



등록특허 10-2768838



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년02월14일

(11) 등록번호 10-2768838

(24) 등록일자 2025년02월12일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 235/66 (2006.01) *A61K 31/167* (2006.01)
A61K 31/4418 (2006.01) *A61K 31/4725*
 (2006.01)
A61K 33/24 (2019.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 213/68 (2006.01) *C07D 401/12* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07C 235/66 (2013.01)
A61K 31/167 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2018-7010753
- (22) 출원일자(국제) 2016년09월16일
 심사청구일자 2021년09월15일
- (85) 번역문제출일자 2018년04월16일
- (65) 공개번호 10-2018-0069817
- (43) 공개일자 2018년06월25일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2016/052310
- (87) 국제공개번호 WO 2017/049206
 국제공개일자 2017년03월23일

(30) 우선권주장
 62/220,014 2015년09월17일 미국(US)

(뒷면에 계속)

(56) 선행기술조사문헌

KR102408123 B1*

JP2007527412 A

US20070208166 A1

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

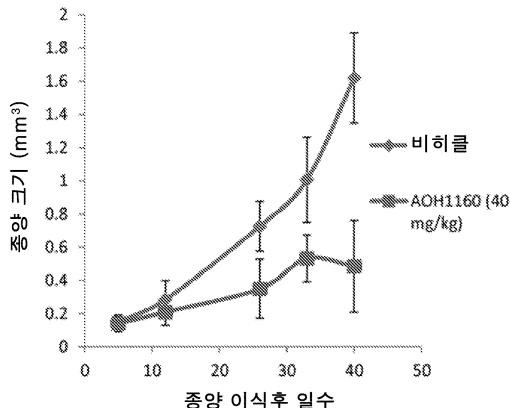
전체 청구항 수 : 총 50 항

심사관 : 백윤희

(54) 발명의 명칭 PCNA 억제제

(57) 요약

PCNA 조절물질의 조성물 및 암을 치료 또는 예방하는 방법이 특히 본 명세서에서 기재된다.

대 표 도 - 도10a

(52) CPC특허분류

A61K 31/4418 (2013.01)

A61K 31/4725 (2013.01)

A61K 33/24 (2022.01)

A61P 35/00 (2018.01)

C07D 213/68 (2013.01)

C07D 401/12 (2013.01)

A61K 2300/00 (2023.05)

(72) 발명자

히키 로버트 제이

미국 91010 캘리포니아주 두아르테 베크먼 3112 이

스트 두아르테 로드 1500

구 통

미국 91007 캘리포니아주 아르카디아 웨스트 두아

르테 로드 1033

(30) 우선권주장

62/313,592 2016년03월25일 미국(US)

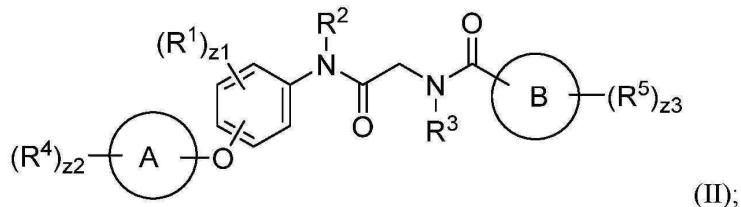
62/340,964 2016년05월24일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

하기 식을 갖는 화합물:



식 중,

고리 A는 폐닐 또는 5 내지 6 원 헤테로아릴이고;

고리 B는 1-나프탈 또는 이소퀴놀리닐이고;

R^1 은 독립적으로 할로겐, $-CX_3^1$, $-CHX_2^1$, $-CH_2X^1$, $-OR^{10}$, $-OCX_3^1$, $-OCHX_2^1$, $-OCH_2X^1$, 비치환된 C_1-C_8 알킬, 또는 비치환된 2 내지 8원 헤테로알킬이고;

R^2 는 수소, 비치환된 메틸, 비치환된 에틸, 또는 비치환된 이소프로필이고;

R^3 은 수소, 비치환된 메틸, 비치환된 에틸, 또는 비치환된 이소프로필이고;

R^4 는 독립적으로 할로겐, $-CX_3^4$, $-CHX_2^4$, $-CH_2X^4$, $-OR^{14}$, $-OCX_3^4$, $-OCHX_2^4$, $-OCH_2X^4$, 비치환된 C_1-C_6 알킬, 또는 비치환된 2 내지 6원 헤�테로알킬이고;

R^5 는 독립적으로 할로겐, $-CX_3^5$, $-CHX_2^5$, $-CH_2X^5$, $-OR^{18}$, $-OCX_3^5$, $-OCHX_2^5$, $-OCH_2X^5$, 비치환된 C_1-C_6 알킬, 또는 비치환된 2 내지 6원 헤�테로알킬이고;

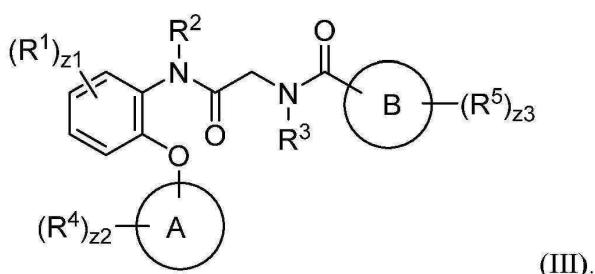
R^{10} , R^{14} , 및 R^{18} 은 독립적으로 수소 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬이고;

$z1$, $z2$, 및 $z3$ 은 독립적으로 0 또는 1이고; 또한

X^1 , X^4 , 및 X^5 는 독립적으로 $-Cl$, $-Br$, $-I$, 또는 $-F$ 이다.

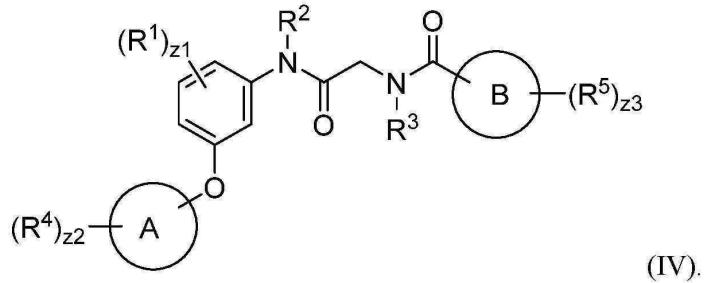
청구항 2

청구항 1에 있어서, 하기 식을 갖는 화합물:



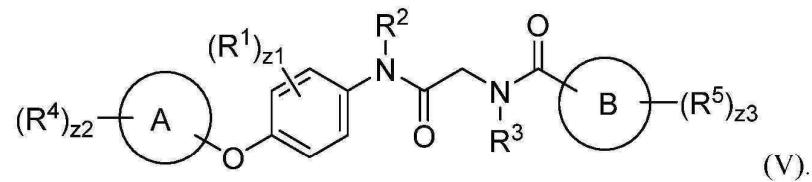
청구항 3

청구항 1에 있어서, 하기 식을 갖는 화합물:



청구항 4

청구항 1에 있어서, 하기 식을 갖는 화합물:



청구항 5

청구항 1에 있어서, R^1 은 독립적으로 할로겐, $-OH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, 비치환된 메틸, 또는 비치환된 메톡시인 화합물.

청구항 6

청구항 1에 있어서, R^1 은 독립적으로 할로겐인 화합물.

청구항 7

청구항 1에 있어서, $z1$ 은 1인 화합물.

청구항 8

청구항 1에 있어서, $z1$ 은 0인 화합물.

청구항 9

청구항 1에 있어서, R^4 는 독립적으로 $-OR^{14}$, $-OCX_3^4$, $-OCHX_2^4$, 또는 $-OCH_2X^4$ 인 화합물.

청구항 10

청구항 1에 있어서, R^4 는 독립적으로 $-OR^{14}$ 인 화합물.

청구항 11

청구항 10에 있어서, R^{14} 는 비치환된 C_1-C_3 알킬 또는 수소인 화합물.

청구항 12

청구항 10에 있어서, R^{14} 는 비치환된 메틸인 화합물.

청구항 13

청구항 1에 있어서, z2는 1인 화합물.

청구항 14

청구항 1에 있어서, z2는 0인 화합물.

청구항 15

청구항 1에 있어서, z3은 0인 화합물.

청구항 16

청구항 1에 있어서, R²는 수소인 화합물.

청구항 17

청구항 1에 있어서, R³은 수소인 화합물.

청구항 18

청구항 1에 있어서, 고리 A는 페닐인 화합물.

청구항 19

청구항 1에 있어서, 고리 A는 5 내지 6 원 헤테로아릴인 화합물.

청구항 20

청구항 1에 있어서, 고리 A는 티에닐인 화합물.

청구항 21

청구항 1에 있어서, 고리 A는 2-티에닐인 화합물.

청구항 22

청구항 1에 있어서, 고리 A는 3-티에닐인 화합물.

청구항 23

청구항 1에 있어서, 고리 A는 피리딜인 화합물.

청구항 24

청구항 1에 있어서, 고리 A는 2-피리딜인 화합물.

청구항 25

청구항 1에 있어서, 고리 A는 3-피리딜인 화합물.

청구항 26

청구항 1에 있어서, 고리 A는 4-피리딜인 화합물.

청구항 27

청구항 1에 있어서, 고리 B는 1-나프틸인 화합물.

청구항 28

청구항 1에 있어서, 고리 B는 이소퀴놀리닐인 화합물.

청구항 29

청구항 1에 있어서, 고리 B는 1-이소퀴놀리닐인 화합물.

청구항 30

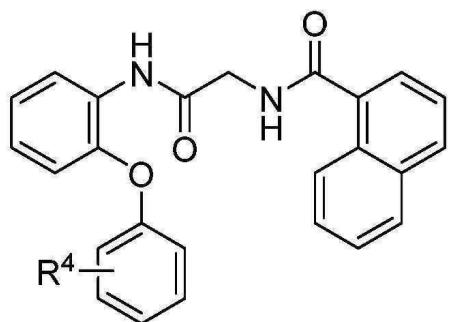
청구항 1에 있어서, 고리 B는 3-이소퀴놀리닐인 화합물.

청구항 31

청구항 1에 있어서, 고리 B는 4-이소퀴놀리닐인 화합물.

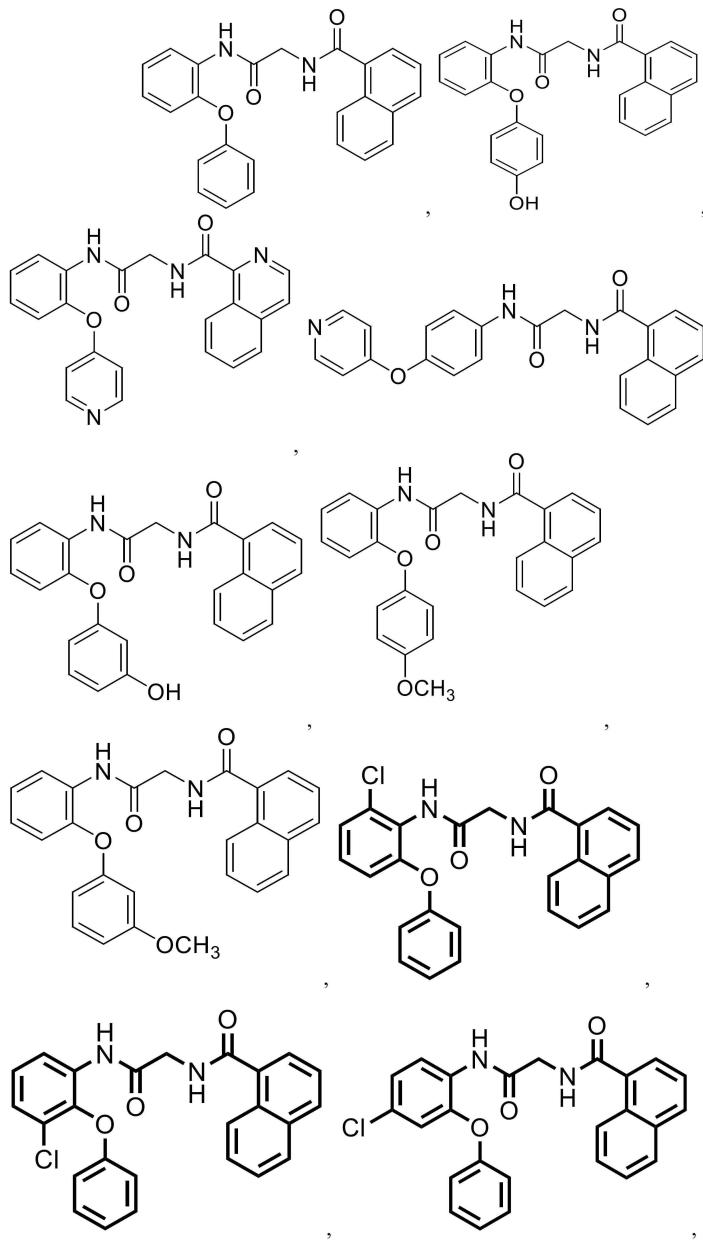
청구항 32

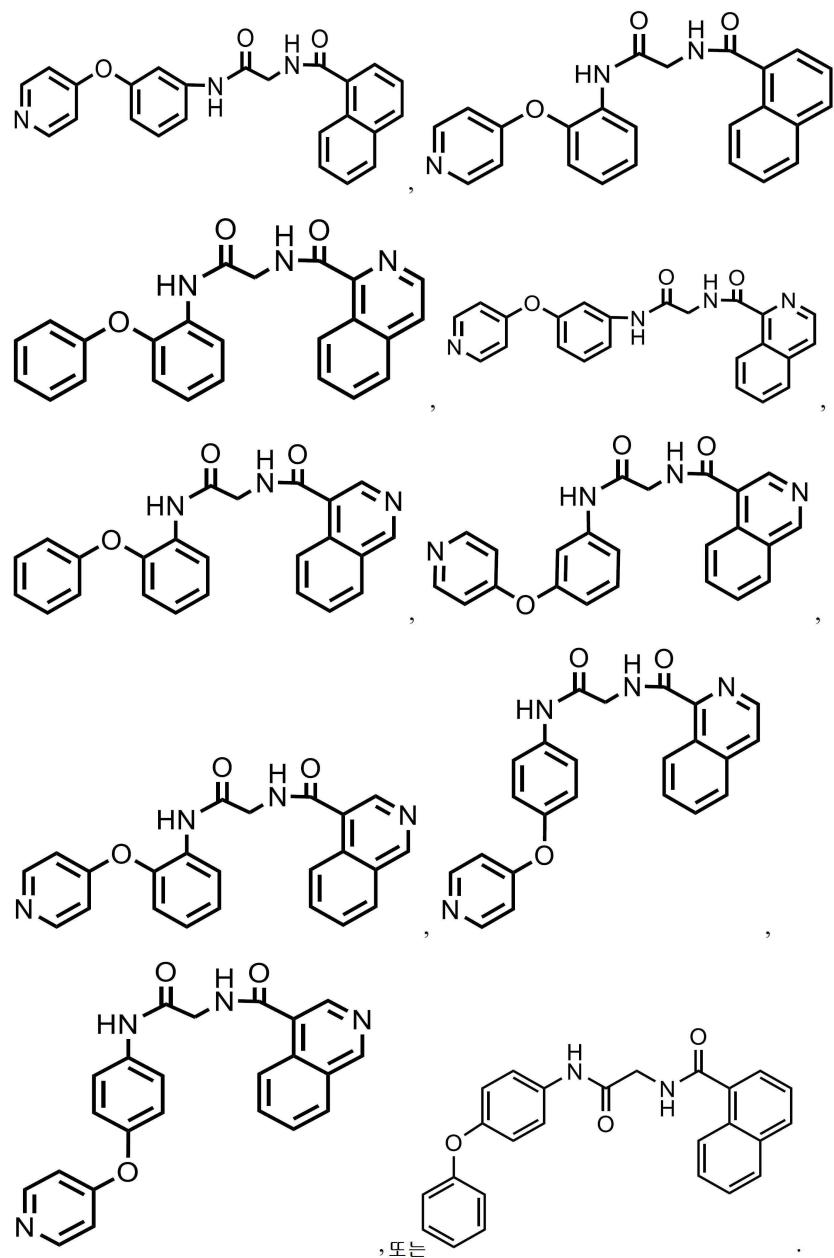
청구항 1에 있어서, 하기 식을 갖는 화합물:



청구항 33

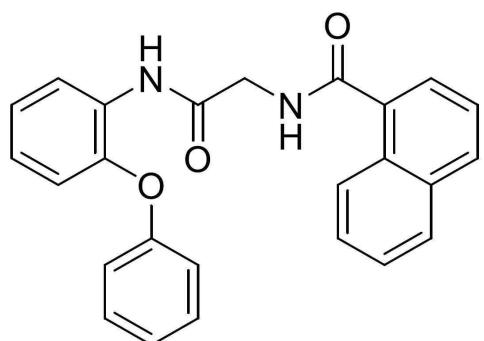
청구항 1에 있어서, 하기 식을 갖는 화합물:





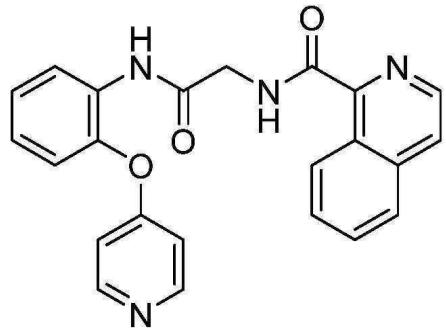
청구항 34

청구항 1에 있어서, 하기 식을 갖는 화합물:



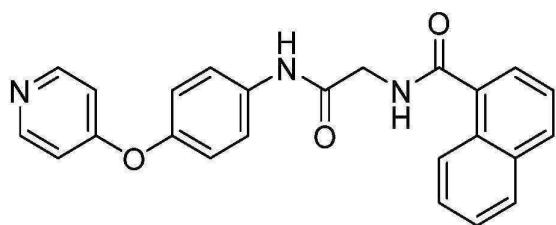
청구항 35

청구항 1에 있어서, 하기 식을 갖는 화합물:



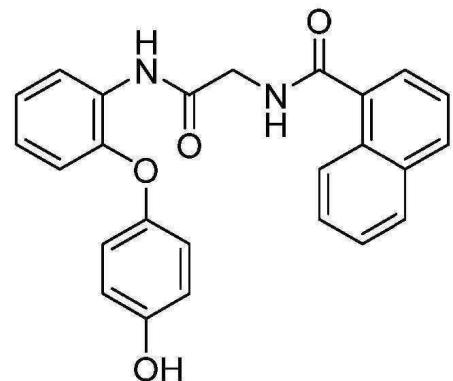
청구항 36

청구항 1에 있어서, 하기 식을 갖는 화합물:



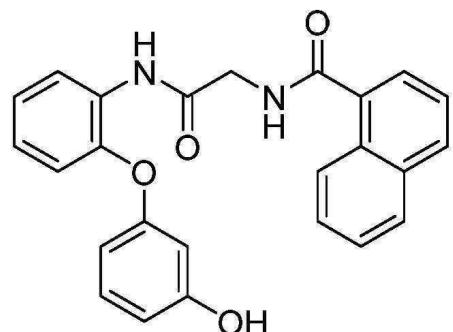
청구항 37

청구항 1에 있어서, 하기 식을 갖는 화합물:



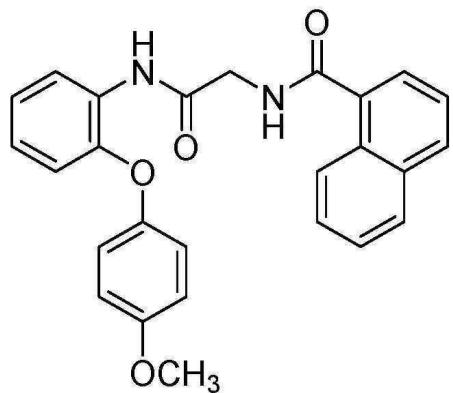
청구항 38

청구항 1에 있어서, 하기 식을 갖는 화합물:



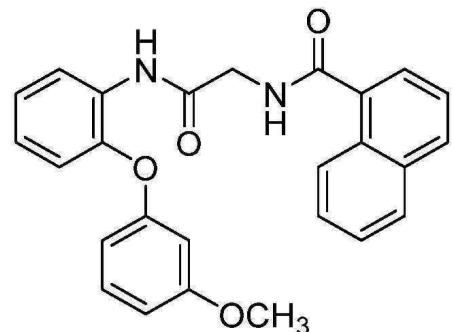
청구항 39

청구항 1에 있어서, 하기 식을 갖는 화합물:



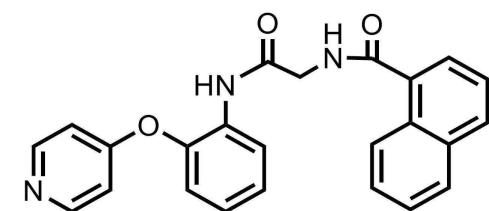
청구항 40

청구항 1에 있어서, 하기 식을 갖는 화합물:



청구항 41

청구항 1에 있어서, 하기 식을 갖는 화합물:



청구항 42

청구항 1 내지 41 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 암을 치료하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 43

청구항 42에 있어서, 항암제를 추가로 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 44

청구항 43에 있어서, 상기 항암제는 백금계 화합물인 약제학적 조성물.

청구항 45

청구항 43에 있어서, 상기 항암제는 시스플라틴인 약제학적 조성물.

청구항 46

청구항 43에 있어서, 상기 항암제는 토포이소머라제 억제제인 약제학적 조성물.

청구항 47

청구항 43에 있어서, 상기 항암제는 에토포시드, 캄프토테신, 또는 쟈시타빈인 약제학적 조성물.

청구항 48

청구항 42에 있어서, 상기 암은 육종, 선암종, 백혈병, 또는 림프종인 약제학적 조성물.

청구항 49

청구항 42에 있어서, 상기 암은 폐암, 결장암, 중추신경계 암, 뇌암, 신경교세포종, 피부암, 두경부암, 흑색종, 난소암, 신장암, 전립선암, 유방암, 중피종, 간암, 위암, 식도암, 방광암, 자궁경부암, 골육종, 췌장암, 부신 피질 암, 부신암, 결장직장암, 고환암, 골수종, B-급성 림프아구성 림프종, 비-호지킨 림프종, 호지킨 림프종, 만성 백혈병, 급성 백혈병, 선암종, 혈액모양 암종(hematoid carcinoma), 또는 갑상선암인 약제학적 조성물.

청구항 50

청구항 42에 있어서, 방사선요법을 추가로 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 교차 참조

[0002] 본원은 미국 가출원 번호, 62/220,014(2015년 9월 17일 출원), 미국 가출원 번호, 62/313,592(2016년 3월 25일 출원), 및 미국 가출원 번호, 62/340,964(2016년 5월 24일 출원)의 이점을 주장하며, 이들은 참고로 그리고 모든 목적을 위해 그 전문이 본 명세서에 편입되어 있다.

[0003] ASCII 파일로서 제출된 "서열목록", 표, 또는 컴퓨터 프로그램 목록 부록에 대한 참조

[0004] 파일 48440-512001WO_ST25.TXT로 기록된, 2016년 9월 13일, 4,862 바이트, 기계 포맷 IBM-PC, MS 윈도우 운영 체제로 제작된, 서열목록은 이로써 참고로 편입된다.

[0005] 연방 지원된 연구 및 개발 하에 만들어진 발명의 권리에 관한 서술

[0006] 본 발명은 국립보건원에 의해 수여된 R01 CA121289, R01CA120954, 및 P30CA033572; 및 국방부에 의해 수여된 W81XWH-11-1-0786하에 정부 지원으로 작성되었다. 정부는 본 발명에서 특정 권리를 갖는다.

배경 기술

[0007] 모든 소아 암 사망의 약 15%를 차지하는 그리고 교감성 신경계의 신경능 선조 세포에서 기원하는 것 중, 신경교 세포종 (NB)은 가장 흔한 소아기 신생물 중 하나이다 [1]. NB 환자의 치료 선택 및 예측을 결정하는 단일 가장 중요한 인자는 위험 계층화이다. 생존은 저 및 중간 위험 군에서 탁월하다 [2]. 국제화된 출산전후 부신 종양은 종종 자발적으로 되돌아간다. 고위험 NB에 대하여 현행 치료는 강화 치료로서 유도 치료, 고-용량 화학요법 및 자가조직 줄기 세포 이식 (HDCT/autoSCT), 및 최소 잔류 질환으로부터 재발을 감소시키기 위해 13-시스-레티노이드 산에 의한 유지 치료 및 면역요법으로 구성된다 [3]. 중증 부작용 및 가능하게는 2차 악성종양을 종종 유발시키는 [4], 공격성 치료 레지멘에도 불구하고, 진전된 질환을 가진 환자의 대략 50%는 치료에 대항하거나 재발한다. 고위험 NB 환자에 대하여 생존 전망은 암울하다 [5, 6]. 따라서, 암의 치료 결과를 개선하기 위해 신규한 요법에 대하여 상당한 의료 필요가 있다. 당해 분야에서 이를 및 다른 문제에 대한 해결책이 본 명세서에서 개시된다.

발명의 내용

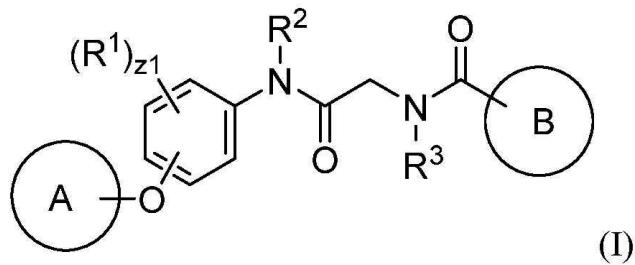
해결하려는 과제

[0008] 특히, 세포 핵 항원 (PCNA)을 증식시키는 리간드, 및 이를 사용하는 방법이 본 명세서에서 제공된다.

과제의 해결 수단

[0009]

일 측면에서, 하기 식을 갖는 화합물이 제공된다:



[0010]

[0011]

식 중,

[0012]

고리 A는 치환된 또는 비치환된 폐닐 또는 치환된 또는 비치환된 5 내지 6 원 헤테로아릴이고;

[0013]

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

[0014]

R^1 은 독립적으로 할로겐, $-CX_3^1$, $-CHX_2^1$, $-CH_2X^1$, $-CN$, $-SO_2Cl$, $-SO_{n1}R^{10}$, $-SO_{v1}NR^{7,8}$, $-NHNH_2$, $-ONR^{7,8}$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NR^{7,8}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{7,8}$, $-C(O)R^9$, $-C(O)-OR^9$, $-C(O)NR^{7,8}$, $-OR^{10}$, $-NR^7SO_2R^{10}$, $-NR^7C=(O)R^9$, $-NR^7C(O)-OR^9$, $-NR^7OR^9$, $-OCX_3^1$, $-OCHX_2^1$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴이고; 2개의 인접한 R^1 치환체는 선택적으로 연결되어 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴을 형성할 수 있고;

[0015]

R^2 은 독립적으로 수소, 할로겐, $-CX_3^2$, $-CHX_2^2$, $-CH_2X^2$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX_3^2$, $-OCHX_2^2$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴이고;

[0016]

R^3 은 독립적으로 수소, 할로겐, $-CX_3^3$, $-CHX_2^3$, $-CH_2X^3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX_3^3$, $-OCHX_2^3$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴이고;

[0017]

R^7 , R^8 , R^9 , 및 R^{10} 은 독립적으로 수소, 할로겐, $-CX_3^A$, $-CHX_2^A$, $-CH_2X^A$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX_3^A$, $-OCHX_2^A$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴이고; 동일한 질소 원자에 결합된 R^7 및 R^8 치환체는 선택적으로 연결되어 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬 또는 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴을 형성할 수 있고;

[0018]

$z1$ 은 독립적으로 0 내지 4의 정수이고;

[0019]

$m1$ 및 $v1$ 은 독립적으로 1 또는 2이고;

[0020]

$n1$ 은 독립적으로 0 내지 4의 정수이고;

[0021] X^1 , X^2 , X^3 , 및 X^A 은 독립적으로 -Cl, -Br, -I, 또는 -F이다.

[0022] 또 다른 측면에서 본 명세서에서 기재된 바와 같은 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.

[0023] 또 다른 측면에서 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법이 제공되고, 상기 방법은 상기 대상체에게 본 명세서에서 기재된 바와 같은 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함한다.

[0024] 또 다른 측면에서 억제를 필요로 하는 대상체에서 PCNA 활성을 억제하는 방법이 제공되고, 상기 방법은 상기 대상체에게 본 명세서에서 기재된 바와 같은 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0025] 도 1A-1E. 도 1A-1E는 강력한 PCNA 조절물질인, AOH1160의 개발에서 데이터를 묘사한다. 도 1A는 AOH1160 화학구조를 도시한다. AOH1160내 에테르 산소는 대시기호로 된 박스에 의해 표시된다. 도 1B는 인간 NB 세포주, SK-N-DZ (원형), SK-N-AS (정사각형), 및 SK-N-BE(2)c (삼각형 텁텁)이 AOH1160의 다양한 농도의 존재하에 배양되었다는 것을 보여주는 선 그래프이다. 비-약성 7SM0032 세포 (삼각형 텁텁다운) 및 인간 PBMCs (교차형)은 또한 동일한 AOH1160 치료하에 배양되었다. AOH1160의 부재하에 배양된 세포는 대조군으로서 사용되었다. 세포 성장은 CellTiter Glo 검정 (Promega)에 의해 측정되었다. 각각의 세포주에 대하여 대조군에 3중으로 정규화된 발광신호의 평균은 그래프화된 플러스/마이너스 표준 편차이었다. 도 1C는 TR β 리포터 세포가 24시간 동안 T3, AOH39 (N-(2-(2-벤질페닐)아미노)-2-옥소에틸)-1-나프트아미드), 또는 AOH1160의 다양한 농도로 치료되었던 것을 보여주는 선 그래프이다. TR β 활성에서 화합물의 효과는 발광 플레이트 리더에서 상대 발광 단위 (RLU) 측정에 의해 검사되었다. 원형: T3-치료된 세포로부터 신호; 정사각형: AOH39 또는 AOH1160-치료된 세포로부터 중첩 신호. 도 1D는 PCNA에 결합하는 소분자의 컴퓨터 모델링 이미지를 도시한다. 모델은 AAD 방법론에 의해 초기에 빌딩되었지만 50ns 메타동력학 모의실험에 의해 추가로 정제되었다. Shown은 소분자이고 (스틱으로) 결합 포켓 주위 PCNA 표면이다. PCNA의 L126 - Y133의 루프 잔기는 흑색 내지 회색 음영으로 표시된다. 이미지는 AOH1160을 다양한 음영 회색 스틱으로서 그리고 AOH39를 회색 스틱으로서 보여준다. 도 1E는 1 μ M의 PCNA를 이용하는 STD NMR 실험으로부터 일련의 스펙트럼을 도시한다. T3 화합물 구조는 양성자 라벨을 따라 최상부에서 보여진다. 스펙트럼 1)은 T3 참조 스펙트럼이고; 스펙트럼 2)는 AOH1160의 부재하에 PCNA와 복합체로 30 μ M T3의 포화 스펙트럼이다. 스펙트럼 3)은 30 μ M T3 및 2.9 μ M AOH116의 참조 스펙트럼이고; 스펙트럼 4)는 3.2 μ M AOH1160의 존재하에 PCNA와 복합체로 30 μ M T3의 포화 스펙트럼이다.

도 2A-2D는 세포 주기 정지의 유도, DNA 손상, 및 AOH1160에 의한 세포자멸사에서 데이터를 묘사한다. 도 2A는 7SM0032 (스펙트럼의 최하부 시리즈) 또는 SK-N-DZ (스펙트럼의 최상부 시리즈) 세포가 고정되었고, PI에 의해 염색되었고, 지시된 시간 동안 500 nM AOH1160으로 치료된 후 유세포측정에 의해 분석되었던 것을 보여주는 일련의 스펙트럼을 도시한다. 도 2B는 지시된 시간 동안 500 nM AOH1160에 의해 치료된 7SM0032 또는 SK-N-DZ 세포로부터 추출물이 웨스턴 분석에 의해 분석되었던 것을 보여주는 젤의 일련의 이미지이다. 도 2C-2D는 TUNEL 분석을 보여주는 일련의 이미지이다. 24시간 동안 500 nM AOH1160에 의해 치료된 7SM0032 또는 SK-N-DZ 세포는 슬라이드에서 고정되었다. 세포 세포자멸사는 TUNEL 검정에 의해 분석되었다. 도 2C: DNA의 자유 단부에 부착된 TMR 형광단은 세포자멸사를 경험하는 세포를 나타낸다. DAPI 염색된 핵은 관측된다. 도 2D: 6 무작위로 선택된 분야에서 세포의 총 수에 비해 세포자멸적 세포의 존재도는 평균화되었고 플러스/마이너스 표준 편차로 그래프화되었다. 어두운 및 밝은 막대는 7SM0032 및 SK-N-DZ 세포 각각으로부터 결과를 나타낸다.

도 3A-3B. 도 3A는 DNA 복제 (DNA 섬유 검정)의 그들의 기원에서 연신되는 개별 DNA 가닥의 이미지를 묘사하고, 도 3B AOH1160에 의한 복제 포크 연장의 억제를 보여주는 히스토그램. 동조화된 세포는 AOH1160 치료 이전 및 이후 CldU 및 IdU, 각각의 존재하에 순차적으로 인큐베이션되었다. 동일한 2 뉴클레오타이드 유사체로 순차적으로 인큐베이션된 그러나 AOH1160이 없는 세포는 대조군으로서 사용되었다. 도 3A의 이미지는 AOH1160과 무관하게 세포로부터 표지된 DNA 가닥의 대표적인 이미지를 묘사한다. 도 3B는 평균화되었고 표준 편차로 그래프화되었던 AOH1160과 무관하게 세포내 30 초과 독립적인 DNA 가닥으로부터 측정된 CldU (밝은 회색) 및 IdU (어두운 회색) 편입된 DNA 분절의 길이를 도시한다.

도 4. 도 4는 HR-매개된 DSB 치유의 억제를 보여주는 선 그래프를 도시한다. DR-GFP (정사각형) 및 EJ5-GFP (원형) 세포주는 I-SceI 메가뉴클레아제를 발현시키는 pCBASce 플라스미드에 의해 일시적으로 형질감염되었다. 형질감염 3 시간 후, 세포는 신선한 성장 배지내 AOH1160의 다양한 농도로 치료되었다. DMSO로 치료된 세포는 대

조준으로서 사용되었다. 각각의 세포주에서 기능성 GFP 유전자의 회복에 의해 표시되는, HR (상동성 재조합) 및 EJ-매개된 (단부-연결 매개된) DSB 이중가닥 절단 치유 사건은 유세포측정에 의한 GFP-양성 세포의 상대 존재비 측정에 의해 정량화되었다. 대조군으로부터의 것에 비해 각각의 세포주 및 치료 조건으로부터 3중으로 결과는 평균화되었고 플러스/マイ너스 표준 편차로 그래프화되었다.

도 5. 도 5는 AOH1160에 의해 시스플라틴에 향상된 감수성을 보여주는 선 그래프를 도시한다. 인간 SK-N-DZ NB 세포는 18시간 동안 AOH1160의 500 nM의 존재 또는 부재하에 시스플라틴 (CPT)의 다양한 농도와 무관하게 치료되었다. 세포는 성장 배지로 2회 세정되었고 콜로니 형성을 허용하기 위해 3 주 동안 신선한 배지에서 배양되었다. AOH1160 없이 시스플라틴에 의해 치료된 접시내 콜로니 카운트 (원형)은 시스플라틴 또는 AOH1160 치료 없이 접시내 콜로니 카운트로 정규화되었다. 양쪽 시스플라틴 및 AOH1160에 의해 치료된 접시내 콜로니 카운트 (삼각형)은 500 nM AOH1160 단독에 의해 치료된 접시내 콜로니 카운트로 정규화되었다. 각각의 치료 조건에 대하여 3중으로 콜로니의 비례수는 평균화되었고 플러스/マイ너스 표준 편차로 그래프화되었다. *는 $p < 0.01$ 을 나타낸다.

도 6A-6C. 도 6A-6B는 생체내 AOH1160에 의한 종양 성장의 억제의 측정을 묘사한다. 히스토그램 도 6A는 4 주 동안 비히를 단독 또는 30 mg/kg의 AOH1160이 제공된 SK-N-BE(2)c 유래된 이종이식 종양을 보유하는 마우스를 도시한다. 종양은 실험의 마지막에 이들 마우스로부터 단리되었다. 종양 질량은 측정되었고 개별적으로 플롯팅 되었다. 원형은 비히를 단독으로 치료된 마우스를 나타내고 삼각형은 AOH1160으로 치료된 마우스를 나타낸다. 도 6B는 동물 체중을 경시적으로 도시한다. 원형은 비히를 단독으로 치료된 마우스를 나타내고 삼각형은 AOH1160으로 치료된 마우스를 나타낸다. 도 6C는 종양 이식후 다양한 시점에서 종양의 길이 (L) 및 폭 (W) ($V = L \times W^2 \times 0.5$)에 기반된 종양 부피를 도시한다. 흑색 삼각형은 30 mg/kg AOH1160으로 치료된 마우스로부터 종양 부피를 나타내고 흑색 원형은 비히를 단독으로 치료된 마우스로부터 종양 부피를 나타낸다. *는 $p < 0.01$ 을 나타낸다.

도 7. NCI-60 패널 시험. 9 주요 암 유형을 나타내는 60 암 세포주로 구성되는, NCI-60 패널의 성장에서 AOH1160의 효과는 5-용량 연구에서 시험되었다. Shown은 각각의 세포주에 대하여 결정된 Log IC₅₀ 값이다. 세포 주의 상기 패널용 중앙 IC₅₀은 약 320 nM 또는 3.2×10^{-7} M이다 (이의 Log 값은 그래프에서 -6.5에 대응한다). 상기 연구는 국립 암 연구소에 의해 수행되었다.

도 8A-8B. 도 8A는 마우스 혈장내 아미드 절단에 의한 AOH1160 열화의 실례를 도시한다. 도 8B는 인간 및 동물 혈장내 AOH1160의 안정성을 도시한다. AOH1160은 야생형 Balb/c 마우스로부터 수집된 혈장에서 빠르게 분해되었다. AOH1160 대사물의 액체 크로마토그래피-질량 분광분석법 (LC-MS) 분석은 화합물이 좌측 패널에서 설명된 바와 같이 아미드 절단에 의해 분해되었다는 것을 알아내었다. 상기 아미드 절단은, 설치류에서 고도로 발현되는, 그러나 고등 포유동물 종의 혈액에서 상당히 발현되지 않는, 카복실 에스테라제, ES-1에 의해 촉매화되었다. AOH1160은 갯과, 원숭이, 및 인간의 혈장에서, 뿐만 아니라 ES-1-결핍 마우스 (Es1e/SCID)의 혈장에서 안정적이다. Es1e/SCID 마우스내 AOH1160의 안정성은 ES-1이 AOH1160의 신속 열화를 책임졌다는 것을 증명하였고, 뿐만 아니라 AOH1160의 약리적 연구용 인간 효소 환경을 모방하는 마우스 모델을 확인하였다.

도 9. AOH1160의 약동학적 연구. 약동학적 연구는 얼마나 많은 약물/화합물을 동물이 실제로 받았는지를 결정하는데 중요하다. 상기 연구에서, 본 화합물은 20 mg/kg에서 새로 설계된 제형으로 경구로 Es1e/SCID 마우스에 제공되었다. 혈장은 투약 후 6 시점에서 수집되었다. AOH1160의 혈장 농도는 MS에 의해 결정되었다.

도 10A-10B. 삼중-음성 유방암 세포주 (MDA-MB-436)으로부터 유래된 성장 이종이식 종양의 억제. 이종이식 종양을 보유하는 마우스는 연구 내내 비히를 단독 또는 40 mg/kg의 AOH1160 제공되었다. Shown은 연구의 과정에서 종양 부피 (도 10A) 및 마우스 체중 (도 10B)이다. 상기 연구에서 사용된 Es1e/SCID 마우스는 비히를 단독 (다이아몬드)에 의해 또는 40 mg/kg AOH1160 (정사각형)에 의해 1일 1회 치료되었다. AOH1160은 종양 성장을 억제시켰지만, 상당한 체중 감소를 야기하지 않았다.

도 11. 간 마이크로솜 검정에서 AOH1160 안정성. 간은 약물 대사를 책임지는 주요 장기이다. 우리는 간 마이크로솜 검정에서 AOH1160의 안정성을 시험하였다. 대사를 분석에 의해, 우리는 AOH1160 대사를 책임지는 주요 경로를 결정하였다. AOH1160은 인간 간 마이크로솜에 의해 NADPH-의존 방식으로 모노- 및 디-하이드록실화를 통해 주로 대사작용되었다.

도 12. 마우스내 뇌종양에서 AOH1160의 효과. 화합물은 종양 보유 마우스에 매주 1회 제공되었다. 상기 연구에서 사용된 뇌암 세포는 루시페라아제를 함유한다. 종양 성장 측정을 위하여, 루시페린은 각각의 마우스에 주사

되었다. 살아있는 마우스내 종양의 상대 성장은 CCD 카메라에 의해 발광성 신호 측정에 의해 결정되었다. 화합물은 뇌종양 성장을 억제시켰다.

도 13A-13F. AOH1160의 안정적인 유사체인, AOH1996의 확인. AOH1160이 간내 하이드록실화를 통해 주로 대사작용되는 것이 밝혀졌기 때문에, 우리는 몇 개의 AOH1160 유사체를 합성하였고, 이들 중 일부는 하이드록실화된 AOH1160을 모방한다 (도 13B 및 13C). 다른 유사체는 o-메틸화에 의해 차단된 대응하는 하이드록실화된 부위를 갖는다 (도 13D 및 13E). 하나의 o-메틸레이트화된 유사체, AOH1996은 간 마이크로솜 검정에서 NADPH 의존적 대사에 안정적이다 (도 13F).

도 14A-14B: AOH1160처럼, AOH1996은 선택적으로 마이크로몰 미만 농도에서 신경교세포종 (도 14A) 및 소세포 폐암 세포 (도 14B)를 사멸시킨다. 상기 화합물은, 신경능 줄기 세포 (7SM0032), 인간 작은 기도 상피 세포 (hSAEC), 및 PBMCs를 포함하는, 비-악성 세포에 최소 독성을 갖는다.

도 15A-15C. AOH1160처럼, AOH1996은 신경교세포종 세포 (SH-SY5Y 및 SK-N-BE(2)c)에서 S/G2 세포 주기 정지를 야기시켰지만, 정상 세포 (7SM0032)에서 거의 효과를 발휘하지 못했다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0026]

세포 핵 항원 (PCNA) 증식은 DNA 합성 및 치유 조절에서 필수적인 역할을 하고 암 세포 성장 및 생존에 불가결하다. 넓은 범위의 암 세포 및 종양 조직에서 도처에 발현되었지만, 비-악성 세포에서 상당하지 않았던, 이전에 신규한 암 관련된 PCNA 동형체 (별명 caPCNA)는 보고되었다. caPCNA-특이적 항원성 부위가 PCNA의 영역간 연결루프 내부에서 L126과 Y133 사이 놓인다는 것이 밝혀졌다. PCNA의 L126 - Y133 영역에 의해 부분적으로 기술된 결합 포켓 약효 화학 표적화 및 컴퓨터 모델링에 의해, 넓은 범위의 비-악성 세포에 상당한 독성 없이 신경교세포종 (NB) 세포를 선택적으로 사멸시키는, 강력한 PCNA 억제제인, AOH1160은 확인되었다. 기계론적으로, AOH1160은 DNA 복제를 방해하고, 상동성 재조합 매개된 DNA 치유를 차단하고, 세포 주기 정지를 야기시킨다. NB 세포내 세포자멸사를 유도하고 이들을 시스플라틴 치료에 감작화시킨다. AOH1160은 동물에 경구로 이용가능하고 마우스에서 사망 또는 상당한 체중 감소의 야기 없이 종양 성장을 억제시킨다. 이들 결과는 AOH1160의 양호한 약리적 및 치료 특성을 실증하고 NB 치료용 신규한 치료제로서 그의 잠재성을 입증한다.

