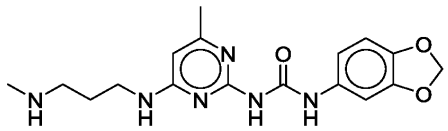


287 288

[1161]

[1162] BOC 유도체(287)(85 mg, 0.19 mmol)를 DCM(0.15 mL) 중에 현탁시키고, 이에 트리플루오로아세트산(0.14 mL, 1.9 mmol)을 가하였다. 실온에서 40분 후, 용매를 증발시키고, 잔여물을 포화 중탄산나트륨 용액으로 pH 8이 달성될 때까지 처리하였다. 표제 생성물을 여과시키고, 물로 세척하여 백색 고체(288)를 건조 후, 수득하였다(30 mg, 46%). LC/MS: 방법 4: Rt = 0.94분, *m/z* = 345.2 [MH^+].

[1163] **실시예 256: 1-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-3-(4-메틸-6-((3-(메틸아미노)프로필)아미노)피리미딘-2-일)우레아(289)의 합성**

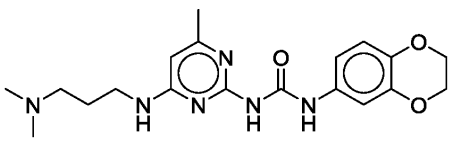


289

[1164]

[1165] 실시예 262를 실시예 261과 유사한 방식으로 1-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-3-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)우레아(287) 및 N-(3-아미노프로필)-N-메틸 카밤산 tert-부틸 에스테르로부터 제조하였다(17 mg, 19%). LC/MS: 방법 4: Rt = 1.01분, m/z = 359.2 [MH+].

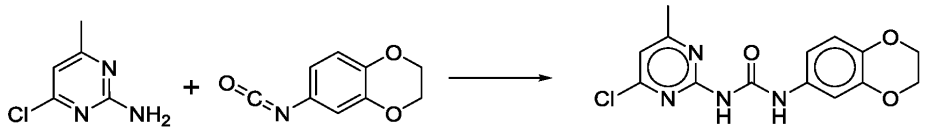
[1166] **실시예 257: 1-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-3-(4-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)우레아(291)의 합성**



291

[1167]

[1168] 단계 1: 1-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)우레아(290)

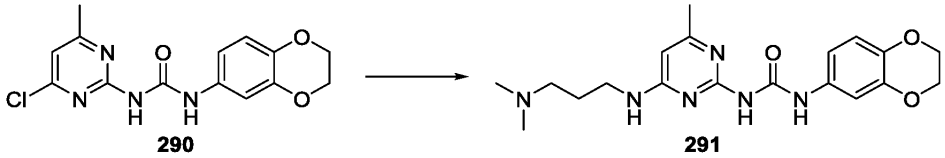


290

[1169]

[1170] 톨루엔(19.9 mL) 중의 2-아미노-4-클로로-6-메틸피리미딘(2.1 g, 15 mmol) 및 2H, 3H-벤조[e]1,4-디옥산-6-이소시아네이트(3 g, 16 mmol)를 교반하에 1시간 동안 100℃에서 가열한 후, 50℃에서 밤새 가열하였다. 냉각 후, 혼합물을 메탄올(20mL)로 희석하고, 형성된 슬러리를 여과시키고, 메탄올로 분쇄하고, 건조시켜 화합물(290)(2.8 g, 59%)을 수득하였다. 이러한 물질을 다음 단계에서 직접적으로 사용하였다.

[1171] 단계 2: 1-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-3-(4-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)우레아(291)

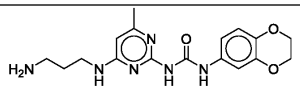
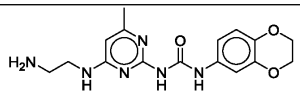
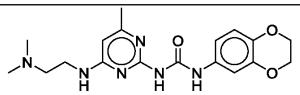
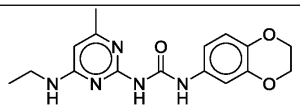
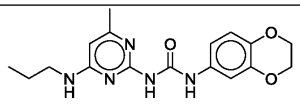


290 291

[1172]

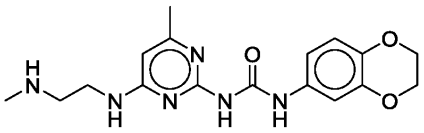
[1173] 2-프로판올(0.47 mL) 중의 1-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)우레아(290)(75 mg, 0.23 mmol), 및 3-(디메틸아미노)-1-프로필아민(0.04 mL, 0.28 mmol) 및 트리에틸아민(0.05 mL, 0.35 mmol) 혼합물을 5시간 동안 80℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 여과시키고, 이러한 고체를 30% MeOH 중의 1M NH4OH/70% DCM로 용리되는 분취용 TLC로 정제하여 표제 화합물(291)(17 mg, 19%)을 수득하였다. LC/MS: 방법 4: Rt = 1.04분, *m/z* = 387.3 [MH^+].

[1174] 하기 실시예를 실시예 257에 기재된 유사한 과정에 따라 제조하였다:

Cpd ID	실시예 ID	구조	HPLC 방법	수율 (질량/%)	RT (분)	MH^+
292	258		4	185 mg, 83	0.91	359.2
293	259		4	188 mg, 87	1.02	345.2
294	260		4	47 mg, 54	1.14	373.2
295	261		4	58 mg, 75	1.60	330.2
296	262		4	68 mg, 85	1.78	344.2

[1175]

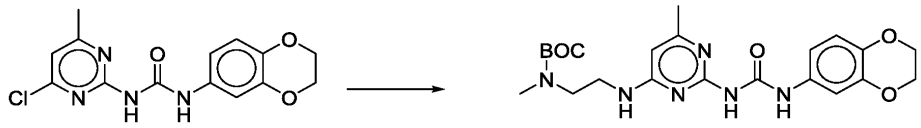
[1176] **실시예 263: 1-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-3-(4-메틸-6-((2-(메틸아미노)에틸)아미노)피리미딘-2-일)우레아(298)의 합성**



298

[1177]

[1178] 단계 1: *tert*-부틸(2-((2-(3-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)우레이도)-6-메틸피리미딘-4-일)아미노)에틸)(메틸)카바메이트(297)

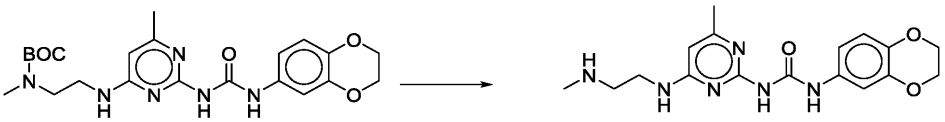


290 297

[1179]

[1180] 1-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)우레아(290)(75 mg, 0.23 mmol) 및 2-프로판올(0.48 mL)의 혼합물을 N-(2-아미노에틸)-N-메틸 카밤산 tert-부틸 에스테르(0.05 mL, 0.28 mmol), 및 트리에틸아민(0.05 mL, 0.35 mmol)으로 처리하고, 이를 80℃로 교반하에 밤새 가열하였다. 냉각 후, 반응을 MeOH(3 mL)로 희석하고, 형성된 침전물을 여과시키고, 추가로 MeOH로 세척하여 표제 화합물(297)(76 mg, 70%)을 수득하였다. LC/MS: 방법 4: Rt = 2.10분, *m/z* = 459.3 [MH^+].

[1181] 단계 2: 1-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-3-(4-메틸-6-((2-(메틸아미노)에틸)아미노)피리미딘-2-일)우레아

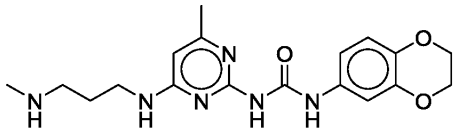


297 298

[1182]

[1183] BOC 유도체(297)(76 mg, 0.16 mmol)를 DCM(0.1 mL) 중에 현탁시키고, 이에 트리플루오로아세트산(0.12 mL, 1.6 mmol)을 가하였다. 실온에서 3.5시간 후, 용매를 증발시키고, 잔여물을 포화 중탄산나트륨 용액으로 pH 8이 달성될 때까지 처리하였다. 표제 생성물을 여과시키고, 물로 세척하여 건조 후 백색 고체(298)를 수득하였다(42 mg, 71%) LC/MS: 방법 4: Rt = 1.03분, *m/z* = 359.2 [MH^+].