[0027]

PCNA는, 암 세포의 증식 및 생존에 근본적인, DNA 복제, 세포 주기 제어, 및 DNA 손상 치유 [10]을 포함하는, 필수적인 세포 과정의 중심에 위치한다. PCNA의 억제는 종양 성장을 억제시키는 효과적인 방식으로 보여지고 몇 개의 시도는 PCNA 기능의 다양한 측면을 차단하기 위해 최근에 실시되었다 [13, 19, 39-42]. nmPCNA와 caPCNA 사이 L126 - Y133 영역에서 접근성 및 구조내 구별 [16] 그리고 L126 - Y133 옥타펩타이드를 함유하는 세포 투과펩타이드가 그의 상호작용 파트너와 PCNA 상호작용을 차단할 수 있고 비-악성 세포에 상당한 독성 야기 없이 NB 세포를 선택적으로 사멸시키고 [18], PCNA에서 L126 - Y133 영역이 매력적인 표적이라는 것을 보여주는 연구.

[0028]

AOH1160을 포함하는, PCNA 기능을 억제시키는 소분자 화합물의 성공적인 확인은 본 명세서에서 기재된다. 본 화합물은 약물 발견 공간에서 화학적으로 신규하다. AOH1160은 특별히 현저한 양호한 치료 특성을 갖는다. AOH1160은 동물에 체계적으로 투여된 후 상당한 독성 야기 없이 생체내 종양을 사멸시키고 경구로 이용가능한 소분자 PCNA 억제제이다. 따라서, 병상에 상기 화합물의 성공적인 번역은 신규한 부류의 항암 약물로 이어질 수 있고 NB 치료 선택을 상당히 개선시킬 수 있다. 효과적인 단일치료제로서 AOH1160의 잠재성에 더하여, DNA 손상 제제 (예를 들면, 백금 함유 화합물)에 의한 치료에 NB 세포를 감작시키는 그의 능력은 효능을 상당히 개선시킬 수 있고 병상에서 전통적 화학요법의 용량-제한 부작용을 감소시킬 수 있다.

[0029]

A. 정의

[0030]

본 명세서에서 사용된 약어는 화학적 및 생물학적 기술분야 내에 그들의 종래의 의미를 갖는다. 본 명세서에서 제시된 화학 구조 및 식은 화학적 기술분야에서 공지된 화학적 원자가의 표준 규칙에 따라 작지된다.

[0031]

치환기가, 좌측에서 우측으로 기록된, 그들의 종래의 화학식으로 지정되는 경우, 이들은 동등하게 우측에서 좌측으로 구조를 기록하는 것에서 비롯할 화학적으로 동일한 치환체를 포함하고, 예를 들면, $-\text{CH}_2\text{O}-$ 는 $-\text{OCH}_2-$ 와 같다.

[0032]

용어 "알킬"은, 그것만으로 또는 또 다른 치환체의 일부로서, 달리 언급되지 않는 한, 칙쇄형 (즉, 비분지형) 또는 분지형 비-환형 탄소 사슬 (또는 탄소), 또는 이들의 조합을 의미하되, 이는 완전 포화된, 단일- 또는 다

중불포화될 수 있고 지정된 탄소 원자의 수를 갖는 2- 및 다가 라디칼을 포함할 수 있다 (즉, C₁-C₁₀은 1 내지 10개의 탄소를 의미함). 포화된 탄화수소 라디칼의 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 기를 예컨대 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, t-부틸, 이소부틸, sec-부틸, (사이클로헥실)메틸, 예를 들면, n-펜틸, n-헥실, n-헵틸, n-옥틸, 및 기타 동종의 것의 동족체 및 이성질체. 불포화된 알킬 기는 1개 이상의 이중 결합 또는 삼중 결합을 갖는 것이다. 불포화된 알킬기의 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 비닐, 2-프로페닐, 크로틸, 2-이소펜테닐, 2-(부타디에닐), 2,4-펜타디에닐, 3-(1,4-펜타디에닐), 에티닐, 1- 및 3-프로피닐, 3-부티닐, 및 고급 동족체 및 이성질체. 알콕시는 산소 링커 (-O-)를 통해 분자의 나머지에 부착된 알킬이다. 알킬 모이어티는 알케닐 모이어티일 수 있다. 알킬 모이어티는 알키닐 모이어티일 수 있다. 알킬 모이어티는 완전 포화될 수 있다.

[0033]

용어 "알킬렌"은, 그것만으로 또는 또 다른 치환체의 일부로서, 달리 언급되지 않는 한, 예시된 알킬로부터 유래된 2가 라디칼, 비제한적으로, -CH₂CH₂CH₂CH₂-을 의미한다. 전형적으로, 알킬 (또는 알킬렌) 기는 1 내지 24개의 탄소 원자를 가질 것이고, 10개 이하의 탄소 원자를 갖는 것이 본 발명에서 바람직하다. "저급 알킬" 또는 "저급 알킬렌"은, 일반적으로 8개 이하의 탄소 원자를 갖는 단쇄 알킬 또는 알킬렌 기이다. 용어 "알케닐렌"은, 그것만으로 또는 또 다른 치환체의 일부로서, 달리 언급되지 않는 한, 알켄으로부터 유래된 2가 라디칼을 의미한다.

[0034]

용어 "헤테로알킬"은, 그것만으로 또는 또 다른 용어와 함께, 달리 언급되지 않는 한, 안정적인 직쇄 또는 분지쇄 비-환형 사슬, 또는 이들의 조합을 포함하는데, 이들은 적어도 1개의 탄소 원자 및 적어도 1개의 헤테로원자 (예를 들면, O, N, P, Si, 또는 S)을 포함하고, 및 여기서 상기 질소 및 황 원자는 선택적으로 산화될 수 있고, 질소 헤테로원자는 선택적으로 사원화될 수 있다. 헤테로원자(들) (예를 들면, O, N, P, S, 또는 Si)는 헤테로알킬 기의 임의의 내부 위치에 또는 알킬 기가 분자의 나머지에 부착된 위치에 놓일 수 있다. 그 예는, 비제한적으로 하기를 포함한다: -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃, -CH₂-S-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂, -S(O)-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃, -CH=CH-O-CH₃, -Si(CH₃)₃, -CH₂-CH=N-OCH₃, -CH=CH-N(CH₃)-CH₃, -O-CH₃, -O-CH-₂-CH₃, 및 -CN. 최대 2개의 또는 3개의 헤테로원자는 연속적일 수 있고, 그 예는 -CH₂-NH-OCH₃ 및 -CH₂-O-Si(CH₃)₃이다. 헤테로알킬 모이어티는 1개의 헤테로원자 (예를 들면, O, N, S, Si, 또는 P)를 포함할 수 있다. 헤테로알킬 모이어티는 2개의 선택적으로 상이한 헤테로원자 (예를 들면, O, N, S, Si, 또는 P)를 포함할 수 있다. 헤테로알킬 모이어티는 3개의 선택적으로 상이한 헤테로원자 (예를 들면, O, N, S, Si, 또는 P)를 포함할 수 있다. 헤테로알킬 모이어티는 4개의 선택적으로 상이한 헤테로원자 (예를 들면, O, N, S, Si, 또는 P)를 포함할 수 있다. 헤테로알킬 모이어티는 5개의 선택적으로 상이한 헤테로원자 (예를 들면, O, N, S, Si, 또는 P)를 포함할 수 있다. 헤테로알킬 모이어티는 최대 8개의 선택적으로 상이한 헤테로원자 (예를 들면, O, N, S, Si, 또는 P)를 포함할 수 있다.

[0035]

유사하게, 용어 "헤테로알킬렌"은, 그것만으로 또는 또 다른 치환체의 일부로서, 달리 언급되지 않는 한, 예시된 바와 같이, 헤테로알킬로부터 유래된 2가 라디칼을 의미하고, 비제한적으로, -CH₂-CH₂-S-CH₂-CH₂- 및 -CH₂-S-CH₂-CH₂-NH-CH₂-를 포함한다. 헤테로알킬렌 기에 대해, 헤테로원자는 또한, 사슬 말단의 하나 또는 둘 모두를 차지할 수 있다 (예를 들면, 알킬렌옥시, 알킬렌디옥시, 알킬렌아미노, 알킬렌디아미노, 및 기타 동종의 것). 한 층 더, 알킬렌 및 헤테로알킬렌 연결 기에 대해, 연결 기의 배향은 연결 기의 식이 쓰여진 방향에 의해 암시되지 않는다. 예를 들면, 식 -C(O)R'-는 -C(O)R'- 및 -R'C(O)R'- 둘 모두를 나타낸다. 상기에 기재된 바와 같이, 헤테로알킬기는, 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 헤테로원자를 통해 분자의 나머지에 부착될 것은 포함하고, 이 예는 -C(O)R', -C(O)NR', -NR'R'', -OR', -SR', 및/또는 -SO₂R'이다. "헤테로알킬"이 인용되고, 이어서 특정 헤테로알킬기, 예컨대 -NR'R'' 등이 인용되는 경우, 용어들 헤테로알킬 및 -NR'R''은 중복적이거나 상호 배타적이지 않는 것으로 이해될 것이다. 오히려, 특정 헤테로알킬기는 선명성을 추가하기 위해 인용된다. 따라서, 용어 "헤테로알킬"은 특정 헤테로알킬기, 예컨대 -NR'R'' 등을 제외하는 것으로 본 명세서에서 해석되어서는 안된다.

[0036]

용어들 "사이클로알킬" 및 "헤테로사이클로알킬"은 자체로 또는 다른 용어들과 조합하여, 달리 언급되지 않는 한, "알킬" 및 "헤테로알킬" 각각의 비-방향족 환형 버전을 의미하고, 여기서 고리 또는 고리들 만드는 탄소는 비-수소 원자와의 결합에 참여하는 모든 탄소 원자가에 의해 수소에 반드시 결합될 필요는 없다. 추가로, 헤테로사이클로알킬에 대해, 헤테로원자는, 복소환원 분자의 나머지에 부착되는 위치를 차지할 수 있다. 사이클로알

킬의 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 1-사이클로헥세닐, 3-사이클로헥세닐, 사이클로헵틸, 3-하이드록시-사이클로부트-3-에닐-1,2, 디온, 1H-1,2,4-트리아졸릴-5(4H)-온, 4H-1,2,4-트리아졸릴, 및 기타 동종의 것. 헤테로사이클로알킬의 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 1-(1,2,5,6-테트라하이드로페리딜), 1-페페리디닐, 2-페페리디닐, 3-페페리디닐, 4-모폴리닐, 3-모풀리닐, 테트라하이드로푸란-2-일, 테트라하이드로푸란-3-일, 테트라하이드로티엔-2-일, 테트라하이드로티엔-3-일, 1-페페라지닐, 2-페페라지닐, 및 기타 동종의 것. "사이클로알킬렌" 및 "헤테로사이클로알킬렌"은, 단독으로 또는 또 다른 치환체의 일부로서, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬 각각으로부터 유리된 2가 라디칼을 의미한다. 헤테로사이클로알킬 모이어티는 1개의 고리 헤테로원자 (예를 들면, O, N, S, Si, 또는 P)를 포함할 수 있다. 헤테로사이클로알킬 모이어티는 2개의 선택적으로 상이한 고리 헤테로원자 (예를 들면, O, N, S, Si, 또는 P)를 포함할 수 있다. 헤�테로사이클로알킬 모이어티는 3개의 선택적으로 상이한 고리 헤테로원자 (예를 들면, O, N, S, Si, 또는 P)를 포함할 수 있다. 헤�테로사이클로알킬 모이어티는 4개의 선택적으로 상이한 고리 헤테로원자 (예를 들면, O, N, S, Si, 또는 P)를 포함할 수 있다. 헤�테로사이클로알킬 모이어티는 5개의 선택적으로 상이한 고리 헤테로원자 (예를 들면, O, N, S, Si, 또는 P)를 포함할 수 있다. 헤�테로사이클로알킬 모이어티는 최대 8 선택적으로 상이한 고리 헤테로원자 (예를 들면, O, N, S, Si, 또는 P)를 포함할 수 있다.

[0037] 용어들 "할로" 또는 "할로겐"은, 자체로 또는 또 다른 치환체의 일부로서, 달리 언급되지 않는 한, 불소, 염소, 브롬, 또는 요오드 원자를 의미한다. 추가로, 용어들 예컨대 "할로알킬"은 모노할로알킬 및 폴리할로알킬을 포함하는 것을 의미한다. 예를 들면, 용어 "할로(C₁-C₄)알킬"은, 비제한적으로, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 4-클로로부틸, 3-브로모프로필, 및 기타 동종의 것을 포함한다.

[0038] 용어 "아실"은, 달리 언급되지 않는 한, -C(O)R을 의미하되, 여기서 R은 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다.

[0039] 용어 "아릴"은, 달리 언급되지 않는 한, 다중불포화된, 방향족, 탄화수소 치환체를 의미하고, 이 치환체는, 함께 융합되거나 (즉, 융합 고리 아릴) 또는 공유적으로 연결된 단일 고리 또는 다중 고리 (바람직하게는 1 내지 3개의 고리)일 수 있다. 융합 고리 아릴은, 융합 고리 중 적어도 하나가 아릴 고리인, 융합된 다중 고리를 지칭한다. 용어 "헤테로아릴"은 적어도 1종의 헤테로원자 예컨대 N, O, 또는 S를 함유하는 아릴 기 (또는 고리)를 지칭하고, 여기서 상기 질소 및 황 원자는 선택적으로 산화되고, 질소 원자(들)은 선택적으로 사원화된다. 따라서, 용어 "헤테로아릴"은 융합 고리 헤테로아릴 기 (즉, 융합 고리 중 적어도 하나가 헤테로방향족 고리인, 함께 융합되니 다중 고리)를 포함한다. 5,6-융합 고리 헤테로아릴렌은 함께 융합된 2개의 고리를 지칭하고, 여기서 1개의 고리는 5개의 구성원을 가지며, 다른 고리는 6개의 구성원을 가지며, 여기서 적어도 1종의 고리는 헤테로아릴 고리이다. 마찬가지로, 6,6-융합 고리 헤�테로아릴렌은 함께 융합된 2개의 고리를 지칭하고, 여기서 1개의 고리는 6개의 구성원을 가지며 다른 고리는 6개의 구성원을 가지며, 그리고 여기서 적어도 1종의 고리는 헤테로아릴 고리이다. 및 6,5-융합 고리 헤테로아릴렌은 함께 융합된 2개의 고리를 지칭하고, 여기서 1개의 고리는 6개의 구성원을 가지며, 다른 고리는 5 구성원을 가지며, 여기서 적어도 1종의 고리는 헤테로아릴 고리이다. 헤테로아릴 기는 탄소 또는 헤테로원자를 통해 분자의 나머지에 부착될 수 있다. 아릴 및 헤테로아릴 기의 비-제한적인 예는 폐닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 4-바이페닐, 1-페롤릴, 2-페롤릴, 3-페롤릴, 3-파라졸릴, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴, 파라지닐, 2-옥사졸릴, 4-옥사졸릴, 2-페닐-4-옥사졸릴, 5-옥사졸릴, 3-이속사졸릴, 4-이속사졸릴, 5-이속사졸릴, 2-티아졸릴, 4-티아졸릴, 5-티아졸릴, 2-퓨릴, 3-퓨릴, 2-티에닐, 3-티에닐, 2-페리딜, 3-페리딜, 4-페리딜, 2-페리미딜, 4-페리미딜, 5-벤조티아졸릴, 퓨리닐, 2-벤즈이미다졸릴, 5-인돌릴, 1-이소퀴놀릴, 5-이소퀴놀릴, 2-퀴녹살리닐, 5-퀴녹살리닐, 3-퀴놀릴, 및 6-퀴놀릴을 포함한다. 각각의 상기 언급된 아릴 및 헤�테로아릴 고리계에 대한 치환체는 아래에 기재된 허용가능한 치환체의 기로부터 선택된다. "아릴렌" 및 "헤테로아릴렌"은, 단독으로 또는 또 다른 치환체의 일부로서, 아릴 및 헤�테로아릴 각각으로부터 유래된 2가 라디칼을 의미한다. 아릴 및 헤�테로아릴 기의 비-제한적인 예는 피리디닐, 피리미디닐, 티오페닐, 티에닐, 푸란닐, 인돌릴, 벤즈옥사디아졸릴, 벤조디옥솔릴, 벤조디옥사닐, 티아나프타닐, 피롤로피리디닐, 인다졸릴, 퀴놀리닐, 퀴녹살리닐, 피리도파라지닐, 퀴나졸리노닐, 벤조이속사졸릴, 이미다조피리디닐, 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 벤조티오페닐, 폐닐, 나프틸, 바이페닐, 피롤릴, 파라졸릴, 이미다졸릴, 파라지닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 퓨릴티에닐, 피리딜, 피리미딜, 벤조티아졸릴, 퓨리닐, 벤즈이미다졸릴, 이소퀴놀릴, 티아디아졸릴, 옥사디아졸릴, 피롤릴, 디아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 벤조티아디아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸로피리미디닐, 피롤로피리미디닐, 벤조트리아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 또는 퀴놀릴을 포함한다. 상기의 예는 치환되거나 비치환될 수 있고 상기 예의 각각의 헤�테로아릴의 2가 라디칼은 헤�테로아릴렌의 비-제한적인 예이다. 헤테로아릴 모이어

티는 1개의 고리 혜테로원자 (예를 들면, O, N, 또는 S)를 포함할 수 있다. 혜테로아릴 모이어티는 2개의 선택적으로 상이한 고리 혜테로원자 (예를 들면, O, N, 또는 S)를 포함할 수 있다. 혜테로아릴 모이어티는 3개의 선택적으로 상이한 고리 혜테로원자 (예를 들면, O, N, 또는 S)를 포함할 수 있다. 혜테로아릴 모이어티는 4개의 선택적으로 상이한 고리 혜테로원자 (예를 들면, O, N, 또는 S)를 포함할 수 있다. 혜테로아릴 모이어티는 5개의 선택적으로 상이한 고리 혜테로원자 (예를 들면, O, N, 또는 S)를 포함할 수 있다. 아릴 모이어티는 단일 고리를 가질 수 있다. 아릴 모이어티는 2개의 선택적으로 상이한 고리를 가질 수 있다. 아릴 모이어티는 3개의 선택적으로 상이한 고리를 가질 수 있다. 아릴 모이어티는 4개의 선택적으로 상이한 고리를 가질 수 있다. 혜테로아릴 모이어티는 1개의 고리를 가질 수 있다. 혜테로아릴 모이어티는 2개의 선택적으로 상이한 고리를 가질 수 있다. 혜테로아릴 모이어티는 3개의 선택적으로 상이한 고리. 혜테로아릴 모이어티는 4개의 선택적으로 상이한 고리를 가질 수 있다. 혜테로아릴 모이어티는 5개의 선택적으로 상이한 고리를 가질 수 있다.

[0040] 용합 고리 혜테로사이클로알킬-아릴은 혜테로사이클로알킬에 용합된 아릴이다. 용합 고리 혜테로사이클로알킬-혜테로아릴은 혜테로사이클로알킬에 용합된 혜테로아릴이다. 용합 고리 혜테로사이클로알킬-사이클로알킬은 사이클로알킬에 용합된 혜테로사이클로알킬이다. 용합 고리 혜테로사이클로알킬-혜테로사이클로알킬은 또 다른 혜테로사이클로알킬에 용합된 혜테로사이클로알킬이다. 용합 고리 혜테로사이클로알킬-아릴, 용합 고리 혜테로사이클로알킬-혜테로아릴, 용합 고리 혜테로사이클로알킬-사이클로알킬, 또는 용합 고리 혜테로사이클로알킬-혜테로사이클로알킬 각각은 독립적으로 비치환되거나 치환된 본 명세서에서 기재된 치환체 중 하나 이상으로 치환될 수 있다.

[0041] 용어 "옥소"는, 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 탄소 원자에 이중결합된 산소를 의미한다.

[0042] 용어 "알킬설포닐"은, 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 식 $-S(O_2)-R'$ (R' 은 상기에서 정의된 바와 같이 치환된 또는 비치환된 알킬 기임)을 갖는 모이어티를 의미한다. R' 는 탄소의 지정된 수 (예를 들면, " C_1-C_4 알킬설포닐")를 가질 수 있다.

[0043] 각각의 상기 용어들 (예를 들면, "알킬," "혜테로알킬," "사이클로알킬", "혜테로사이클로알킬", "아릴," 및 "혜테로아릴")은 치환되고 비치환된 형태의 지시된 라디칼 둘 모두를 포함한다. 각각의 유형의 라디칼에 대한 바람직한 치환체는 아래에서 제공된다.

[0044] 알킬 및 혜테로알킬 라디칼 (알킬렌, 알케닐, 혜테로알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 혜테로사이클로알킬, 사이클로알케닐, 및 혜테로사이클로알케닐로 종종 칭하는 기들 포함)에 대한 치환체는, 비제한적으로, $-OR'$, $=O$, $=NR'$, $=N-OR'$, $-NR'R''$, $-SR'$, -할로겐, $-SiR'R''R'''$, $-OC(O)R'$, $-C(O)R'$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-OC(O)NR'R''$, $-NR'C(O)R'$, $-NR'-C(O)NR'R'''$, $-NR'C(O)_2R'$, $-NR-C(NR'R'R')=NR'''$, $-NR-C(NR'R')=NR''$, $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R''$, $-NRSO_2R'$, $-NR'NR'R'''$, $-ONR'R''$, $-NR'C(O)NR'R'''$, $-CN$, $-NO_2$ (여기서, 숫자는 제로 내지 $(2m'+1)$ 의 범위이되, m' 은 그와 같은 라디칼에서 탄소 원자의 총수임)로부터 비제한적으로 선택된 다양한 기 중 하나 이상일 수 있다. R , R' , R'' , R''' , 및 R'''' 각각은 바람직하게는 독립적으로 수소, 치환된 또는 비치환된 혜테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 혜테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴 (예를 들면, 1 내지 3개의 할로겐으로 치환된 아릴), 치환된 또는 비치환된 혜테로아릴, 치환된 또는 비치환된 알킬, 알콕시, 또는 티오알콕시기, 또는 아릴알킬기를 지칭한다. 본 발명의 화합물이 1개 초과의 R 기를 포함할 때, 예를 들면, 각각의 R 기는, 1개 초과의 이들 기가 존재할 때 각각의 R' , R'' , R''' , 및 R'''' 기로서 독립적으로 선택된다. R' 및 R'' 이 동일한 질소 원자에 부착될 때, 질소 원자와 조합되어 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 고리를 형성할 수 있다. 예를 들면, $-NR'R''$ 는, 비제한적으로, 1-페롤리디닐 및 4-모폴리닐을 포함한다. 치환체의 상기 논의로부터, 당해 분야의 숙련가는, 용어 "알킬"이 수소 기 이외의 기에 결합된 탄소 원자를 포함하는 기들, 예컨대 할로알킬 (예를 들면, $-CF_3$ 및 $-CH_2CF_3$) 및 아실 (예를 들면, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CF_3$, $-C(O)CH_2OCH_3$, 및 기타 동종의 것)을 포함하는 것을 의미하는 것으로 이해할 것이다.

[0045] 알킬 라디칼에 대해 기재된 치환체와 유사하게, 아릴 및 혜테로아릴 기에 대한 치환체는 변하고, 예를 들면: $-OR'$, $-NR'R''$, $-SR'$, $-할로겐$, $-SiR'R''R'''$, $-OC(O)R'$, $-C(O)R'$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-OC(O)NR'R''$, $-NR'C(O)R'$, $-NR'-C(O)NR'R'''$, $-NR'C(O)_2R'$, $-NR-C(NR'R'R')=NR'''$, $-NR-C(NR'R')=NR''$, $-S(O)R'$, $-S(O)_2NR'R''$, $-NRSO_2R'$, $-NR'NR'R'''$, $-ONR'R''$, $-NR'C(O)NR'R'''$, $-CN$, $-NO_2$, $-R'$, $-N_3$,

$-\text{CH}(\text{Ph})_2$, 플루오로($\text{C}_1\text{-C}_4$)알콕시, 및 플루오로($\text{C}_1\text{-C}_4$)알킬 (여기서, 숫자는 방향족 고리계에 대한 개방 원자가의 제로 내지 총수의 범위임)로부터 선택되고; 그리고 여기서, R' , R'' , R''' , 및 R'''' 은 바람직하게는 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 및 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴로부터 독립적으로 선택된다. 본 발명의 화합물이 1개 초과의 R 기를 포함할 때, 예를 들면, 각각의 R 기는, 1개 초과의 이들 기가 존재할 때 각각의 R' , R'' , R''' , 및 R'''' 기로서 독립적으로 선택된다.

[0046] 2개 이상의 치환체는 선택적으로 연결되어 아릴, 헤�테로아릴, 사이클로알킬, 또는 헤�테로사이클로알킬기를 형성할 수 있다. 그와 같은 소위 고리-형성 치환체는 전형적으로, 꼭 그렇지는 않지만, 환형 기본 구조에 부착되는 것을 발견된다. 일 구현예에서, 고리-형성 치환체는 기본 구조의 인접한 구성원에 부착된다. 예를 들면, 환형 기본 구조의 인접한 구성원에 부착된 2개의 고리-형성 치환체는 융합 고리 구조를 만든다. 또 다른 구현예에서, 고리-형성 치환체는 기본 구조의 단일 구성원에 부착된다. 예를 들면, 환형 기본 구조의 단일 구성원에 부착된 2개의 고리-형성 치환체는 스페로사이클릭 구조를 만든다. 또 다른 구현예에서, 고리-형성 치환체는 기본 구조의 비-인접한 구성원에 부착된다.

[0047] 아릴 또는 헤�테로아릴 고리의 인접한 원자에 대한 치환체 중 2개는 선택적으로 식 $-\text{T}-\text{C}(0)-(\text{CRR}')_q-\text{U}-$ 의 고리를 형성할 수 되, 여기서 T 및 U 은 독립적으로 $-\text{NR}-$, $-\text{O}-$, $-\text{CRR}'-$, 또는 단일 결합이고, 그리고 q 는 0 내지 3의 정수이다. 대안적으로, 아릴 또는 헤�테로아릴 고리의 인접한 원자에 대한 치환체 중 2개는 선택적으로 식 $-\text{A}-$ (CH_2) $_r$ - $\text{B}-$ 의 치환체로 대체될 수 되, 여기서 A 및 B 는 독립적으로 $-\text{CRR}'-$, $-\text{O}-$, $-\text{NR}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S(O)}-$, $-\text{S(O)}_2-$, $-\text{S(O)}_2\text{NR}'-$, 또는 단일 결합이고, 그리고 r 은 1 내지 4의 정수이다. 그렇게 형성된 신규한 고리의 단일 결합 중 1개는 선택적으로 이중 결합으로 대체될 수 있다. 대안적으로, 아릴 또는 헤�테로아릴 고리의 인접한 원자에 대한 치환체 중 2개는 선택적으로 식 $-(\text{CRR}')_s-\text{X}'- (\text{C}''\text{R}''\text{R}''')_d-$ (여기서 s 및 d 은 독립적으로 0 내지 3의 정수이고, 그리고 X' 은 $-\text{O}-$, $-\text{NR}'-$, $-\text{S}-$, $-\text{S(O)}-$, $-\text{S(O)}_2-$, 또는 $-\text{S(O)}_2\text{NR}'-$ 임)의 치환체로 대체될 수 있다. 치환체 R , R' , R'' , 및 R''' 은 바람직하게는 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 및 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴로부터 독립적으로 선택된다.

[0048] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어들 "헤테로원자" 또는 "고리 헤테로원자"는, 산소 (O), 질소 (N), 황 (S), 인 (P), 및 실리콘 (Si)을 포함하는 것을 의미한다.

[0049] "치환체 기"는, 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 하기 모이어티로부터 선택된 기를 의미한다:

[0050] (A) 옥소, 할로겐, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{COOH}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SH}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_4\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{ONH}_2$, $-\text{NHC}=(\text{O})\text{NHNH}_2$, $-\text{NHC}=(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHSO}_2\text{H}$, $-\text{NHC}=(\text{O})\text{H}$, $-\text{NHC(O)-OH}$, $-\text{NHOH}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, 비치환된 알킬, 비치환된 헤�테로알킬, 비치환된 사이클로알킬, 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 비치환된 아릴, 비치환된 헤�테로아릴, 및

[0051] (B) 하기로부터 선택된 적어도 1개의 치환체로 치환된 알킬, 헤�테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤�테로아릴:

[0052] (i) 옥소, 할로겐, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{COOH}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SH}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_4\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{ONH}_2$, $-\text{NHC}=(\text{O})\text{NHNH}_2$, $-\text{NHC}=(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHSO}_2\text{H}$, $-\text{NHC}=(\text{O})\text{H}$, $-\text{NHC(O)-OH}$, $-\text{NHOH}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, 비치환된 알킬, 비치환된 헤�테로알킬, 비치환된 사이클로알킬, 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 비치환된 아릴, 비치환된 헤�테로아릴, 및

[0053] (ii) 하기로부터 선택된 적어도 1개의 치환체로 치환된 알킬, 헤�테로알킬, 사이클로알킬, 헤�테로사이클로알킬, 아릴, 헤�테로아릴:

[0054] (a) 옥소, 할로겐, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{COOH}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SH}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_4\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{ONH}_2$, $-\text{NHC}=(\text{O})\text{NHNH}_2$, $-\text{NHC}=(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHSO}_2\text{H}$, $-\text{NHC}=(\text{O})\text{H}$, $-\text{NHC(O)-OH}$, $-\text{NHOH}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, 비치환된 알킬, 비치환된 헤�테로알킬, 비치환된 사이클로알킬, 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 비치환된 아릴, 비치환된 헤�테로아릴, 및

- [0055] (b) 하기로부터 선택된 적어도 1개의 치환체로 치환된 알킬, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴: 옥소, 할로겐, $-CF_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, 비치환된 알킬, 비치환된 헤테로알킬, 비치환된 사이클로알킬, 비치환된 헤테로사이클로알킬, 비치환된 아릴, 비치환된 헤테로아릴.
- [0056] "크기-제한된 치환체" 또는 "크기-제한된 치환체 기"는, 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "치환체 기"에 대해 상기에서 기재된 모든 치환체로부터 선택된 기를 의미하고, 여기서 각각의 치환된 또는 비치환된 알킬은 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{20} 알킬이고, 각각의 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬은 치환된 또는 비치환된 2 내지 20 원 헤테로알킬이고, 각각의 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬은 치환된 또는 비치환된 C_3-C_8 사이클로알킬이고, 각각의 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬은 치환된 또는 비치환된 3 내지 8 원 헤테로사이클로알킬이고, 각각의 치환된 또는 비치환된 아릴은 치환된 또는 비치환된 C_6-C_{10} 아릴, 및 각각의 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴은 치환된 또는 비치환된 5 내지 10 원 헤테로아릴이다.
- [0057] "저급 치환체" 또는 "저급 치환체 기"는, 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "치환체 기"에 대해 상기에서 기재된 모든 치환체로부터 선택된 기이고, 여기서 각각의 치환된 또는 비치환된 알킬은 치환된 또는 비치환된 C_1-C_8 알킬이고, 각각의 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬은 치환된 또는 비치환된 2 내지 8 원 헤테로알킬이고, 각각의 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬은 치환된 또는 비치환된 C_3-C_7 사이클로알킬이고, 각각의 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬은 치환된 또는 비치환된 3 내지 7 원 헤테로사이클로알킬이고, 각각의 치환된 또는 비치환된 아릴은 치환된 또는 비치환된 C_6-C_{10} 아릴, 및 각각의 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴은 치환된 또는 비치환된 5 내지 9 원 헤테로아릴이다.
- [0058] 일부 구현예에서, 본 명세서의 화합물에서 기재된 각각의 치환된기는 적어도 1개의 치환체 기로 치환된다. 더 구체적으로, 일부 구현예에서, 본 명세서의 화합물에서 기재된 각각의 치환된 알킬, 치환된 헤테로알킬, 치환된 사이클로알킬, 치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 아릴, 치환된 헤테로아릴, 치환된 알킬렌, 치환된 헤테로알킬렌, 치환된 사이클로알킬렌, 치환된 헤테로사이클로알킬렌, 치환된 아릴렌, 및/또는 치환된 헤테로아릴렌은 적어도 1개의 치환체 기로 치환된다. 다른 구현예에서, 이들 기 중 적어도 1개 또는 모두는 적어도 1종의 크기-제한된 치환체 기로 치환된다. 다른 구현예에서, 이들 기 중 적어도 1개 또는 모두는 적어도 1종의 저급 치환체 기로 치환된다.
- [0059] 본 명세서의 화합물의 다른 구현예에서, 각각의 치환된 또는 비치환된 알킬은 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{20} 알킬일 수 있고, 각각의 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬은 치환된 또는 비치환된 2 내지 20 원 헤테로알킬이고, 각각의 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬은 치환된 또는 비치환된 C_3-C_8 사이클로알킬이고, 각각의 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬은 치환된 또는 비치환된 3 내지 8 원 헤테로사이클로알킬이고, 각각의 치환된 또는 비치환된 아릴은 치환된 또는 비치환된 C_6-C_{10} 아릴, 및/또는 각각의 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴은 치환된 또는 비치환된 5 내지 10 원 헤테로아릴이다. 본 명세서의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 치환된 또는 비치환된 알킬렌은 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{20} 알킬렌이고, 각각의 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬렌은 치환된 또는 비치환된 2 내지 20 원 헤테로알킬렌이고, 각각의 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬렌은 치환된 또는 비치환된 C_3-C_8 사이클로알킬렌이고, 각각의 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬렌은 치환된 또는 비치환된 3 내지 8 원 헤테로사이클로알킬렌이고, 각각의 치환된 또는 비치환된 아릴렌은 치환된 또는 비치환된 C_6-C_{10} 아릴렌, 및/또는 각각의 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴렌은 치환된 또는 비치환된 5 내지 10 원 헤테로아릴렌이다.
- [0060] 일부 구현예에서, 각각의 치환된 또는 비치환된 알킬은 치환된 또는 비치환된 C_1-C_8 알킬이고, 각각의 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬은 치환된 또는 비치환된 2 내지 8 원 헤테로알킬이고, 각각의 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬은 치환된 또는 비치환된 C_3-C_7 사이클로알킬이고, 각각의 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬은 치환된 또는 비치환된 3 내지 7 원 헤테로사이클로알킬이고, 각각의 치환된 또는 비치환된 아릴은 치환된 또는 비치환된 C_6-C_{10} 아릴, 및/또는 각각의 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴은 치환된 또는 비치환된 5 내지 9 원 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, 각각의 치환된 또는 비치환된 알킬렌은 치환된 또는 비치환된 C_1-C_8 알킬

렌이고, 각각의 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬렌은 치환된 또는 비치환된 2 내지 8 원 헤�테로알킬렌이고, 각각의 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬렌은 치환된 또는 비치환된 C₃-C₇ 사이클로알킬렌이고, 각각의 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬렌은 치환된 또는 비치환된 3 내지 7 원 헤�테로사이클로알킬렌이고, 각각의 치환된 또는 비치환된 아릴렌은 치환된 또는 비치환된 C₆-C₁₀ 아릴렌, 및/또는 각각의 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴렌은 치환된 또는 비치환된 5 내지 9 원 헤�테로아릴렌이다. 일부 구현예에서, 본 화합물은 아래의 실시 예 색션, 도, 또는 표에서 제시된 화학 종이다.

[0061] 용어 "약제학적으로 허용가능한 염"은, 본 명세서에서 기재된 화합물에서 발견된 특정한 치환체에 의존하여, 상대적으로 비독성 산 또는 염기으로 제조되는 활성 화합물의 염을 포함하는 의미이다. 본 발명의 화합물이 상대적으로 산성 작용기를 함유하는 경우, 염기 부가 염은, 순수한 또는 적합한 불활성 용매에서, 요망된 염기의 충분한 양과 상기 화합물의 중성 형태의 접촉에 의해 수득될 수 있다. 약제학적으로 허용가능한 염기 부가 염의 예는 나트륨, 칼륨, 칼슘, 암모늄, 유기 아미노, 또는 마그네슘 염, 또는 유사한 염을 포함한다. 본 발명의 화합물이 상대적으로 염기성 작용기를 함유하는 경우, 산 부가 염은, 순수한 또는 적합한 불활성 용매에서, 요망된 산의 충분한 양과 상기 화합물의 중성 형태의 접촉에 의해 수득될 수 있다. 약제학적으로 허용가능한 산 부가 염의 예는 하기를 포함한다: 염산, 브롬화수소산, 질산, 카본산, 카본산일수소, 인산, 인산일수소, 인산이수소, 황산, 황산일수소, 요오드화수소산, 또는 아인산 및 기타 동종의 것 같은 무기 산으로부터 유래된 것, 뿐만 아니라 아세트산, 프로피온산, 이소부티르산, 말레산, 말론산, 벤조산, 석신산, 수베르산, 푸마르산, 락트산, 만델산, 프탈산, 벤젠설폰산, p-톨릴설폰산, 시트르산, 타르타르산, 메탄설폰산, 및 기타 동종의 것 같은 상대적으로 비독성 유기 산으로부터 유래된 염. 아미노산 예컨대 아르기네이트 및 기타 동종의 것의 염, 및 글루쿠론산 또는 갈락투노산 및 기타 동종의 것의 염은 또한 포함된다 (예를 들면, Berge 등, *Journal of Pharmaceutical Science* 66:1-19 (1977)). 본 발명의 특정 특이적인 화합물은 화합물이 염기 또는 산 부가 염으로 전환되도록 하는 양쪽 염기성 및 산성 작용기를 함유한다. 당해 분야의 숙련가에 공지된 다른 약제학적으로 허용가능한 캐리어는 본 발명에 적합하다. 염은 대응하는 유리 염기성 형태보다 수성 또는 다른 양성자 용매에서 더욱 가용성인 경향이 있다. 다른 사례에서, 제제는, 사용에 앞서 완충액과 조합되는, 4.5 내지 5.5의 pH 범위에서 1 mM-50 mM 히스티딘, 0.1%-2% 수크로오스, 2%-7% 만니톨내 동결건조된 분말일 수 있다.

[0062] 따라서, 본 발명의 화합물은, 예컨대 약제학적으로 허용가능한 산을 가진, 염으로서 존재할 수 있다. 본 발명은 상기 염을 포함한다. 상기 염의 예는 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 설페이트, 메탄설포네이트, 니트레이트, 말레이이트, 아세테이트, 시트레이트, 푸마레이트, 타르트레이트 (예를 들면, (+)-타르트레이트, (-)-타르트레이트, 또는 라세미 혼합물을 포함하는 이들의 혼합물), 석시네이트, 벤조에이트, 및 아미노산 예컨대 글루탐산과의 염을 포함한다. 이를 염은 당해 분야의 숙련가에 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0063] 본 화합물의 중성 형태는 바람직하게는 염기 또는 산과 염의 접촉 및 종래의 방식으로 모 화합물의 단리에 의해 재생된다. 화합물의 모 형태는 특정 물리적 특성, 예컨대 극성 용매내 용해도에서 다양한 염 형태로부터 상이하다.

[0064] 전구약물 형태일 수 있는 제제 (예를 들면 화합물, 약물, 치료제)는 본 명세서에서 제공된다. 본 명세서에서 기재된 화합물의 전구약물은 최종 제제 (예를 들면 화합물, 약물, 치료제)를 제공하기 위해 선택 생리적 조건하에 화학적 변화를 쉽게 경험하는 화합물들이다. 추가로, 전구약물은 생체외 환경에서 화학적 또는 생화학적 방법에 의해 제제 (예를 들면 화합물, 약물, 치료제)로 전환될 수 있다. 본 명세서에서 기재된 전구약물은 (예를 들면 대상체에서, 암 세포에서, 암 세포 근처 세포외 공간에서) 생물학적 시스템에 제제 (예를 들면 화합물, 약물, 치료제)를 제공하기 위해 선택 생리적 조건하에 화학적 변화를 쉽게 경험하는 화합물을 포함한다.

[0065] 본 발명의 특정 화합물은, 수화된 형태를 포함하는, 용매화된 형태 뿐만 아니라 불용매화된 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 용매화된 형태는 불용매화된 형태와 같고 본 발명의 범위 내에 포함된다. 본 발명의 특정 화합물은 다중 결정성 또는 비정질 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 모든 물리적 형태는 본 발명에 의해 고려된 용도에 대하여 같고 본 발명의 범위내인 것으로 의도된다.

[0066] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "염"은 본 발명의 방법에서 사용된 화합물의 산 또는 염기 염을 지칭한다. 허용가능한 염의 예시는 무기산 (염산, 브롬화수소산, 인산, 및 기타 동종의 것) 염, 유기 산 (아세트산, 프로피온산, 글루탐산, 시트르산 및 기타 동종의 것) 염, 4차 암모늄 (요오드화메틸, 요오드화에틸, 및 기타 동종의 것) 염이다.

[0067] 본 발명의 특정 화합물은 비대칭 탄소 원자 (광학 또는 키랄 중심) 또는 이중 결합을 소유하고;

거울상이성질체, 라세미체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 기하 이성질체, 절대적인 입체화학에 관하여, 아미노산에 대하여 (R)- 또는 (S)-로서 혹은, (D)- 또는 (L)-로서, 입체이성질체성 형태, 그리고 개별의 이성질체는 본 발명의 범위 내에 포함된다. 본 발명의 화합물은 합성 및/또는 단리하기에 너무 불안정한 당해 기술에 공지되어 있는 것을 포함하지 않는다. 본 발명은 라세미 및 광학적으로 순수한 형태로 화합물을 포함하는 의미이다. 광학 활성 (R)- 및 (S)-, 또는 (D)- 및 (L)-이성질체는 키랄 합성단위체 또는 키랄 시약을 사용하여 제조될 수 있거나, 종래의 기술을 이용하여 분해될 수 있다. 본 명세서에서 기재된 화합물이 올레핀성 결합 또는 기하학적 비대칭의 다른 중심을 함유하는 경우, 그리고 달리 구체화되지 않는 한, 화합물이 양쪽 E 및 Z 기하 이성질체를 포함하는 것으로 의도된다.

- [0068] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "이성질체"는 원자의 동일한 수 및 종류, 그리고 따라서 동일한 분자량을 갖지만, 원자의 구조적 배열 또는 배치구성을 관하여 상이한 화합물을 지칭한다.
- [0069] 용어 "호변이성질체"는, 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 평형 상태에서 존재하고 하나의 이성질체 형태로부터 또 다른 것까지 쉽게 전환되는 2종 이상의 구조 이성질체 중 하나를 지칭한다.
- [0070] 본 발명의 특정 화합물이 호변이성질체 형태로 존재할 수 있고, 화합물의 모든 상기 호변이성질체 형태가 본 발명의 범위 내에 있다는 것이 당해 분야의 숙련가에 분명할 것이다.
- [0071] 달리 언급되지 않는 한, 본 명세서에서 묘사된 구조는 또한 구조의 모든 입체화학적 형태; 즉, 각각의 비대칭 중심에 대하여 R 및 S 배치구성을 포함하는 것으로 의미된다. 따라서, 본 화합물의 단일 입체화학적 이성질체뿐만 아니라 거울상이성질체 및 부분입체이성질체 혼합물은 본 발명의 범위 내에 있다.
- [0072] 달리 언급되지 않는 한, 본 명세서에서 묘사된 구조는 또한 1종 이상의 동위원소 풍부한 원자의 존재하에 단지 상이한 화합물을 포함하는 것을 의미한다. 예를 들면, 중수소 또는 삼중수소에 의한 수소의 대체, 또는 ¹³C- 또는 ¹⁴C-풍부한 탄소에 의한 탄소의 대체를 제외한 본 구조를 갖는 화합물은 본 발명의 범위 내에 있다.
- [0073] 본 발명의 화합물은 또한 상기 화합물을 구성하는 원자 중 하나 이상에서 비천연 비의 원자 동위원소를 함유할 수 있다. 예를 들면, 화합물은 방사성 동위원소, 예컨대 예를 들면 삼중수소 (³H), 요오드-125 (¹²⁵I), 또는 탄소-14 (¹⁴C)로 방사선표지될 수 있다. 본 발명의 화합물의 모든 동위원소 변동은, 방사성이든 아니든, 본 발명의 범위 내에 포함된다.
- [0074] 기호 "~~~"는 문자 또는 화학식의 나머지에 화학적 모이어티의 부착점을 나타낸다.
- [0075] 용어들 "한" 또는 "하나"는 본 명세서에서 사용된 바와 같이 1종 이상을 의미한다. 또한, "으로 치환된"은, 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 지정된 기가 임의의 또는 모든 명명된 치환체 중 하나 이상으로 치환될 수 있다는 것을 의미한다. 예를 들면, 기, 예컨대 알킬 또는 헤테로아릴 기가 "비치환된 C₁-C₂₀ 알킬, 또는 비치환된 2 내지 20 원 헤테로알킬로 치환된" 경우, 상기 기는 1종 이상의 비치환된 C₁-C₂₀ 알킬, 및/또는 1종 이상의 비치환된 2 내지 20 원 헤테로알킬을 함유할 수 있다. 또한, 모이어티가 R 치환체로 치환된 경우, 상기 기는 "R-치환된"으로 지칭될 수 있다. 모이어티가 R-치환된 경우, 모이어티는 적어도 1종의 R 치환체로 치환되고 각각의 R 치환체는 선택적으로 상이하다.
- [0076] 본 발명의 화합물의 설명은 당해 분야의 숙련가에 공지된 화학 결합의 원리에 의해 제한된다. 따라서, 기가 수 많은 치환체 중 하나 이상에 의해 치환될 수 있는 경우, 상기 치환은 주위 조건, 예컨대 수성, 중성, 및 몇 개의 공지된 생리적 조건하에 불안정해질 것 같은 것으로 당해 분야의 숙련가에 공지될 및/또는 본질적으로 불안정하지 않은 화합물을 제공하기 위해 그리고 화학 결합의 원리를 순응하기 위해 선택된다. 예를 들면, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴은 당해 분야의 숙련가에 공지된 화학 결합의 원리에 따라 고리 헤테로원자를 통해 문자의 나머지에 부착되어 이로써 본질적으로 불안정한 화합물을 회피시킨다.
- [0077] 용어들 "치료하는" 또는 "치료"는, 임의의 객관적 또는 주관적 파라미터 예컨대 저감; 차도; 환자에 더욱 내성 있는 손상, 병리학 또는 병태 만들기 또는 증상의 감소; 퇴행 또는 감퇴의 속도 둔화; 퇴행의 최종점을 덜 쇠약하게 하기; 환자의 물리적 또는 정신적 행복 개선을 포함하는, 손상, 질환, 병리학 또는 병태의 치료 또는 완화에서 임의의 성공의 증상을 지칭한다. 증상의 치료 또는 완화는, 물리적 시험, 신경정신 시험, 및/또는 정신과 평가의 결과를 포함하는, 객관적 또는 주관적 파라미터에 기반될 수 있다. 예를 들면, 본 명세서에서 특정 방법은 PCNA 활성과 관련된 질환을 치료한다. 본 명세서에서 기재된 특정 방법은 PCNA 활성을 억제시킴으로써 PCNA

활성 (예를 들면, 암 또는 신경교세포종)과 관련된 질환을 치료할 수 있다. 예를 들면, 본 명세서에서 특정 방법은 암을 치료한다. 예를 들면 본 명세서에서 특정 방법은 암의 증상을 감소시킴으로써 암을 치료한다. 암의 증상은 공지될 것이거나 당해 분야의 숙련가에 의해 결정될 수 있다. 용어 "치료하는" 및 이의 콘주케이션은 손상, 병리학, 병태, 또는 질환의 예방을 포함한다.

[0078] "효과적인 양"은 언급된 목적을 성취하기 (예를 들면 투여되는 효과를 달성하기, 질환을 치료하기, 효소 활성을 감소시키기, 효소 활성을 증가시키기, 단백질 기능을 감소시키기, 질환 또는 병태의 1종 이상의 증상을 감소시키기)에 충분한 양이다. "효과적인 양"의 예는, 또한 "치료적으로 효과적인 양"으로 지칭될 수 있는, 질환의 증상 또는 증상들의 치료, 예방, 또는 감소에 기여하는데 충분한 양이다. 증상 또는 증상들 (및 상기 어구의 문법적 등가물)의 "감소"는 증상(들)의 중증도 또는 빈도의 감소, 또는 증상(들)의 제거를 의미한다. 약물 또는 전구약물의 "예방적으로 효과적인 양"은, 대상체에게 투여될 때, 의도된 예방적 효과, 예를 들면, 손상, 질환, 병리학 또는 병태의 개시 (또는 재발) 예방 또는 지연, 또는 손상, 질환, 병리학, 또는 병태, 또는 그들의 증상의 개시 (또는 재발)의 가능성 감소를 가질 약물 또는 전구약물의 양이다. 전체 예방적 효과는 1회 용량의 투여에 의해 필연적으로 발생하지 않고, 일련의 용량의 투여 이후 단지 발생할 수 있다. 따라서, 예방적으로 효과적인 양은 1종 이상의 투여로 투여될 수 있다. 정확한 양은 치료의 목적에 의존할 것이고, 공지된 기술을 이용하여 당해 분야의 숙련가에 의해 확인될 것이다 (참조, 예를 들면, Lieberman, *Pharmaceutical Dosage Forms* (vols. 1-3, 1992); Lloyd, *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding* (1999); Pickar, *Dosage Calculations* (1999); 및 Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition, 2003, Gennaro, Ed., Lippincott, Williams & Wilkins).

[0079] 질환 (예를 들면 암)과 관련된 서비스턴스 또는 서비스턴스 활성 또는 기능의 문맥에서 용어 "관련된" 또는 "파관련된"은 질환이 서비스턴스 또는 서비스턴스 활성 또는 기능에 의해 (전체적으로 또는 부분적으로) 야기되는 것, 또는 질환의 증상이 (전체적으로 또는 부분적으로) 서비스턴스 또는 서비스턴스 활성 또는 기능에 의해 야기되는 것을 의미한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 질환과 관련된 것으로 기재된 것은, 원인 인자이면, 질환의 치료용 표적일 수 있다. 예를 들면, PCNA 활성과 관련된 질환은 PCNA 활성의 수준 감소에 효과적인 치료된 제제 (예를 들면 본 명세서에서 기재된 바와 같은 화합물)로 치료될 수 있다.

[0080] "대조군" 또는 "대조군 실험" 또는 "표준 대조군"은 그의 명백한 통상적인 의미에 따라 사용되고 실험의 대상체 또는 시약이 실험의 절차, 시약, 또는 가변성의 누락을 제외한 평행한 실험에서와 같이 치료받은 실험을 지칭한다. 일부 사례에서, 대조군은 실험적 효과 평가에서 비교의 표준으로서 사용된다. 구현예에서, 대조군은 대조군과 비교되는 비-대조군 실험 또는 치료 방법에서 사용된 (예를 들면, 본 명세서에서 기재된 바와 같이) 화합물의 부재하에 동일한 실험 또는 치료 방법이다.

[0081] "접촉"은 그의 명백한 통상적인 의미에 따라 사용되고 반응, 상호작용 또는 물리적으로 터치하도록 적어도 2종의 구별되는 종 (예를 들면 생체분자, 또는 세포를 포함하는) 화합물을 충분히 근접시키는 공정을 지칭한다. 그러나, 수득한 반응 생성물이 반응 혼합물에서 생산될 수 있는 첨가된 시약 중 하나 이상으로부터 중간체에서 또는 첨가된 시약 사이 반응에서 직접적으로 생산될 수 있다는 것이 인정되어야 한다. 용어 "접촉"은 2 종을 반응, 상호작용, 또는 물리적으로 터치시키는 것을 포함할 수 있고, 여기서 2 종은 본 명세서에서 기재된 바와 같은 화합물 및 단백질 또는 효소일 수 있다. 일부 구현예에서 접촉은 본 명세서에서 기재된 화합물을 단백질 (예를 들면, PCNA) 또는 효소와 상호작용시키는 것을 포함한다. 구현예에서 접촉은 본 명세서에서 기재된 화합물을 서열식별번호:2와 상호작용시키는 것을 포함한다. 구현예에서 접촉은 본 명세서에서 기재된 화합물을 서열식별번호:3과 상호작용시키는 것을 포함한다. 구현예에서 접촉은 본 명세서에서 기재된 화합물을 서열식별번호:4와 상호작용시키는 것을 포함한다.

[0082] 본 명세서에서 정의된 바와 같이, 단백질-억제제 (예를 들면 길항제) 상호작용에 관련하여 용어 "억제", "억제한다", "억제하는" 및 기타 동종의 것은 억제제의 부재하에 단백질의 활성 또는 기능의 수준에 비하여 단백질의 활성 또는 기능의 수준의 부정적으로 영향 (예를 들면 감소)를 의미한다. 일부 구현예에서 억제는 질환 또는 질환의 증상의 감소를 지칭한다. 따라서, 억제는, 적어도 부분적으로, 자극의 부분적으로 또는 전적으로 차단, 활성화의 감소, 예방, 또는 지연, 또는 단백질의 신호 형질도입 또는 효소 활성 또는 양의 비활성화, 탈감작화, 또는 하향-조절을 포함할 수 있다.

[0083] 본 명세서에서 정의된 바와 같이, 단백질-활성제 (예를 들면 효능제) 상호작용과 관련하여 용어 "활성화", "활성화한다", "활성화하는" 및 기타 동종의 것은 활성제 (예를 들면 본 명세서에서 기재된 화합물)의 부재하에 단백질의 활성 또는 기능에 비하여 단백질의 활성 또는 기능의 긍정적으로 영향 (예를 들면 증가)를 의미한다. 따

라서, 활성화는, 적어도 부분적으로, 자극의 부분적으로 또는 전적으로 증가, 활성화의 증가 또는 가능화, 또는 질환에서 감소된 단백질의 신호 형질도입 또는 효소 활성 또는 양의 활성화, 감작화, 또는 상향조절을 포함할 수 있다. 활성화는, 적어도 부분적으로, 자극의 부분적으로 또는 전적으로 증가, 활성화의 증가 또는 가능화, 또는 단백질의 신호 형질도입 또는 효소 활성 또는 양의 활성화, 감작화, 또는 상향조절을 포함할 수 있다.

[0084]

용어 "조절물질"은 표적 분자의 수준 또는 표적 분자의 기능을 증가 또는 감소시키는 조성물을 지칭한다. 구현 예에서, 조절물질은 항암제이다. 구현예에서, 조절물질은 PCNA 길항제이다. 구현예에서, 조절물질은 PCNA 억제제이다.

[0085]

"항암제" 또는 "항암 약물"은 그의 명백한 통상적인 의미에 따라 사용되고 세포의 성장 또는 증식을 억제시키는 능력 또는 항신생물성 특성을 갖는 조성물 (예를 들면 화합물, 약물, 길항제, 억제제, 조절물질)을 지칭한다. 일부 구현예에서, 항암제는 화학요법제이다. 일부 구현예에서, 항암제는 암 치료를 위하여 FDA 또는 미국 이외의 나라의 유사한 관리 기관에 의해 승인된 제제이다. 항암제의 예는, 비체한적으로, 하기와 포함한다: 항-안드로겐 (예를 들면, 카소텍스, 플루타미드, MDV3100, 또는 ARN-509), MEK (예를 들면 MEK1, MEK2, 또는 MEK1 및 MEK2) 억제제 (예를 들면 XL518, CI-1040, PD035901, 셀루메티닙/ AZD6244, GSK1120212/ 트라메티닙, GDC-0973, ARRY-162, ARRY-300, AZD8330, PD0325901, U0126, PD98059, TAK-733, PD318088, AS703026, BAY 869766), 알킬화제 (예를 들면, 사이클로포스파마이드, 이포스파마이드, 클로르암부실, 부설판, 멜팔란, 메클로르에타민, 우라무스틴, 티오테파, 니트로소우레아, 질소 머스타드 (예를 들면, 메클로로에타민, 사이클로포스파마이드, 클로르암부실, 멜팔란), 에틸렌이민 및 메틸멜라민 (예를 들면, 헥사메틸멜라민, 티오테파), 알킬 설피네이트 (예를 들면, 부설판), 니트로소우레아 (예를 들면, 카무스틴, 로무스틴, 세무스틴, 스트렙토조신), 트리아젠 (데카바진)), 항-대사물 (예를 들면, 5-아자티오프린, 류코보린, 카페시타빈, 플루다라빈, 쟈시타빈, 페메트렉세드, 랄티트렉세드, 엽산 유사체 (예를 들면, 메토트렉세이트), 피리미딘 유사체 (예를 들면, 플루오로우라실, 플록소우리딘, 사이타라빈), 퓨린 유사체 (예를 들면, 머캅토퓨린, 티오구아닌, 펜토스타틴), 등), 식물성 알칼로이드 (예를 들면, 빙크리스틴, 빈블라스틴, 비노렐빈, 빈데신, 포도필로톡신, 파클리탁셀, 도세탁셀, 등), 토포이소머라제 억제제 (예를 들면, 이리노테칸, 토포테칸, 암사크린, 에토포시드 (VP16), 에토포시드 포스페이트, 테니포시드, 등), 항종양 항생제 (예를 들면, 독소루비신, 아드리아마이신, 다우노루비신, 에피루비신, 악티노마이신, 블레오마이신, 미토마이신, 미톡산트론, 플리카마이신, 등), 백금계 화합물 (예를 들면 시스플라틴, 옥살로플라틴, 카보플라틴), 안트라센디온 (예를 들면, 미톡산트론), 치환된 우레아 (예를 들면, 하이드록시우레아), 메틸 하이드라진 유도체 (예를 들면, 프로카바진), 부신피질 억제제 (예를 들면, 미토탄, 아미노글루테티미드), 에피포도필로톡신 (예를 들면, 에토포시드), 항생제 (예를 들면, 다우노루비신, 독소루비신, 블레오마이신), 효소 (예를 들면, L-아스파라기나제), 미토겐-활성화된 단백질 키나제 신호전달의 억제제 (예를 들면 U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, 보르트만닌, 또는 LY294002), mTOR 억제제, 항체 (예를 들면, 리툭산), 5-아자-2'-데옥시시티딘, 독소루비신, 빙크리스틴, 에토포시드, 쟈시타빈, 이마티닙 (글리벡.RTM.), 젤다나마이신, 17-N-알릴아미노-17-데메톡시젤다나마이신 (17-AAG), 보르테조닙, 트라스투주맙, 아나스트로졸; 혈관신생 억제제; 안티안드로겐, 항에스트로겐; 안티센스 올리고뉴클레오타이드; 세포자멸사 유전자 조절물질; 세포자멸사 조절물질; 아르기닌 데아미나제; BCR/ABL 길항제; 베타 락탐 유도체; bFGF 억제제; 바이칼루타마이드; 캄프토테신 유도체; 카세인 키나제 억제제 (ICOS); 클로마이펜 유사체; 사이타라빈 다클릭시맙; 텍사메타손; 에스트로겐 효능제; 에스트로겐 길항제; 에타니다졸; 에토포시드 포스페이트; 엑세메스탄; 파드로졸; 피나스테라이드; 플루다라빈; 플루오로다우노루니신 하이드로클로라이드; 가돌리늄 텍사파이린; 갈륨 니트레이트; 젤라티나제 억제제; 쟈시타빈; 글루타티온 억제제; 헵실팜; 면역증대 펩타이드; 인슐린-유사 성장 인자-1 수용체 억제제; 인터페론 효능제; 인터페론; 인터류킨; 레트로졸; 백혈병 억제 인자; 백혈구 알파 인터페론; 류프롤라이드+에스트로겐+프로게스테론; 류프로렐린; 마트릴라이신 억제제; 매트릭스 메탈로프로테이나제 억제제; MIF 억제제; 미페프리스톤; 불일치된 이중가닥 RNA; 단클론성 항체;; 마이코박테리아 세포 벽 추출물; 산화질소 조절물질; 옥살리플라틴; 파노미펜; 펜트로졸; 포스파타제 억제제; 플라스미노겐 활성제 억제제; 백금 치약; 백금 화합물; 프레드니손; 프로테아솜 억제제; 단백질 A계 면역 조절물질; 단백질 키나제 C 억제제; 단백질 티로신 포스파타제 억제제; 퓨린 뉴클레오사이드 포스포릴라제 억제제; ras 파르네실 단백질 전달효소 억제제; ras 억제제; ras-캡 억제제; 리보자임; 신호 형질도입 억제제; 신호 형질도입 조절물질; 단일 사슬 항원-결합 단백질; 줄기 세포 억제제; 줄기세포 분열 억제제; 스트로멜라이신 억제제; 합성 글리코사미노글리칸; 타목시펜 메티오다이드; 텔로머라제 억제제; 갑상선 자극 호르몬; 번역 억제제; 티로신 키나제 억제제; 우로키나제 수용체 길항제; 스테로이드 (예를 들면, 텍사메타손), 피나스테라이드, 방향화효소 억제제, 성선자극호르몬-방출 호르몬 효능제 (GnRH) 예컨대 고세렐린 또는 류프롤라이드, 아드레노코르티코스테로이드 (예를 들면, 프레드니손), 프로게스틴 (예를 들면, 하이드록시프로게스테론 카프로에이트, 메개

스트롤 아세테이트, 메드록시프로게스테론 아세테이트), 에스트로겐 (예를 들면, 디에틸스틸베스트롤, 에티닐 에스트라디올), 항에스트로겐 (예를 들면, 타목시펜), 안드로겐 (예를 들면, 테스토스테론 프로피오네이트, 플루옥시메스테론), 안티안드로겐 (예를 들면, 플루타미드), 면역증대 (예를 들면, 바실러스 칼메트-구에린 (BCG), 레바미솔, 인터류킨-2, 알파-인터페론, 등), 단클론성 항체 (예를 들면, 항-CD20, 항-HER2, 항-CD52, 항-HLA-DR, 및 항-VEGF 단클론성 항체), 면역독소 (예를 들면, 항-CD33 단클론성 항체-칼리키아마이신 콘주케이트, 항-CD22 단클론성 항체-슈도모나스 외독소 콘주케이트, 등), 방사선면역요법 (예를 들면, ¹¹¹In, ⁹⁰Y, 또는 ¹³¹I, 등에 접합된 항-CD20 단클론성 항체), 트립톨라이드, 호모하링토닌, 닥티노마이신, 독소루비신, 에피루비신, 토포테칸, 이트라코나졸, 빈데신, 세리바스타틴, 빙크리스틴, 데옥시아데노신, 세르트알린, 피타바스타틴, 이리노테칸, 클로파지민, 5-노닐옥시트립트아민, 베무라페닙, 다브라페닙, 에를로티닙, 게피티닙, EGFR 억제제, 표피 성장 인자 수용체 (EGFR)-표적 요법 또는 치료 (예를 들면 게피티닙 (Iressa제), 에를로티닙 (Tarceva제), 세툭시맙 (Erbbitux제), 라파티닙 (Tykerb제), 파니투무맙 (Vectibix제), 반데타닙 (Caprelsa제), 아파티닙 /BIBW2992, CI-1033/카네르티닙, 네라티닙/HKI-272, CP-724714, TAK-285, AST-1306, ARRY334543, ARRY-380, AG-1478, 다코미티닙/PF299804, OSI-420/데스메틸 에를로티닙, AZD8931, AEE788, 웰리티닙/EKB-569, CUDC-101, WZ8040, WZ4002, WZ3146, AG-490, XL647, PD153035, BMS-599626), 소라페닙, 이마티닙, 수니티닙, 다사티닙, 피롤로 벤조디아제핀 (예를 들면 토마이마이신), 카보플라틴, 아미노-CBIs를 포함하는 CC-1065 및 CC-1065 유사체, 질소 머스타드 (예컨대 클로르암부실 및 멜팔란), 돌라스타틴 및 돌라스타틴 유사체 (아우리스타틴: 예를 들어 모노메틸 아우리스타틴 E 포함), 안트라사이클린 항생제 (예컨대 독소루비신, 다우노루비신, 등), 듀오카르마이신 및 듀오카르마이신 유사체, 엔디인 (예컨대 네오카르지노스타틴 및 칼리키아마이신), 렙토마이신 유도체, 메이탄시노이드 및 메이탄시노이드 유사체 (예를 들면 메르탄신), 메토트렉세이트, 미토마이신 C, 탁소이드, 빈카 알카로이드 (예컨대 빈블라스틴 및 빙크리스틴), 에포ти론 (예를 들면 에포티론 B), 캄프토테신 및 그의 임상 유사체 토포테칸 및 이리노테칸, 등.

[0086] "화학요법제" 또는 "화학치료제"는 그의 명백한 통상적인 의미에 따라 사용되고 세포의 성장 또는 증식을 억제시키는 능력 또는 항신생물성 특성을 갖는 화합물 또는 화학 조성물을 지칭한다.

[0087] "환자" 또는 "그것을 필요로 하는 대상체" 또는 "대상체"는, 본 명세서에서 제공된 바와 같이, 화합물 또는 약제학적 조성물의 투여에 의해 또는 방법에 의해 치료될 수 있는 질환 또는 병태에 걸리기 쉬운 또는 상기를 앓고 있는 살아있는 유기체를 지칭한다. 비-제한적인 예는 인간, 다른 포유동물, 소, 땖트, 마우스, 개, 원숭이, 염소, 양, 소, 사슴, 및 다른 비-포유동물 동물을 포함한다. 일부 구현예에서, 환자는 인간이다. 일부 구현예에서, 대상체는 인간이다. 일부 구현예에서, 대상체는 소아 (예를 들면, 미만 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1 세)이다.

[0088] "질환" 또는 "병태"는 본 명세서에서 제공된 화합물, 약제학적 조성물, 또는 방법으로 치료될 수 있는 환자 또는 대상체의 건강 상황 또는 치료되는 상태를 지칭한다. 일부 구현예에서, 질환은 세포 과증식의 증상을 갖는 질환이다. 일부 구현예에서, 질환은 PCNA 활성의 비정상적인 수준의 증상을 갖는 질환이다. 일부 구현예에서, 질환은 암이다. 일부 추가 사례에서, "암"은 하기를 지칭한다: 고형 및 림프양 암을 포함하는, 인간 암 및 암종, 육종, 선암종, 림프종, 백혈병, 등, 신장, 유방, 폐, 방광, 결장, 난소, 전립선, 췌장, 위, 뇌, 두경부, 피부, 자궁, 고환, 신경아교종, 식도, 및 간암종을 포함하는 간암, B-급성 림프아구성 림프종, 비-호지킨 림프종 (예를 들면, 베킷, 소세포, 및 대세포 림프종), 호지킨 림프종을 포함하는, 림프종, (AML, ALL, 및 CML을 포함하는) 백혈병, 또는 다발성 골수종. 구현예에서, 질환은 뇌암이다. 구현예에서, 질환은 신경교세포종이다. 구현예에서, 질환은 교모세포종이다. 구현예에서, 질환은 중추신경계 (CNS) 암이다. 구현예에서, 질환은 교감성 신경계 (SNS) 암이다. 구현예에서, 질환은 부신 암이다. 구현예에서, 질환은 목, 가슴, 복부, 또는 골반에서 뉴런의 암이다. 구현예에서, 질환은 비강신경교세포종이다. 구현예에서, 질환은 1기 신경교세포종 (예를 들면, 기원 근처에 국한된 국재화된 종양)이다. 구현예에서, 질환은 2A기 신경교세포종 (예를 들면, 종양에 대하여 확인 가능한 동측 및 반대측 림프절 음성 및/또는 불완전한 총 절제를 가진 편측성 종양)이다. 구현예에서, 질환은 2B기 신경교세포종 (예를 들면, 완전한 또는 불완전한 총 절제를 가진; 종양에 대하여 동측 림프절 양성을 가진; 종양에 대하여 확인 가능한 반대측 림프절 음성을 가진 편측성 종양)이다. 구현예에서, 질환은 3기 신경교세포종 (예를 들면, 영역 림프절 관여와 구관하게 정중선을 통한 종양 침윤; 또는 반대측 림프절 관여를 가진 편측성 종양; 또는 양측 림프절 관여를 가진 정중선 종양)이다. 구현예에서, 질환은 4기 신경교세포종 (예를 들면, 4S기에 의해 정의된 경우를 제외한 원위 림프절, 골수, 뼈, 간, 또는 다른 기관에 종양의 전파)이다. 구현예에서, 질환은 4S기 신경교세포종 (예를 들면, 간, 피부, 또는 골수 (유핵의 골수 세포의 10 퍼센트 미만은 종양이다)에 제한된 전파로, 상기 1기 또는 2기에 기재된 바와 같은 국재화된 원발성 종양을 가진 <1 세 연령)이다.

다. 구현예에서, 질환은 국제 신경교세포종 위험 그룹 (INRG) 병기 시스템에 따른 L1기 신경교세포종 (예를 들면, 이미지-정의된 위험 인자 없이 국재화된 질환)이다. 구현예에서, 질환은 국제 신경교세포종 위험 그룹 (INRG) 병기 시스템에 따른 L2기 신경교세포종 (예를 들면, 이미지-정의된 위험 인자 없이 국재화된 질환)이다. 구현예에서, 질환은 국제 신경교세포종 위험 그룹 (INRG) 병기 시스템에 따른 M기 신경교세포종 (예를 들면, 전이성 질환)이다. 구현예에서, 질환은 국제 신경교세포종 위험 그룹 (INRG) 병기 시스템에 따른 MS기 신경교세포종 (예를 들면, MS가 상기에 기재된 바와 같이 4S기와 같은 "특별한" 전이성 질환)이다. 구현예에서, 질환은, 국제 신경교세포종 위험 그룹 (INRG) 병기 시스템에 따른, 초저의 신경교세포종 위험 계층화 사전치료 기이다. 구현예에서, 질환은, 국제 신경교세포종 위험 그룹 (INRG) 병기 시스템에 따른, 저의 신경교세포종 위험 계층화 사전치료 기이다. 구현예에서, 질환은, 국제 신경교세포종 위험 그룹 (INRG) 병기 시스템에 따른, 중간의 신경교세포종 위험 계층화 사전치료 기이다. 구현예에서, 질환은, 국제 신경교세포종 위험 그룹 (INRG) 병기 시스템에 따른, 고위험의 신경교세포종 위험 계층화 사전치료 기이다.

[0089] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "암"은, 백혈병, 암종 및 육종을 포함하는, 포유동물 (예를 들면 인간)에서 발견된 암, 신생물 또는 악성 종양의 모든 유형을 지칭한다. 본 명세서에서는 제공된 화합물 또는 방법으로 치료될 수 있는 예시적인 암은 전립선, 갑상선, 내분비계, 뇌, 유방, 자궁경부, 결장, 두경부, 간, 신장, 폐, 비-소세포 폐의 암, 흑색종, 중피종, 난소, 육종, 위, 자궁, 수모세포종, 결장직장암, 췌장암을 포함한다. 추가의 예는 하기를 포함할 수 있다: 호지킨 질환, 비-호지킨 림프종, 다발성 골수종, 신경교세포종, 신경아교종, 교모세포종 다형성, 난소암, 횡문근육종, 기본적인 혈소판증가증, 원발성 거대글로불린혈증, 원발성 뇌 종양, 암, 악성 췌장 인슐린종, 악성 카르시노이드, 비뇨기 방광암, 전암성 피부 병변, 고환암, 림프종, 갑상선암, 신경교세포종, 식도암, 비뇨생식관 암, 악성 고칼슘혈증, 자궁내막 암, 부신 피질 암, 내분비 또는 외분비 췌장의 신생물, 수질 갑상선암, 수질 갑상선 암종, 흑색종, 결장직장암, 유두상 갑상선암, 간세포 암종, 또는 전립선암이다.

[0090] 용어 "백혈병"은 광범위하게 혈액-형성 기관의 진행성, 악성 질환을 지칭하고 일반적으로 혈액 및 골수에서 백혈구 및 그들의 전구체의 왜곡된 증식 및 발생을 특징으로 한다. 백혈병은 일반적으로 하기를 기준으로 하여 임상적으로 분류된다: (1) 질환-급성 또는 만성의 지속기간 및 특징; (2) 관여된 세포 유형; 골수 (골수성), 림프 양 (림프형성), 또는 단구성; 및 (3) 혈액-백혈병성 또는 비백혈성 (아백혈성)에서 비정상 세포 수의 증가 또는 비-증가. 본 명세서에서 제공된 화합물 또는 방법으로 치료될 수 있는 예시적인 백혈병은, 예를 들면, 하기를 포함한다: 급성 비림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 급성 과립구성 백혈병, 만성 과립구성 백혈병, 급성 전골수구성 백혈병, 성인 T-세포 백혈병, 비백혈성 백혈병, 백혈구혈증성 백혈병, 호염기성 백혈병, 아세포 백혈병, 소 백혈병, 만성 골수구성 백혈병, 피부 백혈병, 배아 백혈병, 호산구성 백혈병, 그로스 백혈병, 모양 세포성 백혈병, 조혈세포성 백혈병, 혈구모세포성 백혈병, 조직구성 백혈병, 줄기 세포 백혈병, 급성 단구성 백혈병, 백혈구감소성 백혈병, 림프 백혈병, 림프아구성 백혈병, 림프구성 백혈병, 림프형성 백혈병, 림프양 백혈병, 림프육종 세포 백혈병, 비만 세포 백혈병, 거핵구성 백혈병, 소골수아세포성 백혈병, 단구성 백혈병, 골수아세포 백혈병, 골수구성 백혈병, 골수 과립구성 백혈병, 골수단핵구성 백혈병, 내겔리 백혈병, 형질 세포 백혈병, 다발성 골수종, 형질세포성 백혈병, 전골수구성 백혈병, 리이더 세포 백혈병, 월링스 백혈병, 줄기 세포 백혈병, 아백혈성 백혈병, 또는 미분화된 세포 백혈병.

[0091] 용어 "육종"은 일반적으로 배아 결합 조직 같은 서브스턴스로 구성되는 그리고 일반적으로 원섬유성 또는 균질한 서브스턴스에 포매된 빽빽이 충전된 세포로 구성되는 종양을 지칭한다. 본 명세서에서 제공된 화합물 또는 방법으로 치료될 수 있는 육종은 하기를 포함한다: 연골육종, 섬유육종, 림프육종, 흑색육종, 점액육종, 골육종, 아버메티 육종, 지방질 육종, 지방육종, 폐포 연질부 육종, 법랑아세포성 육종, 포도형 육종, 녹색종 육종, 응모막 암종, 배아 육종, 월름스 종양 육종, 자궁내막 육종, 기질 육종, 유잉 육종, 근막성 육종, 섬유아 세포 육종, 거대세포 육종, 과립구성 육종, 호지킨 육종, 특발성 다중 착색된 출혈성 육종, B 세포의 면역아세포성 육종, 림프종, T-세포의 면역아세포성 육종, 젠센 육종, 카포시 육종, 쿠퍼 세포 육종, 맥관육종, 백혈육종, 악성 간엽세포종 육종, 골주위 육종, 망상적혈구성 육종, 루 육종, 장액낭종성 육종, 활막 육종, 또는 모세혈관확장성 육종.

[0092] 용어 "흑색종"은 피부 및 다른 기관의 멜라닌세포 시스템에서 발생하는 종양을 의미하는 것으로 간주된다. 본 명세서에서 제공된 화합물 또는 방법으로 치료될 수 있는 흑색종은, 예를 들면, 선단-흑자성 흑색종, 무색소성 흑색종, 양성 유년성 흑색종, 클라우드만 흑색종, S91 흑색종, 하딩-파쎄이 흑색종, 유년성 흑색종, 악성 흑자 흑색종, 악성 흑색종, 결절성 흑색종, 조갑하 흑색종, 또는 표재 확장성 흑색종을 포함한다.

[0093] 용어 "암종"은 주위 조직을 침윤시키고 전이를 생기게 하는 경향이 있는 상피 세포로 구성되는 악성 신규한 성

장을 지칭한다. 본 명세서에서 제공된 화합물 또는 방법으로 치료될 수 있는 예시적인 암종은, 예를 들면, 하기 를 포함한다: 수질 갑상선 암종, 가족성 수질 갑상선 암종, 소엽 암종, 선방성 암종, 선양낭포성 암종, 선양 낭 성 암종, 선암종, 부신 피질의 암종, 폐포 암종, 폐포 세포 암종, 기저 세포 암종, 기저세포 암종, 기저양 암종, 기저편평상피 세포 암종, 세기관지폐포 암종, 세기관지 암종, 기관지 암종, 대뇌모양 암종, 담관세포 암 종, 융모막 암종, 콜로이드 암종, 면포 암종, 자궁몸통 암종, 소공질 암종, 흉부 갑옷 암종, 피각 암종, 원통형 암종, 원통형 세포 암종, 유관 암종, 경성 암종, 배아 암종, 대뇌모양 암종, 표피모양 암종, 선양 상피 암종, 외장성 암종, 궤양전 암종, 섬유 암종, 젤라틴모양 암종, 젤라틴성 암종, 거대세포 암종, 거세포 암종, 선상 암 종, 과립막 세포 암종, 모발-메트릭스 암종, 혈액같은 암종, 간세포 암종, 휘틀 세포 암종, 하이알린 암종, 부 신모양 암종, 유아의 배아 암종, 제자리 암종, 표피내 암종, 상피내 암종, 프롬페쳐 암종, 쿨치즈키-세포 암종, 대세포 암종, 수정체 암종, 수정체 암종, 지방종성 암종, 림프상피성 암종, 수질 암종, 수질 암종, 흑색증성 암 종, 연성 암종, 점액성 암종, 점액분비 암종, 점액세포 암종, 점액표피양 암종, 점액 암종, 점액 암종, 암종 점 액종증, 비인두 암종, 귀리 세포 암종, 화골성 암종, 뼈모양 암종, 유두상 암종, 문맥주위 암종, 침입전 암종, 유극 세포 암종, 폴 모양 암종, 신장의 신장 세포 암종, 저장 세포 암종, 육중성 암종, 슈나이더 암종, 경질성 암종, 음낭 암종, 반지 세포 암종, 단순 암종, 소세포 암종, 솔라노이드 암종, 회전타원체 세포 암종, 방추 세 포 암종, 해면양 암종, 편평상피 세포 암종, 스트링 암종, 모세혈관화장성 암종, 모세혈관화장 상 암종, 이행 세포 암종, 암종 결절, 결절성 암종, 사마귀모양 암종, 또는 빌로섬 암종.

[0094]

본 명세서에서 사용된 바와 같이 용어 "신호전달 경로"는 하나의 성분에서 1종 이상의 다른 성분으로 변화를 전 하는, 차례로는 추가의 성분으로 변화를 전할 수 있는, 다른 신호전달 경로 성분에 선택적으로 번식되는 선택적 으로 추가의-세포 성분 (예를 들면 단백질, 핵산, 소분자, 이온, 지질)과 세포 사이 일련의 상호작용을 지칭한다.

[0095]

본 명세서에서 사용된 바와 같이 용어 "비정상적인"은 정상과 상이한 것을 지칭한다. 효소 활성을 기재하는데 사용될 때, 비정상적인은 정상 대조군 또는 정상 비-이환 대조군 샘플의 평균 초과 또는 미만인 활성을 지칭한다. 비정상적인 활성은 질환을 초래하는 활성의 양을 지칭할 수 있고, 여기서 (예를 들면 본 명세서에서 기재된 바와 같이 방법 이용 또는 화합물 투여에 의해) 정상 또는 비-질환-관련된 양으로 비정상적인 활성의 되돌림은, 질환 또는 1종 이상의 질환 증상의 감소를 초래한다.

[0096]

본 명세서에서 사용된 "핵산" 또는 "올리고뉴클레오타이드" 또는 "폴리뉴클레오타이드" 또는 문법적 등가물은 함께 공유결합된 적어도 2종의 뉴클레오타이드를 의미한다. 용어 "핵산"은 단일-, 이중-, 또는 다중-가닥 DNA, RNA 및 이들의 유사체 (유도체)를 포함한다. 올리고뉴클레오타이드는 전형적으로 약 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 25, 30, 40, 50 또는 그 초과 뉴클레오타이드 길이, 최대 약 100 뉴클레오타이드 길이이다. 핵산 및 폴리뉴 클레오타이드는, 더 긴 길이, 예를 들면, 200, 300, 500, 1000, 2000, 3000, 5000, 7000, 10,000, 등을 포함하는, 임의의 길이의 폴리머이다. 1종 이상의 탄소환형 당류를 함유하는 핵산은 또한 핵산의 하나의 정의 내에 포함된다.

[0097]

특정한 핵산 서열은 또한 "스플라이스 변이체"를 포함한다. 유사하게, 핵산에 의해 인코딩된 특정한 단백질은 그 핵산의 스플라이스 변이체에 의해 인코딩된 임의의 단백질을 포함한다. 상기 명칭이 시사하는 바와 같이, "스플라이스 변이체"는 유전자의 대안적인 스플라이싱의 생성물이다. 전사 후, 초기 핵산 전사체는 상이한 (대안 적) 핵산 스플라이스 생성물이 상이한 폴리펩타이드를 인코딩하도록 스플라이싱될 수 있다. 스플라이스 변이체 의 생산 기전은 다양하지만, 엑손의 대안적 스플라이싱을 포함한다. 번역초과 전사에 의한 동일한 핵산으로부터 유래된 대안적 폴리펩타이드는 또한 이 정의에 의해 포함된다. 스플라이스 생성물의 재조합 형태를 포함하는, 스플라이싱 반응의 임의의 생성물은 이 정의에서 포함된다.

[0098]

핵산은 또 다른 핵산 서열과 기능성 관계로 배치되는 경우 "작동가능하게 연결된"다. 예를 들면, 폴리펩타이드 의 분비에 참여하는 프레단백질로서 표현되면 전서열 또는 분비성 리더용 DNA는 폴리펩타이드용 DNA에 작동가능 하게 연결되거나; 서열의 전사에 영향을 주면 프로모터 또는 인핸서는 코딩 서열에 작동가능하게 연결되거나; 또는 번역을 용이하게 하기 위해 배치되면 리보솜 결합 부위는 코딩 서열에 작동가능하게 연결된다. 일반적으로, "작동가능하게 연결된"은 연결된 DNA 서열이 서로 가깝고, 분비성 리더의 경우에서, 인접하고 판독 기이다. 그러나, 인핸서는 인접되지 않아야 한다. 연결은 편리한 제한 부위에서 결찰에 의해 달성된다. 상기 부위가 존재하지 않으면, 합성 올리고뉴클레오타이드 어댑터 또는 링커는 종래의 실시에 따라 사용된다.

[0099]

2종 이상의 핵산 또는 폴리펩타이드 서열의 문맥에서, 용어들 "동일한" 또는 퍼센트 "동일성"은, 수동 정렬 및 육안 검사 (참조, 예를 들면, NCBI 웹사이트 등)에 의해 또는, 아래 기재된 디풀트 파라미터를 가진 BLAST 또는

BLAST 2.0 서열 비교 알고리즘을 이용하여 측정된 경우 동일한 아미노산 잔기 또는 뉴클레오타이드의 지정된 백분율 (즉, 비교 원도우 또는 지정된 영역에 대해 최대 관련성으로 비교 및 정렬된 경우 지정된 영역에 대해 약 60% 동일성, 바람직하게는 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상 동일성)을 갖거나 동일한 2종 이상의 서열 또는 하위서열을 지칭한다. 상기 서열은 그 다음 "실질적으로 동일한" 것으로 언급된다. 상기 정의는 또한 시험 서열의 경의를 지칭하거나, 상기에 적용될 수 있다. 정의는 또한 결실 및/또는 첨가를 갖는 서열, 뿐만 아니라 치환을 갖는 것을 포함한다. 아래에 기재된 바와 같이, 바람직한 알고리즘은 캡 및 기타 동종의 것을 설명할 수 있다. 바람직하게는, 동일성은 적어도 약 10 아미노산 또는 20 뉴클레오타이드 길이인 영역에 걸쳐, 또는 더 바람직하게는 10~50 아미노산 또는 20~50 뉴클레오타이드 길이인 영역에 걸쳐 존재한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 퍼센트 (%) 아미노산 서열 동일성은, 최대 퍼센트 서열 동일성을 달성하기 위해, 필요하면, 서열 정렬 및 캡 도입 후, 참조 서열에서 아미노산과 동일한 후보 서열에서 아미노산의 백분율로서 정의된다. 퍼센트 서열 동일성 결정의 목적용 정렬은, 예를 들면, 공공연하게 이용가능한 컴퓨터 소프트웨어 예컨대 BLAST, BLAST-2, ALIGN, ALIGN-2 또는 Megalign (DNASTAR) 소프트웨어를 이용하여, 당해 분야의 기술 내에 있는 다양한 방식으로 달성될 수 있다. 비교된 서열의 전장에 걸쳐 최대 정렬을 달성하는데 필요한 임의의 알고리즘을 포함하는, 정렬 측정용 적절한 파라미터는 공지된 방법에 의해 결정될 수 있다.

[0100]

서열 비교를 위하여, 전형적으로 하나의 서열은 참조 서열로서 작용하고, 여기에 시험 서열은 비교된다. 서열 비교 알고리즘을 이용하는 경우, 시험 및 참조 서열은 컴퓨터에 입력되고, 필요하면, 하위서열 배위는 지정되고, 서열 알고리즘 프로그램 파라미터는 지정된다. 바람직하게는, 디폴트 프로그램 파라미터는 사용될 수 있거나, 대안적인 파라미터는 지정될 수 있다. 서열 비교 알고리즘은 그 다음, 프로그램 파라미터에 기반하여, 참조 서열에 비해 시험 서열에 대하여 퍼센트 서열 동일성을 계산한다.

[0101]

"비교 원도우"는, 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 2 서열이 최적으로 정렬된 후 인접 위치의 동일한 수의 참조 서열에 서열이 비교될 수 있는 10 내지 600, 일반적으로 약 50 내지 약 200, 더 일반적으로 약 100 내지 약 150으로 구성되는 군으로부터 선택된 인접 위치의 수 중 임의의 하나의 분절에 대한 참조를 포함한다. 비교용 서열의 정렬 방법은 당해 분야에 공지된다. 비교용 서열의 최적의 정렬은, 예를 들면, Smith & Waterman, *Adv. Appl. Math.* 2:482 (1981)의 국부 상동성 알고리즘에 의해, Needleman & Wunsch, *J. Mol. Biol.* 48:443 (1970)의 상동성 정렬 알고리즘에 의해, Pearson & Lipman, *Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA* 85:2444 (1988)의 유사성 방법용 조사에 의해, 이들 알고리즘 (GAP, BESTFIT, FASTA, and TFASTA in the Wisconsin Genetics Software Package, Genetics Computer Group, 575 Science Dr., Madison, WI)의 컴퓨터화된 실행에 의해, 또는 수동 정렬 및 육안 검사 (참조, 예를 들면, *CurrentProtocols in Molecular Biology* (Ausubel 등, eds. 1995 supplement))에 의해 수행될 수 있다.

[0102]

어구 "에 선택적으로 (또는 구체적으로) 하이브리드화한다"는 다른 뉴클레오타이드 서열 (예를 들면, 총 세포 또는 라이브러리 DNA 또는 RNA)보다, 예를 들면, 더욱 엄격한 조건하에, 더 높은 친화성을 가진 특정한 뉴클레오타이드 서열에만 문자의 결합, 이중화, 또는 하이브리드화를 지칭한다.

[0103]

어구 "엄격한 하이브리드화 조건"은 탐침이, 전형적으로 핵산의 복합 혼합물에서, 다른 서열이 아닌, 그의 표적 하위서열에 하이브리드화할 조건을 지칭한다. 엄격한 조건은 서열-의존적이고 상이한 상황에서 상이할 것이다. 더 긴 서열은 구체적으로 더 높은 온도에서 하이브리드화한다. 핵산의 하이브리드화에 대한 광범위한 안내는 하기에서 발견된다: Tijssen, *Techniques in Biochemistry and Molecular Biology--Hybridization with Nucleic Probes*, "Overview of principles of hybridization and the strategy of nucleic acid assays" (1993). 일반적으로, 엄격한 조건은 정의된 이온 강도 pH에서 특이적 서열에 대하여 열적 용융점 (T_m)보다 약 5~10°C 더 낮도록 선택된다. T_m 은 상기 표적에 상보적인 탐침의 50%가 평형에서 표적 서열에 하이브리드화하는 (정의된 이온 강도, pH, 및 핵산 농도하에) 온도이다 (표적 서열이, T_m 에서, 과잉으로 존재함에 따라, 탐침의 50%는 평형에서 점유된다. 엄격한 조건은 또한 탈안정화제 예컨대 포름아미드의 첨가로 달성될 수 있다. 선택적 또는 특이적 하이브리드화를 위하여, 양성 신호는 적어도 2회 배경, 바람직하게는 10회 배경 하이브리드화이다. 예시적인 엄격한 하이브리드화 조건은 하기와 같을 수 있다: 50% 포름아미드, 5x SSC, 및 1% SDS, 42°C에서 인큐베이팅, 또는, 5x SSC, 1% SDS, 65°C에서 인큐베이팅, 65°C에서 0.2x SSC, 및 0.1% SDS내 설정과 함께).