[1184] **실시예 264: 1-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-3-(4-메틸-6-((3-(메틸아미노)프로필)아미노)피리미딘-2-일)우레아(299)의 합성**

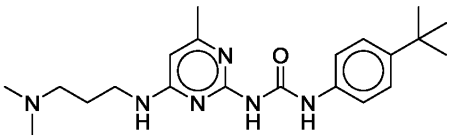


299

[1185]

[1186] 실시예 262를 실시예 261과 유사한 방식으로 1-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)우레아(290) 및 N-(3-아미노프로필)-N-메틸 카밤산 tert-부틸 에스테르로부터 제조하였다(57 mg, 64%). LC/MS: 방법 4: Rt = 1.03분, m/z = 373.2 [MH+].

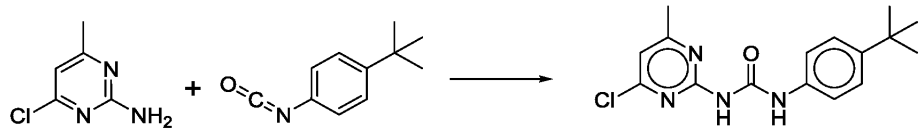
[1187] **실시예 265: 1-(4-(tert-부틸)페닐)-3-(4-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)우레아(301)의 합성**



301

[1188]

[1189] 단계 1: 1-(4-(tert-부틸)페닐)-3-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)우레아(300)

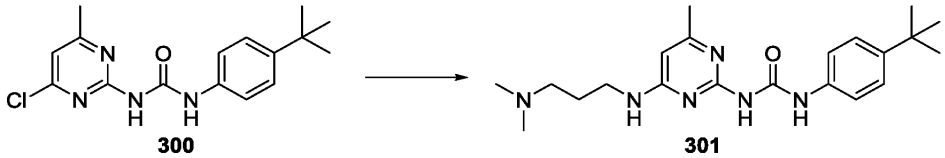


300

[1190]

[1191] 톨루엔(12.7 mL) 중의 2-아미노-4-클로로-6-메틸피리미딘(2.0 g, 14 mmol) 및 4-tert-부틸페닐 이소시아네이트(2.9 g, 16 mmol) 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반한 다음, 110℃에서 밤새 가열하였다. 냉각 후, 형성된 슬러리를 여과시키고, 에테르로 세척하고, 건조시켜 화합물(300)(2.3 g, 53%)을 수득하였다. 이러한 물질을 다음 단계에서 직접적으로 사용하였다.

[1192] 단계 2: 1-(4-(tert-부틸)페닐)-3-(4-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)우레아(301)

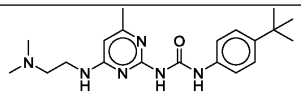
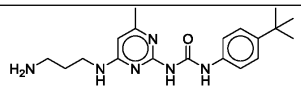
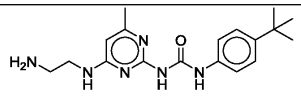


300 301

[1193]

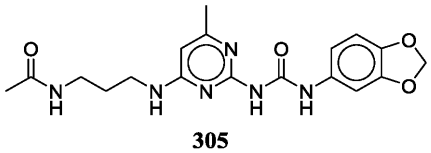
[1194] 2-프로판올(0.5 mL) 중의 1-(4-(tert-부틸)페닐)-3-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)우레아(300)(100 mg, 0.30 mmol), 및 3-(디메틸아미노)-1-프로필아민(0.05 mL, 0.36 mmol) 및 트리에틸아민(0.06 mL, 0.45 mmol) 혼합물을 2시간 동안 80℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 여과시켜 표제 화합물(301)(80 mg, 66%)을 수득하였다. LC/MS: 방법 4: Rt = 1.72분, *m/z* = 385.3 [MH^+].

[1195] 하기 실시예를 실시예 265에 기재된 유사한 과정에 따라 제조하였다:

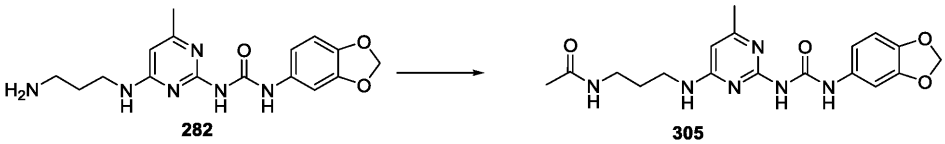
Cpd ID	실시예 ID	구조	HPLC 방법	수율 (질량/%)	RT (분)	MH^+
302	266		4	95 mg, 78	1.65	371.3
303	267		4	80 mg, 34	1.64	357.3
304	268		4	183 mg, 85	1.67	343.2

[1196]

[1197] **실시예 269: N-(3-((2-(3-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)우레이도)-6-메틸피리미딘-4-일)아미노)프로필)아세트아미드(305)의 합성**



305

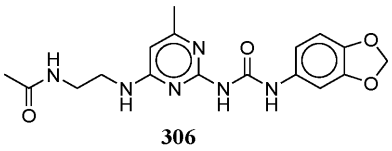


282 305

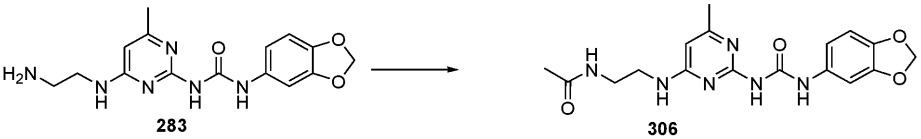
[1198]

[1199] DCM(0.44 mL) 중의 1-(4-((3-아미노프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)우레아(**282**)(75 mg, 0.22 mmol), 무수 아세트산(0.02 mL, 0.24 mmol), 피리딘(0.11 mL, 1.3 mmol) 및 촉매량의 N,N-디메틸아미노피리딘 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 이 때, 또 다른 무수 아세트산 분획(0.01 mL)을 가하고, 밤새 계속 교반하였다. 혼합물을 DCM(3 mL)로 희석하고, 수득된 고체를 여과시키고, 건조시켜 표제 생성물(**305**)(39 mg, 47%)을 수득하였다. LC/MS: 방법 4: Rt = 1.45분, *m/z* = 387.2 [MH^+].

[1200] **실시예 270: N-{2-[2-(3-벤조[1,3]디옥솔-5-일-우레이도)-6-메틸-피리미딘-4-일아미노]-에틸}-아세트아미드(306)의 합성**



306

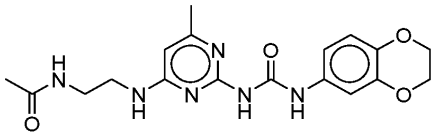


283 306

[1201]

[1202] DCM(0.44 mL) 중의 1-[4-(2-아미노-에틸아미노)-6-메틸-피리미딘-2-일]-3-벤조[1,3]디옥솔-5-일-우레아(**283**)(75 mg, 0.23 mmol), 무수 아세트산(0.02 mL, 0.25 mmol), 피리딘(0.11 mL, 1.4 mmol) 및 촉매량의 N,N-디메틸아미노피리딘 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM(3mL)으로 희석하고, 수득된 고체를 여과시키고, 건조시켜 표제 생성물(**306**)(63 mg, 74%)을 수득하였다. LC/MS: 방법 4: Rt = 1.34분, *m/z* = 373.2 [MH^+].

[1203] **실시예 271: N-(2-{2-[3-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-우레이도]-6-메틸-피리미딘-4-일아미노}-에틸)-아세트아미드(307)의 합성**

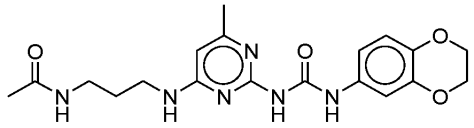


307

[1204]

[1205] 실시예 271을 실시예 270에 기재된 것과 유사한 과정에 따라 1-[4-(2-아미노-에틸아미노)-6-메틸-피리미딘-2-일]-3-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-우레아(**293**)로부터 제조하였다(36 mg, 43%). LC/MS: 방법 4: Rt = 1.43분, *m/z* = 387.2 [MH^+].

[1206] **실시예 272: N-(3-{2-[3-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-우레이도]-6-메틸-피리미딘-4-일아미노}-프로필)-아세트아미드(308)의 합성**

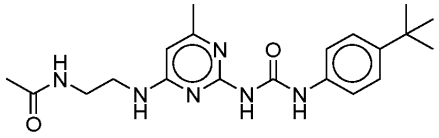


308

[1207]

[1208] 실시예 272를 실시예 270에 기재된 것과 유사한 과정에 따라 1-[4-(3-아미노-프로필아미노)-6-메틸-피리미딘-2-일]-3-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-우레아(**292**)로부터 제조하였다(58 mg, 69%). LC/MS: 방법 4: Rt = 1.49분, *m/z* = 401.2 [MH^+].

[1209] **실시예 273: N-(2-{2-[3-(4-tert-부틸-페닐)-우레이도]-6-메틸-피리미딘-4-일아미노}-에틸)-아세트아미드(309)의 합성**

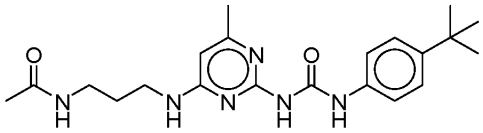


309

[1210]

[1211] 고체 생성물의 여과 전에 혼합물을 Et_2O(5 mL)으로 희석시키는 것을 제외하고, 실시예 273을 실시예 270에 기재된 것과 유사한 과정에 따라 1-[4-(2-아미노-에틸아미노)-6-메틸-피리미딘-2-일]-3-(4-tert-부틸-페닐)-우레아(**293**)로부터 제조하였다(40 mg, 21%). LC/MS: 방법 4: Rt = 2.15분, *m/z* = 385.3 [MH^+].

[1212] **실시예 274: N-(3-{2-[3-(4-tert-부틸-페닐)-우레이도]-6-메틸-피리미딘-4-일아미노}-프로필)-아세트아미드(310)의 합성**

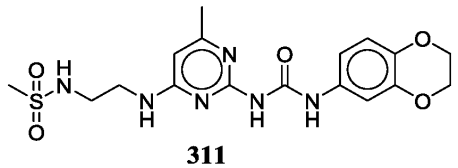


310

[1213]

[1214] 고체 생성물의 여과 전에 혼합물을 Et_2O(5 mL)으로 희석시키는 것을 제외하고, 실시예 274를 실시예 270에 기재된 것과 유사한 과정에 따라 1-[4-(3-아미노-프로필아미노)-6-메틸-피리미딘-2-일]-3-(4-tert-부틸-페닐)-우레아(**303**)로부터 제조하였다(40 mg, 21%). LC/MS: 방법 4: Rt = 2.22분, *m/z* = 399.3 [MH^+].

[1215] **실시예 275: N-2-(3-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-우레이도)-6-메틸-피리미딘-4-일)-에틸)메탄설폰아미드(311)의 합성**

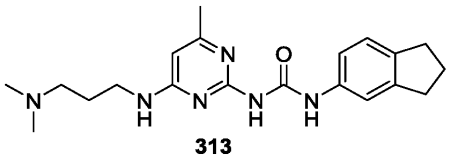


311

[1216]

[1217] 0℃로 냉각된 DCM(0.48 mL) 중의 1-(4-((3-아미노에틸)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)우레아(**87**)(53 mg, 0.14 mmol) 및 트리에틸아민(0.04 mL , 0.28mmol) 혼합물에 메탄설포닐 클로라이드(0.01mL, 0.16 mmol)를 가하고, 이를 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 이 때, 혼합물을 MeOH(5 mL)로 희석하고, 수득된 고체를 여과시켰다. 이러한 물질을 DCM 중의 0-10% MeOH의 구배를 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하였다. 적절한 분획의 증발로 표제 생성물(**311**)(5 mg, 7%)을 수득하였다. LC/MS: 방법 4: Rt = 2.14분, m/z = 449.1 [MH+].

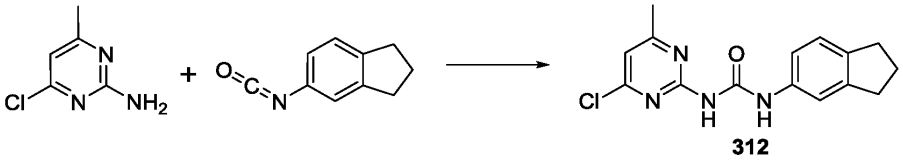
[1218] **실시예 276: 1-(2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)-3-(4-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)우레아(313)의 합성**



313

[1219]

[1220] 단계 1: 1-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)우레아(312)

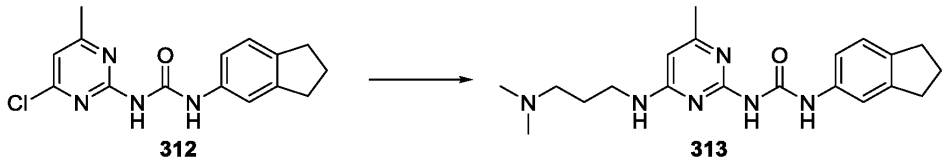


312

[1221]

[1222] 톨루엔(9.5 mL) 중의 2-아미노-4-클로로-6-메틸피리미딘(1.5 g, 10 mmol) 및 5-indanyl 이소시아네이트(2.0 g, 12 mmol) 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 밤새 110℃에서 가열하였다. 냉각 후, 혼합물을 밤새 교반하였다. 형성된 슬러리를 여과시키고, 에테르로 세척하고, 건조시켜 화합물(312)(2.5g, 82%)을 수득하였다. LC/MS: 방법 4: Rt = 3.79분, *m/z* = 303.1 [MH^+]. 이러한 물질을 다음 단계에서 직접적으로 사용하였다.

[1223] 단계 2: 1-(2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)-3-(4-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)우레아(313)

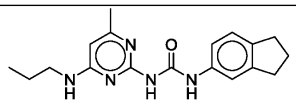
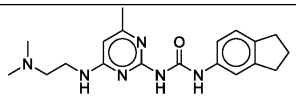
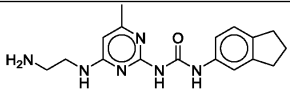
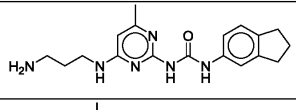
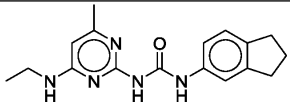


312 313

[1224]

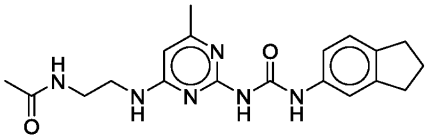
[1225] 2-프로판올(0.66 mL) 중의 1-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)-3-(2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)우레아(312)(0.1 g, 0.33 mmol), 및 3-(디메틸아미노)-1-프로필아민(0.05 mL, 0.40 mmol) 및 트리에틸아민(0.07 mL, 0.5 mmol) 혼합물을 2시간 동안 80℃ 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 여과시켜 표제 화합물(313)(90 mg, 70%)을 수득하였다. LC/MS: 방법 4: Rt = 1.41분, *m/z* = 369.3 [MH^+].

[1226] 하기 실시예를 실시예 276에 기재된 유사한 과정에 따라 제조하였다:

Cpd ID	실시예 ID	구조	HPLC 방법	수율 (질량/%)	RT (분)	MH^+
314	277		4	80 mg, 74	2.31	326.2
315	278		4	95 mg, 77	1.44	355.3
316	279		4	75 mg, 70	1.37	327.2
317	280		4	80 mg, 68	1.42	341.2
318	281		4	8 mg, 8	2.21	312.2

[1227]

[1228] **실시예 282: N-(2-{2-[3-(2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)-우레이도]-6-메틸-피리미딘-4-일아미노}-에틸)-아세트아미드(319)의 합성**



319

[1229]

[1230] DCM(0.38 mL) 중의 1-[4-(2-아미노-에틸아미노)-6-메틸-피리미딘-2-일]-3--(2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)-우레아(316)(62 mg, 0.19 mmol), 무수 아세트산(0.02 mL, 0.21 mmol), 피리딘(0.10 mL, 1.2 mmol) 및 촉매량의 N,N-디메틸아미노피리딘 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉동고에서 냉각한 다음, 디에틸 에테르(5 mL)로 희석하였다. 수득된 고체를 여과시키고, 건조시켜 표제 생성물(319)(40 mg, 57%)을 수득하였다. LC/MS: 방법 4: Rt = 1.87분, m/z = 369.2 [MH+].

[1231] **실시예 283: GBM4 및 GBM8 생존력 분석**

[1232] 세포 배양 배지를 NSA 증식 기트(뉴로콜트(Neurocult)) 및 뉴로콜트 보충제(스템셀 테크(Stemcell Tech) Cat.# 05751)로부터 제조하고, 10 마이크로그램/mL rh EGF 20 ㎕, 10 마이크로그램/mL rh bFGF 10 ㎕ 및 0.2% 헤파린 10 ㎕로 처리하였다. 이러한 배지에서, 인간 교아종 세포를 1 × 106 세포 ml가 달성될 때까지 초저(ultra-low) 부착 조직 배양 플라스크에서 배양하였다(GBM4 및 GBM8을 이들 인간 환자 조직으로부터 유래된 개별적인 신경구 세포 배양이다). GBM4 및 GBM8 세포를 해리시키고, 90 uL당 4000 인간 교아종 세포를 함유하는 배지 10 mL를 초저 결합 96-웰 플레이트로 옮기고, 및 37℃에서 밤새 배양하였다. 다음 날, 분석 배지 중의 시험 화합물의 1% DMSO 용액 10 ㎕를 세포 현탁액을 함유하는 웰에 가하고, 혼합물을 37℃에서 3일 동안 배양하였다. 이 때, 플레이트를 배양기로부터 제거하고, 실온에 도달하도록 하였다. 약 30분 후, 셀 티터 글로(Cell Titer Glo) 용액 50 ㎕를 각각의 웰에 가하고, 플레이트를 1분 동안 낮은 속도로 진탕시켰다. 10분 후, 테칸 사파이어2(Tecan Safire2) 리더를 사용하여 발광을 기록하였다.