[0104]

이들이 인코딩하는 폴리펩타이드가 실질적으로 동일하면 엄격한 조건하에 서로에 대해서 하이브리드화하지 않는 핵산은 여전히 실질적으로 동일하다. 이것은, 예를 들면, 핵산의 한 카페가 유전자 암호에 의해 허용된 최대 코

돈 축퇴를 이용하여 창출되는 경우, 발생한다. 그와 같은 경우에, 핵산은 전형적으로 중간 정도로 염격한 하이브리드화 조건하에 하이브리드화한다. 예시적인 "중간 정도로 염격한 하이브리드화 조건"은 37°C에서 40% 포름아미드, 1 M NaCl, 1% SDS의 완충액에서 하이브리드화, 및 45°C에서 1X SSC내 세정을 포함한다. 양성 하이브리드화는 적어도 2회 배경이다. 통상적인 기술의 것은 대안적인 하이브리드화 및 세정 조건이 유사한 염격성의 조건을 제공하는데 이용될 수 있다는 것을 쉽게 인식할 것이다. 하이브리드화 파라미터 결정용 추가의 지침은 수많은 참조, 예를 들면, 및 *CurrentProtocols in Molecular Biology*, ed. Ausubel, 등에 제공된다.

[0105] 20 아미노산은 통상적으로 단백질에서 발견된다. 그들 아미노산은 그들의 측쇄의 화학적 특성에 기반하여 9 부류 또는 그룹으로 그룹화될 수 있다. 동일한 부류 또는 그룹 내에 하나의 아미노산 잔기의 또 다른 것으로의 치환은 본 명세서에서 일명 "보존적" 치환이다. 보존적 아미노산 치환은 빈번하게 단백질의 형태 또는 기능의 상당히 변경 없이 단백질에서 실시될 수 있다. 상이한 부류 또는 그룹으로부터 하나의 아미노산 잔기의 또 다른 것으로의 치환은 본 명세서에서 일명 "비-보존적" 치환이다. 그에 반해서, 비-보존적 아미노산 치환은 단백질의 형태 및 기능을 변형시키는 경향이 있다.

[0106] 아미노산 분류의 예

아미노산 분류의 예	
작은/지방족 잔기:	Gly, Ala, Val, Leu, Ile
환형 아미노산:	Pro
하이드록실-함유 잔기:	Ser, Thr
산성 잔기:	Asp, Glu
아미드 잔기:	Asn, Gln
염기성 잔기:	Lys, Arg
이미다졸 잔기:	His
방향성 잔기:	Phe, Tyr, Trp
황-함유 잔기:	Met, Cys

[0107]

[0108] 일부 구현예에서, 보존적 아미노산 치환은 임의의 글리신 (G), 알라닌 (A), 이소류신 (I), 발린 (V), 및 류신 (L)의 이들 지방족 아미노산의 임의의 다른 것으로; 세린 (S)의 트레오닌 (T)로 및 그 반대; 아스파르트산 (D)의 글루탐산 (E)로 및 그 반대; 글루타민 (Q)의 아스파라긴 (N)으로 및 그 반대; 라이신 (K)의 아르기닌 (R)로 및 그 반대; 페닐알라닌 (F), 티로신 (Y) 및 트립토핀 (W)의 이들 방향족 아미노산의 임의의 다른 것으로; 및 메티오닌 (M)의 시스테인 (C)로 및 그 반대 치환을 포함한다. 다른 치환은 또한, 특정한 아미노산의 환경 및 단백질의 3-차원 구조에서 그의 역할에 의존하여, 보존적인 것으로 고려될 수 있다. 예를 들면, 글리신 (G) 및 알라닌 (A)는, 알라닌 (A) 및 발린 (V)가 할 수 있는 것처럼, 빈번하게 교환 가능할 수 있다. 상대적으로 소수성인, 메티오닌 (M)은 빈번하게 류신 및 이소류신과, 그리고 때때로 발린과 교환될 수 있다. 라이신 (K) 및 아르기닌 (R)은 아미노산 잔기의 상당한 피쳐가 그의 전하고 이들 2 아미노산 잔기의 상이한 pKs가 상당하지 않은 위치에서 빈번하게 교환 가능하다. 또 다른 변화는 특정 환경에서 "보존적"으로 고려될 수 있다 (참조, 예를 들면, BIOCHEMISTRY at pp. 13-15, 2nd ed. LubertStryer ed. (Stanford University); Henikoff 등, Proc. Nat'l Acad. Sci. USA (1992) 89:10915-10919; Lei 등, J. Biol. Chem. (1995) 270(20):11882-11886).

[0109] "폴리펩타이드", "펩타이드", 및 "단백질"은 본 명세서에서 상호교환적으로 사용되고, 길이 또는 번역후 변형과 무관하게, 아미노산의 임의의 펩타이드-연결된 사슬을 의미한다. 아래 언급된 바와 같이, 본 명세서에서 기재된 폴리펩타이드는, 예를 들면, 야생형 단백질, 야생형 단백질의 생물학적으로-활성 단편, 또는 야생형 단백질 또는 단편의 변이체일 수 있다. 본 개시내용에 따른, 변이체는 아미노산 치환, 결합, 또는 삽입을 함유할 수 있다. 치환은 보존적 또는 비-보존적일 수 있다.

[0110] 발현 이후, 단백질은 단리될 수 있다. 본 명세서에서 기재된 임의의 단백질에 적용된 경우 용어 "정제된" 또는 "단리된"은 자연적으로 수반하는 성분 (예를 들면, 단백질 또는 다른 자연 발생 생물학적 또는 유기 분자), 예를 들면, 단백질을 발현시키는 세포에서 다른 단백질, 지질, 및 핵산으로부터 분리 또는 정제된 폴리펩타이드를 지칭한다. 전형적으로, 폴리펩타이드는, 샘플에서 총 단백질의, 적어도 60 (예를 들면, 적어도 65, 70, 75, 80, 85, 90, 92, 95, 97, 또는 99) 중량%를 구성하는 경우 정제된다.

[0111] 단백질에서 아미노산 잔기는 제공된 잔기로서 단백질 내에 동일한 필수적인 구조적 위치를 차지하는 경우 제공된 잔기에 "대응한다". 예를 들면, 선택된 잔기가 인간 PCNA내 L126 내지 Y133과 동일한 필수적인 공간적 또는 다른 구조적 관계를 차지하는 경우 선택된 단백질에서 선택된 잔기는 인간 PCNA의 L126 내지 Y133에 대응한다.

일부 구현예에서, 선택된 단백질이 인간 PCNA 단백질과 최대 상동성으로 정렬되는 경우, L126 내지 Y133으로 정렬하는 정렬된 선택된 단백질에서 위치는 L126 내지 Y133에 대응한다고 언급된다. 기본적인 서열 정렬 대신에, 예를 들면, 선택된 단백질의 구조가 인간 PCNA 단백질과 최대 관련성으로 정렬되고 전반적인 구조가 비교되는 경우, 3차원 구조적 정렬은 또한 사용될 수 있다. 이 경우에, 구조적 모델에서 L126 내지 Y133과 동일한 필수적인 위치를 차지하는 아미노산은 L126 내지 Y133 잔기에 대응한다고 언급된다.

[0112] "약제학적으로 허용가능한 부형제" 및 "약제학적으로 허용가능한 캐리어"는 대상체에 활성제의 투여 및 대상체에 의한 흡수를 돋는 그리고 환자에서 상당한 부정적인 독물학적 효과의 유발 없이 본 발명의 조성물에서 포함될 수 있는 서브스턴스를 지칭한다. 약제학적으로 허용가능한 부형제의 비-제한적인 예는 물, NaCl, 정상 식염수 용액, 락테이트화된 립거, 정상 수크로오스, 정상 글루코스, 결합제, 충전제, 봉해제, 윤활제, 코팅물, 감미제, 풍미제, 염 용액 (예컨대 립거액), 알코올, 오일, 젤라틴, 탄수화물 예컨대 락토오스, 아밀로오스 또는 전분, 지방산 에스테르, 하이드록시메티셀룰로오스, 폴리비닐 피롤리딘, 및 착색제, 및 기타 동종의 것을 포함한다. 상기 제제는 멸균될 수 있고, 요망하는 경우, 본 발명의 화합물과 유해하게 반응하지 않는 삼투압, 완충액, 착색제, 및/또는 방향족 서브스턴스 및 기타 동종의 것에 영향을 주기 위하여 보조제 예컨대 윤활제, 보존제, 안정화제, 습윤제, 유화제, 염과 혼합될 수 있다. 당해 분야의 숙련가는 다른 약제학적 부형제가 본 발명에서 유용하다는 것을 인식할 것이다.

[0113] 용어 "제제"는 다른 캐리어와 무관하게 활성 성분이 캐리어에 의해 둘러싸이는, 따라서 상기와 회합하는 캡슐을 제공하는 캐리어로서 캡슐화 물질을 가진 활성 화합물의 제형을 포함하도록 의도된다. 유사하게, 카세 및 로젠지는 포함된다. 정제, 분말, 캡슐, 알약, 카세, 및 로젠지는 경구 투여에 적합한 고형 복용 형태로서 사용될 수 있다.

[0114] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "투여"는 대상체에 경구 투여, 좌약으로서 투여, 국소 접촉, 정맥내, 비경구, 복강내, 근육내, 병소내, 척추강내, 두개내, 비강내 또는 피하 투여, 또는 서방출 디바이스, 예를 들면, 미니-삼투 펌프의 이식을 의미한다. 투여는, 비경구 및 경접막 (예를 들면, 구강, 설하, 구개, 잇몸, 비강, 질, 직장, 또는 경피)를 포함하는, 임의의 경로이다. 비경구 투여는, 예를 들면, 정맥내, 근육내, 세동맥내, 진피내, 피하, 복강내, 심실내, 및 두개내를 포함한다. 전달의 다른 방식은, 비제한적으로, 리포좀 제형의 사용, 정맥내 주입, 경피 패치, 등을 포함한다. "공-투여한다"는 본 명세서에서 기재된 조성물이 1종 이상의 추가의 요법 (예를 들면 항암제)의 투여와 동시에, 투여 직전에, 또는 투여 직후에 투여되는 것을 의미한다. 본 발명의 화합물은 단독으로 투여될 수 있거나 환자에 공투여될 수 있다. 공투여는 개별적으로 또는 조합으로 (1초과 화합물 또는 제제) 화합물의 동시 또는 순차적인 투여를 포함하는 의미이다. 따라서, 제제는 또한, 요망될 때, 다른 활성 서브스턴스와 (예를 들면 대사 열화를 감소시키기 위해, 전구약물의 열화를 그리고 약물, 검출 가능한 제제의 방출을 증가시키기 위해) 조합될 수 있다. 본 발명의 조성물은 경피로, 국소 경로로 전달될 수 있고, 솜면봉, 용액, 혼탁액, 에멀젼, 젤, 크림, 연고, 페이스트, 젤리, 페인트, 분말, 및 에어로졸로서 제형화될 수 있다. 경구 제제는, 환자에 의한 섭취에 적합한, 정제, 알약, 분말, 당의정, 캡슐, 액체, 로젠지, 카세, 젤, 시럽, 슬러리, 혼탁액, 등을 포함한다. 고형 형태 제제는 분말, 정제, 알약, 캡슐, 카세, 좌약, 및 분산성 과립을 포함한다. 액체 형태 제제는 용액, 혼탁액, 및 에멀젼, 예를 들면, 물 또는 물/프로필렌 글리콜 용액을 포함한다. 본 발명의 조성물은 지속 방출 및/또는 안락을 제공하기 위해 성분을 추가로는 포함할 수 있다. 상기 성분은 고분자량, 음이온성 뮤코마이티 폴리머, 젤화 다당류 및 미세하게-분할된 약물 캐리어 기질을 포함한다. 이를 성분은 미국 특허 번호 4,911,920; 5,403,841; 5,212,162; 및 4,861,760에서 더 상세히 논의된다. 이를 특히의 전체 내용은 참고로 그 전문이 모든 목적을 위해 본 명세서에 편입된다. 본 발명의 조성물은 또한 바디에서 서방형을 위하여 마이크로구형체로서 전달될 수 있다. 예를 들면, 마이크로구형체는, 피하로 (참조 Rao, *J. Biomater Sci. Polym. Ed.* 7:623-645, 1995; 생분해성 및 주사가능 젤 제형 (참조, 예를 들면, Gao *Pharm. Res.* 12:857-863, 1995)로서; 또는, 경구 투여용 마이크로구형체 (참조, 예를 들면, Eyles, *J. Pharm. Pharmacol.* 49:669-674, 1997)로서 느리게 방출하는, 약물-함유 마이크로구형체의 진피내 주사를 통해 투여될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 조성물의 제형은 세포 막과 융합하는 또는 세포내이입되는 리포좀의 이용에 의해, 즉, 세포내이입을 초래하는 세포의 표면 막 단백질 수용체에 결합하는, 리포좀에 부착된 수용체 리간드 사용에 의해 전달될 수 있다. 리포좀을 이용함으로써, 특히 리포좀 표면이 표적 세포에 특이적인 수용체 리간드를 운반하는 경우, 또는 달리 우선적으로 특이적인 장기에 관한 경우, 생체내 표적 세포에 본 발명의 조성물의 전달에 집중할 수 있다 (참조, 예를 들면, Al-Muhammed, *J. Microencapsul.* 13:293-306, 1996; Chonn, *Curr. Opin. Biotechnol.* 6:698-708, 1995; Ostro, *Am. J. Hosp. Pharm.* 46:1576-1587, 1989). 본 발명의 조성물은 또한 나노입자로서 전달될 수 있다.

- [0115] 본 발명에 의해 제공된 약제학적 조성물은 상기 활성 성분 (예를 들면 구현예 또는 실시예를 포함하는, 본 명세서에서 기재된 화합물)이 치료적으로 효과적인 양, 즉, 그의 의도된 목적을 달성하는데 효과적인 양으로 함유되는 조성물을 포함한다. 특정한 적용에 효과적인 실제 양은, 특히, 치료받는 병태에 의존할 것이다. 질환을 치료하는 방법에서 투여된 경우, 상기 조성물은 요망된 결과, 예를 들면, 질환 증상 (예를 들면 암 또는 비정상적인 PCNA 활성의 증상)의 진행 감소, 제거, 또는 둔화를 달성하는데 효과적인 활성 성분의 양을 함유할 것이다. 본 발명의 화합물의 치료적 효과적인 양의 결정은 양호하게, 특별히 본 명세서에서 상세한 개시내용의 면에서, 당해 분야의 숙련가의 능력 이내이다.
- [0116] 포유동물에 투여된 복용량 및 빈도 (단일 또는 다중 용량)은 다양한 인자, 예를 들면, 포유동물이 또 다른 질환을 앓고 있는지 여부, 및 그의 투여 경로; 수령체의 크기, 연령, 성별, 건강, 체중, 체질량 지수, 및 다이어트; 치료받는 질환의 증상 (예를 들면 암의 증상)의 성질 및 정도, 동반 치료의 종류, 치료받는 질환으로부터 합병증 또는 다른 건강-관련된 문제에 따라 다양할 수 있다. 다른 치료 레지멘 또는 제제는 출원인 발명의 방법 및 화합물과 함께 사용될 수 있다. 확립된 복용량 (예를 들면, 빈도 및 지속기간)의 조정 및 조작은 양호하게 당해 분야의 숙련가의 능력 이내이다.
- [0117] 본 명세서에서 기재된 임의의 화합물에 대하여, 치료적으로 효과적인 양은 세포 배양 검정으로부터 초기에 결정될 수 있다. 표적 농도는, 본 명세서에서 기재된 또는 당해 분야에 공지된 방법을 이용하여 측정된 바와 같이, 본 명세서에서 기재된 방법을 달성할 수 있는 활성 화합물(들)의 그들 농도일 것이다.
- [0118] 당해 분야에서 잘 알려진 바와 같이, 인간에서 사용을 위하여 치료적으로 효과적인 양은 또한 동물 모델로부터 결정될 수 있다. 예를 들면, 인간용 용량은 동물에서 효과적인 것으로 밝혀졌던 농도를 달성하도록 제형화될 수 있다. 인간내 복용량은, 상기에 기재된 바와 같이, 화합물 유효성 모니터링 및 상향 또는 하향으로 복용량 조정에 의해 조정될 수 있다. 상기 기재된 방법 및 다른 방법에 기반된 인간내 최대 효능을 달성하기 위한 용량 조정은 양호하게 당업자의 능력 이내이다.
- [0119] 복용량은 환자의 요건 및 이용된 화합물에 따라 다양할 수 있다. 환자에 투여된 용량은, 본 발명의 문맥에서 경시적으로 환자에서 유익한 치료 반응을 달성하기에 충분해야 한다. 용량의 크기는 또한 임의의 부정적인 부작용의 존재, 성질, 및 정도에 의해 결정될 것이다. 특정한 상황에 대하여 적절한 복용량의 결정은 종사자의 기술이내이다. 일반적으로, 치료는 화합물의 최적의 용량 미만인 더 작은 복용량으로 개시된다. 그 후에, 복용량은 상황하에 최적의 효과가 도달되는 때까지 작은 증분으로 증가된다.
- [0120] 복용량 및 간격은 치료받는 특정한 임상 징후에 효과적인 투여된 화합물의 수준을 제공하기 위해 개별적으로 조정될 수 있다. 이것은 개인의 질환 상태의 중증도에 비례하는 치료 레지멘을 제공할 것이다.
- [0121] 본 명세서에서 제공된 교시를 이용하여, 특정한 환자에 의해 실증된 임상 증상을 치료하는데 효과적이지만 실질적인 독성을 유발시키지 않는 효과적인 예방적 또는 치료적 처치 레지멘은 계획될 수 있다. 상기 계획은 인자 예컨대 화합물 효력, 상대 생체이용률, 환자 체중, 유해한 부작용의 존재 및 중증도, 바람직한 투여 방식 및 선택된 제제의 독성 프로파일을 고려하여 활성 화합물의 주의 깊은 선택을 포함해야 한다.
- [0122] 본 명세서에서 기재된 화합물은, 암 치료에 유용한 것으로 공지된 다른 활성제와, 또는 단독으로 효과적일 수 없지만, 활성제의 효능에 기여할 수 있는 부속 제제와, 서로 함께 사용될 수 있다.
- [0123] 일부 구현예에서, 공-투여는 제2 활성제의 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 또는 24 시간 이내 하나의 활성제를 투여하는 것을 포함한다. 공-투여는 2 활성제를 동시에, 대략 동시에 (예를 들면, 서로의 약 1, 5, 10, 15, 20, 또는 30 분 이내), 또는 임의의 순서로 순차적으로 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 공-투여는 공-제형화, 즉, 양쪽 활성제를 포함하는 단일 약제학적 조성물의 제조에 의해 달성될 수 있다. 다른 구현예에서, 활성제는 개별적으로 제형화될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 활성 및/또는 부속 제제는 서로 연결 또는 접합될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 화합물은 암에 대한 치료 예컨대 방사선 또는 수술과 조합될 수 있다.
- [0124] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "약"은, 당해 분야의 숙련가가 지정된 값에 유사하게 적당히 고려할, 지정된 값을 포함하는 값의 범위를 의미한다. 구현예에서, 약은 당해 분야에서 일반적으로 허용가능한 측정을 이용하는 표준 편차 이내를 의미한다. 구현예에서, 약은 지정된 값의 +/- 10%로 확장하는 범위를 의미한다. 구현예에서, 약은 지정된 값을 의미한다.
- [0125] 용어 "증식 세포 핵 항원" 또는 "PCNA"는 개별 PCNA 단백질의 3 하위단위로 구성되는 단백질 복합체에 자가 조

립하는 ~29 kDa 단백질을 지칭한다. 함께 이들 연결된 PCNA 분자는 진핵 세포에서 DNA 폴리미라제 δ 용 진행성 인자로서 작용하는 DNA 클램프를 형성한다. 용어 "PCNA"는 인간 PCNA (예를 들면, Entrez 5111, Uniprot P12004, RefSeq NM_002592 (서열식별번호:1), 또는 RefSeq NP_002583 (서열식별번호:2))의 뉴클레오타이드 서열 또는 단백질 서열을 지칭할 수 있다. 용어 "PCNA"는 뉴클레오타이드 서열 또는 단백질 뿐만 아니라 이들의 임의의 돌연변이체의 야생형 형태 모두를 포함한다. 일부 구현예에서, "PCNA"는 야생형 PCNA이다. 일부 구현예에서, "PCNA"는 1종 이상의 돌연변이체 형태이다. 용어 "PCNA" XYZ는 돌연변이체 PCNA의 뉴클레오타이드 서열 또는 단백질을 지칭하고 여기서 야생형에서 X 아미노산을 정상적으로 갖는 PCNA의 상기 Y 넘버링된 아미노산은 대신 돌연변이체에서 Z 아미노산을 갖는다. 구현예에서, PCNA는 인간 PCNA이다. 구현예에서, PCNA는 참조 번호 GI:33239449 (서열식별번호:1)에 대응하는 뉴클레오타이드 서열을 갖는다. 구현예에서, PCNA는 RefSeq NM_002592.2 (서열식별번호:1)에 대응하는 뉴클레오타이드 서열을 갖는다. 구현예에서, PCNA는 참조 번호 GI:4505641 (서열식별번호:2)에 대응하는 단백질 서열을 갖는다. 구현예에서, PCNA는 RefSeq NP_002583.1 (서열식별번호:2)에 대응하는 뉴클레오타이드 서열을 갖는다. 구현예에서, PCNA는 하기 아미노산 서열을 갖는다:

[0126] MFEARLVQGSILKKVLEALKDLINEACWDISSSGVNLQSMDDSSHVSLVQLTLRSEGFDTYRCDRNLAMGVNLTSMSKILKCAGNEDITLRAEDNADTLALV
FEAPNQEKVSDYEMKLMDDVQLGIPEQEYSCVVKMPSGEFARI CRDLSHIGDAVVISCAKDGVKFSASGELGNGNIKLSQTNSVDKEEEAVTIEMNEPVQLT
LTFAFLRYLNFFTAKATPLSSTVTLSMSADVPVLVEYKIAMGHLKYYLAPKIEDEEGS (서열식별번호:2).

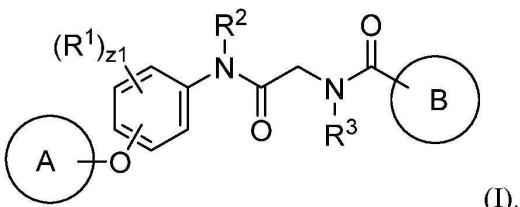
[0127] 구현예에서, PCNA는 돌연변이체 PCNA이다. 구현예에서, 돌연변이체 PCNA는 야생형 PCNA와 관련되지 않는 질환과 관련된다. 구현예에서, PCNA는 상기 서열에 비교된 적어도 1종의 아미노산 돌연변이 (예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 또는 30 돌연변이)를 포함한다. PCNA는 번역후에 변형될 수 있다. 변형은 인산화, 메틸화, 산성 아미노산의 메틸에스테르, 리보실화, 아세틸화, 다양한 당으로 당화, 다양한 상이한 지질로 지질화, 폴리(ADP) 리보실화, 또는 당해분야에 공지된 다른 번역후 변형을 포함할 수 있다. 변형의 정도 및 유형에서 차이는 ca- 및 nm- PCNA 동형체의 수준 (예를 들면, 단백질 수준)에 영향을 미친다. 구현예에서, 번역후 변형 또는 복수의 번역후 변형은, 번역후 변형(들) 없이 PCNA에 비해, 본 명세서에서 기재된 화합물 (예를 들면, AOH1160, PCNA7)에 의한 PCNA의 억제 또는 본 명세서에서 기재된 화합물 (예를 들면, AOH1160, PCNA7)의 PCNA에의 결합을 변형시킨다.

[0128] 본 명세서에서 사용된 바와 같이 용어들 "암-관련된 증식 세포 핵 항원" 또는 "caPCNA"는 산성 등전점을 갖는 PCNA의 동형체 (예를 들면, 비-암-관련된 PCNA에 비교된 양성자화된 아민 및/또는 카복실 기, 산성 등전점, 비-암성 세포내 PCNA, 비-악성 PCNA, 비-암성 세포내 만연한 PCNA 동형체, 또는 비-암성 세포내 덜한 산성 PCNA 동형체를 포함하는 웨타이드)를 지칭한다. 구현예에서, caPCNA 단백질은 메틸화된 아미노산 (예를 들면, 글루타메이트, 아스파르트산)을 포함한다. 구현예에서, caPCNA 단백질은 산성 아미노산의 메틸에스테르로 번역후에 변형된다. 구현예에서, PCNA에서 산성 아미노산 잔기의 메틸에스테르화는 pH 8.5에서 대략 20 분의 $T_{1/2}$ 를 나타낸다. 구현예에서, caPCNA는, 참고로 그 전문이 모든 목적을 위해 편입되는, F. Shen, 등 J Cell Biochem. 2011 Mar; 112(3): 756-760에 기재된 바와 같이 번역후에 변형된다.

[0129] 본 명세서에서 사용된 바와 같이 용어들 "비-악성 증식 세포 핵 항원" 또는 "nmPCNA"는 염기성 등전점을 갖는 PCNA의 동형체 (예를 들면, 탈양성자화된 아민 및/또는 카복실 기, caPCNA에 비교된 염기성 등전점, 암성 세포내 caPCNA를 포함하는 웨타이드)를 지칭한다. 구현예에서, nmPCNA는 비-암성 세포내 만연한 PCNA 동형체이다.

B. 화합물

[0131] 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 조성물이 특히 본 명세서에서 제공되고, 상기 화합물은 하기 식을 갖는다:



[0132] 고리 A는 치환된 또는 비치환된 페닐 또는 치환된 또는 비치환된 5 내지 6 원 헤테로아릴이다. 고리 B는 치환된 또는 비치환된 나프탈, 치환된 또는 비치환된 퀴놀리닐, 또는 치환된 또는 비치환된 이소퀴놀리닐이다.

[0134] R^1 은 독립적으로 수소, 할로겐, $-CX_3^1$, $-CHX_2^1$, $-CH_2X^1$, $-CN$, $-SO_2Cl$, $-SO_{n1}R^{10}$, $-SO_{v1}NR^{7,8}$, $-NHNR^{7,8}$, $-ONR^{7,8}$, $-NHC=(O)NHNR^{7,8}$, $-NHC=(O)NR^{7,8}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{7,8}$, $-C(O)R^9$, $-C(O)-OR^9$, $-C(O)NR^{7,8}$, $-OR^{10}$, $-NR^7SO_2R^{10}$, $-NR^7C(O)R^9$, $-NR^7C(O)-OR^9$, $-NR^7OR^9$, $-OCX_3^1$, $-OCHX_2^1$, $-OCH_2X^1$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고; 2개의 인접한 R^1 치환체는 선택적으로 연결되어 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있다. 구현예에서, R^1 은 독립적으로 할로겐, $-CX_3^1$, $-CHX_2^1$, $-CH_2X^1$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{10}$, $-SO_{v1}NR^{7,8}$, $-NHNH_2$, $-ONR^{7,8}$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NR^{7,8}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{7,8}$, $-C(O)R^9$, $-C(O)-OR^9$, $-C(O)NR^{7,8}$, $-OR^{10}$, $-NR^7SO_2R^{10}$, $-NR^7C(O)R^9$, $-NR^7C(O)-OR^9$, $-NR^7OR^9$, $-OCX_3^1$, $-OCHX_2^1$, $-OCH_2X^1$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고; 2개의 인접한 R^1 치환체는 선택적으로 연결되어 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있다. z1이 0일 때, 이때 R^1 은 수소인 것으로 이해된다.

[0135] R^2 은 독립적으로 수소, 할로겐, $-CX_3^2$, $-CHX_2^2$, $-CH_2X^2$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX_3^2$, $-OCHX_2^2$, $-OCH_2X^2$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다.

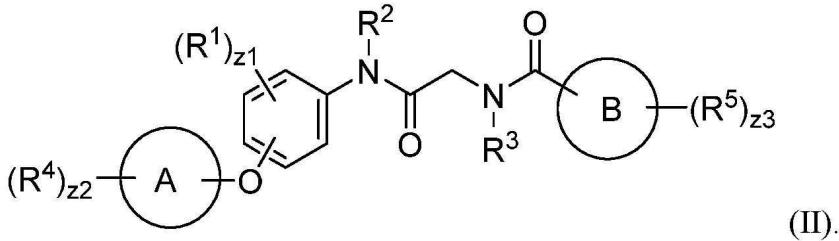
[0136] R^3 은 독립적으로 수소, 할로겐, $-CX_3^3$, $-CHX_2^3$, $-CH_2X^3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX_3^3$, $-OCHX_2^3$, $-OCH_2X^3$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다.

[0137] R^7 , R^8 , R^9 , 및 R^{10} 은 독립적으로 수소, 할로겐, $-CX_3^A$, $-CHX_2^A$, $-CH_2X^A$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX_3^A$, $-OCHX_2^A$, $-OCH_2X^A$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 동일한 질소 원자에 결합된 R^7 및 R^8 치환체는 선택적으로 연결되어 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있다.

[0138] 기호 z1은 0 내지 4의 정수이다. 기호 m1 및 v1은 독립적으로 1 또는 2의 정수이다. 기호 n1은 0 내지 4의 정수이다. 기호 X^1 , X^2 , X^3 , 및 X^A 은 독립적으로 $-Cl$, $-Br$, $-I$, 또는 $-F$ 이다.

[0139]

구현예에서, 본 화합물은 하기 식을 갖는다:



[0140]

R¹, R², R³, 고리 A, 고리 B, 및 z1은 식 (I)의 화합물을 포함하여 구현예를 포함하여 본 명세서에서 기재된 바와 같다. 구현예에서, 고리 A는 페닐 (이는 R⁴로 치환되거나 비치환됨) 또는 5 내지 6 원 헤테로아릴 (이는 R⁴로 치환되거나 비치환됨) 및 고리 B는 나프틸 (이는 R⁵로 치환되거나 비치환됨), 퀴놀리닐 (이는 R⁵로 치환되거나 비치환됨), 또는 이소퀴놀리닐 (이는 R⁵로 치환되거나 비치환됨)이다.

[0142]

R⁴은 독립적으로 할로겐, -CX₃⁴, -CHX₂⁴, -CH₂X⁴, -CN, -SO₂Cl, -SO_{n4}R¹⁴, -SO_{v4}NR¹¹R¹², -NHNR¹¹R¹², -ONR¹¹R¹², -NHC=(O)NHNR¹¹R¹², -NHC=(O)NR¹¹R¹², -N(O)_{m4}, -NR¹¹R¹², -C(O)R¹³, -C(O)-OR¹³, -C(O)NR¹¹R¹², -OR¹⁴, -NR¹¹SO₂R¹⁴, -NR¹¹C=(O)R¹³, -NR¹¹C(O)-OR¹³, -NR¹¹OR¹³, -OCX₃⁴, -OCHX₂⁴, -OCH₂X⁴, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴이고; 2개의 인접한 R⁴ 치환체는 선택적으로 연결되어 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴을 형성할 수 있다. 구현예에서, R⁴은 독립적으로 할로겐, -CX₃⁴, -CHX₂⁴, -CH₂X⁴, -CN, -SO_{n4}R¹⁴, -SO_{v4}NR¹¹R¹², -NHNR¹¹R¹², -ONR¹¹R¹², -NHC=(O)NHNR¹¹R¹², -NHC=(O)NR¹¹R¹², -N(O)_{m4}, -NR¹¹R¹², -C(O)R¹³, -C(O)-OR¹³, -C(O)NR¹¹R¹², -OR¹⁴, -NR¹¹SO₂R¹⁴, -NR¹¹C=(O)R¹³, -NR¹¹C(O)-OR¹³, -NR¹¹OR¹³, -OCX₃⁴, -OCHX₂⁴, -OCH₂X⁴, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴이고; 2개의 인접한 R⁴ 치환체는 선택적으로 연결되어 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴을 형성할 수 있다. z2가 0일 때, 이때 R⁴은 수소인 것으로 이해된다.

[0143]

R⁵은 독립적으로 할로겐, -CX₃⁵, -CHX₂⁵, -CH₂X⁵, -CN, -SO₂Cl, -SO_{n5}R¹⁸, -SO_{v5}NR¹⁵R¹⁶, -NHNR¹⁵R¹⁶, -ONR¹⁵R¹⁶, -NHC=(O)NHNR¹⁵R¹⁶, -NHC=(O)NR¹⁵R¹⁶, -N(O)_{m5}, -NR¹⁵R¹⁶, -C(O)R¹⁷, -C(O)-OR¹⁷, -C(O)NR¹⁵R¹⁶, -OR¹⁸, -NR¹⁵SO₂R¹⁸, -NR¹⁵C=(O)R¹⁷, -NR¹⁵C(O)-OR¹⁷, -NR¹⁵OR¹⁷, -OCX₃⁵, -OCHX₂⁵, -OCH₂X⁵, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴이고; 2개의 인접한 R⁵ 치환체는 선택적으로 연결되어 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴을 형성할 수 있다. 구현예에서, R⁵은 독립적으로 할로겐, -CX₃⁵, -CHX₂⁵, -CH₂X⁵, -CN, -SO_{n5}R¹⁸, -SO_{v5}NR¹⁵R¹⁶, -NHNR¹⁵R¹⁶, -ONR¹⁵R¹⁶, -NHC=(O)NHNR¹⁵R¹⁶, -NHC=(O)NR¹⁵R¹⁶, -N(O)_{m5}, -NR¹⁵R¹⁶, -C(O)R¹⁷, -C(O)-OR¹⁷, -C(O)NR¹⁵R¹⁶, -OR¹⁸, -NR¹⁵SO₂R¹⁸, -NR¹⁵C=(O)R¹⁷, -NR¹⁵C(O)-OR¹⁷, -NR¹⁵OR¹⁷, -OCX₃⁵, -OCHX₂⁵, -OCH₂X⁵, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴을 형성할 수 있다. z3가 0일 때, 이때 R⁵은 수소인 것으로 이해된다.

환된 헤테로아릴이고; 2개의 인접한 R⁵ 치환체는 선택적으로 연결되어 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴을 형성할 수 있다. z3이 0일 때, 이때 R⁵은 수소인 것으로 이해된다.

[0144] R¹¹, R¹², R¹³, 및 R¹⁴은 독립적으로 수소, 할로겐, -CX₃^B, -CHX₂^B, -CH₂X^B, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC=(O)NHNH₂, -NHC=(O)NH₂, -NSO₂H, -NHC=(O)H, -NHC(O)-OH, -NHOH, -OCX₃^B, -OCHX₂^B, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴이고; 동일한 질소 원자에 결합된 R¹¹ 및 R¹² 치환체는 선택적으로 연결되어 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬 또는 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴을 형성할 수 있다.

[0145] R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, 및 R¹⁸은 독립적으로 수소, 할로겐, -CX₃^C, -CHX₂^C, -CH₂X^C, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC=(O)NHNH₂, -NHC=(O)NH₂, -NSO₂H, -NHC=(O)H, -NHC(O)-OH, -NHOH, -OCX₃^C, -OCHX₂^C, -OCH₂X^C, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴이고; 동일한 질소 원자에 결합된 R¹⁵ 및 R¹⁶ 치환체는 선택적으로 연결되어 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬 또는 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴을 형성할 수 있다.

[0146] 기호 z2는 0 내지 5의 정수이다. 기호 z3은 0 내지 7의 정수이다. 기호 m4, m5, v4 및 v5은 독립적으로 1 또는 2의 정수이다. 기호 n4 및 n5은 돋립적으로 0 내지 4의 정수이다. 기호 X⁴, X⁵, X^B, 및 X^C은 돋립적으로 -Cl, -Br, -I, 또는 -F이다.

[0147] 구현예에서, 고리 A는 치환된 페닐이다. 구현예에서, 고리 A는 비치환된 페닐이다. 구현예에서, 고리 A는 페닐이다. 구현예에서, 고리 A는 치환된 5 내지 6 원 헤�테로아릴이다. 구현예에서, 고리 A는 비치환된 5 내지 6 원 헤�테로아릴이다. 구현예에서, 고리 A는 5 내지 6 원 헤�테로아릴이다. 구현예에서, 고리 A는 치환된 티에닐이다. 구현예에서, 고리 A는 비치환된 티에닐이다. 구현예에서, 고리 A는 티에닐이다. 구현예에서, 고리 A는 2-티에닐이다. 구현예에서, 고리 A는 3-티에닐이다. 구현예에서, 고리 A는 치환된 피리딜이다. 구현예에서, 고리 A는 비치환된 피리딜이다. 구현예에서, 고리 A는 피리딜이다. 구현예에서, 고리 A는 2-피리딜이다. 구현예에서, 고리 A는 3-피리딜이다. 구현예에서, 고리 A는 4-피리딜이다. 구현예에서, 고리 A는 비치환된 피롤릴이다. 구현예에서, 고리 A는 치환된 피롤릴이다. 구현예에서, 고리 A는 피롤릴이다. 구현예에서, 고리 A는 비치환된 푸라닐이다. 구현예에서, 고리 A는 치환된 푸라닐이다. 구현예에서, 고리 A는 푸라닐이다. 구현예에서, 고리 A는 비치환된 푸라졸릴이다. 구현예에서, 고리 A는 치환된 푸라졸릴이다. 구현예에서, 고리 A는 푸라졸릴이다. 구현예에서, 고리 A는 비치환된 푸라졸릴이다. 구현예에서, 고리 A는 치환된 푸라졸릴이다. 구현예에서, 고리 A는 푸라졸릴이다. 구현예에서, 고리 A는 비치환된 이마다졸릴이다. 구현예에서, 고리 A는 치환된 이마다졸릴이다. 구현예에서, 고리 A는 이미다졸릴이다. 구현예에서, 고리 A는 비치환된 옥사졸릴이다. 구현예에서, 고리 A는 치환된 옥사졸릴이다. 구현예에서, 고리 A는 이미다졸릴이다. 구현예에서, 고리 A는 비치환된 옥사졸릴이다. 구현예에서, 고리 A는 치환된 옥사졸릴이다. 구현예에서, 고리 A는 비치환된 이속사졸릴이다. 구현예에서, 고리 A는 치환된 이속사졸릴이다. 구현예에서, 고리 A는 이미다졸릴이다. 구현예에서, 고리 A는 비치환된 티아졸릴이다. 구현예에서, 고리 A는 치환된 티아졸릴이다. 구현예에서, 고리 A는 티아졸릴이다. 구현예에서, 고리 A는 비치환된 트리아졸릴이다. 구현예에서, 고리 A는 치환된 트리아졸릴이다. 구현예에서, 고리 A는 트리아졸릴이다. 구현예에서, 고리 B는 치환된 나프틸이다. 구현예에서, 고리 B는 비치환된 나프틸이다. 구현예에서, 고리 B는 나프틸이다. 구현예에서, 고리 B는 1-나프틸이다. 구현예에서, 고리 B는 2-나프틸이다. 구현예에서, 고리 B는 퀴놀리닐이다. 구현예에서, 고리 B는 치환된 퀴놀리닐이다. 구현예에서, 고리 B는 비치환된 퀴놀리닐이다. 구현예에서, 고리 B는 이소퀴놀리닐이다. 구현예에서, 고리 B는 치환된 이소퀴놀리닐이다. 구현예에서, 고리 B는 비치환된 이소퀴놀리닐이다. 구현예에서, 고리 B는 1-이소퀴놀리닐이다. 구현예에서, 고리 B는 3-이소퀴놀리닐이다. 구현예에서, 고리 B는 4-이소퀴놀리닐이다.

[0148] 구현예에서, R¹은 돋립적으로 할로겐, -CF₃, -CHF₂, -OCF₃, -OCHF₂, 치환된 또는 비치환된 C₁-C₈ 알킬, 치환된 또는 비치환된 2 내지 8 원 헤�테로알킬, 치환된 또는 비치환된 C₃-C₈ 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 3 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 C₆-C₁₀ 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 5 내지 10 원 헤테로

아릴이다. 구현예에서, R^1 은 독립적으로 할로겐, $-CF_3$, $-OH$, $-NH_2$, $-SH$, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_4 알킬, 치환된 또는 비치환된 2 내지 4 원 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6 원 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 페닐, 또는 치환된 또는 비치환된 5 내지 6 원 헤테로아릴이다. 구현예에서, R^1 은 독립적으로 할로겐, $-OH$, $-NH_2$, $-SH$, 비치환된 C_1-C_4 알킬, 또는 비치환된 2 내지 4 원 헤�테로알킬이다. 구현예에서, R^1 은 독립적으로 할로겐, $-OH$, 비치환된 메틸, 또는 비치환된 메톡시이다. 구현예에서, R^1 은 독립적으로 할로젠이다. 구현예에서, R^1 은 독립적으로 $-CF_3$ 이다. 구현예에서, R^1 은 독립적으로 $-CHF_2$ 이다. 구현예에서, R^1 은 독립적으로 $-CH_2F$ 이다. 구현예에서, R^1 은 독립적으로 $-OCF_3$ 이다. 구현예에서, R^1 은 독립적으로 $-OCHF_2$ 이다. 구현예에서, R^1 은 독립적으로 $-OCH_2F$ 이다. 구현예에서, R^1 은 독립적으로 치환된 또는 비치환된 C_1-C_8 알킬이다. 구현예에서, R^1 은 독립적으로 치환된 또는 비치환된 2 내지 8 원 헤테로알킬이다. 구현예에서, R^1 은 독립적으로 치환된 또는 비치환된 3 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬이다. 구현예에서, R^1 은 독립적으로 치환된 또는 비치환된 C_6-C_{10} 아릴이다. 구현예에서, R^1 은 독립적으로 치환된 또는 비치환된 5 내지 10 원 헤�테로아릴이다. 구현예에서, R^1 은 돋립적으로 $-OH$ 이다. 구현예에서, R^1 은 돋립적으로 $-NH_2$ 이다. 구현예에서, R^1 은 돋립적으로 $-SH$ 이다. 구현예에서, R^1 은 돋립적으로 치환된 또는 비치환된 C_1-C_4 알킬이다. 구현예에서, R^1 은 돋립적으로 치환된 또는 비치환된 2 내지 4 원 헤�테로알킬이다. 구현예에서, R^1 은 돋립적으로 치환된 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬이다. 구현예에서, R^1 은 돋립적으로 치환된 또는 비치환된 3 내지 6 원 헤�테로사이클로알킬이다. 구현예에서, R^1 은 돋립적으로 치환된 또는 비치환된 페닐이다. 구현예에서, R^1 은 돋립적으로 치환된 또는 비치환된 5 내지 6 원 헤�테로아릴이다.