[1233] 오직 대조군 웰로서 DMSO와 비교된 발광의 감소를 사용하여 세포 성장의 퍼센트 억제를 측정하였다. 프리즘(Prism)(샌디에이고 소재) 곡선 핏팅 프로그램 내의 4-파라미터 핏으로 핏팅된 화합물의 연속 희석에 대한 발광의 % 억제를 사용하여 IC50을 계산하였다. 하기 표 1은 본원에 기재된 화합물에 대한 GBM4 IC50 및 GBM8 IC50을 나타낸다.

[1234] 표 1

Cpd #	GBM4 IC50 (uM)	GBM8 IC50 (uM)	Cpd #	GBM4 IC50 (uM)	GBM8 IC50 (uM)
2	NT	NT	173	NT	A
3	NT	NT	174	NT	B
4	C	B	175	NT	A
5	C	NT	176	NT	A
6	B	B	177	NT	A
7	A	A	178	NT	A
8	A	A	180	NT	A
9	NT	A	181	NT	A
10	NT	A	182	NT	A
11	NT	A	183	NT	B
12	NT	A	184	NT	A
13	NT	A	185	NT	A
14	NT	A	186	NT	A
15	NT	A	187	NT	A
16	NT	A	188	NT	A
17	NT	A	189	NT	B
18	NT	A	190	NT	A
19	NT	B	191	NT	A
20	NT	A	192	NT	A
21	NT	B	194	NT	A
22	NT	A	196	NT	A
24	A	A	197	NT	A

[1235]

[1236]

Cpd #	GBM4 IC50 (uM)	GBM8 IC50 (uM)	Cpd #	GBM4 IC50 (uM)	GBM8 IC50 (uM)
26	NT	A	198	NT	A
27	NT	A	199	NT	A
28	NT	A	200	NT	A
29	NT	A	201	NT	A
30	C	C	202	NT	A
34	C	B	203	NT	A
35	NT	A	204	NT	B
36	NT	A	205	NT	B
37	B	NT	206	NT	B
38	C	B	207	NT	A
39	B	B	209	NT	A
41	NT	A	210	NT	A
43	NT	A	211	NT	A
44	NT	A	212	NT	A
45	NT	A	213	NT	A
47	NT	A	214	NT	B
48	NT	B	215	NT	A
49	NT	A	216	NT	A
50	NT	A	217	NT	A
51	NT	A	218	NT	A
52	NT	A	219	NT	A
53	NT	A	220	NT	B
54	NT	A	221	NT	B

[1237]

Cpd #	GBM4 IC50 (uM)	GBM8 IC50 (uM)	Cpd #	GBM4 IC50 (uM)	GBM8 IC50 (uM)
55	NT	A	222	NT	A
56	NT	B	223	NT	A
57	NT	B	224	NT	A
58	NT	B	225	NT	A
59	NT	A	226	NT	A
60	NT	A	227	NT	A
61	NT	A	229	NT	B
63	NT	B	230	NT	A
64	NT	A	231	NT	B
65	NT	A	232	NT	A
66	NT	A	234	NT	A
67	NT	A	235	NT	A
69	NT	B	236	NT	A
70	NT	B	237	NT	A
71	NT	B	238	NT	B
72	NT	B	239	NT	A
73	NT	B	240	NT	A
74	NT	B	241	NT	A
75	NT	B	242	NT	B
76	NT	B	243	NT	A
77	NT	B	244	NT	B
78	NT	A	245	NT	B
79	NT	B	246	NT	A

[1238]

Cpd #	GBM4 IC50 (uM)	GBM8 IC50 (uM)	Cpd #	GBM4 IC50 (uM)	GBM8 IC50 (uM)
80	NT	B	248	NT	B
82	NT	B	249	NT	B
83	NT	B	251	NT	A
85	NT	A	252	NT	A
86	NT	A	253	NT	A
87	NT	A	254	NT	A
88	NT	A	255	NT	A
89	NT	A	256	NT	A
90	NT	A	257	NT	A
91	NT	A	258	NT	B
92	NT	A	259	NT	A
93	NT	A	260	NT	B
94	NT	A	261	NT	A
95	NT	A	262	NT	A
96	NT	A	263	NT	A
98	NT	A	264	NT	A
99	NT	A	265	NT	A
101	NT	A	266	NT	A
102	NT	A	268	NT	B
103	NT	A	269	NT	A
104	NT	A	270	NT	A
105	NT	A	271	NT	A
106	NT	A	272	NT	B

[1239]

Cpd #	GBM4 IC50 (uM)	GBM8 IC50 (uM)	Cpd #	GBM4 IC50 (uM)	GBM8 IC50 (uM)
107	NT	A	273	NT	A
108	NT	A	274	NT	A
109	NT	A	275	NT	A
110	NT	A	276	NT	A
111	NT	A	277	NT	B
112	NT	A	278	NT	A
113	NT	B	279	NT	A
114	NT	A	281	NT	B
115	NT	A	282	NT	A
116	NT	A	283	NT	A
117	NT	A	284	NT	B
118	NT	A	285	NT	A
120	NT	A	286	NT	A
121	NT	A	288	NT	A
122	NT	A	289	NT	B
123	NT	A	291	NT	A
125	NT	A	292	NT	A
126	NT	A	293	NT	B
127	NT	A	294	NT	A
128	NT	A	295	NT	A
129	NT	A	296	NT	A
130	NT	A	298	NT	A
131	NT	A	299	NT	B

Cpd #	GBM4 IC50 (uM)	GBM8 IC50 (uM)	Cpd #	GBM4 IC50 (uM)	GBM8 IC50 (uM)
132	NT	A	301	NT	A
133	NT	A	302	NT	B
134	NT	B	303	NT	A
135	NT	A	304	NT	A
136	NT	A	305	NT	A
137	NT	A	306	NT	B
138	NT	A	307	NT	A
139	NT	A	308	NT	A
141	NT	B	309	NT	A
142	NT	B	310	NT	A
143	NT	B	311	NT	A
144	NT	B			
145	NT	B			
146	NT	B			
147	NT	B			
148	NT	B			
149	NT	B			
150	NT	B			
151	NT	B			
153	NT	B			
154	NT	B			
155	NT	B			
157	NT	A			

[1240]

Cpd #	GBM4 IC50 (uM)	GBM8 IC50 (uM)	Cpd #	GBM4 IC50 (uM)	GBM8 IC50 (uM)
158	NT	A			
159	NT	B			
160	NT	A			
161	NT	A			
162	NT	A			
163	NT	A			
164	NT	A			
165	NT	A			
166	NT	A			
167	NT	B			
169	NT	A			
170	NT	A			
172	NT	A			
173	NT	A			

[1241]

[1242] IC50: A<1 μM; 1 μM≤B≤10 μM; 10 μM<C≤30 μM; NT = 시험되지 않음

[1243] **실시예 284: 재발성 Rb 양성 교아종이 있는 환자에서 화학식 (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물의 단계 II 임상적 시험**

[1244] 이러한 단계 II 시험의 목적은 Rb 양성인 재발성 다형성 교아종 또는 신경아교육종을 갖는 환자에서 화학식 (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물의 효능(6개월에 무진행 생존 기간에 의해 측정된 바)을 측정하는 것이다. 총 30명의 환자를 치료할 것이고; 15명은 계획된 수술적 절제를 겪을 것이고, 수술 전에 7일 동안 약물을 제공받을 것이고, 수술로부터 회복 후 약물이 뒤따르고, 다른 15명의 환자는 계획된 수술 절차 없이 약물을 제공받을 것이다.

[1245] 환자: 적격성이 있는 대상체는 18세 이상의 남성 및 여성일 것이다.

[1246] 기준:

[1247] 포함 기준:

[1248] · 방사선 사진술로 입증된 재발성, 두개내 다형성 교아종 또는 신경아교육종이 있는 환자가 이러한 프로토콜에 적격성이 있다. 환자는 Rb 양성 질환의 서류를 가져야 한다.

[1249] · 모든 환자는 이들이 이 연구의 연구 성질을 알고 있음을 지시하는 고지에 입각한 동의서에 서명을 하여야 한다. 환자는 이들의 보호된 건강 정보의 방출에 허가에 서명을 하여야 한다. 환자는 연구 약물에 의한 치료 전에 등록되어야 한다. 치료는 등록 7일 이내에 수행되어야 하고; 치료가 7일을 초과하여 지연되는 경우, 적격성 및 병력에 대한 실험실 시험 및 물리적 실험을 반복하여야 한다.

[1250] · 환자는 이전 외부 빔 방사선 및 테모졸로미드 화학요법을 가져야 하고; 사용된 이전 화학요법의 수를 제한되지 않으며; 환자는 이들의 제1, 제2 또는 제3 재발시 치료될 수 있다.

[1251] · 환자는 18세 초과의 연령이어야 하고, 8주 초과의 기대수명을 가져야 한다.

[1252] · 환자는 >60의 카르노프스키 수행 상태(Karnofsky Performance Status)를 가져야 한다.

[1253] · 등록 시기에: 환자는 이전 요법의 독성 효과로부터 회복되어야 하고: 임의의 연구용 제제[주의: FDA 승인된 제제의 인가되지 않은(off-label) 사용은 이러한 프로토콜의 목적을 위한 연구로 간주되지 않는다]로부터 >28일, 이전 세포독성 요법으로부터 >28일, 니트로소우레아로부터 >42일, 베바시주맙으로부터 >28일, 및 비세포독성 제제, 예를 들면, 인터페론, 타목시펜, 탈리도미드, 시스-레티노산, 및 에를로티닙의 경우, >7일. 비세포독성 제제의 정의에 관한 임의의 질문은 스터디 체어(Study Chair)에 문의하여야 한다. ·

[1254] · 환자는 요법을 시작하기 전에 적절한 골수 기능(WBC > 3,000/㎕, ANC > 1,500/mm3, > 100,000/mm3의 혈소판수, 및 헤모글로빈 > 10 gm/dl), 적절한 간 기능(SGOT 및 빌리루빈 < 2배 ULN), 및 적절한 신장 기능(크레아티닌 < 1.5 mg/dL)을 가져야 한다. 전연구 EKG는 모든 환자에게 필요하고, 환자는 정상 QT 간격을 가져야 한다. 이들 시험은 등록 전에 14일 이내 수행되어야 한다. 헤모글로빈에 대한 적격성 수치는 수혈에 의해 달성될 수 있다.

[1255] · 환자는 MRI 스캔에 의한 종양 진행에 대하여 명백한 방사선사진술 증거를 나타내야 한다. 스캔은 등록 전 14일 이내에 수행되어야 하고, 스테로이드 용량에 대하여 적어도 7일 동안 안정하여야 한다. 스테로이드 용량이 영상화 일자와 및 등록 일자 사이에 증가되는 경우, 새로운 기선 MRI가 필요하다. 동일한 유형의 스캔, 즉, MRI는 종양 처리에 대한 프로토콜 치료의 기간 전체에서 사용되어야 한다. MR 영상화를 겪을 수 없는 환자는 적격성이 없을 것이다.

[1256] · 재발성 또는 진행성 종양의 최근 절제술을 겪은 환자는 모든 하기 상태가 적용되는 한 적격성이 있을 것이다:

[1257] o 이들은 수술 효과로부터 회복되었다.

[1258] o 재발성 두개내 다형성 교아종 또는 신경아교육종의 절제술 후 후유증은 연구에 대한 적격성을 부여하지 않는다. 수술 후 후유증의 정도를 가장 잘 평가하기 위하여, MRI는 수술 직후 기간에 96시간 이하, 또는 수술 후 적어도 4주, 등록 전 14일 이내에 수행되어야 한다. 96시간 스캔이 등록 전 14일 이상인 경우, 스캔을 반복할 필요가 있다. 스테로이드 용량이 영상화 일자와 및 등록 일자 사이에 증가되는 경우, 새로운 기선 MRI가 적어도 7일 동안 안정한 스테로이드 투여량에 대하여 필요하다.

[1259] · 환자는 실패한 이전 방사선 요법 및 테모졸로미드를 가져야 하고, 연구 진입 전에 방사선 요법의 완료부터 42일 이상이거나 동일한 간격을 가져야 한다.

[1260] · 조직내 근접치료, 정위방사선수술, 또는 글리아델 웨이퍼스(Gliadel wafers)를 포함한 이전 치료를 받은 환자는 PET 스캐닝, MR 분광학 또는 질환의 수술 서류를 기반으로 방사선 괴사보다 진성인 진행성 질환의 확인을 가져야 한다.

[1261] · 15명 환자의 서브세트는 계획된, 지시된 수술적 절제술 전에 등록될 것이다. 환자는 이들이 수술 후보이고, 급성 두개내 출혈의 증거가 없고, 수설 7일의 창에 프로토콜 치료를 시작할 수 있는 경우에만 수술전으로 등록될 수 있다.

[1262] · 생식 가능성이 있는 남성 및 여성 환자는, 연구 치료 동안 및 종료 후 3개월 동안, 적절한 경우, 승인된 피임법(예를 들면, 자궁내 장치[IUD], 피임약, 또는 배리어 장치)을 사용하여야 한다. 가임 여성은 등록 전 14일 이내 입증된 문서로 기록된 음성 베타-HCG 임신 시험을 가져야 한다.

[1263] · 이전 수술로부터의 종양의 블록 또는 슬라이드는 IHC Rb 염색에 대하여 이용 가능하여야 한다. 음성 종양(Rb 음성)이 있는 환자는 연구에서 제외될 것이다.

[1264] 제외 기준:

[1265] · 환자는 연구자의 의견에서 적절한 요법으로 적절하게 조절될 수 없거나 이러한 요법을 견딜 환자의 능력이 취약한 임의의 유의미한 의학적 질병을 가지지 말아야 한다.

[1266] · 최소 3년 동안 질환에 대한 모든 요법의 완전한 완화 및 상쇄가 있지 않는 한, 임의의 다른 암(비흑색종 피부암 또는 자궁경관의 제자리 암종 제외)의 병력이 있는 환자는 자격이 없다.

[1267] · 환자는 활성 감염 또는 심각한 병발 의학적 병을 갖지 말아야 한다. 급성 두개내 출혈의 병력이 있는 환자가 또한 제외될 것이다.

[1268] · 환자는 임신/수유 중이지 말아야 하고, 적절한 피임을 실시하는데 동의하여야 한다.

[1269] · 환자는 독성을 흐리게 하거나 약물 대사작용을 위험하게 변경할 것인 임의의 질환을 가지지 말아야 한다.

[1270] · 약물 상호작용의 가능성 때문에, 효소 유도 항간질 약물 또는 CYP3A 효소 유도 또는 억제를 유발하는 다른 약물을 갖는 환자는 이들이 적어도 14일 동안 요법 중단을 하지 않는 한, 자격이 없을 것이다.

[1271] · EKG에 대한 QT 간격의 연장에 대한 선천적이거나 다른 이유가 있는 환자는 제외될 것이다.

[1272] 연구 설계: 재발성 교아종 또는 신경아교육종을 갖는 총 30명의 환자는 화학식 (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물로 매일 125 mg의 용량으로 연속 21일 동안 치료되고, 그 후, 7일 치료 중단될 것이다(사이클 길이는 28일임). 이들 30명의 환자 중에서, 15명은 지시된, 진행을 위하여 의도된 수술 절제술 전 7일 동안 약물을 제공 받을 것이고, 그 다음, 수술로부터 회복 후 동일한 용량으로 약물을 재개할 것이다. 치료는 매 28일마다 반복될 것이고, 질환 진행의 부재하에 환자는 12 사이클 동안 치료를 받을 수 있다. 그 때, 환자는 12 삿이클 후, 최대 24 사이클까지, 연구를 계속할지에 대한 의견을 받을 것이다.

[1273] 등록 후, 이전 수술로부터 이용 가능한 블록 또는 슬라이드는 진단 리뷰(다형성 교아종 또는 신경아교육종의 확인) 및 Rb 상태 측정을 위하여 제출하여야 한다. 오직 Rb 양성 종양이 있는 환자만이 치료될 수 있고, Rb 종양 상태는 임의의 치료 전에 알려져 있어야 한다. 이전 수술로부터의 추가의 조직이 또한 종양에서 분자 이상을 평가하기 위하여 수득될 것이다. 이들 연구는 소급적으로 수행될 것이고, 등록 전에 수행될 필요는 없다.