[0149] 구현예에서, R^1 은 돋립적으로 치환된 C_1-C_8 알킬이다. 구현예에서, R^1 은 돋립적으로 치환된 2 내지 8 원 헤테로알킬이다. 구현예에서, R^1 은 돋립적으로 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬이다. 구현예에서, R^1 은 돋립적으로 치환된 3 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬이다. 구현예에서, R^1 은 돋립적으로 치환된 C_6-C_{10} 아릴이다. 구현예에서, R^1 은 돋립적으로 치환된 5 내지 10 원 헤�테로아릴이다. 구현예에서, R^1 은 돋립적으로 치환된 C_1-C_4 알킬이다. 구현예에서, R^1 은 돋립적으로 치환된 내지 4 원 헤�테로알킬이다. 구현예에서, R^1 은 돋립적으로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬이다. 구현예에서, R^1 은 돋립적으로 치환된 3 내지 6 원 헤�테로사이클로알킬이다. 구현예에서, R^1 은 돋립적으로 치환된 페닐이다. 구현예에서, R^1 은 돋립적으로 치환된 5 내지 6 원 헤�테로아릴이다. 구현예에서, R^1 은 돋립적으로 비치환된 C_1-C_8 알킬이다. 구현예에서, R^1 은 돋립적으로 비치환된 2 내지 8 원 헤�테로알킬이다. 구현예에서, R^1 은 돋립적으로 비치환된 C_3-C_8 사이클로알킬이다. 구현예에서, R^1 은 돋립적으로 비치환된 3 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬이다. 구현예에서, R^1 은 돋립적으로 비치환된 C_6-C_{10} 아릴이다. 구현예에서, R^1 은 돋립적으로 비치환된 5 내지 10 원 헤�테로아릴이다. 구현예에서, R^1 은 돋립적으로 비치환된 C_1-C_4 알킬이다. 구현예에서, R^1 은 돋립적으로 비치환된 2 내지 4 원 헤�테로알킬이다. 구현예에서, R^1 은 돋립적으로 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬이다. 구현예에서, R^1 은 돋립적으로 비치환된 3 내지 6 원 헤�테로사이클로알킬이다. 구현예에서, R^1 은 돋립적으로 비치환된 페닐이다. 구현예에서, R^1 은 돋립적으로 비치환된 5 내지 6 원 헤�테로아릴이다. 구현예에서, R^1 은 돋립적으로 비치환된 메틸이다. 구현예에서, R^1 은 돋립적으로 비치환된 에틸이다. 구현예에서, R^1 은 돋립적으로 비치환된 이소프로필이다. 구현예에서, R^1 은 돋립적으로 비치환된 tert-부틸이다. 구현예에서, R^1 은 돋립적으로 비치환된 메

특시이다. 구현예에서, R^1 은 독립적으로 비치환된 에톡시이다. 구현예에서, R^1 은 독립적으로 $-F$ 이다. 구현예에서, R^1 은 독립적으로 $-Cl$ 이다. 구현예에서, R^1 은 독립적으로 $-Br$ 이다. 구현예에서, R^1 은 독립적으로 $-I$ 이다. 구현예에서, R^1 은 독립적으로 수소이다. 구현예에서, R^1 은 독립적으로 할로겐, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-OH$, $-NH_2$, $-SH$, 비치환된 C_1-C_4 알킬, 또는 비치환된 2 내지 4 원 헤테로알킬이다.

[0150] 구현예에서, $z1$ 은 1이다. 구현예에서, $z1$ 은 0이다. 구현예에서, $z1$ 은 2이다. 구현예에서, $z1$ 은 3이다. 구현예에서, $z1$ 은 4이다.

[0151] 구현예에서, R^2 은 독립적으로 수소, $-CX_3^2$, $-CHX_2^2$, $-CH_2X^2$, $-CN$, $-C(O)H$, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환된 또는 비치환된 2 내지 6 원 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6 원 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 폐닐, 또는 치환된 또는 비치환된 5 내지 6 원 헤테로아릴이다. 구현예에서, R^2 은 독립적으로 수소, 비치환된 메틸, 비치환된 에틸, 또는 비치환된 이소프로필이다. 구현예에서, R^2 은 독립적으로 수소이다. 구현예에서, R^2 은 독립적으로 비치환된 메틸이다. 구현예에서, R^2 은 독립적으로 비치환된 에틸이다. 구현예에서, R^2 은 독립적으로 비치환된 이소프로필이다. 구현예에서, R^2 은 독립적으로 비치환된 tert-부틸이다.

[0152] 구현예에서, R^2 은 독립적으로 수소, 할로겐, $-CX_3^2$, $-CHX_2^2$, $-CH_2X^2$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴이다.

[0153] 구현예에서, R^3 은 독립적으로 수소, $-CX_3^2$, $-CHX_2^2$, $-CH_2X^2$, $-CN$, $-C(O)H$, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환된 또는 비치환된 2 내지 6 원 헤�테로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6 원 헤�테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 폐닐, 또는 치환된 또는 비치환된 5 내지 6 원 헤�테로아릴이다. 구현예에서, R^3 은 독립적으로 수소, 비치환된 메틸, 비치환된 에틸, 또는 비치환된 이소프로필이다. 구현예에서, R^3 은 독립적으로 수소이다. 구현예에서, R^3 은 독립적으로 비치환된 메틸이다. 구현예에서, R^3 은 독립적으로 비치환된 에틸이다. 구현예에서, R^3 은 독립적으로 비치환된 이소프로필이다. 구현예에서, R^3 은 독립적으로 비치환된 tert-부틸이다. 구현예에서, R^3 은 독립적으로 수소, 할로겐, $-CX_3^3$, $-CHX_2^3$, $-CH_2X^3$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴이다.

[0154] 구현예에서, R^4 은 독립적으로 할로겐, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_8 알킬, 치환된 또는 비치환된 2 내지 8 원 헤�테로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_3-C_8 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 3 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_6-C_{10} 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 5 내지 10 원 헤�테로아릴이다. 구현예에서, R^4 은 독립적으로 할로겐, $-CF_3$, $-OH$, $-NH_2$, $-SH$, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_4 알킬, 치환된 또는 비치환된 2 내지 4 원 헤�테로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6 원 헤�테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 폐닐, 또는 치환된 또는 비치환된 5 내지 6 원 헤�테로아릴이다. 구현예에서, R^4 은 독립적으로 할로겐, $-OH$, $-NH_2$, $-SH$, 비치환된 C_1-C_4 알킬, 또는 비치환된 2 내지 4 원 헤�테로알킬이다. 구현예에서, R^4 은 독립적으로 할로겐이다. 구현예에서, R^4 은 독립적으로 할로겐, $-OH$, 비치환된 메틸, 또는 비치환된 메톡시이다. 구현예에서, R^4 은 독립적으로 할로겐이다. 구현예에서, R^4 은 독립적으로 $-OH$ 이다. 구현예에서, R^4 은 독립적으로 비치환된 메틸이다. 구현예에서, R^4 은 독립적으로

비치환된 메톡시이다. 구현예에서, R^4 은 독립적으로 비치환된 에틸이다. 구현예에서, R^4 은 독립적으로 $-F$ 이다. 구현예에서, R^4 은 독립적으로 $-Cl$ 이다. 구현예에서, R^4 은 독립적으로 $-Br$ 이다. 구현예에서, R^4 은 독립적으로 $-I$ 이다. 구현예에서, R^4 은 독립적으로 $-CF_3$ 이다. 구현예에서, R^4 은 독립적으로 $-NH_2$ 이다. 구현예에서, R^4 은 독립적으로 $-SH$ 이다. 구현예에서, R^4 은 독립적으로 비치환된 이소프로필이다. 구현예에서, R^4 은 독립적으로 비치환된 tert-부틸이다. 구현예에서, R^4 은 독립적으로 비치환된 에톡시이다. 구현예에서, R^4 은 독립적으로 비치환된 프로포시이다.

[0155] 구현예에서, R^4 은 독립적으로 할로겐이다. 구현예에서, R^4 은 독립적으로 $-CX_3^4$ 이다. 구현예에서, R^4 은 독립적으로 $-CHX_2^4$ 이다. 구현예에서, R^4 은 독립적으로 $-CH_2X^4$ 이다. 구현예에서, R^4 은 독립적으로 $-CN$ 이다. 구현예에서, R^4 은 독립적으로 $-SO_{n4}R^{14}$ 이다. 구현예에서, R^4 은 독립적으로 $-SR^{14}$ 이다. 구현예에서, R^4 은 독립적으로 $-SO_{v4}NR^{11}R^{12}$ 이다. 구현예에서, R^4 은 독립적으로 $-NHNHR^{11}R^{12}$ 이다. 구현예에서, R^4 은 독립적으로 $-ONR^{11}R^{12}$ 이다. 구현예에서, R^4 은 독립적으로 $-NHC=(O)NHNHR^{11}R^{12}$ 이다. 구현예에서, R^4 은 독립적으로 $-NHC=(O)NR^{11}R^{12}$ 이다. 구현예에서, R^4 은 독립적으로 $-N(O)_{m4}$ 이다. 구현예에서, R^4 은 독립적으로 $-NR^{11}R^{12}$ 이다. 구현예에서, R^4 은 독립적으로 $-C(O)R^{13}$ 이다. 구현예에서, R^4 은 독립적으로 $-C(O)-OR^{13}$ 이다. 구현예에서, R^4 은 독립적으로 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ 이다. 구현예에서, R^4 은 돋립적으로 $-OR^{14}$ 이다. 구현예에서, R^4 은 돋립적으로 $-NR^{11}SO_2R^{14}$ 이다. 구현예에서, R^4 은 돋립적으로 $-NR^{11}C=(O)R^{13}$ 이다. 구현예에서, R^4 은 돋립적으로 $-NR^{11}C(O)-OR^{13}$ 이다. 구현예에서, R^4 은 돋립적으로 $-NR^{11}OR^{13}$ 이다. 구현예에서, R^4 은 돋립적으로 $-OCX_3^4$ 이다. 구현예에서, R^4 은 돋립적으로 $-OCHX_2^4$ 이다. 구현예에서, R^4 은 돋립적으로 $-OCH_2X^4$ 이다. 구현예에서, R^4 은 돋립적으로 $-CF_3$ 이다. 구현예에서, R^4 은 돋립적으로 $-CHF_2$ 이다. 구현예에서, R^4 은 돋립적으로 $-CH_2F$ 이다. 구현예에서, R^4 은 돋립적으로 $-SO_2CH_3$ 이다. 구현예에서, R^4 은 돋립적으로 $-SO_2NH_2$ 이다. 구현예에서, R^4 은 돋립적으로 $-SH$ 이다. 구현예에서, R^4 은 돋립적으로 $-N(O)_2$ 이다. 구현예에서, R^4 은 돋립적으로 $-NH_2$ 이다. 구현예에서, R^4 은 돋립적으로 $-C(O)CH_3$ 이다. 구현예에서, R^4 은 돋립적으로 $-C(O)OH$ 이다. 구현예에서, R^4 은 돋립적으로 $-C(O)NH_2$ 이다. 구현예에서, R^4 은 돋립적으로 $-OH$ 이다. 구현예에서, R^4 은 돋립적으로 $-OCF_3$ 이다. 구현예에서, R^4 은 돋립적으로 $-OCHF_2$ 이다. 구현예에서, R^4 은 돋립적으로 $-OCH_2F$ 이다.

[0156] 구현예에서, R^4 은 돋립적으로 할로겐, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_8 알킬, 치환된 또는 비치환된 2 내지 8 원 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_3-C_8 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 3 내지 8 원 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_6-C_{10} 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 5 내지 10 원 헤테로아릴이다. 구현예에서, R^4 은 돋립적으로 할로겐, $-CF_3$, $-OH$, $-NH_2$, $-SH$, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_4 알킬, 치환된 또는 비치환된 2 내지 4 원 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6 원 헤�테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 페닐, 또는 치환된 또는 비치환된 5 내지 6 원 헤�테로아릴이다. 구현예에서, R^4 은 돋립적으로 할로겐, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-OH$, $-NH_2$, $-SH$, 비치환된 C_1-C_4 알킬, 또는 비치환된 2 내지 4 원 헤테로알킬이다.

[0157] 구현예에서, R^4 은 돋립적으로 치환된 또는 비치환된 알킬이다. 구현예에서, R^4 은 돋립적으로 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬이다. 구현예에서, R^4 은 돋립적으로 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬이다. 구현예에서, R^4 은 돋립적으로 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬이다. 구현예에서, R^4 은 돋립적으로 치환된 또는 비치환된 아

릴이다. 구현예에서, R^4 은 독립적으로 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 구현예에서, 2개의 인접한 R^4 치환체는 선택적으로 연결되어 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬을 형성할 수 있다. 구현예에서, 2개의 인접한 R^4 치환체는 선택적으로 연결되어 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있다. 구현예에서, 2개의 인접한 R^4 치환체는 선택적으로 연결되어 치환된 또는 비치환된 아릴을 형성할 수 있다. 구현예에서, 2개의 인접한 R^4 치환체는 선택적으로 연결되어 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴을 형성할 수 있다.

[0158] 구현예에서, R^4 은 독립적으로 치환된 또는 비치환된 알킬 (예를 들면 C_1-C_8 알킬, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_4 알킬), 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬 (예를 들면 2 내지 10 원 헤테로알킬, 2 내지 8 원 헤테로알킬, 4 내지 8 원 헤테로알킬, 2 내지 6 원 헤테로알킬, 또는 2 내지 4 원 헤테로알킬), 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬 (예를 들면 C_3-C_8 사이클로알킬, C_4-C_8 사이클로알킬, 또는 C_5-C_6 사이클로알킬), 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 (예를 들면 3 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 4 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6 원 헤테로사이클로알킬), 치환된 또는 비치환된 아릴 (예를 들면 C_6-C_{10} 아릴 또는 C_6 아릴), 또는 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴 (예를 들면 5 내지 10 원 헤�테로아릴, 5 내지 9 원 헤�테로아릴, 또는 5 내지 6 원 헤�테로아릴)이다. 구현예에서, R^4 은 독립적으로 치환된 알킬 (예를 들면 C_1-C_8 알킬, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_4 알킬), 치환된 헤테로알킬 (예를 들면 2 내지 10 원 헤�테로알킬, 2 내지 8 원 헤�테로알킬, 4 내지 8 원 헤�테로알킬, 2 내지 6 원 헤�테로알킬, 또는 2 내지 4 원 헤�테로알킬), 치환된 사이클로알킬 (예를 들면 C_3-C_8 사이클로알킬, C_4-C_8 사이클로알킬, 또는 C_5-C_6 사이클로알킬), 치환된 헤�테로사이클로알킬 (예를 들면 3 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 4 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6 원 헤�테로사이클로알킬), 치환된 아릴 (예를 들면 C_6-C_{10} 아릴 또는 C_6 아릴), 또는 치환된 헤�테로아릴 (예를 들면 5 내지 10 원 헤�테로아릴, 5 내지 9 원 헤�테로아릴, 또는 5 내지 6 원 헤�테로아릴)이다. 구현예에서, R^4 은 독립적으로 비치환된 알킬 (예를 들면 C_1-C_8 알킬, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_4 알킬), 비치환된 헤�테로알킬 (예를 들면 2 내지 10 원 헤�테로알킬, 2 내지 8 원 헤�테로알킬, 4 내지 8 원 헤�테로알킬, 2 내지 6 원 헤�테로알킬, 또는 2 내지 4 원 헤�테로알킬), 비치환된 사이클로알킬 (예를 들면 C_3-C_8 사이클로알킬, C_4-C_8 사이클로알킬, 또는 C_5-C_6 사이클로알킬), 비치환된 헤�테로사이클로알킬 (예를 들면 3 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 4 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6 원 헤�테로사이클로알킬), 비치환된 아릴 (예를 들면 C_6-C_{10} 아릴 또는 C_6 아릴), 또는 비치환된 헤�테로아릴 (예를 들면 5 내지 10 원 헤�테로아릴, 5 내지 9 원 헤�테로아릴, 또는 5 내지 6 원 헤�테로아릴)이다.

[0159] 구현예에서, R^{14} 은 독립적으로 수소, $-CX_3^B$, $-CHX_2^B$, $-CH_2X^B$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴이다. 구현예에서, R^{14} 은 독립적으로 수소이다. 구현예에서, R^{14} 은 독립적으로 $-CX_3^B$ 이다. 구현예에서, R^{14} 은 독립적으로 $-CHX_2^B$ 이다. 구현예에서, R^{14} 은 독립적으로 $-CH_2X^B$ 이다. 구현예에서, R^{14} 은 독립적으로 $-CN$ 이다. 구현예에서, R^{14} 은 독립적으로 $-COOH$ 이다. 구현예에서, R^{14} 은 독립적으로 $-CONH_2$ 이다. 구현예에서, R^{14} 은 독립적으로 치환된 또는 비치환된 알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 독립적으로 치환된 또는 비치환된 헤�테로알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 독립적으로 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 독립적으로 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 독립적으로 치환된 또는 비치환된 아릴이다. 구현예에서, R^{14} 은 독립적으로 치환된 헤�테로아릴이다. 구현예에서, R^{14} 은 독립적으로 치환된 알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 독립적으로 치환된 헤테로사이클이다. 구현예에서, R^{14} 은 독립적으로 치환된 아릴이다. 구현예에서, R^{14} 은 독립적으로 치환된 헤�테로아릴이다. 구현예에서, R^{14} 은 독립적으로 비치환된 알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 독립적으로 비치환된 헤테로

적으로 수소이다. 구현예에서, R^{14} 은 독립적으로 비치환된 알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 독립적으로 비치환된 C_1-C_6 알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 독립적으로 비치환된 C_1-C_5 알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 독립적으로 비치환된 C_1-C_4 알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 독립적으로 비치환된 C_1-C_3 알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 독립적으로 비치환된 C_1-C_2 알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 독립적으로 비치환된 C_2-C_6 알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 독립적으로 비치환된 C_2-C_5 알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 비치환된 C_2-C_4 알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 비치환된 C_2-C_3 알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 비치환된 C_3-C_6 알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 비치환된 C_4-C_6 알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 비치환된 C_5-C_6 알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 $-CF_3$ 이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 $-CHF_2$. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 $-CH_2F$ 이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 $-CCl_3$. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 $-CHCl_2$. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 $-CH_2Cl$ 이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 $-CBr_3$. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 $-CHBr_2$. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 $-CH_2Br$ 이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 $-CI_3$. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 $-CHI_2$. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 $-CH_2I$ 이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 비치환된 C_1-C_4 할로알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 비치환된 C_1-C_3 할로알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 비치환된 C_1-C_2 할로알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 비치환된 C_2-C_5 할로알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 비치환된 C_2-C_4 할로알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 비치환된 C_2-C_3 할로알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 비치환된 메틸이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 비치환된 에틸이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 비치환된 프로필이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 비치환된 이소프로필이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 비치환된 부틸이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 비치환된 이소부틸이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 비치환된 tert-부틸이다.

[0162] 구현예에서, z2는 1이다. 구현예에서, z2는 0이다. 구현예에서, z2는 2이다. 구현예에서, z2는 3이다. 구현예에서, z2는 4이다. 구현예에서, z2는 5이다.

[0163] 구현예에서, R^5 은 돋립적으로 할로겐, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_8 알킬, 치환된 또는 비치환된 2 내지 8 원 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_3-C_8 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 3 내지 8 원 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_6-C_{10} 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 5 내지 10 원 헤테로아릴이다. 구현예에서, R^5 은 돋립적으로 할로겐, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_8 알킬 또는 치환된 또는 비치환된 2 내지 8 원 헤테로알킬이다.

[0164] 구현예에서, R^5 은 돋립적으로 할로겐, $-CF_3$, $-OH$, $-NH_2$, $-SH$, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_4 알킬, 치환된 또는 비치환된 2 내지 4 원 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6 원 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 폐닐, 또는 치환된 또는 비치환된 5 내지 6 원 헤테로아릴이다. 구현예에서, R^5 은 돋립적으로 할로겐, $-OH$, $-NH_2$, $-SH$, 비치환된 C_1-C_4 알킬, 또는 비치환된 2 내지 4 원 헤테로알킬이다. 구현예에서, R^5 은 돋립적으로 할로겐, $-OH$, 비치환된 메틸, 또는 비치환된 메톡시이다. 구현예에서, R^5 은 돋립적으로 할로겐이다. 구현예에서, R^5 은 돋립적으로 $-OH$ 이다. 구현예에서, R^5 은 돋립적으로 비치환된 메틸이다. 구현예에서, R^5 은 돋립적으로 비치환된 메톡시이다. 구현예에서, R^5 은 돋립적으로 비치환된 에틸이다. 구

현예에서, R^5 은 독립적으로 -F이다. 구현예에서, R^5 은 독립적으로 -Cl이다. 구현예에서, R^5 은 독립적으로 -Br이다. 구현예에서, R^5 은 독립적으로 -I이다. 구현예에서, R^5 은 독립적으로 -CF₃이다. 구현예에서, R^5 은 독립적으로 -NH₂이다. 구현예에서, R^5 은 독립적으로 -SH이다. 구현예에서, R^5 은 독립적으로 비치환된 이소프로필이다. 구현예에서, R^5 은 독립적으로 비치환된 tert-부틸이다. 구현예에서, R^5 은 독립적으로 비치환된 에톡시이다. 구현예에서, R^5 은 독립적으로 비치환된 프로폭시이다.

[0165] 구현예에서, R^5 은 독립적으로 치환된 또는 비치환된 알킬 (예를 들면 C₁-C₈ 알킬, C₁-C₆ 알킬, 또는 C₁-C₄ 알킬), 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬 (예를 들면 2 내지 10 원 헤테로알킬, 2 내지 8 원 헤테로알킬, 4 내지 8 원 헤테로알킬, 2 내지 6 원 헤�테로알킬, 또는 2 내지 4 원 헤�테로알킬), 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬 (예를 들면 C₃-C₈ 사이클로알킬, C₄-C₈ 사이클로알킬, 또는 C₅-C₆ 사이클로알킬), 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 (예를 들면 3 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 4 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6 원 헤�테로사이클로알킬), 치환된 또는 비치환된 아릴 (예를 들면 C₆-C₁₀ 아릴 또는 C₆ 아릴), 또는 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴 (예를 들면 5 내지 10 원 헤�테로아릴, 5 내지 9 원 헤�테로아릴, 또는 5 내지 6 원 헤�테로아릴)이다. 구현예에서, R^5 은 독립적으로 치환된 알킬 (예를 들면 C₁-C₈ 알킬, C₁-C₆ 알킬, 또는 C₁-C₄ 알킬), 치환된 헤�테로알킬 (예를 들면 2 내지 10 원 헤�테로알킬, 2 내지 8 원 헤�테로알킬, 4 내지 8 원 헤�테로알킬, 2 내지 6 원 헤�테로알킬, 또는 2 내지 4 원 헤�테로알킬), 치환된 사이클로알킬 (예를 들면 C₃-C₈ 사이클로알킬, C₄-C₈ 사이클로알킬, 또는 C₅-C₆ 사이클로알킬), 치환된 헤�테로사이클로알킬 (예를 들면 3 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 4 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6 원 헤�테로사이클로알킬), 치환된 아릴 (예를 들면 C₆-C₁₀ 아릴 또는 C₆ 아릴), 또는 치환된 헤�테로아릴 (예를 들면 5 내지 10 원 헤�테로아릴, 5 내지 9 원 헤�테로아릴, 또는 5 내지 6 원 헤�테로아릴)이다. 구현예에서, R^5 은 독립적으로 비치환된 알킬 (예를 들면 C₁-C₈ 알킬, C₁-C₆ 알킬, 또는 C₁-C₄ 알킬), 비치환된 헤�테로알킬 (예를 들면 2 내지 10 원 헤�테로알킬, 2 내지 8 원 헤�테로알킬, 4 내지 8 원 헤�테로알킬, 2 내지 6 원 헤�테로알킬, 또는 2 내지 4 원 헤�테로알킬), 비치환된 사이클로알킬 (예를 들면 C₃-C₈ 사이클로알킬, C₄-C₈ 사이클로알킬, 또는 C₅-C₆ 사이클로알킬), 비치환된 헤�테로사이클로알킬 (예를 들면 3 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 4 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6 원 헤�테로사이클로알킬), 비치환된 아릴 (예를 들면 C₆-C₁₀ 아릴 또는 C₆ 아릴), 또는 비치환된 헤�테로아릴 (예를 들면 5 내지 10 원 헤�테로아릴, 5 내지 9 원 헤�테로아릴, 또는 5 내지 6 원 헤�테로아릴)이다. 구현예에서, R^5 은 독립적으로 할로겐, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, -OH, -NH₂, -SH, 비치환된 C₁-C₄ 알킬, 또는 비치환된 2 내지 4 원 헤�테로알킬이다. 구현예에서, R^5 은 비치환된 C₁-C₄ 알킬, 또는 비치환된 2 내지 4 원 헤�테로알킬이다. 구현예에서, R^5 은 비치환된 C₁-C₄ 알킬이다. 구현예에서, R^5 은 비치환된 2 내지 4 원 헤�테로알킬이다.

[0166] 구현예에서, R^5 은 독립적으로 비치환된 알킬이다. 구현예에서, R^5 은 독립적으로 비치환된 C₁-C₆ 알킬이다. 구현예에서, R^5 은 독립적으로 비치환된 C₁-C₅ 알킬이다. 구현예에서, R^5 은 독립적으로 비치환된 C₁-C₄ 알킬이다. 구현예에서, R^5 은 독립적으로 비치환된 C₁-C₃ 알킬이다. 구현예에서, R^5 은 독립적으로 비치환된 C₁-C₂ 알킬이다. 구현예에서, R^5 은 독립적으로 비치환된 C₂-C₆ 알킬이다. 구현예에서, R^5 은 독립적으로 비치환된 C₂-C₅ 알킬이다. 구현예에서, R^5 은 독립적으로 비치환된 C₂-C₄ 알킬이다. 구현예에서, R^5 은 독립적으로 비치환된 C₂-C₃ 알킬이다. 구현예에서, R^5 은 독립적으로 비치환된 C₃-C₆ 알킬이다. 구현예에서, R^5 은 독립적으로 비치환된 C₄-C₆ 알킬이다. 구현예에서, R^5 은 독립적으로 비치환된 C₅-C₆ 알킬이다.

[0167] 구현예에서, z3은 1이다. 구현예에서, z3은 0이다. 구현예에서, z3은 2이다. 구현예에서, z3은 3이다. 구현예에

서, z_3 은 4이다. 구현예에서, z_3 은 5이다. 구현예에서, z_3 은 6이다. 구현예에서, z_3 은 7이다.

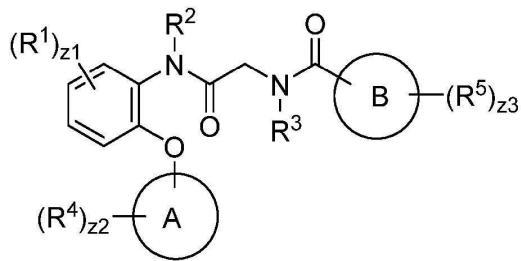
[0169] 구현예에서, 동일한 질소 원자에 결합된 R^{11} 및 R^{12} 치환체는 선택적으로 연결되어 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있다. 구현예에서, 동일한 질소 원자에 결합된 R^{11} 및 R^{12} 치환체는 선택적으로 연결되어 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있다. 구현예에서, 동일한 질소 원자에 결합된 R^{11} 및 R^{12} 치환체는 선택적으로 연결되어 치환된 헤�테로사이클로알킬을 형성할 수 있다. 구현예에서, 동일한 질소 원자에 결합된 R^{11} 및 R^{12} 치환체는 선택적으로 연결되어 치환된 헤�테로아릴을 형성할 수 있다. 구현예에서, 동일한 질소 원자에 결합된 R^{11} 및 R^{12} 치환체는 선택적으로 연결되어 비치환된 헤�테로사이클로알킬을 형성할 수 있다. 구현예에서, 동일한 질소 원자에 결합된 R^{11} 및 R^{12} 치환체는 선택적으로 연결되어 비치환된 헤�테로아릴을 형성할 수 있다. 구현예에서, 동일한 질소 원자에 결합된 R^{11} 및 R^{12} 치환체는 선택적으로 연결되어 치환된 또는 비치환된 3 내지 6 원 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있다. 구현예에서, 동일한 질소 원자에 결합된 R^{11} 및 R^{12} 치환체는 선택적으로 연결되어 치환된 또는 비치환된 5 내지 6 원 헤�테로아릴을 형성할 수 있다. 구현예에서, 동일한 질소 원자에 결합된 R^{11} 및 R^{12} 치환체는 선택적으로 연결되어 치환된 3 내지 6 원 헤�테로사이클로알킬을 형성할 수 있다. 구현예에서, 동일한 질소 원자에 결합된 R^{11} 및 R^{12} 치환체는 선택적으로 연결되어 치환된 5 내지 6 원 헤�테로아릴을 형성할 수 있다. 구현예에서, 동일한 질소 원자에 결합된 R^{11} 및 R^{12} 치환체는 선택적으로 연결되어 비치환된 3 내지 6 원 헤�테로사이클로알킬을 형성할 수 있다. 구현예에서, 동일한 질소 원자에 결합된 R^{11} 및 R^{12} 치환체는 선택적으로 연결되어 비치환된 5 내지 6 원 헤�테로아릴을 형성할 수 있다.

[0170] 구현예에서, R^{15} , R^{16} , R^{17} , 또는 R^{18} 은 독립적으로 수소, $-CX_3^C$, $-CHX_2^C$, $-CH_2X^C$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴이다. 구현예에서, R^{15} , R^{16} , R^{17} , 또는 R^{18} 은 독립적으로 수소이다. 구현예에서, R^{15} , R^{16} , R^{17} , 또는 R^{18} 은 독립적으로 $-CX_3^C$ 이다. 구현예에서, R^{15} , R^{16} , R^{17} , 또는 R^{18} 은 독립적으로 $-CH_2X^C$ 이다. 구현예에서, R^{15} , R^{16} , R^{17} , 또는 R^{18} 은 독립적으로 $-CN$ 이다. 구현예에서, R^{15} , R^{16} , R^{17} , 또는 R^{18} 은 독립적으로 $-COOH$ 이다. 구현예에서, R^{15} , R^{16} , R^{17} , 또는 R^{18} 은 독립적으로 $-CONH_2$ 이다. 구현예에서, R^{15} , R^{16} , R^{17} , 또는 R^{18} 은 독립적으로 치환된 또는 비치환된 알킬이다. 구현예에서, R^{15} , R^{16} , R^{17} , 또는 R^{18} 은 독립적으로 치환된 또는 비치환된 헤�테로알킬이다. 구현예에서, R^{15} , R^{16} , R^{17} , 또는 R^{18} 은 독립적으로 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬이다. 구현예에서, R^{15} , R^{16} , R^{17} , 또는 R^{18} 은 독립적으로 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬이다. 구현예에서, R^{15} , R^{16} , R^{17} , 또는 R^{18} 은 독립적으로 치환된 또는 비치환된 아릴이다. 구현예에서, R^{15} , R^{16} , R^{17} , 또는 R^{18} 은 독립적으로 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴이다. 구현예에서, R^{15} , R^{16} , R^{17} , 또는 R^{18} 은 독립적으로 치환된 알킬이다. 구현예에서, R^{15} , R^{16} , R^{17} , 또는 R^{18} 은 독립적으로 치환된 헤�테로알킬이다. 구현예에서, R^{15} , R^{16} , R^{17} , 또는 R^{18} 은 독립적으로 치환된 헤�테로사이클로알킬이다. 구현예에서, R^{15} , R^{16} , R^{17} , 또는 R^{18} 은 독립적으로 치환된 아릴이다. 구현예에서, R^{15} , R^{16} , R^{17} , 또는 R^{18} 은 독립적으로 치환된 헤�테로아릴이다. 구현예에서, R^{15} , R^{16} , R^{17} , 또는 R^{18} 은 독립적으로 비치환된 알킬이다. 구현예에서, R^{15} , R^{16} , R^{17} , 또는 R^{18} 은 독립적으로 비치환된 헤�테로알킬이다. 구현예에서, R^{15} , R^{16} , R^{17} , 또는 R^{18} 은 독립적으로 비치환된 헤�테로사이클로알킬이다. 구현예에서, R^{15} , R^{16} , R^{17} , 또는 R^{18} 은 독립적으로 비치환된 아릴이다. 구현예에서, R^{15} , R^{16} , R^{17} , 또는 R^{18} 은 독립적으로 비치환된 헤�테로아릴이다. 구현예에서, R^{15} , R^{16} , R^{17} , 또는 R^{18} 은 독립적으로 치환된 또는 비치환된 C_1-C_4 알킬이다. 구현예에서, R^{15} , R^{16} , R^{17} , 또는 R^{18} 은 독립적으로 치환된 또는 비치환된 2 내지

적으로 $-Cl$ 이다. 구현예에서, X^3 은 독립적으로 $-Br$ 이다. 구현예에서, X^3 은 독립적으로 $-I$ 이다. 구현예에서, X^3 은 독립적으로 $-F$ 이다. 구현예에서, X^4 은 독립적으로 $-Cl$ 이다. 구현예에서, X^4 은 독립적으로 $-Br$ 이다. 구현예에서, X^4 은 독립적으로 $-I$ 이다. 구현예에서, X^4 은 독립적으로 $-F$ 이다. 구현예에서, X^5 은 돋립적으로 $-Cl$ 이다. 구현예에서, X^5 은 돋립적으로 $-Br$ 이다. 구현예에서, X^5 은 돋립적으로 $-I$ 이다. 구현예에서, X^5 은 돋립적으로 $-F$ 이다. 구현예에서, X^{A_1} 은 돋립적으로 $-Cl$ 이다. 구현예에서, X^{A_1} 은 돋립적으로 $-Br$ 이다. 구현예에서, X^{A_1} 은 돋립적으로 $-I$ 이다. 구현예에서, X^{A_1} 은 돋립적으로 $-F$ 이다. 구현예에서, X^B 는 돋립적으로 $-Cl$ 이다. 구현예에서, X^B 는 돋립적으로 $-Br$ 이다. 구현예에서, X^B 는 돋립적으로 $-I$ 이다. 구현예에서, X^B 는 돋립적으로 $-F$ 이다. 구현예에서, X^C 은 돋립적으로 $-Cl$ 이다. 구현예에서, X^C 은 돋립적으로 $-Br$ 이다. 구현예에서, X^C 은 돋립적으로 $-I$ 이다. 구현예에서, X^C 은 돋립적으로 $-F$ 이다.

[0174]

구현예에서, 본 화합물은 하기 식을 갖는다:



(III).

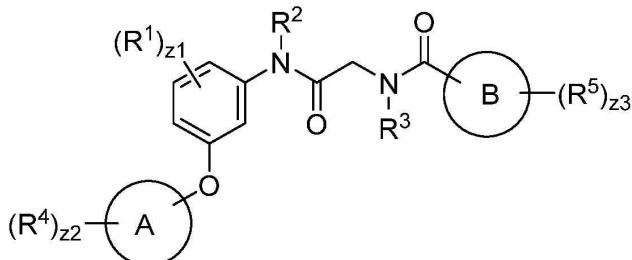
[0175]

[0176]

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , 고리 A, 고리 B, $z1$, $z2$, 및 $z3$ 은 식 (I) 및 (II)의 화합물을 포함하여 본 명세서에서 기재된 바와 같다. 구현예에서, $z1$ 은 0이다. 구현예에서, $z2$ 는 0이다. 구현예에서, $z3$ 은 0이다. 구현예에서, R^2 은 수소이다. 구현예에서, R^3 은 수소이다.

[0177]

구현예에서, 본 화합물은 하기 식을 갖는다:



(IV).

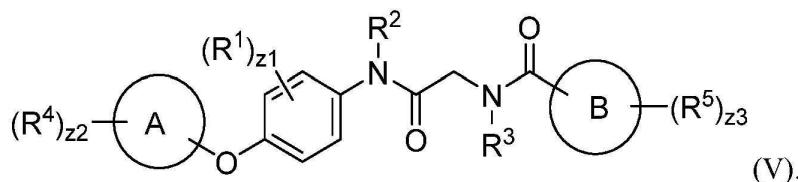
[0178]

[0179]

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , 고리 A, 고리 B, $z1$, $z2$, 및 $z3$ 은 식 (I) 및 (II)의 화합물을 포함하여 본 명세서에서 기재된 바와 같다.

[0180]

구현예에서, 본 화합물은 하기 식을 갖는다:



(V).

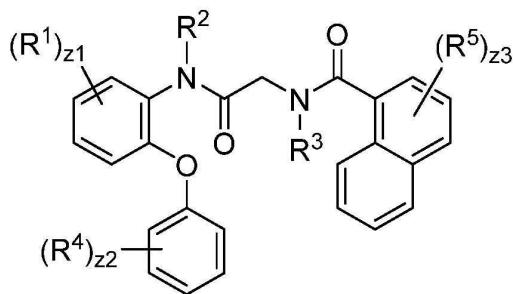
[0181]

[0182]

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , 고리 A, 고리 B, $z1$, $z2$, 및 $z3$ 은 식 (I) 및 (II)의 화합물을 포함하여 본 명세서에서 기재된 바와 같다.

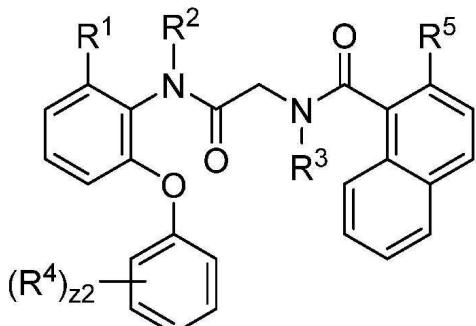
[0183]

구현예에서, 본 화합물은 하기 식을 갖는다:



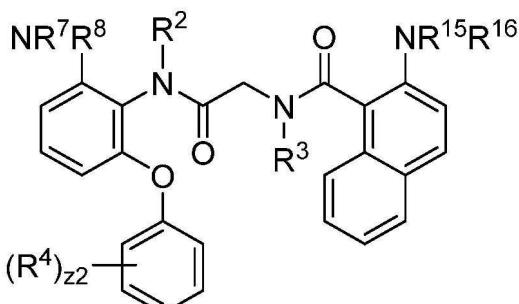
[0184] ; R¹, R², R³, R⁴, R⁵, z1, z2, 및 z3은 식 (I) 내지 (V)의 화합물을 포함하여 본 명세서에서 기재된 바와 같다.

[0185] 구현예에서, 본 화합물은 하기 식을 갖는다:



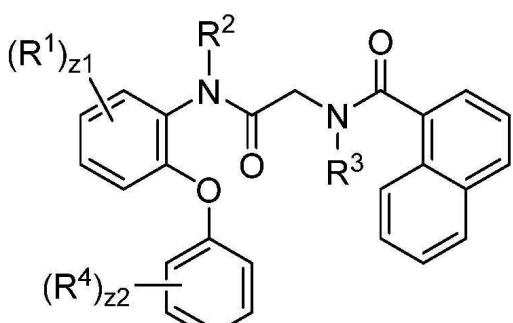
[0186] . ; R¹, R², R³, R⁴, R⁵, 및 z2는 식 (I) 내지 (V)의 화합물을 포함하여 본 명세서에서 기재된 바와 같다.

[0187] 구현예에서, 본 화합물은 하기 식을 갖는다:



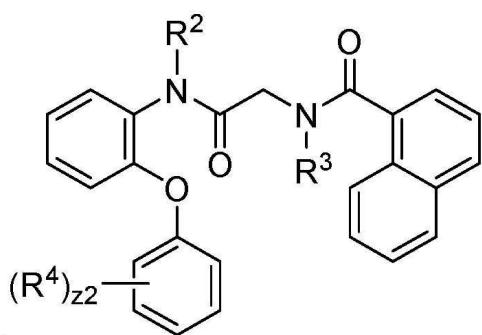
[0188] ; R², R³, R⁴, R⁷, R⁸, R¹⁵, R¹⁶, 및 z2는 식 (I) 내지 (V)의 화합물을 포함하여 본 명세서에서 기재된 바와 같다.

[0189] 구현예에서, 본 화합물은 하기 식을 갖는다:



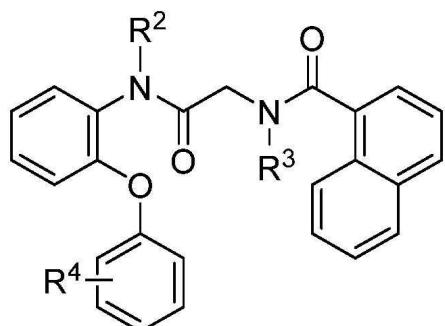
[0190] ; R¹, R², R³, R⁴, z1, 및 z2는 식 (I) 내지 (V)의 화합물을 포함하여 본 명세서에서 기재된 바와 같다.

[0191] 구현예에서, 본 화합물은 하기 식을 갖는다:



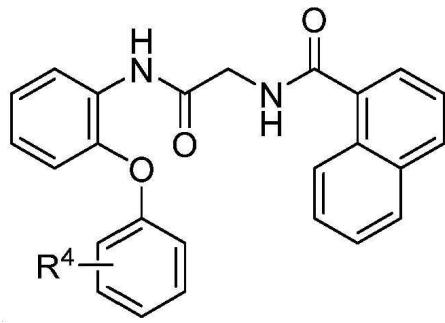
[0192] ; R^2 , R^3 , R^4 , 및 $z2$ 는 식 (I) 내지 (V)의 화합물을 포함하여 본 명세서에서 기재된 바와 같다.

[0193] 구현예에서, 본 화합물은 하기 식을 갖는다:



[0194] ; R^2 , R^3 , 및 R^4 는 식 (I) 내지 (V)의 화합물을 포함하여 본 명세서에서 기재된 바와 같다.

[0195] 구현예에서, 본 화합물은 하기 식을 갖는다:

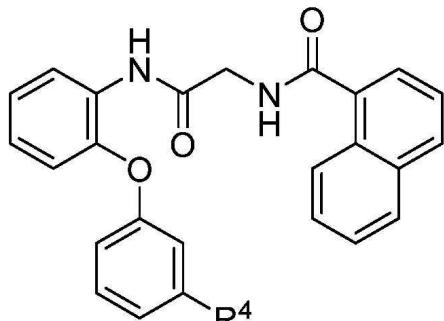


[0196] ; R^4 은 식 (I) 내지 (V)의 화합물을 포함하여 본 명세서에서 기재된 바와 같다. 구현예에서, R^4 은 독립적으로 $-\text{OR}^{14}$. 구현예에서, R^4 은 독립적으로 $-\text{SR}^{14}$. 구현예에서, R^{14} 은 독립적으로 수소 또는 비치환된 알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 수소 또는 비치환된 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ 알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 수소 또는 비치환된 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_5$ 알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 수소 또는 비치환된 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 수소 또는 비치환된 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_3$ 알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 수소 또는 비치환된 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_2$ 알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 수소 또는 비치환된 $\text{C}_2\text{-}\text{C}_6$ 알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 수소 또는 비치환된 $\text{C}_2\text{-}\text{C}_5$ 알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 수소 또는 비치환된 $\text{C}_2\text{-}\text{C}_4$ 알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 수소 또는 비치환된 $\text{C}_2\text{-}\text{C}_3$ 알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 수소 또는 비치환된 $\text{C}_3\text{-}\text{C}_6$ 알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 수소 또는 비치환된 $\text{C}_3\text{-}\text{C}_5$ 알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 수소 또는 비치환된 $\text{C}_5\text{-}\text{C}_6$ 알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 수소이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 비치환된 알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 비치환된 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ 알킬이다. 구현예에서,

R^{14} 은 독립적으로 비치환된 C_1-C_5 알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 독립적으로 비치환된 C_1-C_4 알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 독립적으로 비치환된 C_1-C_3 알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 독립적으로 비치환된 C_1-C_2 알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 독립적으로 비치환된 C_2-C_6 알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 독립적으로 비치환된 C_2-C_5 알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 독립적으로 비치환된 C_2-C_4 알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 독립적으로 비치환된 C_2-C_3 알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 독립적으로 비치환된 C_3-C_6 알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 독립적으로 비치환된 C_4-C_6 알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 독립적으로 비치환된 C_5-C_6 알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 비치환된 메틸이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 비치환된 에틸이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 비치환된 프로필이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 비치환된 이소프로필이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 비치환된 tert-부틸이다.

[0197]

구현예에서, 본 화합물은 하기 식을 갖는다:

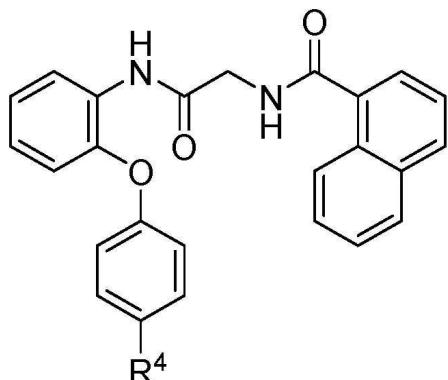


[0198]

; R^4 은 식 (I) 내지 (V)의 화합물을 포함하여 본 명세서에서 기재된 바와 같다. 구현예에서, R^4 은 돋립적으로 $-OR^{14}$ 이다. 구현예에서, R^4 은 돋립적으로 $-SR^{14}$ 이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 수소 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 수소 또는 비치환된 C_1-C_5 알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 수소 또는 비치환된 C_1-C_4 알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 수소 또는 비치환된 C_1-C_3 알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 수소 또는 비치환된 C_1-C_2 알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 수소 또는 비치환된 C_2-C_6 알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 수소 또는 비치환된 C_2-C_5 알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 수소 또는 비치환된 C_2-C_4 알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 수소 또는 비치환된 C_2-C_3 알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 수소 또는 비치환된 C_3-C_6 알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 수소 또는 비치환된 C_3-C_5 알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 수소 또는 비치환된 C_3-C_4 알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 수소 또는 비치환된 C_5-C_6 알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 수소이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 비치환된 알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 비치환된 C_1-C_6 알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 비치환된 C_1-C_5 알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 비치환된 C_1-C_4 알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 비치환된 C_1-C_3 알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 비치환된 C_1-C_2 알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 비치환된 C_2-C_6 알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 비치환된 C_2-C_5 알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 비치환된 C_2-C_4 알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 비치환된 C_2-C_3 알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 비치환된 C_3-C_6 알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 비치환된 C_4-C_6 알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 비치환된 C_5-C_6 알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 비치환된 C_6-C_6 알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 비치환된 메틸이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 비치환된 에틸이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 비치환된 프로필이다. 구현예에서,

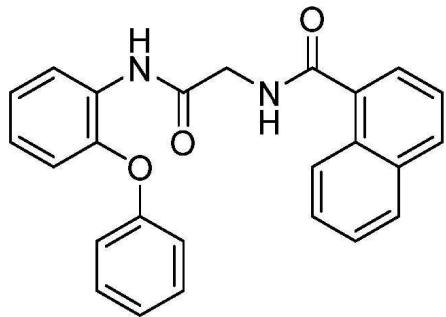
R^{14} 은 독립적으로 비치환된 이소프로필이다. 구현예에서, R^{14} 은 독립적으로 비치환된 tert-부틸이다.