[1274] 모니터링은 각각의 사이클의 시작(4주 마다) 전에 임상적 및 신경적 시험을 포함할 것이다. 차이가 나는 완전한 혈구수는 각각의 사이클의 1일 및 15일에 시험될 것이다. 간 및 신장 기능은 4주 마다 수행될 것이다. 독성 및 용량 변경은 NCI CTCAE 버젼 4를 기반으로 할 것이다. 질환 상태는 각각의 사이클(4주 마다)에 임상적으로 평가할 것이고, 각각의 제2 사이클(8주 마다) 후, 방사선 사진술로 평가될 것이다.

[1275] 1차 결과 측정:

[1276] · 무진행 생존에 의해 측정된 효능[시간 프레임: 1-2년][안전성 문제로서 설계 여부: 아니오].

[1277] · Rb 양성이고 재발성 다형성 교아종 또는 신경아교육종을 갖는 환자에서 화학식 (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물의 효능을 6개월에 무진행 생존으로 측정한다. 총 30명의 환자를 치료할 것이고; 15명은 계획된 수술적 절제를 겪을 것이고, 수술 전에 7일 동안 약물을 제공받을 것이고, 수술로부터 회복 후 약물이 뒤따르고, 다른 15명의 환자는 계획된 수술 절차 없이 약물을 제공받을 것이다.

[1278] 2차 결과 측정:

[1279] · 안전성 및 내성의 측정으로서 역효과가 있는 참여자의 수[시간 프레임: 1-2년][안전성 문제로서 설계 여부: 아니오].

[1280] **실시예 285: 재발성 또는 난치성 수모세포종이 있는 성인에서 화학식 (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물의 안전성 및 효능의 단계 II 임상 시험**

[1281] 이러한 단계 II 시험의 목적은 화학식 (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물이 재발성 또는 난치성 수모세포종이 있는 성인 환자의 치료에서 얼마나 잘 작용하는지 여부이다.

[1282] 환자: 적격성이 있는 대상체는 22세 이상의 남성 및 여성일 것이다.

[1283] 기준:

[1284] 포함 기준:

[1285] · 표준 치료 및 공지된 치료 요법에 대하여 재발성, 진행성, 또는 난치성인 수모세포종(후두와 PNET 포함)의 조직학적으로 확인된 진단을 가진 환자는 적격성이 있고; 섹션에 기재된 바와 같은 연구전 MRI에서 잔류 측정 가능한 질환 또는 병변의 증거가 존재하여야 하고; 측정 가능한 척추 질환이 있는 환자는 적격성이 있다.

[1286] · 진단은 치료 기관에서 확인되어야 하고, 조직(진단 또는 재발로부터 또는 바람직하게는 두 시간점에서 모두)은 생물학적 연구에 대하여 이용 가능하여야 한다.

[1287] · 신경학적 결함이 있는 환자는 등록 최소 1주 전에 안정된 결함을 가져야 하고; 이는 데이타베이스에서 문서로 기록된다.

[1288] · 동부 협력 종양학 그룹(Eastern Cooperative Oncology Group)(ECOG) 수행 상태 0-2

[1289] · 연구 진입 4주(니트로소우레아 전의 경우 6주) 이내 다른 골수억제성 화학요법 또는 면역요법이 없음.

[1290] · 데카드론의 용량은 출발 요법 전에 적어도 1주(7일) 동안 안정하거나 감소하여야 한다.

[1291] · 뇌척수 조사의 경우, 연구 진입 전 방사선 요법(XRT) >= 3개월(>= 23 Gy); 1차 종양에 대한 국소 조사의 경우, >= 8주; 증상 전이 부위에 대한 초점 조사의 경우, >= 2주.

[1292] · 연구 진입 전 >= 1주, 모든 집락 자극 인자 중단(GCSF, GM CSF, 에리트로포이에틴)

[1293] · 절대 호중구 수(ANC) >= 1000/㎕

[1294] · 혈소판 수 >= 50,000/uL(수혈 의존)

[1295] · 헤모글로빈 >= 8.0 gm/dL(RBC 수혈을 받을 수 있음)

[1296] · 크레아티닌 청소 또는 방사성동위원소 GFR >= 70ml/분/1.73 m2 또는

[1297] · 혈청 크레아티닌 =< 2.0 mg/dL

[1298] · 총 빌리루빈 =< 1.5 x 연령에 있어서 정상(ULN) 상한

[1299] · 혈청 글루타믹 피루빅 트랜스아미나제(SGPT)(알라닌 아미노트랜스페라제 [ALT]) =< 2.5 x 기관 ULN

[1300] · 혈청 글루타믹-옥살아세틱 트랜스아미나제(SGOT)(아스파테이트 아미노트랜스페라제[AST]) =< 2.5배 기관 ULN

[1301] · 혈청 알부민 >= 2.5 g/dL

[1302] · 환자는 이러한 연구 시작 전에 모든 이전 요법의 유의미한 급성 독성으로부터 회복되어야 하고 모든 다른 적격성 기준을 만족하여야 한다.

[1303] · 가임 여성은 마지막 용량 후 12개월 동안 임신을 피해야 하고; 가임 여성 환자는 임신 또는 수유를 하여서는 안되며; 가임 여성은 치료 시작 전 24시간 내에 음성 혈청 또는 소변 임신 검사를 가져야 한다.

[1304] · 가임 여성은 두 가지 형태의 허용되는 피임을 사용하는 것이 필요한데, 이는 연구에 참여하는 동안 및 마지막 투여 후 12개월 동안 하나의 배리어 방법; 의학적 또는 개인적 이유로, 피임의 허용되는 형태로 간주되는 금욕의 100% 전념을 포함한다. 모든 환자는 연구자, 또는 OB/부인과 의사 또는 이 분야의 전문성을 갖춘 다른 의사에게 피임 상담을 받아야 한다.

[1305] · 기관 지침에 따라 서명된 정보 동의를 반드시 받아야 한다.

[1306] 제외 기준:

[1307] · 프로토콜 요법을 견디는 환자의 능력을 취약하게 하거나 연구 절차 또는 결과를 방해할 수 있는 임의의 임상적으로 유의미한 관련없는 전신적 병(심각한 감염 또는 유의미한 심장, 폐, 간 또는 다른 장기 기능장애)이 있는 환자

[1308] · 임의의 다른 항암 또는 또는 연구 약물 요법을 받는 환자

[1309] · 치료에 대한 독성을 평가하는데 필요한 후속 방문을 위해 돌아오거나 후속 연구를 수득할 수 없는 환자

[1310] · 치료 의사에 의해 측정된 바, 기대 수명 < 12주

[1311] · 캡슐을 삼킬 수 없음

[1312] · 흡수장애 증후군 또는 장 흡수를 방해하는 다른 병태

[1313] · 울혈성 심부전의 병력

[1314] · 약이 필요한 심실부정맥의 병력

[1315] · 적절한 전해질 보충에도 불구하고 기관에 대한 정상의 하한보다 낮다고 정의되는 조절되지 않은 저칼슘혈증, 저마그네슘혈증, 저나트륨혈증 또는 저칼륨혈증

[1316] · 선천적인 긴 QT 증후군

[1317] 연구 설계: 환자는 화학식 (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물을 1-28일에 매일 1회 PO로 제공받는다. 치료는 질환의 진행 또는 허용되지 않는 독성의 부재하에 26 코스 이하까지 28일 마다 반복된다.

[1318] 1차 결과:

[1319] · RECIST 기준을 사용하여 등급화된 목적 반응 비율(PR 및 CR)[시간 프레임: 12개월 이하][안전성 문제로서 설계 여부: 아니오]

[1320] · 진정한, 알려지지 않은 목적 반응 비율의 95% 신뢰 구간 추정은 각각의 3개의 층에 대하여 건설될 것이다. 확인된 완전한 반응, 부분적 반응 및 안정한 질환을 가진 환자의 비율은 각각의 3개의 층에 대하여 기술적으로 보고될 것이다. 목적 반응에 대한 시간의 누적 발생 함수가 또한 제공될 것이다.