구현 예에서, 본 화합물은 하기 식을 갖는다:



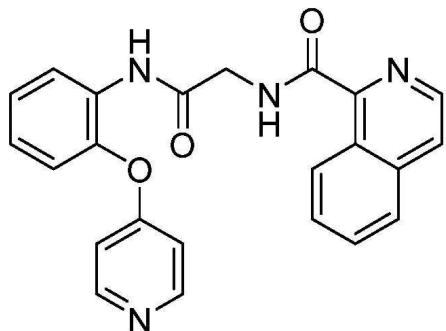
R^4 은 식 (I) 내지 (V)의 화합물을 포함하여 본 명세서에서 기재된 바와 같다. 구현예에서, R^4 은 독립적으로 $-OR^{14}$ 이다. 구현예에서, R^4 은 독립적으로 $-SR^{14}$ 이다. 구현예에서, R^{14} 은 독립적으로 수소 또는 비치환된 알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 독립적으로 수소 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 수소 또는 비치환된 C_1-C_5 알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 수소 또는 비치환된 C_1-C_3 알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 수소 또는 비치환된 C_2-C_6 알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 수소 또는 비치환된 C_2-C_5 알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 수소 또는 비치환된 C_2-C_4 알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 수소 또는 비치환된 C_2-C_3 알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 수소 또는 비치환된 C_3-C_6 알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 수소 또는 비치환된 C_4-C_6 알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 수소 또는 비치환된 C_5-C_6 알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 수소이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 비치환된 알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 비치환된 C_1-C_6 알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 비치환된 C_1-C_5 알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 비치환된 C_1-C_4 알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 비치환된 C_1-C_3 알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 비치환된 C_1-C_2 알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 비치환된 C_2-C_6 알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 비치환된 C_2-C_5 알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 비치환된 C_2-C_4 알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 비치환된 C_2-C_3 알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 비치환된 C_2-C_2 알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 비치환된 C_3-C_6 알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 비치환된 C_4-C_6 알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 비치환된 C_5-C_6 알킬이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 비치환된 메틸이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 비치환된 에틸이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 비치환된 프로필이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 비치환된 이소프로필이다. 구현예에서, R^{14} 은 돋립적으로 비치환된 tert-부틸이다.

구현 예에서, 본 화합물은 하기 식을 갖는다:



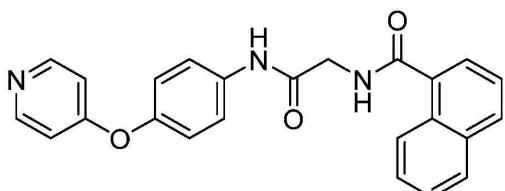
[0202]

구현예에서, 본 화합물은 하기 식을 갖는다:



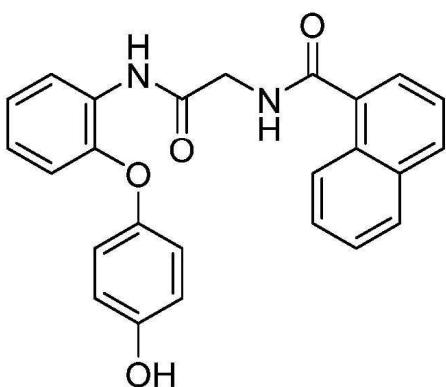
[0204]

구현예에서, 본 화합물은 하기 식을 갖는다:



[0206]

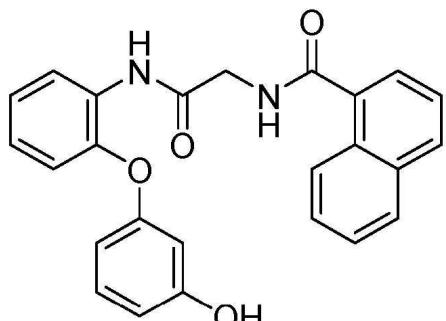
구현예에서, 본 화합물은 하기 식을 갖는다:



[0208]

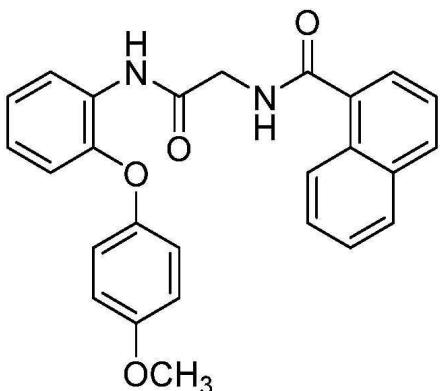
[0209]

구현예에서, 본 화합물은 하기 식을 갖는다:



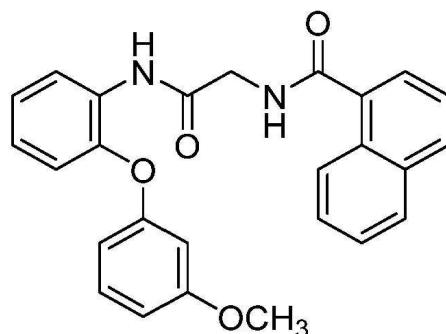
[0210]

구현예에서, 본 화합물은 하기 식을 갖는다:



[0211]

구현예에서, 본 화합물은 하기 식을 갖는다:



[0212]

[0213] 구현예에서, 본 화합물은 하기 식을 갖는다:

[0214] 구현예에서, R¹은 독립적으로 수소, 옥소, 할로겐, -CX₃¹, -CHX₂¹, -OCH₂X¹, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC=(O)NHNH₂, -NHC=(O)NH₂, -NSO₂H, -NHC=(O)H, -NHC(O)-OH, -NHOH, -OCX₃¹, -OCH₂X₂¹, R³⁰-치환된 또는 비치환된 알킬 (예를 들면 C₁-C₈ 알킬, C₁-C₆ 알킬, 또는 C₁-C₄ 알킬), R³⁰-치환된 또는 비치환된 헤테로알킬 (예를 들면 2 내지 10 원 헤테로알킬, 2 내지 8 원 헤�테로알킬, 4 내지 8 원 헤�테로알킬, 2 내지 6 원 헤�테로알킬, 또는 2 내지 4 원 헤�테로알킬), R³⁰-치환된 또는 비치환된 사이클로알킬 (예를 들면 C₃-C₈ 사이클로알킬, C₄-C₈ 사이클로알킬, 또는 C₅-C₆ 사이클로알킬), R³⁰-치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 (예를 들면 3 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 4 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6 원 헤�테로사이클로알킬), R³⁰-치환된 또는 비치환된 아릴 (예를 들면 C₆-C₁₀ 아릴 또는 C₆ 아릴), 또는 R³⁰-치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴 (예를 들면 5 내지 10 원 헤�테로아릴, 5 내지 9 원 헤�테로아릴).

원 헤테로아릴, 또는 5 내지 6 원 헤테로아릴)이다. X^1 은 할로겐이다. 구현예에서, X^1 은 F이다. 구현예에서, R^1 은 독립적으로 할로겐, $-CX_3^1$, $-CHX_2^1$, $-OCH_2X^1$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX_3^1$, $-OCHX_2^1$, R^{30} -치환된 또는 비치환된 알킬 (예를 들면 C_1-C_8 알킬, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_4 알킬), R^{30} -치환된 또는 비치환된 헤테로알킬 (예를 들면 2 내지 10 원 헤테로알킬, 2 내지 8 원 헤테로알킬, 4 내지 8 원 헤테로알킬, 2 내지 6 원 헤테로알킬, 또는 2 내지 4 원 헤테로알킬), R^{30} -치환된 또는 비치환된 사이클로알킬 (예를 들면 C_3-C_8 사이클로알킬, C_4-C_8 사이클로알킬, 또는 C_5-C_6 사이클로알킬), R^{30} -치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 (예를 들면 3 내지 8 원 헤테로사이클로알킬, 4 내지 8 원 헤테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6 원 헤테로사이클로알킬), R^{30} -치환된 또는 비치환된 아릴 (예를 들면 C_6-C_{10} 아릴 또는 C_6 아릴), 또는 R^{30} -치환된 또는 비치환된 헤테로아릴 (예를 들면 5 내지 10 원 헤테로아릴, 5 내지 9 원 헤테로아릴, 또는 5 내지 6 원 헤테로아릴)이다.

[0216] R^{30} 은 독립적으로 옥소, 할로겐, $-CX_3^{30}$, $-CHX_2^{30}$, $-CH_2X^{30}$, $-OCH_2X^{30}$, $-OCHX_2^{30}$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX_3^{30}$, R^{31} -치환된 또는 비치환된 알킬 (예를 들면 C_1-C_8 알킬, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_4 알킬), R^{31} -치환된 또는 비치환된 헤테로알킬 (예를 들면 2 내지 10 원 헤테로알킬, 2 내지 8 원 헤테로알킬, 4 내지 8 원 헤테로알킬, 2 내지 6 원 헤테로알킬, 또는 2 내지 4 원 헤테로알킬), R^{31} -치환된 또는 비치환된 사이클로알킬 (예를 들면 C_3-C_8 사이클로알킬, C_4-C_8 사이클로알킬, 또는 C_5-C_6 사이클로알킬), R^{31} -치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 (예를 들면 3 내지 8 원 헤테로사이클로알킬, 4 내지 8 원 헤테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6 원 헤테로사이클로알킬), R^{31} -치환된 또는 비치환된 아릴 (예를 들면 C_6-C_{10} 아릴 또는 C_6 아릴), 또는 R^{31} -치환된 또는 비치환된 헤테로아릴 (예를 들면 5 내지 10 원 헤테로아릴, 5 내지 9 원 헤테로아릴, 또는 5 내지 6 원 헤테로아릴)이다. X^{30} 은 할로겐이다. 구현예에서, X^{30} 은 F이다.

[0217] R^{31} 은 독립적으로 옥소, 할로겐, $-CX_3^{31}$, $-CHX_2^{31}$, $-CH_2X^{31}$, $-OCH_2X^{31}$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX_3^{31}$, $-OCHX_2^{31}$, R^{32} -치환된 또는 비치환된 알킬 (예를 들면 C_1-C_8 알킬, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_4 알킬), R^{32} -치환된 또는 비치환된 헤테로알킬 (예를 들면 2 내지 10 원 헤테로알킬, 2 내지 8 원 헤테로알킬, 4 내지 8 원 헤테로알킬, 2 내지 6 원 헤테로알킬, 또는 2 내지 4 원 헤테로알킬), R^{32} -치환된 또는 비치환된 사이클로알킬 (예를 들면 C_3-C_8 사이클로알킬, C_4-C_8 사이클로알킬, 또는 C_5-C_6 사이클로알킬), R^{32} -치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 (예를 들면 3 내지 8 원 헤테로사이클로알킬, 4 내지 8 원 헤테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6 원 헤테로사이클로알킬), R^{32} -치환된 또는 비치환된 아릴 (예를 들면 C_6-C_{10} 아릴 또는 C_6 아릴), 또는 R^{32} -치환된 또는 비치환된 헤테로아릴 (예를 들면 5 내지 10 원 헤테로아릴, 5 내지 9 원 헤테로아릴, 또는 5 내지 6 원 헤테로아릴)이다. X^{31} 은 할로겐이다. 구현예에서, X^{31} 은 F이다.

[0218] 구현예에서, R^2 은 독립적으로 수소, 옥소, 할로겐, $-CX_3^2$, $-CHX_2^2$, $-CH_2X^2$, $-OCH_2X^2$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX_3^2$, $-OCHX_2^2$, R^{33} -치환된 또는 비치환된 알킬 (예를 들면 C_1-C_8 알킬, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_4 알킬), R^{33} -치환된 또는 비치환된 헤테로알킬 (예를 들면 2 내지 10 원 헤테로알킬, 2 내지 8 원 헤테로알킬, 4 내지 8 원 헤테로알킬, 2 내지 6 원 헤테로알킬, 또는 2 내지 4 원 헤테로알킬), R^{33} -치환된 또는 비치환된

된 사이클로알킬 (예를 들면 C_3 - C_8 사이클로알킬, C_4 - C_8 사이클로알킬, 또는 C_5 - C_6 사이클로알킬), R^{33} -치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 (예를 들면 3 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 4 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6 원 헤�테로사이클로알킬), R^{33} -치환된 또는 비치환된 아릴 (예를 들면 C_6 - C_{10} 아릴 또는 C_6 아릴), 또는 R^{33} -치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴 (예를 들면 5 내지 10 원 헤�테로아릴, 5 내지 9 원 헤�테로아릴, 또는 5 내지 6 원 헤�테로아릴)이다. X^2 은 할로겐이다. 구현예에서, X^2 은 F이다.

[0219] 구현예에서, R^2 은 독립적으로 할로겐, $-CX_3^2$, $-CHX_2^2$, $-OCH_2X^2$, $-CH_2X^2$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX_3^2$, $-OCHX_2^2$, R^{33} -치환된 또는 비치환된 알킬 (예를 들면 C_1 - C_8 알킬, C_1 - C_6 알킬, 또는 C_1 - C_4 알킬), R^{33} -치환된 또는 비치환된 헤�테로알킬 (예를 들면 2 내지 10 원 헤�테로알킬, 2 내지 8 원 헤�테로알킬, 4 내지 8 원 헤�테로알킬, 2 내지 6 원 헤�테로알킬, 또는 2 내지 4 원 헤�테로알킬), R^{33} -치환된 또는 비치환된 사이클로알킬 (예를 들면 C_3 - C_8 사이클로알킬, C_4 - C_8 사이클로알킬, 또는 C_5 - C_6 사이클로알킬), R^{33} -치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬 (예를 들면 3 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 4 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6 원 헤�테로사이클로알킬), R^{33} -치환된 또는 비치환된 아릴 (예를 들면 C_6 - C_{10} 아릴 또는 C_6 아릴), 또는 R^{33} -치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴 (예를 들면 5 내지 10 원 헤�테로아릴, 5 내지 9 원 헤�테로아릴, 또는 5 내지 6 원 헤�테로아릴)이다. 구현예에서, R^2 은 수소이다.

[0220] R^{33} 은 독립적으로 옥소, 할로겐, $-CX_3^{33}$, $-CHX_2^{33}$, $-CHX_2^{33}$, $-OCH_2X^{33}$, $-OCHX_2^{33}$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX_3^{33}$, $-OCHX_2^{33}$, R^{34} -치환된 또는 비치환된 알킬 (예를 들면 C_1 - C_8 알킬, C_1 - C_6 알킬, 또는 C_1 - C_4 알킬), R^{34} -치환된 또는 비치환된 헤�테로알킬 (예를 들면 2 내지 10 원 헤�테로알킬, 2 내지 8 원 헤�테로알킬, 4 내지 8 원 헤�테로알킬, 2 내지 6 원 헤�테로알킬, 또는 2 내지 4 원 헤�테로알킬), R^{34} -치환된 또는 비치환된 사이클로알킬 (예를 들면 C_3 - C_8 사이클로알킬, C_4 - C_8 사이클로알킬, 또는 C_5 - C_6 사이클로알킬), R^{34} -치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬 (예를 들면 3 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 4 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6 원 헤�테로사이클로알킬), R^{34} -치환된 또는 비치환된 아릴 (예를 들면 C_6 - C_{10} 아릴 또는 C_6 아릴), 또는 R^{34} -치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴 (예를 들면 5 내지 10 원 헤�테로아릴, 5 내지 9 원 헤�테로아릴, 또는 5 내지 6 원 헤�테로아릴)이다. X^{33} 은 할로겐이다. 구현예에서, X^{33} 은 F이다.

[0221] R^{34} 은 독립적으로 옥소, 할로겐, $-CX_3^{34}$, $-CHX_2^{34}$, $-CH_2X_2^{34}$, $-OCH_2X^{34}$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX_3^{34}$, $-OCHX_2^{34}$, R^{35} -치환된 또는 비치환된 알킬 (예를 들면 C_1 - C_8 알킬, C_1 - C_6 알킬, 또는 C_1 - C_4 알킬), R^{35} -치환된 또는 비치환된 헤�테로알킬 (예를 들면 2 내지 10 원 헤�테로알킬, 2 내지 8 원 헤�테로알킬, 4 내지 8 원 헤�테로알킬, 2 내지 6 원 헤�테로알킬, 또는 2 내지 4 원 헤�테로알킬), R^{35} -치환된 또는 비치환된 사이클로알킬 (예를 들면 C_3 - C_8 사이클로알킬, C_4 - C_8 사이클로알킬, 또는 C_5 - C_6 사이클로알킬), R^{35} -치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬 (예를 들면 3 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 4 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6 원 헤�테로사이클로알킬), R^{35} -치환된 또는 비치환된 아릴 (예를 들면 C_6 - C_{10} 아릴 또는 C_6 아릴), 또는 R^{35} -치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴 (예를 들면 5 내지 10 원 헤�테로아릴, 5 내지 9 원 헤�테로아릴, 또는 5 내지 6 원 헤�테로아릴)이다. X^{34} 은 할로겐이다. 구현예에서, X^{34} 은 F이다.

[0222] 구현예에서, R^3 은 독립적으로 수소, 옥소, 할로겐, $-CX_3^3$, $-CHX_2^3$, $-CH_2X^3$, $-OCH_2X^3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX_3^3$, $-OCHX_2^3$, R^{36} -치환된 또는 비치환된 알킬 (예를 들면 C_1-C_8 알킬, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_4 알킬), R^{36} -치환된 또는 비치환된 헤테로알킬 (예를 들면 2 내지 10 원 헤테로알킬, 2 내지 8 원 헤테로알킬, 4 내지 8 원 헤�테로알킬, 2 내지 6 원 헤�테로알킬, 또는 2 내지 4 원 헤�테로알킬), R^{36} -치환된 또는 비치환된 사이클로알킬 (예를 들면 C_3-C_8 사이클로알킬, C_4-C_8 사이클로알킬, 또는 C_5-C_6 사이클로알킬), R^{36} -치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 (예를 들면 3 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 4 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6 원 헤�테로사이클로알킬), R^{36} -치환된 또는 비치환된 아릴 (예를 들면 C_6-C_{10} 아릴 또는 C_6 아릴), 또는 R^{36} -치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴 (예를 들면 5 내지 10 원 헤�테로아릴, 5 내지 9 원 헤�테로아릴, 또는 5 내지 6 원 헤�테로아릴)이다. X^3 은 할로겐이다. 구현예에서, X^3 은 F이다. 구현예에서, R^3 은 독립적으로 할로겐, $-CX_3^3$, $-CHX_2^3$, $-CH_2X^3$, $-OCH_2X^3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX_3^3$, $-OCHX_2^3$, R^{36} -치환된 또는 비치환된 알킬 (예를 들면 C_1-C_8 알킬, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_4 알킬), R^{36} -치환된 또는 비치환된 헤�테로알킬 (예를 들면 2 내지 10 원 헤�테로알킬, 2 내지 8 원 헤�테로알킬, 4 내지 8 원 헤�테로알킬, 2 내지 6 원 헤�테로알킬, 또는 2 내지 4 원 헤�테로알킬), R^{36} -치환된 또는 비치환된 사이클로알킬 (예를 들면 C_3-C_8 사이클로알킬, C_4-C_8 사이클로알킬, 또는 C_5-C_6 사이클로알킬), R^{36} -치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬 (예를 들면 3 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 4 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6 원 헤�테로사이클로알킬), R^{36} -치환된 또는 비치환된 아릴 (예를 들면 C_6-C_{10} 아릴 또는 C_6 아릴), 또는 R^{36} -치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴 (예를 들면 5 내지 10 원 헤�테로아릴, 5 내지 9 원 헤�테로아릴, 또는 5 내지 6 원 헤�테로아릴)이다. 구현예에서, R^3 은 수소이다.

[0223] R^{36} 은 독립적으로 옥소, 할로겐, $-CX_3^{36}$, $-CHX_2^{36}$, $-CH_2X^{36}$, $-OCH_2X^{36}$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX_3^{36}$, $-OCHX_2^{36}$, R^{37} -치환된 또는 비치환된 알킬 (예를 들면 C_1-C_8 알킬, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_4 알킬), R^{37} -치환된 또는 비치환된 헤�테로알킬 (예를 들면 2 내지 10 원 헤�테로알킬, 2 내지 8 원 헤�테로알킬, 4 내지 8 원 헤�테로알킬, 2 내지 6 원 헤�테로알킬, 또는 2 내지 4 원 헤�테로알킬), R^{37} -치환된 또는 비치환된 사이클로알킬 (예를 들면 C_3-C_8 사이클로알킬, C_4-C_8 사이클로알킬, 또는 C_5-C_6 사이클로알킬), R^{37} -치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬 (예를 들면 3 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 4 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6 원 헤�테로사이클로알킬), R^{37} -치환된 또는 비치환된 아릴 (예를 들면 C_6-C_{10} 아릴 또는 C_6 아릴), 또는 R^{37} -치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴 (예를 들면 5 내지 10 원 헤�테로아릴, 5 내지 9 원 헤�테로아릴, 또는 5 내지 6 원 헤�테로아릴)이다. X^3 은 할로겐이다. 구현예에서, X^3 은 F이다.

[0224] R^{37} 은 독립적으로 옥소, 할로겐, $-CX_3^{37}$, $-CHX_2^{37}$, $-CH_2X^{37}$, $-OCH_2X^{37}$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX_3^{37}$, $-OCHX_2^{37}$, R^{38} -치환된 또는 비치환된 알킬 (예를 들면 C_1-C_8 알킬, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_4 알킬), R^{38} -치환된 또는 비치환된 헤�테로알킬 (예를 들면 2 내지 10 원 헤�테로알킬, 2 내지 8 원 헤�테로알킬, 4 내지 8 원 헤�테로알킬, 2 내지 6 원 헤�테로알킬, 또는 2 내지 4 원 헤�테로알킬), R^{38} -치환된 또는 비치환된 사이클로알킬 (예

를 들면 C_3 - C_8 사이클로알킬, C_4 - C_8 사이클로알킬, 또는 C_5 - C_6 사이클로알킬), R^{38} -치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 (예를 들면 3 내지 8 원 헤테로사이클로알킬, 4 내지 8 원 헤테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6 원 헤테로사이클로알킬), R^{38} -치환된 또는 비치환된 아릴 (예를 들면 C_6 - C_{10} 아릴 또는 C_6 아릴), 또는 R^{38} -치환된 또는 비치환된 헤테로아릴 (예를 들면 5 내지 10 원 헤테로아릴, 5 내지 9 원 헤테로아릴, 또는 5 내지 6 원 헤테로아릴)이다. X^{37} 은 할로겐이다. 구현예에서, X^{37} 은 F이다.

[0225] 구현예에서, R^4 은 독립적으로 수소, 옥소, 할로겐, $-CX_3^4$, $-CHX_2^4$, $-CH_2X^4$, $-OCH_2X^4$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX_3^4$, $-OCHX_2^4$, R^{39} -치환된 또는 비치환된 알킬 (예를 들면 C_1 - C_8 알킬, C_1 - C_6 알킬, 또는 C_1 - C_4 알킬), R^{39} -치환된 또는 비치환된 헤테로알킬 (예를 들면 2 내지 10 원 헤테로알킬, 2 내지 8 원 헤테로알킬, 4 내지 8 원 헤테로알킬, 2 내지 6 원 헤테로알킬, 또는 2 내지 4 원 헤테로알킬), R^{39} -치환된 또는 비치환된 사이클로알킬 (예를 들면 C_3 - C_8 사이클로알킬, C_4 - C_8 사이클로알킬, 또는 C_5 - C_6 사이클로알킬), R^{39} -치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 (예를 들면 3 내지 8 원 헤테로사이클로알킬, 4 내지 8 원 헤테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6 원 헤테로사이클로알킬), R^{39} -치환된 또는 비치환된 아릴 (예를 들면 C_6 - C_{10} 아릴 또는 C_6 아릴), 또는 R^{39} -치환된 또는 비치환된 헤테로아릴 (예를 들면 5 내지 10 원 헤테로아릴, 5 내지 9 원 헤테로아릴, 또는 5 내지 6 원 헤테로아릴)이다. X^4 은 할로겐이다. 구현예에서, X^4 은 F이다. 구현예에서, R^4 은 독립적으로 할로겐, $-CX_3^4$, $-CHX_2^4$, $-CH_2X^4$, $-OCH_2X^4$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX_3^4$, $-OCHX_2^4$, R^{39} -치환된 또는 비치환된 알킬 (예를 들면 C_1 - C_8 알킬, C_1 - C_6 알킬, 또는 C_1 - C_4 알킬), R^{39} -치환된 또는 비치환된 헤테로알킬 (예를 들면 2 내지 10 원 헤테로알킬, 2 내지 8 원 헤테로알킬, 4 내지 8 원 헤테로알킬, 2 내지 6 원 헤테로알킬, 또는 2 내지 4 원 헤테로알킬), R^{39} -치환된 또는 비치환된 사이클로알킬 (예를 들면 C_3 - C_8 사이클로알킬, C_4 - C_8 사이클로알킬, 또는 C_5 - C_6 사이클로알킬), R^{39} -치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 (예를 들면 3 내지 8 원 헤테로사이클로알킬, 4 내지 8 원 헤테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6 원 헤테로사이클로알킬), R^{39} -치환된 또는 비치환된 아릴 (예를 들면 C_6 - C_{10} 아릴 또는 C_6 아릴), 또는 R^{39} -치환된 또는 비치환된 헤테로아릴 (예를 들면 5 내지 10 원 헤테로아릴, 5 내지 9 원 헤테로아릴, 또는 5 내지 6 원 헤테로아릴)이다.

[0226] R^{39} 은 독립적으로 옥소, 할로겐, $-CX_3^{39}$, $-CHX_2^{39}$, $-CH_2X^{39}$, $-OCH_2X^{39}$, $-OCHX_2^{39}$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX_3^{39}$, $-OCHX_2^{39}$, R^{40} -치환된 또는 비치환된 알킬 (예를 들면 C_1 - C_8 알킬, C_1 - C_6 알킬, 또는 C_1 - C_4 알킬), R^{40} -치환된 또는 비치환된 헤테로알킬 (예를 들면 2 내지 10 원 헤테로알킬, 2 내지 8 원 헤테로알킬, 4 내지 8 원 헤테로알킬, 2 내지 6 원 헤테로알킬, 또는 2 내지 4 원 헤테로알킬), R^{40} -치환된 또는 비치환된 사이클로알킬 (예를 들면 C_3 - C_8 사이클로알킬, C_4 - C_8 사이클로알킬, 또는 C_5 - C_6 사이클로알킬), R^{40} -치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 (예를 들면 3 내지 8 원 헤테로사이클로알킬, 4 내지 8 원 헤테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6 원 헤테로사이클로알킬), R^{40} -치환된 또는 비치환된 아릴 (예를 들면 C_6 - C_{10} 아릴 또는 C_6 아릴), 또는 R^{40} -치환된 또는 비치환된 헤테로아릴 (예를 들면 5 내지 10 원 헤테로아릴, 5 내지 9 원 헤테로아릴, 또는 5 내지 6 원 헤테로아릴)이다. X^{39} 은 할로겐이다. 구현예에서, X^{39} 은 F이다.

[0227] R^{40} 은 독립적으로 옥소, 할로겐, $-CX_3^{40}$, $-CHX_2^{40}$, $-CH_2X^{40}$, $-OCH_2X^{40}$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX_3^{40}$, $-OCHX_2^{40}$, $R^{41}-$ 치환된 또는 비치환된 알킬 (예를 들면 C_1-C_8 알킬, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_4 알킬), $R^{41}-$ 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬 (예를 들면 2 내지 10 원 헤�테로알킬, 2 내지 8 원 헤�테로알킬, 4 내지 8 원 헤테로알킬, 2 내지 6 원 헤�테로알킬, 또는 2 내지 4 원 헤�테로알킬), $R^{41}-$ 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬 (예를 들면 C_3-C_8 사이클로알킬, C_4-C_8 사이클로알킬, 또는 C_5-C_6 사이클로알킬), $R^{41}-$ 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 (예를 들면 3 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 4 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6 원 헤�테로사이클로알킬), $R^{41}-$ 치환된 또는 비치환된 아릴 (예를 들면 C_6-C_{10} 아릴 또는 C_6 아릴), 또는 $R^{41}-$ 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴 (예를 들면 5 내지 10 원 헤�테로아릴, 5 내지 9 원 헤�테로아릴, 또는 5 내지 6 원 헤�테로아릴)이다. X^{40} 은 할로겐이다. 구현예에서, X^{40} 은 F이다.

[0228] 구현예에서, R^5 은 독립적으로 수소, 옥소, 할로겐, $-CX_3^5$, $-CHX_2^5$, $-CH_2X^5$, $-OCH_2X^5$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX_3^5$, $-OCHX_2^5$, $R^{42}-$ 치환된 또는 비치환된 알킬 (예를 들면 C_1-C_8 알킬, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_4 알킬), $R^{42}-$ 치환된 또는 비치환된 헤�테로알킬 (예를 들면 2 내지 10 원 헤�테로알킬, 2 내지 8 원 헤�테로알킬, 4 내지 8 원 헤�테로알킬, 2 내지 6 원 헤�테로알킬, 또는 2 내지 4 원 헤�테로알킬), $R^{42}-$ 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬 (예를 들면 C_3-C_8 사이클로알킬, C_4-C_8 사이클로알킬, 또는 C_5-C_6 사이클로알킬), $R^{42}-$ 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬 (예를 들면 3 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 4 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6 원 헤�테로사이클로알킬), $R^{42}-$ 치환된 또는 비치환된 아릴 (예를 들면 C_6-C_{10} 아릴 또는 C_6 아릴), 또는 $R^{42}-$ 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴 (예를 들면 5 내지 10 원 헤�테로아릴, 5 내지 9 원 헤�테로아릴, 또는 5 내지 6 원 헤�테로아릴)이다. X^5 은 할로겐이다. 구현예에서, X^5 은 F이다. 구현예에서, R^5 은 독립적으로 할로겐, $-CX_3^5$, $-CHX_2^5$, $-CH_2X^5$, $-OCH_2X^5$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX_3^5$, $-OCHX_2^5$, $R^{42}-$ 치환된 또는 비치환된 알킬 (예를 들면 C_1-C_8 알킬, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_4 알킬), $R^{42}-$ 치환된 또는 비치환된 헤�테로알킬 (예를 들면 2 내지 10 원 헤�테로알킬, 2 내지 8 원 헤�테로알킬, 4 내지 8 원 헤�테로알킬, 2 내지 6 원 헤�테로알킬, 또는 2 내지 4 원 헤�테로알킬), $R^{42}-$ 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬 (예를 들면 C_3-C_8 사이클로알킬, C_4-C_8 사이클로알킬, 또는 C_5-C_6 사이클로알킬), $R^{42}-$ 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬 (예를 들면 3 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 4 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6 원 헤�테로사이클로알킬), $R^{42}-$ 치환된 또는 비치환된 아릴 (예를 들면 C_6-C_{10} 아릴 또는 C_6 아릴), 또는 $R^{42}-$ 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴 (예를 들면 5 내지 10 원 헤�테로아릴, 5 내지 9 원 헤�테로아릴, 또는 5 내지 6 원 헤�테로아릴)이다.

[0229] R^{42} 은 독립적으로 옥소, 할로겐, $-CX_3^{42}$, $-CHX_2^{42}$, $-CH_2X^{42}$, $-OCH_2X^{42}$, $-OCHX_2^{42}$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX_3^{42}$, $-OCHX_2^{42}$, $R^{43}-$ 치환된 또는 비치환된 알킬 (예를 들면 C_1-C_8 알킬, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_4 알킬), $R^{43}-$ 치환된 또는 비치환된 헤�테로알킬 (예를 들면 2 내지 10 원 헤�테로알킬, 2 내지 8 원 헤�테로알킬, 4 내지 8 원 헤�테로알킬, 2 내지 6 원 헤�테로알킬, 또는 2 내지 4 원 헤�테로알킬), $R^{43}-$ 치환된 또는 비치환된 사이클

로알킬 (예를 들면 C_3-C_8 사이클로알킬, C_4-C_8 사이클로알킬, 또는 C_5-C_6 사이클로알킬), R^{43} -치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 (예를 들면 3 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 4 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6 원 헤�테로사이클로알킬), R^{43} -치환된 또는 비치환된 아릴 (예를 들면 C_6-C_{10} 아릴 또는 C_6 아릴), 또는 R^{43} -치환된 또는 비치환된 헤테로아릴 (예를 들면 5 내지 10 원 헤�테로아릴, 5 내지 9 원 헤�테로아릴, 또는 5 내지 6 원 헤�테로아릴)이다. X^{42} 은 할로겐이다. 구현예에서, X^{42} 은 F이다.

[0230] R^{43} 은 독립적으로 옥소, 할로겐, $-CX^{43}_3$, $-CHX^{43}_2$, $-CH_2X^{43}$, $-OCH_2X^{43}$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX^{43}_3$, $-OCHX^{43}_2$, R^{44} -치환된 또는 비치환된 알킬 (예를 들면 C_1-C_8 알킬, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_4 알킬), R^{44} -치환된 또는 비치환된 헤�테로알킬 (예를 들면 2 내지 10 원 헤�테로알킬, 2 내지 8 원 헤�테로알킬, 4 내지 8 원 헤�테로알킬, 2 내지 6 원 헤�테로알킬, 또는 2 내지 4 원 헤�테로알킬), R^{44} -치환된 또는 비치환된 사이클로알킬 (예를 들면 C_3-C_8 사이클로알킬, C_4-C_8 사이클로알킬, 또는 C_5-C_6 사이클로알킬), R^{44} -치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬 (예를 들면 3 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 4 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6 원 헤�테로사이클로알킬), R^{44} -치환된 또는 비치환된 아릴 (예를 들면 C_6-C_{10} 아릴 또는 C_6 아릴), 또는 R^{44} -치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴 (예를 들면 5 내지 10 원 헤�테로아릴, 5 내지 9 원 헤�테로아릴, 또는 5 내지 6 원 헤�테로아릴)이다. X^{43} 은 할로겐이다. 구현예에서, X^{43} 은 F이다.

[0231] 구현예에서, R^7 은 독립적으로 수소, 옥소, 할로겐, $-CX^7_3$, $-CHX^7_2$, $-CH_2X^7$, $-OCH_2X^7$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX^7_3$, $-OCHX^7_2$, R^{48} -치환된 또는 비치환된 알킬 (예를 들면 C_1-C_8 알킬, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_4 알킬), R^{48} -치환된 또는 비치환된 헤�테로알킬 (예를 들면 2 내지 10 원 헤�테로알킬, 2 내지 8 원 헤�테로알킬, 4 내지 8 원 헤�테로알킬, 2 내지 6 원 헤�테로알킬, 또는 2 내지 4 원 헤�테로알킬), R^{48} -치환된 또는 비치환된 사이클로알킬 (예를 들면 C_3-C_8 사이클로알킬, C_4-C_8 사이클로알킬, 또는 C_5-C_6 사이클로알킬), R^{48} -치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬 (예를 들면 3 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 4 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6 원 헤�테로사이클로알킬), R^{48} -치환된 또는 비치환된 아릴 (예를 들면 C_6-C_{10} 아릴 또는 C_6 아릴), 또는 R^{48} -치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴 (예를 들면 5 내지 10 원 헤�테로아릴, 5 내지 9 원 헤�테로아릴, 또는 5 내지 6 원 헤�테로아릴)이다. X^7 은 할로겐이다. 구현예에서, X^7 은 F이다. 구현예에서, 동일한 질소 원자에 결합된 R^7 및 R^8 치환체는 선택적으로 연결되어 R^{48} -치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬 (예를 들면 3 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 4 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6 원 헤�테로사이클로알킬), 또는 R^{48} -치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴 (예를 들면 5 내지 10 원 헤�테로아릴, 5 내지 9 원 헤�테로아릴, 또는 5 내지 6 원 헤�테로아릴)을 형성할 수 있다.

[0232] 구현예에서, R^7 은 독립적으로 수소 또는 비치환된 알킬이다. 구현예에서, R^7 은 독립적으로 수소 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬이다. 구현예에서, R^7 은 독립적으로 수소 또는 비치환된 C_1-C_5 알킬이다. 구현예에서, R^7 은 독립적으로 수소 또는 비치환된 C_1-C_4 알킬이다. 구현예에서, R^7 은 독립적으로 수소 또는 비치환된 C_1-C_3 알킬이다. 구현예에서, R^7 은 독립적으로 수소 또는 비치환된 C_1-C_2 알킬이다. 구현예에서, R^7 은 독립적으로 수소 또는 비치환된 C_2-C_6 알킬이다. 구현예에서, R^7 은 독립적으로 수소 또는 비치환된 C_2-C_5 알킬이다. 구현예에서, R^7 은 독립적으로 수소 또는 비치환된 C_2-C_4 알킬이다. 구현예에서, R^7 은 독립적으로 수소 또는 비치환된 C_2-C_3 알킬이다.

구현예에서, R^7 은 독립적으로 수소 또는 비치환된 C_3 - C_6 알킬이다. 구현예에서, R^7 은 독립적으로 수소 또는 비치환된 C_4 - C_6 알킬이다. 구현예에서, R^7 은 독립적으로 수소 또는 비치환된 C_5 - C_6 알킬이다. 구현예에서, R^7 은 독립적으로 수소이다. 구현예에서, R^7 은 독립적으로 비치환된 알킬이다. 구현예에서, R^7 은 돋립적으로 비치환된 C_1 - C_6 알킬이다. 구현예에서, R^7 은 돋립적으로 비치환된 C_1 - C_5 알킬이다. 구현예에서, R^7 은 돋립적으로 비치환된 C_1 - C_4 알킬이다. 구현예에서, R^7 은 돋립적으로 비치환된 C_1 - C_3 알킬이다. 구현예에서, R^7 은 돋립적으로 비치환된 C_1 - C_2 알킬이다. 구현예에서, R^7 은 돋립적으로 비치환된 C_2 - C_6 알킬이다. 구현예에서, R^7 은 돋립적으로 비치환된 C_2 - C_5 알킬이다. 구현예에서, R^7 은 돋립적으로 비치환된 C_2 - C_4 알킬이다. 구현예에서, R^7 은 돋립적으로 비치환된 C_3 - C_6 알킬이다. 구현예에서, R^7 은 돋립적으로 비치환된 C_4 - C_6 알킬이다. 구현예에서, R^7 은 돋립적으로 비치환된 C_5 - C_6 알킬이다. 구현예에서, R^7 은 수소이다. 구현예에서, R 은 돋립적으로 수소, 할로겐, $-CX^{48}_3$, $-CHX^{48}_2$, $-CH_2X^{48}$, $-OCH_2X^{48}$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX^{48}_3$, $-OCHX^{48}_2$, R^{49} -치환된 또는 비치환된 알킬 (예를 들면 C_1 - C_8 알킬, C_1 - C_6 알킬, 또는 C_1 - C_4 알킬), R^{49} -치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴이고; 동일한 질소 원자에 결합된 R^7 및 R^8 치환체는 선택적으로 연결되어 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬 또는 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴을 형성할 수 있다.

[0233] R^{48} 은 돋립적으로 옥소, 할로겐, $-CX^{48}_3$, $-CHX^{48}_2$, $-CH_2X^{48}$, $-OCH_2X^{48}$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX^{48}_3$, $-OCHX^{48}_2$, R^{49} -치환된 또는 비치환된 알킬 (예를 들면 C_1 - C_8 알킬, C_1 - C_6 알킬, 또는 C_1 - C_4 알킬), R^{49} -치환된 또는 비치환된 헤�테로알킬 (예를 들면 2 내지 10 원 헤�테로알킬, 2 내지 8 원 헤�테로알킬, 4 내지 8 원 헤테로알킬, 2 내지 6 원 헤�테로알킬, 또는 2 내지 4 원 헤�테로알킬), R^{49} -치환된 또는 비치환된 사이클로알킬 (예를 들면 C_3 - C_8 사이클로알킬, C_4 - C_8 사이클로알킬, 또는 C_5 - C_6 사이클로알킬), R^{49} -치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 (예를 들면 3 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 4 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6 원 헤�테로사이클로알킬), R^{49} -치환된 또는 비치환된 아릴 (예를 들면 C_6 - C_{10} 아릴 또는 C_6 아릴), 또는 R^{49} -치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴 (예를 들면 5 내지 10 원 헤�테로아릴, 5 내지 9 원 헤�테로아릴, 또는 5 내지 6 원 헤�테로아릴)이다. X^{48} 은 할로겐이다. 구현예에서, X^{48} 은 F이다.

[0234] R^{49} 은 돋립적으로 옥소, 할로겐, $-CX^{49}_3$, $-CHX^{49}_2$, $-CH_2X^{49}$, $-OCH_2X^{49}$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX^{49}_3$, $-OCHX^{49}_2$, R^{50} -치환된 또는 비치환된 알킬 (예를 들면 C_1 - C_8 알킬, C_1 - C_6 알킬, 또는 C_1 - C_4 알킬), R^{50} -치환된 또는 비치환된 헤�테로알킬 (예를 들면 2 내지 10 원 헤�테로알킬, 2 내지 8 원 헤�테로알킬, 4 내지 8 원 헤�테로알킬, 2 내지 6 원 헤�테로알킬, 또는 2 내지 4 원 헤�테로알킬), R^{50} -치환된 또는 비치환된 사이클로알킬 (예를 들면 C_3 - C_8 사이클로알킬, C_4 - C_8 사이클로알킬, 또는 C_5 - C_6 사이클로알킬), R^{50} -치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬 (예를 들면 3 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 4 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6 원 헤�테로사이클로알킬), R^{50} -치환된 또는 비치환된 아릴 (예를 들면 C_6 - C_{10} 아릴 또는 C_6 아릴), 또는 R^{50} -치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴 (예를 들면 5 내지 10 원 헤�테로아릴, 5 내지 9 원 헤�테로아릴, 또는 5 내지 6 원 헤�테로아릴)이다. X^{49} 은 할로겐이다. 구현예에서, X^{49} 은 F이다.

[0235] 구현예에서, R^8 은 돋립적으로 수소, 옥소, 할로겐, $-CX^{8}_3$, $-CHX^{8}_2$, $-CH_2X^{8}$, $-OCH_2X^{8}$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$,

-CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC=(O)NHNH₂, -NHC=(O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC=(O)H, -NHC(O)-OH, -NHOH, -OCX⁸₃, -OCHX⁸₂, R⁵¹-치환된 또는 비치환된 알킬 (예를 들면 C₁-C₈ 알킬, C₁-C₆ 알킬, 또는 C₁-C₄ 알킬), R⁵¹-치환된 또는 비치환된 헤테로알킬 (예를 들면 2 내지 10 원 헤테로알킬, 2 내지 8 원 헤�테로알킬, 4 내지 8 원 헤�테로알킬, 2 내지 6 원 헤�테로알킬, 또는 2 내지 4 원 헤�테로알킬), R⁵¹-치환된 또는 비치환된 사이클로알킬 (예를 들면 C₃-C₈ 사이클로알킬, C₄-C₈ 사이클로알킬, 또는 C₅-C₆ 사이클로알킬), R⁵¹-치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬 (예를 들면 3 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 4 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6 원 헤�테로사이클로알킬), R⁵¹-치환된 또는 비치환된 아릴 (예를 들면 C₆-C₁₀ 아릴 또는 C₆ 아릴), 또는 R⁵¹-치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴 (예를 들면 5 내지 10 원 헤�테로아릴, 5 내지 9 원 헤�테로아릴, 또는 5 내지 6 원 헤�테로아릴)이다. X⁸은 할로겐이다. 구현예에서, X⁸은 F이다. 구현예에서, X⁷은 F이다. 구현예에서, 동일한 질소 원자에 결합된 R⁷ 및 R⁸ 치환체는 선택적으로 연결되어 R⁵¹-치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬 (예를 들면 3 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 4 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6 원 헤�테로사이클로알킬) 또는 R⁵¹-치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴 (예를 들면 5 내지 10 원 헤�테로아릴, 5 내지 9 원 헤�테로아릴, 또는 5 내지 6 원 헤�테로아릴)을 형성할 수 있다.