[1321] 2차 결과:

[1322] · 지속된 목적 반응의 기간[시간 프레임: 후속적으로 확인된 초기 스캔 문서화 완전한 또는 부분적 반응으로부터 연구에서 문서화된 진행 또는 사망의 초기까지, 12개월까지 평가됨][안전성 문제로서 설계 여부: 아니오]

[1323] · 무진행 생존[시간 프레임: 화학식 (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물에 의한 초기 치료일로부터 진행의 가장 초기 또는 연구에서 사망까지, 12개월까지 평가됨][안전성 문제로서 설계 여부: 아니오]

[1324] · 이식 후 처음 6개월 동안 의료적 비용

[1325] · 환자 및 이식 생존

[1326] **실시예 286: 재발성 악성 성상세포종의 치료에서 화학식 (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물의 안전성, 내성, 및 항종양 효능의 단계 I/II 임상 시험**

[1327] 이는 재발성 악성 성상세포종(교아종, 신경아교육종, 역형성 별아교세포종, 역형성 희소돌기아교세포종, 역형성 핍지성상세포종, 및 역형성 상의세포종)이 있는 환자에서 화학식 (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물의 안정성, 내성, 및 항종양 효능을 연구하기 위한 단일 중심, 개방 표지, 비무작위, 단계 I/IIa 연구이다. 환자는 5개 이하의 사이클 동안 치료될 것이다. 치료 사이클은 28일+7일 휴지(사이클 1 내지 4 동안 28+7일, 및 사이클 5 동안 28일)로서 정의된다. 후속 사이클은 치료 지속 기준이 만족될 때까지 시작하지 않을 것이다. 수반되는 보조 요법이 허용될 것이다.

[1328] 환자: 적격성이 있는 대상체는 18세 이상의 남성 및 여성일 것이다.

[1329] 기준:

[1330] 포함 기준:

[1331] · 연구의 성질에 대한 정보를 받고 서면 정보 동의를 제공 받음

[1332] · 적어도 18세 연령

[1333] · 0, 1, 또는 2의 ECOG 수행, 또는 ≥ 60의 KPS(카르노프스키 수행 상태)

[1334] · WHO 4급 성상세포종(교아종 또는 신경아교육종), 또는 WHO 3급 역형성 성상세포종, 역형성 희소돌기아교세포종, 역형성 핍지성상세포종, 또는 역형성 상의세포종의 병리학적 확인

[1335] · 화학요법 및 방사선의 하나 이상의 실패된 치료 후 문서로 기록된 재발성 교아종, 신경아교육종, 역형성 성상세포종, 역형성 희소돌기아교세포종, 역형성 핍지성상세포종, 또는 역형성 상의세포종

[1336] · 적어도 3개월의 예상된 생존

[1337] · 세포감소 수술로부터 적어도 2주, 수행된 경우, 베바시주맙 또는 다른 화학요법으로부터 4주(이전 화학요법이 니트로소우레아인 경우, 6주) 및 방사선요법 완료로부터 12주.

[1338] · 프로토콜에서 정의된 바와 같은 주기적인 근거에 대하여 영상화 염료가 있거나 없는 MRI 스캐닝을 겪을 수 있는 능력

[1339] · 화학식 (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물의 첫번째 용량의 투

여 전에 CYP2C9 및 CYP3A4의 유도와 함께 약제의 중단 적어도 칠(7)일

[1340] · 보존된 주요 장기 기능, 즉 혈액 백혈구 수 ≥ 3.0 x 109/L, 혈액 절대 호중구 수 ≥ 1.5 x 109/L, 혈액 혈소판 수 ≥ 100 x109/L, 혈액 헤모글로빈 ≥ 100 g/L(수혈이 허용된다), 혈장 총 빌리루빈 수치 ≤ 정상(즉, 참조) 범위의 기관 상한(ULN)의 1.5 배 이상, 혈장 AST(아스파테이트 아미노트랜스페라제) 또는 ALT ≤ 정상 범위의 2.5배 기관 상한(ULN), 혈장 크레아티닌 ≤ 정상 트레이싱 12-리드 ECG가 있는 정상 범위 1.5배 기관 상한(ULN); 또는 임상적으로 유의미하지 않거나 의료적 개입이 필요하지 않은 변화, 및 제1 연구 치료일 전에 CYP2C9 또는 CYP3A4를 억제하거나 유도하는 약제의 QTc < 500 ms 적어도 칠(7)일 중단.

[1341] 제외 기준:

[1342] · 연구자에 따르면, 환자에 대한 허용되지 않는 위험성이 제기되는 진행중인 감염 또는 다른 주요 최근 또는 진행중인 질환

[1343] · 무작위 전 지난 28일 내에 3급 또는 그 이상의 변비 또는 지난 14일 내에 2급 변비(환자 지난 14일 이내 2급 변비는 변비의 최적 관리에 의해 변비가 ≤ 1급으로 감소되는 경우, 다시 선별할 수 있음)

[1344] · 활성 심장 질환 및 유의미한 치매를 포함하지만 이에 한정되지 않는 공존하는 조절되지 않는 의료적 병태

[1345] · 간염 B 또는 간염 C, 또는 항레트로바이러스 요법이 필요한 HIV 감염

[1346] · 기저 세포 피부 암 이외의 활성 악성종양

[1347] · 이전 3년 동안 다른 활성 악성종양

[1348] · 4주 내의 주요 수술 절차

[1349] · 기능적 뉴로-영상화(PET, 동적 MRI, MRS, SPECT)에 의한 명백한 진행 또는 문서로 기록된 재발의 조직학적 확인이 있는 재수술이 아닌 한, 이전 정위 또는 감마 나이프 방사선수술 또는 양성자 방사선

[1350] · 하기와 같은 이전 항종양 요법: 방사선 요법으로부터 적어도 12주; 테모졸로미드 또는 베바시주맙에 의한 이전 치료로부터 적어도 4주, BCNU 또는 CCNU로부터 6주

[1351] · 피임의 허용되는 방법(경구 피임약, IUD)을 사용하는데 동의하지 않은 가임 여성(WOCBP). 이러한 연구의 목적을 위하여, WOCBP는 초경을 겪은 임의의 여성, 난관 결찰을 겪지 않은 임의의 여성, 및 폐경후가 아닌 임의의 여성을 포함한다. 폐경후는 무월경 ≥ 다른 원인 없이 연속 12개월로 정의된다.

[1352] · 의료적으로 조절되지 않은 1형 또는 2형 당뇨병

[1353] · 임신 또는 수유

[1354] · 4주 이내 임의의 다른 연구 임상 시험에 최근 참여

[1355] · 동부 협력 종양학 그룹(ECOG) 수행 상태 > 의 최적화(아펜딕스(Appendix) 4 참조) 후 2, 또는 KPS < 60

[1356] · 3개월 미만의 예상된 기대 수명

[1357] · 연구 생성물에 대한 금지 또는 공지되거나 예상되는 과민증

[1358] · CYP2C9의 강력한 억제제 또는 좁은 치료적 범위를 갖는 CYP3A4의 민감한 기질을 유도하거나 이것인 수반되는 약제를 복용하는 환자는 참여하지 않을 수 있다

[1359] · 연구자에 의해 판단되는 바, 임의의 이유로, 시험에서 참여에 대한 적합성의 부족

[1360] 연구 설계:

[1361] 시험은 2개의 단계로 나뉠 것이다. 제1 단계에서, 10-20명의 환자가 등록되고, 화학식 (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물 300-520 mg BID로 28일 동안 치료될 것이다. 제1 단계의 1차 종점은 재발성 또는 진행성 교아종을 가진 환자에서 화학식 (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물의 권고된 단계 2 용량(RP2D)을 측정하고, 이러한 환자 집단에서 화학식 (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물의 안전성 및 독성을 평가하는 것이다. 연구는 3+3 디자인을 갖고, 제1 코호트(cohort)는 5 사이클 이하로 반복된 화학식 (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물 BID 400 mg으로 28일 동안 치료될 것이다. 용량-제한 독성(DLT), 예를 들면, 중성구감소증이 발생하는 경우, 투약은 중단될 것이고, 개별적인 환자는 정상

화 후, 표준화된 과정에 따른 동일하거나 낮은 용량으로 다시 시작할 것이다. 특정한 용량 수준에 대하여 처음 3명의 환자 중 2 또는 3명은 화학식 (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물에 의한 치료의 제1 28일 동안 DLT를 경험하고, 하기 환자는 낮은 용량 수준으로 치료될 수 있다. 하나의 DLT가 처음 3명의 환자에서 투약의 처음 28일 동안 발생하는 경우, 또 다른 3명의 환자는 동일한 용량 수준으로 처리될 수 있다. 6명의 환자 중 2명이 DLT를 나타내는 경우, 다음 환자는 더 낮은 용량 수준으로 치료될 수 있다. 6명 환자 중 DLT 없이 또는 하나의 DLT에 최대로 가장 높은 용량 수준은 RPTD일 것이다. 후속적인 코호트에 대한 용량 조절에 관한 모든 평가는 치료 처음 28일 동안 수행될 것이다. 비진행 환자는 총 5개의 28일 사이클(24주) 동안 치료될 수 있다.