[0236] 구현예에서, R⁸은 독립적으로 수소 또는 비치환된 알킬이다. 구현예에서, R⁸은 독립적으로 수소 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬이다. 구현예에서, R⁸은 독립적으로 수소 또는 비치환된 C₁-C₅ 알킬이다. 구현예에서, R⁸은 독립적으로 수소 또는 비치환된 C₁-C₄ 알킬이다. 구현예에서, R⁸은 독립적으로 수소 또는 비치환된 C₁-C₃ 알킬이다. 구현예에서, R⁸은 독립적으로 수소 또는 비치환된 C₁-C₂ 알킬이다. 구현예에서, R⁸은 독립적으로 수소 또는 비치환된 C₂-C₆ 알킬이다. 구현예에서, R⁸은 독립적으로 수소 또는 비치환된 C₂-C₅ 알킬이다. 구현예에서, R⁸은 독립적으로 수소 또는 비치환된 C₂-C₄ 알킬이다. 구현예에서, R⁸은 독립적으로 수소 또는 비치환된 C₂-C₃ 알킬이다. 구현예에서, R⁸은 독립적으로 수소 또는 비치환된 C₃-C₆ 알킬이다. 구현예에서, R⁸은 독립적으로 수소 또는 비치환된 C₄-C₆ 알킬이다. 구현예에서, R⁸은 독립적으로 수소 또는 비치환된 C₅-C₆ 알킬이다. 구현예에서, R⁸은 독립적으로 수소이다. 구현예에서, R⁸은 독립적으로 비치환된 알킬이다. 구현예에서, R⁸은 독립적으로 비치환된 C₁-C₆ 알킬이다. 구현예에서, R⁸은 독립적으로 비치환된 C₁-C₅ 알킬이다. 구현예에서, R⁸은 독립적으로 비치환된 C₁-C₄ 알킬이다. 구현예에서, R⁸은 독립적으로 비치환된 C₁-C₃ 알킬이다. 구현예에서, R⁸은 독립적으로 비치환된 C₂-C₆ 알킬이다. 구현예에서, R⁸은 독립적으로 비치환된 C₂-C₅ 알킬이다. 구현예에서, R⁸은 독립적으로 비치환된 C₂-C₄ 알킬이다. 구현예에서, R⁸은 독립적으로 비치환된 C₂-C₃ 알킬이다. 구현예에서, R⁸은 독립적으로 비치환된 C₃-C₆ 알킬이다. 구현예에서, R⁸은 독립적으로 비치환된 C₄-C₆ 알킬이다. 구현예에서, R⁸은 독립적으로 비치환된 C₅-C₆ 알킬이다. 구현예에서, R⁸은 수소이다. 구현예에서, R⁸은 독립적으로 수소, 할로겐, -CX⁸₃, -CHX⁸₂, -CH₂X⁸, -CN, -COOH, -CONH₂, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴이다.

[0237] R⁵¹은 독립적으로 옥소, 할로겐, -CX⁵¹₃, -CHX⁵¹₂, -CH₂X⁵¹, -OCH₂X⁵¹, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC=(O)NHNH₂, -NHC=(O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC=(O)H, -NHC(O)-OH, -NHOH, -OCX⁵¹₃, -OCHX⁵¹₂, R⁵²-치환된 또는 비치환된 알킬 (예를 들면 C₁-C₈ 알킬, C₁-C₆ 알킬, 또는 C₁-C₄ 알킬), R⁵²-치환된

환된 또는 비치환된 헤테로알킬 (예를 들면 2 내지 10 원 헤테로알킬, 2 내지 8 원 헤테로알킬, 2 내지 6 원 헤테로알킬, 또는 2 내지 4 원 헤테로알킬), R^{52} -치환된 또는 비치환된 사이클로알킬 (예를 들면 C_3-C_8 사이클로알킬, C_4-C_8 사이클로알킬, 또는 C_5-C_6 사이클로알킬), R^{52} -치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 (예를 들면 3 내지 8 원 헤테로사이클로알킬, 4 내지 8 원 헤테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6 원 헤테로사이클로알킬), R^{52} -치환된 또는 비치환된 아릴 (예를 들면 C_6-C_{10} 아릴 또는 C_6 아릴), 또는 R^{52} -치환된 또는 비치환된 헤테로아릴 (예를 들면 5 내지 10 원 헤테로아릴, 5 내지 9 원 헤테로아릴, 또는 5 내지 6 원 헤테로아릴)이다. X^{51} 은 할로겐이다. 구현예에서, X^{51} 은 F이다.

[0238] R^{52} 은 독립적으로 옥소, 할로겐, $-CX_3^{52}$, $-CHX_2^{52}$, $-CH_2X^{52}$, $-OCH_2X^{52}$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX_3^{52}$, $-OCHX_2^{52}$, R^{53} -치환된 또는 비치환된 알킬 (예를 들면 C_1-C_8 알킬, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_4 알킬), R^{53} -치환된 또는 비치환된 헤테로알킬 (예를 들면 2 내지 10 원 헤테로알킬, 2 내지 8 원 헤테로알킬, 4 내지 8 원 헤테로알킬, 2 내지 6 원 헤테로알킬, 또는 2 내지 4 원 헤테로알킬), R^{53} -치환된 또는 비치환된 사이클로알킬 (예를 들면 C_3-C_8 사이클로알킬, C_4-C_8 사이클로알킬, 또는 C_5-C_6 사이클로알킬), R^{53} -치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 (예를 들면 3 내지 8 원 헤테로사이클로알킬, 4 내지 8 원 헤테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6 원 헤테로사이클로알킬), R^{53} -치환된 또는 비치환된 아릴 (예를 들면 C_6-C_{10} 아릴 또는 C_6 아릴), 또는 R^{53} -치환된 또는 비치환된 헤테로아릴 (예를 들면 5 내지 10 원 헤테로아릴, 5 내지 9 원 헤테로아릴, 또는 5 내지 6 원 헤테로아릴)이다. X^{52} 은 할로겐이다. 구현예에서, X^{52} 은 F이다.

[0239] 구현예에서, R^9 은 독립적으로 수소, 옥소, 할로겐, $-CX_3^9$, $-CHX_2^9$, $-CH_2X^9$, $-OCH_2X^9$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX_3^9$, $-OCHX_2^9$, R^{54} -치환된 또는 비치환된 알킬 (예를 들면 C_1-C_8 알킬, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_4 알킬), R^{54} -치환된 또는 비치환된 헤테로알킬 (예를 들면 2 내지 10 원 헤테로알킬, 2 내지 8 원 헤테로알킬, 4 내지 8 원 헤테로알킬, 2 내지 6 원 헤테로알킬, 또는 2 내지 4 원 헤테로알킬), R^{54} -치환된 또는 비치환된 사이클로알킬 (예를 들면 C_3-C_8 사이클로알킬, C_4-C_8 사이클로알킬, 또는 C_5-C_6 사이클로알킬), R^{54} -치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 (예를 들면 3 내지 8 원 헤테로사이클로알킬, 4 내지 8 원 헤테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6 원 헤테로사이클로알킬), R^{54} -치환된 또는 비치환된 아릴 (예를 들면 C_6-C_{10} 아릴 또는 C_6 아릴), 또는 R^{54} -치환된 또는 비치환된 헤테로아릴 (예를 들면 5 내지 10 원 헤테로아릴, 5 내지 9 원 헤테로아릴, 또는 5 내지 6 원 헤테로아릴)이다. X^9 은 할로겐이다. 구현예에서, X^9 은 F이다. 구현예에서, R^9 은 수소이다. 구현예에서, R^9 은 독립적으로 수소, 할로겐, $-CX_3^9$, $-CHX_2^9$, $-CH_2X^9$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다.

[0240] R^{54} 은 독립적으로 옥소, 할로겐, $-CX_3^{54}$, $-CHX_2^{54}$, $-CH_2X^{54}$, $-OCH_2X^{54}$, $-OCHX_2^{54}$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX_3^{54}$, $-OCHX_2^{54}$, R^{55} -치환된 또는 비치환된 알킬 (예를 들면 C_1-C_8 알킬, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_4 알킬), R^{55} -치환된 또는 비치환된 헤테로알킬 (예를 들면 2 내지 10 원 헤테로알킬, 2 내지 8 원 헤테로알킬, 4 내지 8 원 헤테로알킬, 2 내지 6 원 헤테로알킬, 또는 2 내지 4 원 헤테로알킬), R^{55} -치환된 또는 비치환된 사이클로알킬 (예를 들면 C_3-C_8 사이클로알킬, C_4-C_8 사이클로알킬, 또는 C_5-C_6 사이클로알킬), R^{55} -치환된 또는 비치환된

된 헤테로사이클로알킬 (예를 들면 3 내지 8 원 헤테로사이클로알킬, 4 내지 8 원 헤테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6 원 헤테로사이클로알킬), R^{55} -치환된 또는 비치환된 아릴 (예를 들면 C_6-C_{10} 아릴 또는 C_6 아릴), 또는 R^{55} -치환된 또는 비치환된 헤테로아릴 (예를 들면 5 내지 10 원 헤테로아릴, 5 내지 9 원 헤테로아릴, 또는 5 내지 6 원 헤테로아릴)이다. X^{54} 은 할로겐이다. 구현예에서, X^{54} 은 F이다.

[0241] R^{55} 은 독립적으로 옥소, 할로겐, $-CX^{55}_3$, $-CHX^{55}_2$, $-CH_2X^{55}$, $-OCH_2X^{55}$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX^{55}_3$, $-OCHX^{55}_2$, R^{56} -치환된 또는 비치환된 알킬 (예를 들면 C_1-C_8 알킬, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_4 알킬), R^{56} -치환된 또는 비치환된 헤테로알킬 (예를 들면 2 내지 10 원 헤테로알킬, 2 내지 8 원 헤테로알킬, 4 내지 8 원 헤테로알킬, 2 내지 6 원 헤테로알킬, 또는 2 내지 4 원 헤테로알킬), R^{56} -치환된 또는 비치환된 사이클로알킬 (예를 들면 C_3-C_8 사이클로알킬, C_4-C_8 사이클로알킬, 또는 C_5-C_6 사이클로알킬), R^{56} -치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 (예를 들면 3 내지 8 원 헤테로사이클로알킬, 4 내지 8 원 헤테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6 원 헤테로사이클로알킬), R^{56} -치환된 또는 비치환된 아릴 (예를 들면 C_6-C_{10} 아릴 또는 C_6 아릴), 또는 R^{56} -치환된 또는 비치환된 헤테로아릴 (예를 들면 5 내지 10 원 헤테로아릴, 5 내지 9 원 헤테로아릴, 또는 5 내지 6 원 헤테로아릴)이다. X^{55} 은 할로겐이다. 구현예에서, X^{55} 은 F이다.

[0242] 구현예에서, R^{10} 은 독립적으로 수소, 옥소, 할로겐, $-CX^{10}_3$, $-CHX^{10}_2$, $-CH_2X^{10}$, $-OCH_2X^{10}$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX^{10}_3$, $-OCHX^{10}_2$, R^{57} -치환된 또는 비치환된 알킬 (예를 들면 C_1-C_8 알킬, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_4 알킬), R^{57} -치환된 또는 비치환된 헤테로알킬 (예를 들면 2 내지 10 원 헤테로알킬, 2 내지 8 원 헤테로알킬, 4 내지 8 원 헤테로알킬, 2 내지 6 원 헤테로알킬, 또는 2 내지 4 원 헤테로알킬), R^{57} -치환된 또는 비치환된 사이클로알킬 (예를 들면 C_3-C_8 사이클로알킬, C_4-C_8 사이클로알킬, 또는 C_5-C_6 사이클로알킬), R^{57} -치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 (예를 들면 3 내지 8 원 헤테로사이클로알킬, 4 내지 8 원 헤테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6 원 헤테로사이클로알킬), R^{57} -치환된 또는 비치환된 아릴 (예를 들면 C_6-C_{10} 아릴 또는 C_6 아릴), 또는 R^{57} -치환된 또는 비치환된 헤테로아릴 (예를 들면 5 내지 10 원 헤테로아릴, 5 내지 9 원 헤테로아릴, 또는 5 내지 6 원 헤테로아릴)이다. X^{10} 은 할로겐이다. 구현예에서, X^{10} 은 F이다. 구현예에서, R^{10} 은 수소이다. 구현예에서, R^{10} 은 독립적으로 수소, 할로겐, $-CX^{10}_3$, $-CHX^{10}_2$, $-CH_2X^{10}$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다.

[0243] R^{57} 은 독립적으로 옥소, 할로겐, $-CX^{57}_3$, $-CHX^{57}_2$, $-CH_2X^{57}$, $-OCH_2X^{57}$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX^{57}_3$, $-OCHX^{57}_2$, R^{58} -치환된 또는 비치환된 알킬 (예를 들면 C_1-C_8 알킬, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_4 알킬), R^{58} -치환된 또는 비치환된 헤테로알킬 (예를 들면 2 내지 10 원 헤테로알킬, 2 내지 8 원 헤테로알킬, 4 내지 8 원 헤테로알킬, 2 내지 6 원 헤테로알킬, 또는 2 내지 4 원 헤테로알킬), R^{58} -치환된 또는 비치환된 사이클로알킬 (예를 들면 C_3-C_8 사이클로알킬, C_4-C_8 사이클로알킬, 또는 C_5-C_6 사이클로알킬), R^{58} -치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 (예를 들면 3 내지 8 원 헤테로사이클로알킬, 4 내지 8 원 헤테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6 원 헤테로사이클로알킬), R^{58} -치환된 또는 비치환된 아릴 (예를 들면 C_6-C_{10} 아릴 또는 C_6 아릴), 또는 R^{58} -치환된 또는 비치환된 헤테로아릴 (예를 들면 5 내지 10 원 헤테로아릴, 5 내지 9 원 헤테로아릴, 또는 5 내지 6 원 헤테

로아릴)이다. X^{57} 은 할로겐이다. 구현예에서, X^{57} 은 F이다.

[0244] R^{58} 은 독립적으로 옥소, 할로겐, $-CX_3^{58}$, $-CHX_2^{58}$, $-CH_2X^{58}$, $-OCH_2X^{58}$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX_3^{58}$, $-OCHX_2^{58}$, R^{59} -치환된 또는 비치환된 알킬 (예를 들면 C_1-C_8 알킬, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_4 알킬), R^{59} -치환된 또는 비치환된 헤테로알킬 (예를 들면 2 내지 10 원 헤�테로알킬, 2 내지 8 원 헤�테로알킬, 4 내지 8 원 헤테로알킬, 2 내지 6 원 헤�테로알킬, 또는 2 내지 4 원 헤�테로알킬), R^{59} -치환된 또는 비치환된 사이클로알킬 (예를 들면 C_3-C_8 사이클로알킬, C_4-C_8 사이클로알킬, 또는 C_5-C_6 사이클로알킬), R^{59} -치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 (예를 들면 3 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 4 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6 원 헤�테로사이클로알킬), R^{59} -치환된 또는 비치환된 아릴 (예를 들면 C_6-C_{10} 아릴 또는 C_6 아릴), 또는 R^{59} -치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴 (예를 들면 5 내지 10 원 헤�테로아릴, 5 내지 9 원 헤�테로아릴, 또는 5 내지 6 원 헤�테로아릴)이다. X^{58} 은 할로겐이다. 구현예에서, X^{58} 은 F이다.

[0245] 구현예에서, R^{11} 은 독립적으로 수소, 옥소, 할로겐, $-CX_3^{11}$, $-CHX_2^{11}$, $-CH_2X^{11}$, $-OCH_2X^{11}$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX_3^{11}$, $-OCHX_2^{11}$, R^{60} -치환된 또는 비치환된 알킬 (예를 들면 C_1-C_8 알킬, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_4 알킬), R^{60} -치환된 또는 비치환된 헤�테로알킬, 4 내지 8 원 헤�테로알킬, 2 내지 6 원 헤�테로알킬, 또는 2 내지 4 원 헤�테로알킬), R^{60} -치환된 또는 비치환된 사이클로알킬 (예를 들면 C_3-C_8 사이클로알킬, C_4-C_8 사이클로알킬, 또는 C_5-C_6 사이클로알킬), R^{60} -치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬 (예를 들면 3 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 4 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6 원 헤�테로사이클로알킬), R^{60} -치환된 또는 비치환된 아릴 (예를 들면 C_6-C_{10} 아릴 또는 C_6 아릴), 또는 R^{60} -치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴 (예를 들면 5 내지 10 원 헤�테로아릴, 5 내지 9 원 헤�테로아릴, 또는 5 내지 6 원 헤�테로아릴)이다. X^{11} 은 할로겐이다. 구현예에서, X^{11} 은 F이다. 구현예에서, 동일한 질소 원자에 결합된 R^{11} 및 R^{12} 치환체는 선택적으로 연결되어 R^{60} -치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬 (예를 들면 3 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 4 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6 원 헤�테로사이클로알킬) 또는 R^{60} -치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴 (예를 들면 5 내지 10 원 헤�테로아릴, 5 내지 9 원 헤�테로아릴, 또는 5 내지 6 원 헤�테로아릴)을 형성할 수 있다. 구현예에서, R^{11} 은 수소이다. 구현예에서, R^{11} 은 독립적으로 수소, 할로겐, $-CX_3^{11}$, $-CHX_2^{11}$, $-CH_2X^{11}$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴이다.

[0246] R^{60} 은 독립적으로 옥소, 할로겐, $-CX_3^{60}$, $-CHX_2^{60}$, $-CH_2X^{60}$, $-OCH_2X^{60}$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX_3^{60}$, $-OCHX_2^{60}$, R^{61} -치환된 또는 비치환된 알킬 (예를 들면 C_1-C_8 알킬, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_4 알킬), R^{61} -치환된 또는 비치환된 헤�테로알킬 (예를 들면 2 내지 10 원 헤�테로알킬, 2 내지 8 원 헤�테로알킬, 4 내지 8 원 헤�테로알킬, 2 내지 6 원 헤�테로알킬, 또는 2 내지 4 원 헤�테로알킬), R^{61} -치환된 또는 비치환된 사이클로알킬 (예를 들면 C_3-C_8 사이클로알킬, C_4-C_8 사이클로알킬, 또는 C_5-C_6 사이클로알킬), R^{61} -치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬 (예를 들면 3 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 4 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6 원 헤�테로사이클로알킬), R^{61} -치환된 또는 비치환된 아릴 (예를 들면 C_6-C_{10} 아릴 또는 C_6 아릴), 또는 R^{61} -치환된 또

는 비치환된 헤테로아릴 (예를 들면 5 내지 10 원 헤�테로아릴, 5 내지 9 원 헤�테로아릴, 또는 5 내지 6 원 헤테로아릴)이다. X^{60} 은 할로겐이다. 구현예에서, X^{60} 은 F이다.

[0247] R^{61} 은 독립적으로 옥소, 할로겐, $-CX_{\text{3}}^{61}$, $-CHX_{\text{2}}^{61}$, $-CH_2X^{61}$, $-OCH_2X^{61}$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX_{\text{3}}^{61}$, $-OCHX_{\text{2}}^{61}$, R^{62} -치환된 또는 비치환된 알킬 (예를 들면 C_1-C_8 알킬, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_4 알킬), R^{62} -치환된 또는 비치환된 헤테로알킬 (예를 들면 2 내지 10 원 헤�테로알킬, 2 내지 8 원 헤�테로알킬, 4 내지 8 원 헤테로알킬, 2 내지 6 원 헤�테로알킬, 또는 2 내지 4 원 헤�테로알킬), R^{62} -치환된 또는 비치환된 사이클로알킬 (예를 들면 C_3-C_8 사이클로알킬, C_4-C_8 사이클로알킬, 또는 C_5-C_6 사이클로알킬), R^{62} -치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 (예를 들면 3 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 4 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6 원 헤�테로사이클로알킬), R^{62} -치환된 또는 비치환된 아릴 (예를 들면 C_6-C_{10} 아릴 또는 C_6 아릴), 또는 R^{62} -치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴 (예를 들면 5 내지 10 원 헤�테로아릴, 5 내지 9 원 헤�테로아릴, 또는 5 내지 6 원 헤�테로아릴)이다. X^{61} 은 할로겐이다. 구현예에서, X^{61} 은 F이다.

[0248] 구현예에서, R^{12} 은 독립적으로 수소, 옥소, 할로겐, $-CX_{\text{3}}^{12}$, $-CHX_{\text{2}}^{12}$, $-CH_2X^{12}$, $-OCH_2X^{12}$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX_{\text{3}}^{12}$, $-OCHX_{\text{2}}^{12}$, R^{63} -치환된 또는 비치환된 알킬 (예를 들면 C_1-C_8 알킬, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_4 알킬), R^{63} -치환된 또는 비치환된 헤�테로알킬 (예를 들면 2 내지 10 원 헤�테로알킬, 2 내지 8 원 헤�테로알킬, 4 내지 8 원 헤�테로알킬, 2 내지 6 원 헤�테로알킬, 또는 2 내지 4 원 헤�테로알킬), R^{63} -치환된 또는 비치환된 사이클로알킬 (예를 들면 C_3-C_8 사이클로알킬, C_4-C_8 사이클로알킬, 또는 C_5-C_6 사이클로알킬), R^{63} -치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬 (예를 들면 3 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 4 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6 원 헤�테로사이클로알킬), R^{63} -치환된 또는 비치환된 아릴 (예를 들면 C_6-C_{10} 아릴 또는 C_6 아릴), 또는 R^{63} -치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴 (예를 들면 5 내지 10 원 헤�테로아릴, 5 내지 9 원 헤�테로아릴, 또는 5 내지 6 원 헤�테로아릴)이다. X^{12} 은 할로겐이다. 구현예에서, X^{12} 은 F이다. 구현예에서, 동일한 질소 원자에 결합된 R^{11} 및 R^{12} 치환체는 선택적으로 연결되어 R^{63} -치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬 (예를 들면 3 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 4 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6 원 헤�테로사이클로알킬) 또는 R^{63} -치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴 (예를 들면 5 내지 10 원 헤�테로아릴, 5 내지 9 원 헤�테로아릴, 또는 5 내지 6 원 헤�테로아릴)을 형성할 수 있다. 구현예에서, R^{12} 은 수소이다. 구현예에서, R^{12} 은 독립적으로 수소, 할로겐, $-CX_{\text{3}}^{12}$, $-CHX_{\text{2}}^{12}$, $-CH_2X^{12}$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴이다.

[0249] R^{63} 은 독립적으로 옥소, 할로겐, $-CX_{\text{3}}^{63}$, $-CHX_{\text{2}}^{63}$, $-CH_2X^{63}$, $-OCH_2X^{63}$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX_{\text{3}}^{63}$, $-OCHX_{\text{2}}^{63}$, R^{64} -치환된 또는 비치환된 알킬 (예를 들면 C_1-C_8 알킬, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_4 알킬), R^{64} -치환된 또는 비치환된 헤�테로알킬 (예를 들면 2 내지 10 원 헤�테로알킬, 2 내지 8 원 헤�테로알킬, 4 내지 8 원 헤�테로알킬, 2 내지 6 원 헤�테로알킬, 또는 2 내지 4 원 헤�테로알킬), R^{64} -치환된 또는 비치환된 사이클로알킬 (예를 들면 C_3-C_8 사이클로알킬, C_4-C_8 사이클로알킬, 또는 C_5-C_6 사이클로알킬), R^{64} -치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬 (예를 들면 3 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 4 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6 원

혜테로사이클로알킬), R^{64} -치환된 또는 비치환된 아릴 (예를 들면 C_6-C_{10} 아릴 또는 C_6 아릴), 또는 R^{64} -치환된 또는 비치환된 혜테로아릴 (예를 들면 5 내지 10 원 혜테로아릴, 5 내지 9 원 혜테로아릴, 또는 5 내지 6 원 혜테로아릴)이다. X^{63} 은 할로겐이다. 구현예에서, X^{63} 은 F이다.

[0250] R^{64} 은 독립적으로 옥소, 할로겐, $-CX^{64}_3$, $-CHX^{64}_2$, $-CH_2X^{64}$, $-OCH_2X^{64}$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX^{64}_3$, $-OCHX^{64}_2$, R^{65} -치환된 또는 비치환된 알킬 (예를 들면 C_1-C_8 알킬, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_4 알킬), R^{65} -치환된 또는 비치환된 혜테로알킬 (예를 들면 2 내지 10 원 혜테로알킬, 2 내지 8 원 혜테로알킬, 4 내지 8 원 혜테로알킬, 2 내지 6 원 혜테로알킬, 또는 2 내지 4 원 혜테로알킬), R^{65} -치환된 또는 비치환된 사이클로알킬 (예를 들면 C_3-C_8 사이클로알킬, C_4-C_8 사이클로알킬, 또는 C_5-C_6 사이클로알킬), R^{65} -치환된 또는 비치환된 혜테로사이클로알킬 (예를 들면 3 내지 8 원 혜테로사이클로알킬, 4 내지 8 원 혜테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6 원 혜테로사이클로알킬), R^{65} -치환된 또는 비치환된 아릴 (예를 들면 C_6-C_{10} 아릴 또는 C_6 아릴), 또는 R^{65} -치환된 또는 비치환된 혜테로아릴 (예를 들면 5 내지 10 원 혜테로아릴, 5 내지 9 원 혜테로아릴, 또는 5 내지 6 원 혜테로아릴)이다. X^{64} 은 할로겐이다. 구현예에서, X^{64} 은 F이다.

[0251] 구현예에서, R^{13} 은 독립적으로 수소, 옥소, 할로겐, $-CX^{13}_3$, $-CHX^{13}_2$, $-CH_2X^{13}$, $-OCH_2X^{13}$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX^{13}_3$, $-OCHX^{13}_2$, R^{66} -치환된 또는 비치환된 알킬 (예를 들면 C_1-C_8 알킬, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_4 알킬), R^{66} -치환된 또는 비치환된 혜테로알킬 (예를 들면 2 내지 10 원 혜테로알킬, 2 내지 8 원 혜테로알킬, 4 내지 8 원 혜테로알킬, 2 내지 6 원 혜테로알킬, 또는 2 내지 4 원 혜테로알킬), R^{66} -치환된 또는 비치환된 사이클로알킬 (예를 들면 C_3-C_8 사이클로알킬, C_4-C_8 사이클로알킬, 또는 C_5-C_6 사이클로알킬), R^{66} -치환된 또는 비치환된 혜테로사이클로알킬 (예를 들면 3 내지 8 원 혜테로사이클로알킬, 4 내지 8 원 혜테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6 원 혜테로사이클로알킬), R^{66} -치환된 또는 비치환된 아릴 (예를 들면 C_6-C_{10} 아릴 또는 C_6 아릴), 또는 R^{66} -치환된 또는 비치환된 혜테로아릴 (예를 들면 5 내지 10 원 혜테로아릴, 5 내지 9 원 혜테로아릴, 또는 5 내지 6 원 혜테로아릴)이다. X^{13} 은 할로겐이다. 구현예에서, X^{13} 은 F이다. 구현예에서, R^{13} 은 수소이다. 구현예에서, R^{13} 은 독립적으로 수소, 할로겐, $-CX^{13}_3$, $-CHX^{13}_2$, $-CH_2X^{13}$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 혜테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 혜테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 혜테로아릴이다.

[0252] R^{66} 은 독립적으로 옥소, 할로겐, $-CX^{66}_3$, $-CHX^{66}_2$, $-CH_2X^{66}$, $-OCH_2X^{66}$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX^{66}_3$, $-OCHX^{66}_2$, R^{67} -치환된 또는 비치환된 알킬 (예를 들면 C_1-C_8 알킬, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_4 알킬), R^{67} -치환된 또는 비치환된 혜테로알킬 (예를 들면 2 내지 10 원 혜테로알킬, 2 내지 8 원 혜테로알킬, 4 내지 8 원 혜테로알킬, 2 내지 6 원 혜테로알킬, 또는 2 내지 4 원 혜테로알킬), R^{67} -치환된 또는 비치환된 사이클로알킬 (예를 들면 C_3-C_8 사이클로알킬, C_4-C_8 사이클로알킬, 또는 C_5-C_6 사이클로알킬), R^{67} -치환된 또는 비치환된 혜테로사이클로알킬 (예를 들면 3 내지 8 원 혜테로사이클로알킬, 4 내지 8 원 혜테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6 원 혜테로사이클로알킬), R^{67} -치환된 또는 비치환된 아릴 (예를 들면 C_6-C_{10} 아릴 또는 C_6 아릴), 또는 R^{67} -치환된 또는 비치환된 혜테로아릴 (예를 들면 5 내지 10 원 혜테로아릴, 5 내지 9 원 혜테로아릴, 또는 5 내지 6 원 혜테로아릴)이다. X^{66} 은 할로겐이다. 구현예에서, X^{66} 은 F이다.

[0253] R^{67} 은 독립적으로 옥소, 할로겐, $-CX_3^{67}$, $-CHX_2^{67}$, $-CH_2X^{67}$, $-OCH_2X^{67}$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX_3^{67}$, $-OCHX_2^{67}$, R^{68} -치환된 또는 비치환된 알킬 (예를 들면 C_1-C_8 알킬, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_4 알킬), R^{68} -치환된 또는 비치환된 헤테로알킬 (예를 들면 2 내지 10 원 헤�테로알킬, 2 내지 8 원 헤�테로알킬, 4 내지 8 원 헤테로알킬, 2 내지 6 원 헤�테로알킬, 또는 2 내지 4 원 헤�테로알킬), R^{68} -치환된 또는 비치환된 사이클로알킬 (예를 들면 C_3-C_8 사이클로알킬, C_4-C_8 사이클로알킬, 또는 C_5-C_6 사이클로알킬), R^{68} -치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 (예를 들면 3 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 4 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6 원 헤�테로사이클로알킬), R^{68} -치환된 또는 비치환된 아릴 (예를 들면 C_6-C_{10} 아릴 또는 C_6 아릴), 또는 R^{68} -치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴 (예를 들면 5 내지 10 원 헤�테로아릴, 5 내지 9 원 헤�테로아릴, 또는 5 내지 6 원 헤�테로아릴)이다. X^{67} 은 할로겐이다. 구현예에서, X^{67} 은 F이다.

[0254] 구현예에서, R^{14} 은 독립적으로 수소, 옥소, 할로겐, $-CX_3^{14}$, $-CHX_2^{14}$, $-CH_2X^{14}$, $-OCH_2X^{14}$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX_3^{14}$, $-OCHX_2^{14}$, R^{69} -치환된 또는 비치환된 알킬 (예를 들면 C_1-C_8 알킬, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_4 알킬), R^{69} -치환된 또는 비치환된 헤�테로알킬 (예를 들면 2 내지 10 원 헤�테로알킬, 2 내지 8 원 헤�테로알킬, 4 내지 8 원 헤�테로알킬, 2 내지 6 원 헤�테로알킬, 또는 2 내지 4 원 헤�테로알킬), R^{69} -치환된 또는 비치환된 사이클로알킬 (예를 들면 C_3-C_8 사이클로알킬, C_4-C_8 사이클로알킬, 또는 C_5-C_6 사이클로알킬), R^{69} -치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬 (예를 들면 3 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 4 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6 원 헤�테로사이클로알킬), R^{69} -치환된 또는 비치환된 아릴 (예를 들면 C_6-C_{10} 아릴 또는 C_6 아릴), 또는 R^{69} -치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴 (예를 들면 5 내지 10 원 헤�테로아릴, 5 내지 9 원 헤�테로아릴, 또는 5 내지 6 원 헤�테로아릴)이다. X^{14} 은 할로겐이다. 구현예에서, X^{14} 은 F이다. 구현예에서, R^{14} 은 수소이다. 구현예에서, R^{14} 은 독립적으로 수소, 할로겐, $-CX_3^{14}$, $-CHX_2^{14}$, $-CH_2X^{14}$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴이다.

[0255] R^{69} 은 독립적으로 옥소, 할로겐, $-CX_3^{69}$, $-CHX_2^{69}$, $-CH_2X^{69}$, $-OCH_2X^{69}$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX_3^{69}$, $-OCHX_2^{69}$, R^{70} -치환된 또는 비치환된 알킬 (예를 들면 C_1-C_8 알킬, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_4 알킬), R^{70} -치환된 또는 비치환된 헤�테로알킬 (예를 들면 2 내지 10 원 헤�테로알킬, 2 내지 8 원 헤�테로알킬, 4 내지 8 원 헤�테로알킬, 2 내지 6 원 헤�테로알킬, 또는 2 내지 4 원 헤�테로알킬), R^{70} -치환된 또는 비치환된 사이클로알킬 (예를 들면 C_3-C_8 사이클로알킬, C_4-C_8 사이클로알킬, 또는 C_5-C_6 사이클로알킬), R^{70} -치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬 (예를 들면 3 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 4 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6 원 헤�테로사이클로알킬), R^{70} -치환된 또는 비치환된 아릴 (예를 들면 C_6-C_{10} 아릴 또는 C_6 아릴), 또는 R^{70} -치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴 (예를 들면 5 내지 10 원 헤�테로아릴, 5 내지 9 원 헤�테로아릴, 또는 5 내지 6 원 헤�테로아릴)이다. X^{69} 은 할로겐이다. 구현예에서, X^{69} 은 F이다.

[0256] R^{70} 은 독립적으로 옥소, 할로겐, $-CX_3^{70}$, $-CHX_2^{70}$, $-CH_2X^{70}$, $-OCH_2X^{70}$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$,

$-OCX^{70}_3$, $-OCHX^{70}_2$, R^{71} -치환된 또는 비치환된 알킬 (예를 들면 C_1-C_8 알킬, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_4 알킬), R^{71} -치환된 또는 비치환된 헤테로알킬 (예를 들면 2 내지 10 원 헤�테로알킬, 2 내지 8 원 헤�테로알킬, 4 내지 8 원 헤테로알킬, 2 내지 6 원 헤�테로알킬, 또는 2 내지 4 원 헤�테로알킬), R^{71} -치환된 또는 비치환된 사이클로알킬 (예를 들면 C_3-C_8 사이클로알킬, C_4-C_8 사이클로알킬, 또는 C_5-C_6 사이클로알킬), R^{71} -치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 (예를 들면 3 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 4 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6 원 헤�테로사이클로알킬), R^{71} -치환된 또는 비치환된 아릴 (예를 들면 C_6-C_{10} 아릴 또는 C_6 아릴), 또는 R^{71} -치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴 (예를 들면 5 내지 10 원 헤�테로아릴, 5 내지 9 원 헤�테로아릴, 또는 5 내지 6 원 헤�테로아릴)이다. X^{70} 은 할로겐이다. 구현예에서, X^{70} 은 F이다.

[0257] 구현예에서, R^{15} 은 독립적으로 수소, 옥소, 할로겐, $-CX^{15}_3$, $-CHX^{15}_2$, $-CH_2X^{15}$, $-OCH_2X^{15}$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX^{15}_3$, $-OCHX^{15}_2$, R^{72} -치환된 또는 비치환된 알킬 (예를 들면 C_1-C_8 알킬, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_4 알킬), R^{72} -치환된 또는 비치환된 헤�테로알킬 (예를 들면 2 내지 10 원 헤�테로알킬, 2 내지 8 원 헤�테로알킬, 4 내지 8 원 헤�테로알킬, 2 내지 6 원 헤�테로알킬, 또는 2 내지 4 원 헤�테로알킬), R^{72} -치환된 또는 비치환된 사이클로알킬 (예를 들면 C_3-C_8 사이클로알킬, C_4-C_8 사이클로알킬, 또는 C_5-C_6 사이클로알킬), R^{72} -치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬 (예를 들면 3 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 4 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6 원 헤�테로사이클로알킬), R^{72} -치환된 또는 비치환된 아릴 (예를 들면 C_6-C_{10} 아릴 또는 C_6 아릴), 또는 R^{72} -치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴 (예를 들면 5 내지 10 원 헤�테로아릴, 5 내지 9 원 헤�테로아릴, 또는 5 내지 6 원 헤�테로아릴)이다. X^{15} 은 할로겐이다. 구현예에서, X^{15} 은 F이다. 구현예에서, 동일한 질소 원자에 결합된 R^{15} 및 R^{16} 치환체는 선택적으로 연결되어 R^{72} -치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬 (예를 들면 3 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 4 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6 원 헤�테로사이클로알킬) 또는 R^{72} -치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴 (예를 들면 5 내지 10 원 헤�테로아릴, 5 내지 9 원 헤�테로아릴, 또는 5 내지 6 원 헤�테로아릴)을 형성할 수 있다. 구현예에서, R^{15} 은 수소이다. 구현예에서, R^{15} 은 독립적으로 수소, 할로겐, $-CX^{15}_3$, $-CHX^{15}_2$, $-CH_2X^{15}$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴이다.

[0258] 구현예에서, R^{15} 은 독립적으로 수소 또는 비치환된 알킬이다. 구현예에서, R^{15} 은 독립적으로 수소 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬이다. 구현예에서, R^{15} 은 독립적으로 수소 또는 비치환된 C_1-C_5 알킬이다. 구현예에서, R^{15} 은 독립적으로 수소 또는 비치환된 C_1-C_4 알킬이다. 구현예에서, R^{15} 은 독립적으로 수소 또는 비치환된 C_1-C_3 알킬이다. 구현예에서, R^{15} 은 독립적으로 수소 또는 비치환된 C_1-C_2 알킬이다. 구현예에서, R^{15} 은 독립적으로 수소 또는 비치환된 C_2-C_6 알킬이다. 구현예에서, R^{15} 은 독립적으로 수소 또는 비치환된 C_2-C_5 알킬이다. 구현예에서, R^{15} 은 독립적으로 수소 또는 비치환된 C_2-C_4 알킬이다. 구현예에서, R^{15} 은 독립적으로 수소 또는 비치환된 C_2-C_3 알킬이다. 구현예에서, R^{15} 은 독립적으로 수소 또는 비치환된 C_3-C_6 알킬이다. 구현예에서, R^{15} 은 독립적으로 수소 또는 비치환된 C_3-C_5 알킬이다. 구현예에서, R^{15} 은 독립적으로 수소 또는 비치환된 C_4-C_6 알킬이다. 구현예에서, R^{15} 은 독립적으로 수소 또는 비치환된 C_5-C_6 알킬이다. 구현예에서, R^{15} 은 독립적으로 수소이다. 구현예에서, R^{15} 은 독립적으로 비치환된 알킬이다. 구현예에서, R^{15} 은 독립적으로 비치환된 C_1-C_6 알킬이다. 구현예에서, R^{15} 은 독립적으로 비치환된 C_1-C_5 알킬이다. 구현예에서, R^{15} 은 독립적으로 비치환된

C_1-C_4 알킬이다. 구현예에서, R^{15} 은 독립적으로 비치환된 C_1-C_3 알킬이다. 구현예에서, R^{15} 은 독립적으로 비치환된 C_1-C_2 알킬이다. 구현예에서, R^{15} 은 독립적으로 비치환된 C_2-C_6 알킬이다. 구현예에서, R^{15} 은 독립적으로 비치환된 C_2-C_5 알킬이다. 구현예에서, R^{15} 은 독립적으로 비치환된 C_2-C_4 알킬이다. 구현예에서, R^{15} 은 독립적으로 비치환된 C_2-C_3 알킬이다. 구현예에서, R^{15} 은 독립적으로 비치환된 C_3-C_6 알킬이다. 구현예에서, R^{15} 은 독립적으로 비치환된 C_4-C_6 알킬이다. 구현예에서, R^{15} 은 독립적으로 비치환된 C_5-C_6 알킬이다.

[0259] R^{72} 은 독립적으로 옥소, 할로겐, $-CX^{72}_3$, $-CHX^{72}_2$, $-CH_2X^{72}$, $-OCH_2X^{72}$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX^{72}_3$, $-OCHX^{72}_2$, R^{73} -치환된 또는 비치환된 알킬 (예를 들면 C_1-C_8 알킬, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_4 알킬), R^{73} -치환된 또는 비치환된 헤테로알킬 (예를 들면 2 내지 10 원 헤�테로알킬, 2 내지 8 원 헤�테로알킬, 4 내지 8 원 헤테로알킬, 2 내지 6 원 헤�테로알킬, 또는 2 내지 4 원 헤�테로알킬), R^{73} -치환된 또는 비치환된 사이클로알킬 (예를 들면 C_3-C_8 사이클로알킬, C_4-C_8 사이클로알킬, 또는 C_5-C_6 사이클로알킬), R^{73} -치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 (예를 들면 3 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 4 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6 원 헤�테로사이클로알킬), R^{73} -치환된 또는 비치환된 아릴 (예를 들면 C_6-C_{10} 아릴 또는 C_6 아릴), 또는 R^{73} -치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴 (예를 들면 5 내지 10 원 헤�테로아릴, 5 내지 9 원 헤�테로아릴, 또는 5 내지 6 원 헤테로아릴)이다. X^{72} 은 할로겐이다. 구현예에서, X^{72} 은 F이다.

[0260] R^{73} 은 독립적으로 옥소, 할로겐, $-CX^{73}_3$, $-CHX^{73}_2$, $-CH_2X^{73}$, $-OCH_2X^{73}$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX^{73}_3$, $-OCHX^{73}_2$, R^{74} -치환된 또는 비치환된 알킬 (예를 들면 C_1-C_8 알킬, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_4 알킬), R^{74} -치환된 또는 비치환된 헤�테로알킬 (예를 들면 2 내지 10 원 헤�테로알킬, 2 내지 8 원 헤�테로알킬, 4 내지 8 원 헤�테로알킬, 2 내지 6 원 헤�테로알킬, 또는 2 내지 4 원 헤�테로알킬), R^{74} -치환된 또는 비치환된 사이클로알킬 (예를 들면 C_3-C_8 사이클로알킬, C_4-C_8 사이클로알킬, 또는 C_5-C_6 사이클로알킬), R^{74} -치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬 (예를 들면 3 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 4 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6 원 헤�테로사이클로알킬), R^{74} -치환된 또는 비치환된 아릴 (예를 들면 C_6-C_{10} 아릴 또는 C_6 아릴), 또는 R^{74} -치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴 (예를 들면 5 내지 10 원 헤�테로아릴, 5 내지 9 원 헤�테로아릴, 또는 5 내지 6 원 헤�테로아릴)이다. X^{73} 은 할로겐이다. 구현예에서, X^{73} 은 F이다.

[0261] 구현예에서, R^{16} 은 독립적으로 수소, 옥소, 할로겐, $-CX^{16}_3$, $-CHX^{16}_2$, $-CH_2X^{16}$, $-OCH_2X^{16}$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX^{16}_3$, $-OCHX^{16}_2$, R^{75} -치환된 또는 비치환된 알킬 (예를 들면 C_1-C_8 알킬, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_4 알킬), R^{75} -치환된 또는 비치환된 헤�테로알킬 (예를 들면 2 내지 10 원 헤�테로알킬, 2 내지 8 원 헤�테로알킬, 4 내지 8 원 헤�테로알킬, 2 내지 6 원 헤�테로알킬, 또는 2 내지 4 원 헤�테로알킬), R^{75} -치환된 또는 비치환된 사이클로알킬 (예를 들면 C_3-C_8 사이클로알킬, C_4-C_8 사이클로알킬, 또는 C_5-C_6 사이클로알킬), R^{75} -치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬 (예를 들면 3 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 4 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6 원 헤�테로사이클로알킬), R^{75} -치환된 또는 비치환된 아릴 (예를 들면 C_6-C_{10} 아릴 또는 C_6 아릴), 또는 R^{75} -치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴 (예를 들면 5 내지 10 원 헤�테로아릴, 5 내지 9 원 헤�테로아릴, 또는 5 내지 6 원 헤�테로아릴)이다.