[1362] 제2 단계에서, 12명의 환자가 등록될 것이고, 5개의 사이클로 반복된 화학식 (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물의 확인된 RP2D로 28일 동안 치료될 것이다. 단계 II의 1차 종점은 24주에 무진행이 된 환자의 비율을 평가하고, 화학식 (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물의 안전성, 내성, 및 부작용을 평가하는 것이다.

[1363] 1차 결과:

[1364] · 단계 I - 권고된 단계 II 용량의 측정[시간 프레임: 8개월][안전성 문제로서 설계 여부: 예]

[1365] · 단계 II - 항종양 효과 측정[시간 프레임: 4개월][안전성 문제로서 설계 여부: 예]

[1366] · 단계 I - 안전성 및 내성의 척도로서 역효과를 갖는 참가자의 수[시간 프레임: 6개월][안전성 문제로서 설계 여부: 예]

[1367] · 물리적/신경학적 시험(병리학적 소견 및 품질 및 양)

[1368] · 부작용(용량 수치당 품질 및 양)

[1369] · 생명 징후, ECG, 실험실 파라미터(실험실 파라미터, 기술 통계학에 대하여 질 및 양으로서 병리학적 소견)

[1370] 2차 결과:

[1371] · 신장 단계 I - 최대 허용량(MTD)[시간 프레임: 8개월][안전성 문제로서 설계 여부: 예]

[1372] 화학식 (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물의 MTD를 확인하는 것

[1373] · 단계 I - 최적 반응의 분자 마커[시간 프레임: 8개월][안전성 문제로서 설계 여부: 예]

[1374] 최적 반응 하위집단 군을 예측할 수 있는 잠재적인 분자 마커를 평가하는 것

[1375] · 단계 I - IGF의 분자 마커(인슐린 유사 성장 인자r)-1R 경로[시간 프레임: 8개월][안전성 문제로서 설계 여부: 예]

[1376] 악성 성상세포종이 있는 환자에서 화학식 (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물에 의한 치료 후, 대리 분자 마커 of IGF-1R 경로 활성화/억제를 평가하는 것

[1377] · 단계 II - 시간-대-진행(TTP) 및 전체 생존(OS)[시간 프레임: 4개월][안전성 문제로서 설계 여부: 예]

[1378] 화학식 (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물로 치료된 환자의 시간-대-진행(TTP) 및 전체 생존(OS)을 측정하는 것

[1379] · 단계 II - 전체 반응율[시간 프레임: 4개월][안전성 문제로서 설계 여부: 예]

[1380] 화학식 (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물로 치료 후, 재발성 악성 성상세포종에서 전체 반응률(ORR)을 평가하는 것

[1381] · 단계 II - 반응의 영상 증거[시간 프레임: 4개월][안전성 문제로서 설계 여부: 예]

[1382] RANO 기준에 의한 MRI(자기 공명 영상) 서열(T2-FLAIR, DWI(확산 가중 영상), 관류 MRI 및 멀티-복셀 MRS(자기 공명 분광학) 서열에 추가의 특별한 관심을 두고)에 대한 대리 영상 증거를 확인하는 것

[1383] **실시예 287: 약제학적 조성물**

[1384] **실시예 287A: 비경구 조성물**

[1385] 주사에 의한 투여에 적합한 비경구 약제학적 조성물을 제조하기 위하여, 화학식 (I), (II), (IIA), (IIB),

(IIC), (IID), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물 100 mg을 DMSO 중에 용해시킨 다음, 0.9% 살균 식염수 10 mL와 혼합한다. 혼합물을 주사에 의한 투여에 적합한 투여량 단위 형태로 도입한다.

[1386] 또 다른 실시양태에서, 하기 성분을 혼합하여 주사 가능한 제제를 형성한다(표 1).

표 1

[1387]

성분	양
화학식 (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물	1.2 g
아세트산나트륨 완충 용액(0.4 M)	2.0 mL
HCl(1 N) 또는 NaOH(1 M)	적합한 pH에 적합한 양
물(증류, 살균)	20 mL에 적합한 양

[1388] 물을 제외한 모든 상기 성분을 조합하고, 필요한 경우, 약간의 가열과 함께, 교반한다. 그 다음, 충분한 양의 물을 가한다.

[1389] **실시예 287B: 경구 조성물**

[1390] 경구 전달용 약제학적 조성물을 제조하기 위하여, 화학식 (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물 100 mg을 전분 750 mg과 혼합한다. 혼합물을 경구 투여에 적합한 경구 제형 유닛, 예를 들면, 경질 젤라틴 캡슐 내로 도입한다.

[1391] 또 다른 실시양태에서, 하기 성분을 즉시 혼합하고 단일 스코어 정제로 압축한다(표 2).

표 2

[1392]

성분	정제당 양, mg
화학식 (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물	200
옥수수전분	50
크로스카르멜로스 나트륨	25
락토오스	120
스테아르산마그네슘	5

[1393] 또 다른 실시양태에서, 하기 성분을 즉시 혼합하고, 경성 쉘 젤라틴 캡슐로 로딩한다(표 3).

표 3

[1394]

성분	정제당 양, mg
화학식 (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물	200
락토오스, 분무 건조됨	148
스테아르산마그네슘	2

[1395] 또 다른 실시양태에서, 하기 성분을 혼합하여 경구 투여용 용액/현탁액을 형성한다(표 4).

표 4

[1396]

성분	양
화학식 (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물	1 g
무수 탄산나트륨	0.1 g
에탄올(200 프루프), USP	10 mL
정제수, USP	90 mL
아스파탐	0.003 g

[1397] **실시예 287C: 설하(경질 로젠지) 조성물**

[1398] 구강 전달용 약제학적 조성물, 예를 들면, 경질 로젠지를 제조하기 위하여, 화학식 (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물 100 mg을 가벼운 옥수수 시럽 1.6 mL, 증류수 2.4 mL, 및 민트 추출물 0.42 mL와 혼합된 설탕 분말 420 mg과 혼합한다. 혼합물을 부드럽게 혼합하고, 몰드에 부어 구강 투여에 적합한 로젠지를 형성한다.

[1399] **실시예 287D: 흡입 조성물**

[1400] 흡입 전달용 약제학적 조성물을 제조하기 위하여, 화학식 (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물 20 mg을 무수 시트르산 50 mg 및 0.9% 나트륨 클로라이드 용액 100 mL와 혼합한다. 혼합물을 흡입 투여에 적합한 흡입 전달 유닛, 예를 들면, 네뷸라이저로 도입한다.

[1401] **실시예 287E: 직장 겔 조성물**

[1402] 직장 전달용 약제학적 조성물을 제조하기 위하여, 화학식 (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물 100 mg을 메틸셀룰로오스(1500 mPa) 2.5 g, 메틸파라벤 100 mg, 글리세린 5 g 및 정제수 100 mL와 혼합한다. 그 다음, 수득된 겔 혼합물을 직장 투여에 적합한 직장 전달 유닛, 예를 들면, 주사기로 도입한다.

[1403] **실시예 287F: 좌제 제제**

[1404] 화학식 (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물을 위텝솔(Witepsol)™ H-15(포화 식물성 지방산의 트리글리세리드; 리체스-넬슨, 인크(Riches-Nelson, Inc.), 미국 뉴욕 소재)와 혼합하여 하기 조성을 갖는 총 중량 2.5 g의 좌제를 제조한다(표 5).

표 5

[1405]

성분	좌제당 양, mg
화학식 (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물	500
위텝솔® H-15	잔량

[1406] **실시예 287G: 국소 겔 조성물**

[1407] 약제학적 국소 겔 조성물을 제조하기 위하여, 화학식 (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물 100 mg을 하이드록시프로필 셀룰로오스 1.75 g, 프로필렌 글리콜 10 mL, 이소프로필 미리스테이트 10 mL 및 정제된 알코올 USP 100 mL와 혼합한다. 그 다음, 수득된 겔 혼합물을 국소 투여에 적합한 용기, 예를 들면, 튜브로 도입한다.

[1408] **실시예 287H: 안과 용액 조성물**

[1409] 약제학적 안과 용액 조성물을 제조하기 위하여, 화학식 (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물 100 mg을 정제수 100 mL 중의 NaCl 0.9 g과 혼합하고, 0.2 미크론 필터를 사용하여 여과시킨다. 그 다음, 수득된 등장성 용액을 안과 투여에 적합한 안과 장치 유닛, 예를 들면, 점안액 용기에 도입한다.

[1410] 본원에 기재된 실시예 및 실시양태는 단지 예시의 목적이며, 몇몇 실시양태에서, 다양한 변형 또는 변화는 기재 내용의 범위 및 첨부된 청구항의 범위에 포함되는 것이다.