원 헤테로아릴, 또는 5 내지 6 원 헤테로아릴)이다. X^{16} 은 할로겐이다. 구현예에서, X^{16} 은 F이다. 구현예에서, 동일한 질소 원자에 결합된 R^{15} 및 R^{16} 치환체는 선택적으로 연결되어 R^{75} -치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 (예를 들면 3 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 4 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6 원 헤테로사이클로알킬) 또는 R^{75} -치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴 (예를 들면 5 내지 10 원 헤�테로아릴, 5 내지 9 원 헤테로아릴, 또는 5 내지 6 원 헤�테로아릴)을 형성할 수 있다. 구현예에서, R^{16} 은 수소이다. 구현예에서, R^{16} 은 독립적으로 수소, 할로겐, $-CX_3^{16}$, $-CHX_2^{16}$, $-CH_2X^{16}$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴이다.

[0262] 구현예에서, R^{16} 은 독립적으로 수소 또는 비치환된 알킬이다. 구현예에서, R^{16} 은 독립적으로 수소 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬이다. 구현예에서, R^{16} 은 독립적으로 수소 또는 비치환된 C_1-C_5 알킬이다. 구현예에서, R^{16} 은 독립적으로 수소 또는 비치환된 C_1-C_4 알킬이다. 구현예에서, R^{16} 은 독립적으로 수소 또는 비치환된 C_1-C_3 알킬이다. 구현예에서, R^{16} 은 독립적으로 수소 또는 비치환된 C_1-C_2 알킬이다. 구현예에서, R^{16} 은 독립적으로 수소 또는 비치환된 C_2-C_6 알킬이다. 구현예에서, R^{16} 은 돋립적으로 수소 또는 비치환된 C_2-C_5 알킬이다. 구현예에서, R^{16} 은 돋립적으로 수소 또는 비치환된 C_2-C_4 알킬이다. 구현예에서, R^{16} 은 돋립적으로 수소 또는 비치환된 C_2-C_3 알킬이다. 구현예에서, R^{16} 은 돋립적으로 수소 또는 비치환된 C_3-C_6 알킬이다. 구현예에서, R^{16} 은 돋립적으로 수소 또는 비치환된 C_4-C_6 알킬이다. 구현예에서, R^{16} 은 돋립적으로 수소 또는 비치환된 C_5-C_6 알킬이다. 구현예에서, R^{16} 은 돋립적으로 수소이다. 구현예에서, R^{16} 은 돋립적으로 비치환된 알킬이다. 구현예에서, R^{16} 은 돋립적으로 비치환된 C_1-C_6 알킬이다. 구현예에서, R^{16} 은 돋립적으로 비치환된 C_1-C_5 알킬이다. 구현예에서, R^{16} 은 돋립적으로 비치환된 C_1-C_4 알킬이다. 구현예에서, R^{16} 은 돋립적으로 비치환된 C_1-C_3 알킬이다. 구현예에서, R^{16} 은 돋립적으로 비치환된 C_1-C_2 알킬이다. 구현예에서, R^{16} 은 돋립적으로 비치환된 C_2-C_6 알킬이다. 구현예에서, R^{16} 은 돋립적으로 비치환된 C_2-C_5 알킬이다. 구현예에서, R^{16} 은 돋립적으로 비치환된 C_2-C_4 알킬이다. 구현예에서, R^{16} 은 돋립적으로 비치환된 C_2-C_3 알킬이다. 구현예에서, R^{16} 은 돋립적으로 비치환된 C_3-C_6 알킬이다. 구현예에서, R^{16} 은 돋립적으로 비치환된 C_4-C_6 알킬이다. 구현예에서, R^{16} 은 돋립적으로 비치환된 C_5-C_6 알킬이다.

[0263] R^{75} 은 돋립적으로 옥소, 할로겐, $-CX_3^{75}$, $-CHX_2^{75}$, $-CH_2X^{75}$, $-OCH_2X^{75}$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX_3^{75}$, $-OCHX_2^{75}$, R^{76} -치환된 또는 비치환된 알킬 (예를 들면 C_1-C_8 알킬, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_4 알킬), R^{76} -치환된 또는 비치환된 헤�테로알킬 (예를 들면 2 내지 10 원 헤�테로알킬, 2 내지 8 원 헤�테로알킬, 4 내지 8 원 헤�테로알킬, 2 내지 6 원 헤�테로알킬, 또는 2 내지 4 원 헤�테로알킬), R^{76} -치환된 또는 비치환된 사이클로알킬 (예를 들면 C_3-C_8 사이클로알킬, C_4-C_8 사이클로알킬, 또는 C_5-C_6 사이클로알킬), R^{76} -치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬 (예를 들면 3 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 4 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6 원 헤�테로사이클로알킬), R^{76} -치환된 또는 비치환된 아릴 (예를 들면 C_6-C_{10} 아릴 또는 C_6 아릴), 또는 R^{76} -치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴 (예를 들면 5 내지 10 원 헤�테로아릴, 5 내지 9 원 헤�테로아릴, 또는 5 내지 6 원 헤테로아릴)이다. X^{75} 은 할로겐이다. 구현예에서, X^{75} 은 F이다.

[0264] R^{76} 은 돋립적으로 옥소, 할로겐, $-CX_3^{76}$, $-CHX_2^{76}$, $-CH_2X^{76}$, $-OCH_2X^{76}$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$,

$\text{-SO}_3\text{H}$, $\text{-SO}_4\text{H}$, $\text{-SO}_2\text{NH}_2$, -NHNH_2 , -ONH_2 , $\text{-NHC}=(\text{O})\text{NHNH}_2$, $\text{-NHC}=(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{-NHSO}_2\text{H}$, $\text{-NHC}=(\text{O})\text{H}$, -NHC(O)-OH , -NHOH , -OCX^{76}_3 , -OCHX^{76}_2 , R^{77} -치환된 또는 비치환된 알킬 (예를 들면 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, 또는 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬), R^{77} -치환된 또는 비치환된 헤테로알킬 (예를 들면 2 내지 10 원 헤�테로알킬, 2 내지 8 원 헤�테로알킬, 4 내지 8 원 헤테로알킬, 2 내지 6 원 헤�테로알킬, 또는 2 내지 4 원 헤�테로알킬), R^{77} -치환된 또는 비치환된 사이클로알킬 (예를 들면 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 사이클로알킬, $\text{C}_4\text{-C}_8$ 사이클로알킬, 또는 $\text{C}_5\text{-C}_6$ 사이클로알킬), R^{77} -치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 (예를 들면 3 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 4 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6 원 헤�테로사이클로알킬), R^{77} -치환된 또는 비치환된 아릴 (예를 들면 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 아릴 또는 C_6 아릴), 또는 R^{77} -치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴 (예를 들면 5 내지 10 원 헤�테로아릴, 5 내지 9 원 헤�테로아릴, 또는 5 내지 6 원 헤�테로아릴)이다. X^{76} 은 할로겐이다. 구현예에서, X^{76} 은 F이다.

[0265] 구현예에서, R^{17} 은 독립적으로 수소, 옥소, 할로겐, -CX^{17}_3 , -CHX^{17}_2 , $\text{-CH}_2\text{X}^{17}$, $\text{-OCH}_2\text{X}^{17}$, -CN , -OH , -NH_2 , -COOH , -CONH_2 , -NO_2 , -SH , $\text{-SO}_3\text{H}$, $\text{-SO}_4\text{H}$, $\text{-SO}_2\text{NH}_2$, -NHNH_2 , -ONH_2 , $\text{-NHC}=(\text{O})\text{NHNH}_2$, $\text{-NHC}=(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{-NHSO}_2\text{H}$, $\text{-NHC}=(\text{O})\text{H}$, -NHC(O)-OH , -NHOH , -OCX^{17}_3 , -OCHX^{17}_2 , R^{78} -치환된 또는 비치환된 알킬 (예를 들면 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, 또는 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬), R^{78} -치환된 또는 비치환된 헤�테로알킬 (예를 들면 2 내지 10 원 헤�테로알킬, 2 내지 8 원 헤�테로알킬, 4 내지 8 원 헤�테로알킬, 2 내지 6 원 헤�테로알킬, 또는 2 내지 4 원 헤�테로알킬), R^{78} -치환된 또는 비치환된 사이클로알킬 (예를 들면 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 사이클로알킬, $\text{C}_4\text{-C}_8$ 사이클로알킬, 또는 $\text{C}_5\text{-C}_6$ 사이클로알킬), R^{78} -치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬 (예를 들면 3 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 4 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6 원 헤�테로사이클로알킬), R^{78} -치환된 또는 비치환된 아릴 (예를 들면 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 아릴 또는 C_6 아릴), 또는 R^{78} -치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴 (예를 들면 5 내지 10 원 헤�테로아릴, 5 내지 9 원 헤�테로아릴, 또는 5 내지 6 원 헤�테로아릴)이다. X^{17} 은 할로겐이다. 구현예에서, X^{17} 은 F이다. 구현예에서, R^{17} 은 수소이다. 구현예에서, R^{17} 은 독립적으로 수소, 할로겐, -CX^{17}_3 , -CHX^{17}_2 , $\text{-CH}_2\text{X}^{17}$, -CN , -COOH , -CONH_2 , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴이다.

[0266] R^{78} 은 독립적으로 옥소, 할로겐, -CX^{78}_3 , -CHX^{78}_2 , $\text{-CH}_2\text{X}^{78}$, $\text{-OCH}_2\text{X}^{78}$, -CN , -OH , -NH_2 , -COOH , -CONH_2 , -NO_2 , -SH , $\text{-SO}_3\text{H}$, $\text{-SO}_4\text{H}$, $\text{-SO}_2\text{NH}_2$, -NHNH_2 , -ONH_2 , $\text{-NHC}=(\text{O})\text{NHNH}_2$, $\text{-NHC}=(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{-NHSO}_2\text{H}$, $\text{-NHC}=(\text{O})\text{H}$, -NHC(O)-OH , -NHOH , -OCX^{78}_3 , -OCHX^{78}_2 , R^{79} -치환된 또는 비치환된 알킬 (예를 들면 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, 또는 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬), R^{79} -치환된 또는 비치환된 헤�테로알킬 (예를 들면 2 내지 10 원 헤�테로알킬, 2 내지 8 원 헤�테로알킬, 4 내지 8 원 헤�테로알킬, 2 내지 6 원 헤�테로알킬, 또는 2 내지 4 원 헤�테로알킬), R^{79} -치환된 또는 비치환된 사이클로알킬 (예를 들면 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 사이클로알킬, $\text{C}_4\text{-C}_8$ 사이클로알킬, 또는 $\text{C}_5\text{-C}_6$ 사이클로알킬), R^{79} -치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬 (예를 들면 3 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 4 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6 원 헤�테로사이클로알킬), R^{79} -치환된 또는 비치환된 아릴 (예를 들면 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 아릴 또는 C_6 아릴), 또는 R^{79} -치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴 (예를 들면 5 내지 10 원 헤�테로아릴, 5 내지 9 원 헤�테로아릴, 또는 5 내지 6 원 헤�테로아릴)이다. X^{78} 은 할로겐이다. 구현예에서, X^{78} 은 F이다.

[0267] R^{79} 은 독립적으로 옥소, 할로겐, -CX^{79}_3 , -CHX^{79}_2 , $\text{-CH}_2\text{X}^{79}$, $\text{-OCH}_2\text{X}^{79}$, -CN , -OH , -NH_2 , -COOH , -CONH_2 , -NO_2 , -SH , $\text{-SO}_3\text{H}$, $\text{-SO}_4\text{H}$, $\text{-SO}_2\text{NH}_2$, -NHNH_2 , -ONH_2 , $\text{-NHC}=(\text{O})\text{NHNH}_2$, $\text{-NHC}=(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{-NHSO}_2\text{H}$, $\text{-NHC}=(\text{O})\text{H}$, -NHC(O)-OH , -NHOH , -OCX^{79}_3 , -OCHX^{79}_2 , R^{80} -치환된 또는 비치환된 알킬 (예를 들면 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, 또는 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬), R^{80} -치환된 또는 비치환된 헤�테로알킬 (예를 들면 2 내지 10 원 헤�테로알킬, 2 내지 8 원 헤�테로알킬, 4 내지 8 원 헤�ete

테로알킬, 2 내지 6 원 헤테로알킬, 또는 2 내지 4 원 헤테로알킬), R^{80} -치환된 또는 비치환된 사이클로알킬 (예를 들면 $C_3\text{-}C_8$ 사이클로알킬, $C_4\text{-}C_8$ 사이클로알킬, 또는 $C_5\text{-}C_6$ 사이클로알킬), R^{80} -치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 (예를 들면 3 내지 8 원 헤테로사이클로알킬, 4 내지 8 원 헤테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6 원 헤테로사이클로알킬), R^{80} -치환된 또는 비치환된 아릴 (예를 들면 $C_6\text{-}C_{10}$ 아릴 또는 C_6 아릴), 또는 R^{80} -치환된 또는 비치환된 헤테로아릴 (예를 들면 5 내지 10 원 헤테로아릴, 5 내지 9 원 헤테로아릴, 또는 5 내지 6 원 헤테로아릴)이다. X^{79} 은 할로겐이다. 구현예에서, X^{79} 은 F이다.

[0268] 구현예에서, R^{18} 은 독립적으로 수소, 옥소, 할로겐, $-CX^{18}_3$, $-CHX^{18}_2$, $-CH_2X^{18}$, $-OCH_2X^{18}$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX^{18}_3$, $-OCHX^{18}_2$, R^{81} -치환된 또는 비치환된 알킬 (예를 들면 $C_1\text{-}C_8$ 알킬, $C_1\text{-}C_6$ 알킬, 또는 $C_1\text{-}C_4$ 알킬), R^{81} -치환된 또는 비치환된 헤테로알킬 (예를 들면 2 내지 10 원 헤테로알킬, 2 내지 8 원 헤테로알킬, 4 내지 8 원 헤테로알킬, 2 내지 6 원 헤테로알킬, 또는 2 내지 4 원 헤테로알킬), R^{81} -치환된 또는 비치환된 사이클로알킬 (예를 들면 $C_3\text{-}C_8$ 사이클로알킬, $C_4\text{-}C_8$ 사이클로알킬, 또는 $C_5\text{-}C_6$ 사이클로알킬), R^{81} -치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 (예를 들면 3 내지 8 원 헤테로사이클로알킬, 4 내지 8 원 헤테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6 원 헤테로사이클로알킬), R^{81} -치환된 또는 비치환된 아릴 (예를 들면 $C_6\text{-}C_{10}$ 아릴 또는 C_6 아릴), 또는 R^{81} -치환된 또는 비치환된 헤테로아릴 (예를 들면 5 내지 10 원 헤테로아릴, 5 내지 9 원 헤테로아릴, 또는 5 내지 6 원 헤테로아릴)이다. X^{18} 은 할로겐이다. 구현예에서, X^{18} 은 F이다. 구현예에서, R^{18} 은 수소이다. 구현예에서, R^{18} 은 독립적으로 수소, 할로겐, $-CX^{18}_3$, $-CHX^{18}_2$, $-CH_2X^{18}$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다.

[0269] R^{81} 은 독립적으로 옥소, 할로겐, $-CX^{81}_3$, $-CHX^{81}_2$, $-CH_2X^{81}$, $-OCH_2X^{81}$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX^{81}_3$, $-OCHX^{81}_2$, R^{82} -치환된 또는 비치환된 알킬 (예를 들면 $C_1\text{-}C_8$ 알킬, $C_1\text{-}C_6$ 알킬, 또는 $C_1\text{-}C_4$ 알킬), R^{82} -치환된 또는 비치환된 헤테로알킬 (예를 들면 2 내지 10 원 헤테로알킬, 2 내지 8 원 헤테로알킬, 4 내지 8 원 헤테로알킬, 2 내지 6 원 헤테로알킬, 또는 2 내지 4 원 헤테로알킬), R^{82} -치환된 또는 비치환된 사이클로알킬 (예를 들면 $C_3\text{-}C_8$ 사이클로알킬, $C_4\text{-}C_8$ 사이클로알킬, 또는 $C_5\text{-}C_6$ 사이클로알킬), R^{82} -치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 (예를 들면 3 내지 8 원 헤테로사이클로알킬, 4 내지 8 원 헤테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6 원 헤테로사이클로알킬), R^{82} -치환된 또는 비치환된 아릴 (예를 들면 $C_6\text{-}C_{10}$ 아릴 또는 C_6 아릴), 또는 R^{82} -치환된 또는 비치환된 헤테로아릴 (예를 들면 5 내지 10 원 헤테로아릴, 5 내지 9 원 헤테로아릴, 또는 5 내지 6 원 헤테로아릴)이다. X^{81} 은 할로겐이다. 구현예에서, X^{81} 은 F이다.

[0270] R^{82} 은 독립적으로 옥소, 할로겐, $-CX^{82}_3$, $-CHX^{82}_2$, $-CH_2X^{82}$, $-OCH_2X^{82}$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX^{82}_3$, $-OCHX^{82}_2$, R^{83} -치환된 또는 비치환된 알킬 (예를 들면 $C_1\text{-}C_8$ 알킬, $C_1\text{-}C_6$ 알킬, 또는 $C_1\text{-}C_4$ 알킬), R^{83} -치환된 또는 비치환된 헤테로알킬 (예를 들면 2 내지 10 원 헤테로알킬, 2 내지 8 원 헤테로알킬, 4 내지 8 원 헤테로알킬, 2 내지 6 원 헤테로알킬, 또는 2 내지 4 원 헤테로알킬), R^{83} -치환된 또는 비치환된 사이클로알킬 (예를 들면 $C_3\text{-}C_8$ 사이클로알킬, $C_4\text{-}C_8$ 사이클로알킬, 또는 $C_5\text{-}C_6$ 사이클로알킬), R^{83} -치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 (예를 들면 3 내지 8 원 헤테로사이클로알킬, 4 내지 8 원 헤테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6 원 헤테로사이클로알킬)이다.

혜테로사이클로알킬), R^{83} -치환된 또는 비치환된 아릴 (예를 들면 C_6-C_{10} 아릴 또는 C_6 아릴), 또는 R^{83} -치환된 또는 비치환된 혜테로아릴 (예를 들면 5 내지 10 원 혜테로아릴, 5 내지 9 원 혜테로아릴, 또는 5 내지 6 원 혜테로아릴)이다. X^{82} 은 할로겐이다. 구현예에서, X^{82} 은 F이다.

[0271] $R^{32}, R^{35}, R^{38}, R^{41}, R^{44}, R^{50}, R^{53}, R^{56}, R^{59}, R^{62}, R^{65}, R^{68}, R^{71}, R^{74}, R^{77}, R^{80}$, 및 R^{83} 은 독립적으로 수소, 옥소, 할로겐, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-CCl_3$, $-CHCl_2$, $-CH_2Cl$, $-OCH_2Cl$, $-OCCl_3$, $-OCHCl_2$, $-CBr_3$, $-CHBr_2$, $-CH_2Br$, $-OCBr_3$, $-OCHBr_2$, $-Cl_3$, $-CHI_2$, $-CH_2I$, $-OCH_2I$, $-OCl_3$, $-OCHI_2$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, 비치환된 알킬 (예를 들면 C_1-C_8 알킬, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_4 알킬), 비치환된 혜테로알킬 (예를 들면 2 내지 10 원 혜테로알킬, 2 내지 8 원 혜테로알킬, 4 내지 8 원 혜테로알킬, 2 내지 6 원 혜테로알킬, 또는 2 내지 4 원 혜테로알킬), 비치환된 사이클로알킬 (예를 들면 C_3-C_8 사이클로알킬, C_4-C_8 사이클로알킬, 또는 C_5-C_6 사이클로알킬), 비치환된 혜테로사이클로알킬 (예를 들면 3 내지 8 원 혜테로사이클로알킬, 4 내지 8 원 혜테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6 원 혜테로사이클로알킬), 비치환된 아릴 (예를 들면 C_6-C_{10} 아릴 또는 C_6 아릴), 또는 비치환된 혜테로아릴 (예를 들면 5 내지 10 원 혜테로아릴, 5 내지 9 원 혜테로아릴, 또는 5 내지 6 원 혜테로아릴)이다. 구현예에서, $R^{32}, R^{35}, R^{38}, R^{41}, R^{44}, R^{50}, R^{53}, R^{56}, R^{59}, R^{62}, R^{65}, R^{68}, R^{71}, R^{74}, R^{77}, R^{80}$, 및 R^{83} 은 독립적으로 옥소, 할로겐, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-CCl_3$, $-CHCl_2$, $-CH_2Cl$, $-OCH_2Cl$, $-OCCl_3$, $-OCHCl_2$, $-CBr_3$, $-CHBr_2$, $-CH_2Br$, $-OCBr_3$, $-OCHBr_2$, $-Cl_3$, $-CHI_2$, $-CH_2I$, $-OCH_2I$, $-OCl_3$, $-OCHI_2$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, 비치환된 알킬 (예를 들면 C_1-C_8 알킬, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_4 알킬), 비치환된 혜테로알킬 (예를 들면 2 내지 10 원 혜테로알킬, 2 내지 8 원 혜테로알킬, 4 내지 8 원 혜테로알킬, 2 내지 6 원 혜테로알킬, 또는 2 내지 4 원 혜테로알킬), 비치환된 사이클로알킬 (예를 들면 C_3-C_8 사이클로알킬, C_4-C_8 사이클로알킬, 또는 C_5-C_6 사이클로알킬), 비치환된 혜테로사이클로알킬 (예를 들면 3 내지 8 원 혜테로사이클로알킬, 4 내지 8 원 혜테로사이클로알킬, 또는 5 내지 6 원 혜테로사이클로알킬), 비치환된 아릴 (예를 들면 C_6-C_{10} 아릴 또는 C_6 아릴), 또는 비치환된 혜테로아릴 (예를 들면 5 내지 10 원 혜테로아릴, 5 내지 9 원 혜테로아릴, 또는 5 내지 6 원 혜테로아릴)이다.

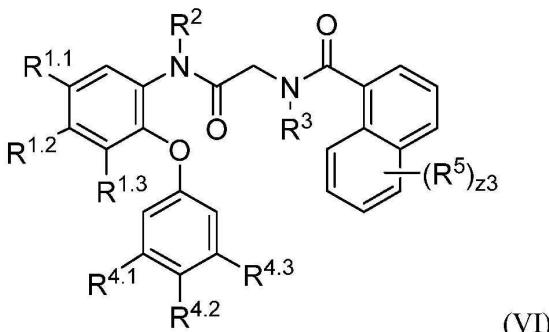
[0272] 일부 구현예에서, 본 화합물은 본 명세서 (예를 들면, 일 측면에서, 구현예, 청구항, 도면, 표, 또는 실시예)에서 기재된 화합물 중 임의의 하나이다.

[0273] 일부 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 바와 같은 화합물은 $R^1, R^4, R^5, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}$, 및/또는 다른 변수의 다중 사례를 포함할 수 있다. 그와 같은 구현예에서, 각각의 변수는 선택적으로 상이할 수 있고 더 큰 선명성을 위해 각각의 기를 구별하기 위해 적절하게 분류될 수 있다. 예를 들면, 각각의 $R^1, R^4, R^5, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}$, 및/또는 R^{19} 가 상이한 경우, 이들은 예를 들면, $R^{1.1}, R^{1.2}, R^{1.3}, R^{1.4}, R^{1.5}, R^{4.1}, R^{4.2}, R^{4.3}, R^{4.4}, R^{4.5}, R^{5.1}, R^{5.2}, R^{5.3}, R^{5.4}, R^{5.5}, R^{5.6}, R^{5.7}, R^{7.1}, R^{7.2}, R^{7.3}, R^{7.4}, R^{7.5}, R^{7.6}, R^{7.7}, R^{7.8}, R^{7.9}, R^{7.10}, R^{7.11}, R^{7.12}, R^{7.13}, R^{7.14}, R^{7.15}, R^{7.16}, R^{7.17}, R^{7.18}, R^{7.19}, R^{7.20}, R^{7.21}, R^{7.22}, R^{7.23}, R^{7.24}, R^{7.25}, R^{7.26}, R^{7.27}, R^{7.28}, R^{7.29}, R^{7.30}, R^{7.31}, R^{7.32}, R^{7.33}, R^{7.34}, R^{7.35}, R^{7.36}, R^{7.37}, R^{7.38}, R^{7.39}, R^{7.40}, R^{7.41}, R^{7.42}, R^{8.1}, R^{8.2}, R^{8.3}, R^{8.4}, R^{8.5}, R^{8.6}, R^{8.7}, R^{8.8}, R^{8.9}, R^{8.10}, R^{8.11}, R^{8.12}, R^{8.13}, R^{8.14}, R^{8.15}, R^{8.16}, R^{8.17}, R^{8.18}, R^{8.19}, R^{8.20}, R^{8.21}, R^{8.22}, R^{8.23}, R^{8.24}, R^{8.25}, R^{8.26}, R^{8.27}, R^{8.28}, R^{8.29}, R^{8.30}, R^{8.31}, R^{8.32}, R^{8.33}, R^{8.34}, R^{8.35}, R^{8.36}, R^{8.37}, R^{8.38}, R^{8.39}, R^{8.40}, R^{8.41}, R^{8.42}, R^{9.1}, R^{9.2}, R^{9.3}, R^{9.4}, R^{9.5}, R^{9.6}, R^{9.7}, R^{9.8}, R^{9.9}, R^{9.10}, R^{9.11}, R^{9.12}, R^{9.13}, R^{9.14}, R^{9.15}, R^{9.16}, R^{9.17}, R^{9.18}, R^{9.19}, R^{9.20}, R^{9.21}, R^{9.22}, R^{9.23}, R^{9.24}, R^{9.25}, R^{9.26}, R^{9.27}, R^{9.28}, R^{9.29}, R^{9.30}, R^{9.31}, R^{9.32}, R^{9.33}, R^{9.34}, R^{9.35}, R^{9.36}, R^{9.37}, R^{9.38}, R^{9.39}, R^{9.40}, R^{9.41}, R^{9.42}, R^{10.1}, R^{10.2}, R^{10.3}, R^{10.4}, R^{10.5}, R^{10.6}, R^{10.7}, R^{10.8}, R^{10.9}, R^{10.10}, R^{10.11}, R^{10.12}, R^{10.13}, R^{10.14}, R^{10.15}, R^{10.16}, R^{10.17}, R^{10.18}, R^{10.19}, R^{10.20}$,

$R^{10.21}, R^{10.22}, R^{10.23}, R^{10.24}, R^{10.25}, R^{10.26}, R^{10.27}, R^{10.28}, R^{10.29}, R^{10.30}, R^{10.31}, R^{10.32}, R^{10.33}, R^{10.34}, R^{10.35}, R^{10.36}$,
 $R^{10.37}, R^{10.38}, R^{10.39}, R^{10.40}, R^{10.41}, R^{10.42}, R^{11.1}, R^{11.2}, R^{11.3}, R^{11.4}, R^{11.5}, R^{11.6}, R^{11.7}, R^{11.8}, R^{11.9}, R^{11.10}, R^{11.11}$,
 $R^{11.12}, R^{11.13}, R^{11.14}, R^{11.15}, R^{11.16}, R^{11.17}, R^{11.18}, R^{11.19}, R^{11.20}, R^{11.21}, R^{11.22}, R^{11.23}, R^{11.24}, R^{11.25}, R^{11.26}, R^{11.27}$,
 $R^{11.28}, R^{11.29}, R^{11.30}, R^{11.31}, R^{11.32}, R^{11.33}, R^{11.34}, R^{11.35}, R^{11.36}, R^{11.37}, R^{11.38}, R^{11.39}, R^{11.40}, R^{11.41}, R^{11.42}, R^{12.1}, R^{12.2}$,
 $R^{12.3}, R^{12.4}, R^{12.5}, R^{12.6}, R^{12.7}, R^{12.8}, R^{12.9}, R^{12.10}, R^{12.11}, R^{12.12}, R^{12.13}, R^{12.14}, R^{12.15}, R^{12.16}, R^{12.17}, R^{12.18}, R^{12.19}$,
 $R^{12.20}, R^{12.21}, R^{12.22}, R^{12.23}, R^{12.24}, R^{12.25}, R^{12.26}, R^{12.27}, R^{12.28}, R^{12.29}, R^{12.30}, R^{12.31}, R^{12.32}, R^{12.33}, R^{12.34}, R^{12.35}$,
 $R^{12.36}, R^{12.37}, R^{12.38}, R^{12.39}, R^{12.40}, R^{12.41}, R^{12.42}, R^{13.1}, R^{13.2}, R^{13.3}, R^{13.4}, R^{13.5}, R^{13.6}, R^{13.7}, R^{13.8}, R^{13.9}, R^{13.10}$,
 $R^{13.11}, R^{13.12}, R^{13.13}, R^{13.14}, R^{13.15}, R^{13.16}, R^{13.17}, R^{13.18}, R^{13.19}, R^{13.20}, R^{13.21}, R^{13.22}, R^{13.23}, R^{13.24}, R^{13.25}, R^{13.26}$,
 $R^{13.27}, R^{13.28}, R^{13.29}, R^{13.30}, R^{13.31}, R^{13.32}, R^{13.33}, R^{13.34}, R^{13.35}, R^{13.36}, R^{13.37}, R^{13.38}, R^{13.39}, R^{13.40}, R^{13.41}, R^{13.42}$,
 $R^{14.1}, R^{14.2}, R^{14.3}, R^{14.4}, R^{14.5}, R^{14.6}, R^{14.7}, R^{14.8}, R^{14.9}, R^{14.10}, R^{14.11}, R^{14.12}, R^{14.13}, R^{14.14}, R^{14.15}, R^{14.16}, R^{14.17}$,
 $R^{14.18}, R^{14.19}, R^{14.20}, R^{14.21}, R^{14.22}, R^{14.23}, R^{14.24}, R^{14.25}, R^{14.26}, R^{14.27}, R^{14.28}, R^{14.29}, R^{14.30}, R^{14.31}, R^{14.32}, R^{14.33}$,
 $R^{14.34}, R^{14.35}, R^{14.36}, R^{14.37}, R^{14.38}, R^{14.39}, R^{14.40}, R^{14.41}, R^{14.42}, R^{15.1}, R^{15.2}, R^{15.3}, R^{15.4}, R^{15.5}, R^{15.6}, R^{15.7}, R^{15.8}$,
 $R^{15.9}, R^{15.10}, R^{15.11}, R^{15.12}, R^{15.13}, R^{15.14}, R^{15.15}, R^{15.16}, R^{15.17}, R^{15.18}, R^{15.19}, R^{15.20}, R^{15.21}, R^{15.22}, R^{15.23}, R^{15.24}$,
 $R^{15.25}, R^{15.26}, R^{15.27}, R^{15.28}, R^{15.29}, R^{15.30}, R^{15.31}, R^{15.32}, R^{15.33}, R^{15.34}, R^{15.35}, R^{15.36}, R^{15.37}, R^{15.38}, R^{15.39}, R^{15.40}$,
 $R^{15.41}, R^{15.42}, R^{16.1}, R^{16.2}, R^{16.3}, R^{16.4}, R^{16.5}, R^{16.6}, R^{16.7}, R^{16.8}, R^{16.9}, R^{16.10}, R^{16.11}, R^{16.12}, R^{16.13}, R^{16.14}, R^{16.15}$,
 $R^{16.16}, R^{16.17}, R^{16.18}, R^{16.19}, R^{16.20}, R^{16.21}, R^{16.22}, R^{16.23}, R^{16.24}, R^{16.25}, R^{16.26}, R^{16.27}, R^{16.28}, R^{16.29}, R^{16.30}, R^{16.31}$,
 $R^{16.32}, R^{16.33}, R^{16.34}, R^{16.35}, R^{16.36}, R^{16.37}, R^{16.38}, R^{16.39}, R^{16.40}, R^{16.41}, R^{16.42}, R^{17.1}, R^{17.2}, R^{17.3}, R^{17.4}, R^{17.5}, R^{17.6}$,
 $R^{17.7}, R^{17.8}, R^{17.9}, R^{17.10}, R^{17.11}, R^{17.12}, R^{17.13}, R^{17.14}, R^{17.15}, R^{17.16}, R^{17.17}, R^{17.18}, R^{17.19}, R^{17.20}, R^{17.21}, R^{17.22}, R^{17.23}$,
 $R^{17.24}, R^{17.25}, R^{17.26}, R^{17.27}, R^{17.28}, R^{17.29}, R^{17.30}, R^{17.31}, R^{17.32}, R^{17.33}, R^{17.34}, R^{17.35}, R^{17.36}, R^{17.37}, R^{17.38}, R^{17.39}$,
 $R^{17.40}, R^{17.41}, R^{17.42}, R^{18.1}, R^{18.2}, R^{18.3}, R^{18.4}, R^{18.5}, R^{18.6}, R^{18.7}, R^{18.8}, R^{18.9}, R^{18.10}, R^{18.11}, R^{18.12}, R^{18.13}, R^{18.14}$,
 $R^{18.15}, R^{18.16}, R^{18.17}, R^{18.18}, R^{18.19}, R^{18.20}, R^{18.21}, R^{18.22}, R^{18.23}, R^{18.24}, R^{18.25}, R^{18.26}, R^{18.27}, R^{18.28}, R^{18.29}, R^{18.30}$,
 $R^{18.31}, R^{18.32}, R^{18.33}, R^{18.34}, R^{18.35}, R^{18.36}, R^{18.37}, R^{18.38}, R^{18.39}, R^{18.40}, R^{18.41}, R^{18.42}$ 각각으로서 언급될 수 있고, 여기서 R^1 은의 정의는 $R^{1.1}, R^{1.2}, R^{1.3}, R^{1.4}, R^{1.5}$ 에 의해 추정되고; R^4 은 $R^{4.1}, R^{4.2}, R^{4.3}, R^{4.4}, R^{4.5}$ 에 의해 추정되고;
 R^5 은 $R^{5.1}, R^{5.2}, R^{5.3}, R^{5.4}, R^{5.5}, R^{5.6}, R^{5.7}$ 에 의해 추정되고; R^7 은 $R^{7.1}, R^{7.2}, R^{7.3}, R^{7.4}, R^{7.5}, R^{7.6}, R^{7.7}, R^{7.8}, R^{7.9}$,
 $R^{7.10}, R^{7.11}, R^{7.12}, R^{7.13}, R^{7.14}, R^{7.15}, R^{7.16}, R^{7.17}, R^{7.18}, R^{7.19}, R^{7.20}, R^{7.21}, R^{7.22}, R^{7.23}, R^{7.24}, R^{7.25}, R^{7.26}, R^{7.27}$,
 $R^{7.28}, R^{7.29}, R^{7.30}, R^{7.31}, R^{7.32}, R^{7.33}, R^{7.34}, R^{7.35}, R^{7.36}, R^{7.37}, R^{7.38}, R^{7.39}, R^{7.40}, R^{7.41}, R^{7.42}$ 에 의해 추정되고; R^8 은
 $R^{8.1}, R^{8.2}, R^{8.3}, R^{8.4}, R^{8.5}, R^{8.6}, R^{8.7}, R^{8.8}, R^{8.9}, R^{8.10}, R^{8.11}, R^{8.12}, R^{8.13}, R^{8.14}, R^{8.15}, R^{8.16}, R^{8.17}, R^{8.18}, R^{8.19}$,
 $R^{8.20}, R^{8.21}, R^{8.22}, R^{8.23}, R^{8.24}, R^{8.25}, R^{8.26}, R^{8.27}, R^{8.28}, R^{8.29}, R^{8.30}, R^{8.31}, R^{8.32}, R^{8.33}, R^{8.34}, R^{8.35}, R^{8.36}, R^{8.37}$,
 $R^{8.38}, R^{8.39}, R^{8.40}, R^{8.41}, R^{8.42}$ 에 의해 추정되고; R^9 은 $R^{9.1}, R^{9.2}, R^{9.3}, R^{9.4}, R^{9.5}, R^{9.6}, R^{9.7}, R^{9.8}, R^{9.9}, R^{9.10}, R^{9.11}$,
 $R^{9.12}, R^{9.13}, R^{9.14}, R^{9.15}, R^{9.16}, R^{9.17}, R^{9.18}, R^{9.19}, R^{9.20}, R^{9.21}, R^{9.22}, R^{9.23}, R^{9.24}, R^{9.25}, R^{9.26}, R^{9.27}, R^{9.28}, R^{9.29}$,
 $R^{9.30}, R^{9.31}, R^{9.32}, R^{9.33}, R^{9.34}, R^{9.35}, R^{9.36}, R^{9.37}, R^{9.38}, R^{9.39}, R^{9.40}, R^{9.41}, R^{9.42}$ 에 의해 추정되고; R^{10} 은 $R^{10.1}$,
 $R^{10.2}, R^{10.3}, R^{10.4}, R^{10.5}, R^{10.6}, R^{10.7}, R^{10.8}, R^{10.9}, R^{10.10}, R^{10.11}, R^{10.12}, R^{10.13}, R^{10.14}, R^{10.15}, R^{10.16}, R^{10.17}, R^{10.18}$,
 $R^{10.19}, R^{10.20}, R^{10.21}, R^{10.22}, R^{10.23}, R^{10.24}, R^{10.25}, R^{10.26}, R^{10.27}, R^{10.28}, R^{10.29}, R^{10.30}, R^{10.31}, R^{10.32}, R^{10.33}, R^{10.34}$,
 $R^{10.35}, R^{10.36}, R^{10.37}, R^{10.38}, R^{10.39}, R^{10.40}, R^{10.41}, R^{10.42}$ 에 의해 추정되고; R^{11} 은 $R^{11.1}, R^{11.2}, R^{11.3}, R^{11.4}, R^{11.5}, R^{11.6}$,
 $R^{11.7}, R^{11.8}, R^{11.9}, R^{11.10}, R^{11.11}, R^{11.12}, R^{11.13}, R^{11.14}, R^{11.15}, R^{11.16}, R^{11.17}, R^{11.18}, R^{11.19}, R^{11.20}, R^{11.21}, R^{11.22}, R^{11.23}$,
 $R^{11.24}, R^{11.25}, R^{11.26}, R^{11.27}, R^{11.28}, R^{11.29}, R^{11.30}, R^{11.31}, R^{11.32}, R^{11.33}, R^{11.34}, R^{11.35}, R^{11.36}, R^{11.37}, R^{11.38}, R^{11.39}$,
 $R^{11.40}, R^{11.41}, R^{11.42}; R^{12}$ 은 $R^{12.1}, R^{12.2}, R^{12.3}, R^{12.4}, R^{12.5}, R^{12.6}, R^{12.7}, R^{12.8}, R^{12.9}, R^{12.10}, R^{12.11}, R^{12.12}, R^{12.13}$,

$R^{12.14}$, $R^{12.15}$, $R^{12.16}$, $R^{12.17}$, $R^{12.18}$, $R^{12.19}$, $R^{12.20}$, $R^{12.21}$, $R^{12.22}$, $R^{12.23}$, $R^{12.24}$, $R^{12.25}$, $R^{12.26}$, $R^{12.27}$, $R^{12.28}$, $R^{12.29}$, $R^{12.30}$, $R^{12.31}$, $R^{12.32}$, $R^{12.33}$, $R^{12.34}$, $R^{12.35}$, $R^{12.36}$, $R^{12.37}$, $R^{12.38}$, $R^{12.39}$, $R^{12.40}$, $R^{12.41}$, $R^{12.42}$ 에 의해 추정되고; R^{13} 은 $R^{13.1}$, $R^{13.2}$, $R^{13.3}$, $R^{13.4}$, $R^{13.5}$, $R^{13.6}$, $R^{13.7}$, $R^{13.8}$, $R^{13.9}$, $R^{13.10}$, $R^{13.11}$, $R^{13.12}$, $R^{13.13}$, $R^{13.14}$, $R^{13.15}$, $R^{13.16}$, $R^{13.17}$, $R^{13.18}$, $R^{13.19}$, $R^{13.20}$, $R^{13.21}$, $R^{13.22}$, $R^{13.23}$, $R^{13.24}$, $R^{13.25}$, $R^{13.26}$, $R^{13.27}$, $R^{13.28}$, $R^{13.29}$, $R^{13.30}$, $R^{13.31}$, $R^{13.32}$, $R^{13.33}$, $R^{13.34}$, $R^{13.35}$, $R^{13.36}$, $R^{13.37}$, $R^{13.38}$, $R^{13.39}$, $R^{13.40}$, $R^{13.41}$, $R^{13.42}$ 에 의해 추정되고; R^{14} 은 $R^{14.1}$, $R^{14.2}$, $R^{14.3}$, $R^{14.4}$, $R^{14.5}$, $R^{14.6}$, $R^{14.7}$, $R^{14.8}$, $R^{14.9}$, $R^{14.10}$, $R^{14.11}$, $R^{14.12}$, $R^{14.13}$, $R^{14.14}$, $R^{14.15}$, $R^{14.16}$, $R^{14.17}$, $R^{14.18}$, $R^{14.19}$, $R^{14.20}$, $R^{14.21}$, $R^{14.22}$, $R^{14.23}$, $R^{14.24}$, $R^{14.25}$, $R^{14.26}$, $R^{14.27}$, $R^{14.28}$, $R^{14.29}$, $R^{14.30}$, $R^{14.31}$, $R^{14.32}$, $R^{14.33}$, $R^{14.34}$, $R^{14.35}$, $R^{14.36}$, $R^{14.37}$, $R^{14.38}$, $R^{14.39}$, $R^{14.40}$, $R^{14.41}$, $R^{14.42}$ 에 의해 추정되고; R^{15} 은 $R^{15.1}$, $R^{15.2}$, $R^{15.3}$, $R^{15.4}$, $R^{15.5}$, $R^{15.6}$, $R^{15.7}$, $R^{15.8}$, $R^{15.9}$, $R^{15.10}$, $R^{15.11}$, $R^{15.12}$, $R^{15.13}$, $R^{15.14}$, $R^{15.15}$, $R^{15.16}$, $R^{15.17}$, $R^{15.18}$, $R^{15.19}$, $R^{15.20}$, $R^{15.21}$, $R^{15.22}$, $R^{15.23}$, $R^{15.24}$, $R^{15.25}$, $R^{15.26}$, $R^{15.27}$, $R^{15.28}$, $R^{15.29}$, $R^{15.30}$, $R^{15.31}$, $R^{15.32}$, $R^{15.33}$, $R^{15.34}$, $R^{15.35}$, $R^{15.36}$, $R^{15.37}$, $R^{15.38}$, $R^{15.39}$, $R^{15.40}$, $R^{15.41}$, $R^{15.42}$ 에 의해 추정되고; R^{16} 은 $R^{16.1}$, $R^{16.2}$, $R^{16.3}$, $R^{16.4}$, $R^{16.5}$, $R^{16.6}$, $R^{16.7}$, $R^{16.8}$, $R^{16.9}$, $R^{16.10}$, $R^{16.11}$, $R^{16.12}$, $R^{16.13}$, $R^{16.14}$, $R^{16.15}$, $R^{16.16}$, $R^{16.17}$, $R^{16.18}$, $R^{16.19}$, $R^{16.20}$, $R^{16.21}$, $R^{16.22}$, $R^{16.23}$, $R^{16.24}$, $R^{16.25}$, $R^{16.26}$, $R^{16.27}$, $R^{16.28}$, $R^{16.29}$, $R^{16.30}$, $R^{16.31}$, $R^{16.32}$, $R^{16.33}$, $R^{16.34}$, $R^{16.35}$, $R^{16.36}$, $R^{16.37}$, $R^{16.38}$, $R^{16.39}$, $R^{16.40}$, $R^{16.41}$, $R^{16.42}$ 에 의해 추정되고; R^{17} 은 $R^{17.1}$, $R^{17.2}$, $R^{17.3}$, $R^{17.4}$, $R^{17.5}$, $R^{17.6}$, $R^{17.7}$, $R^{17.8}$, $R^{17.9}$, $R^{17.10}$, $R^{17.11}$, $R^{17.12}$, $R^{17.13}$, $R^{17.14}$, $R^{17.15}$, $R^{17.16}$, $R^{17.17}$, $R^{17.18}$, $R^{17.19}$, $R^{17.20}$, $R^{17.21}$, $R^{17.22}$, $R^{17.23}$, $R^{17.24}$, $R^{17.25}$, $R^{17.26}$, $R^{17.27}$, $R^{17.28}$, $R^{17.29}$, $R^{17.30}$, $R^{17.31}$, $R^{17.32}$, $R^{17.33}$, $R^{17.34}$, $R^{17.35}$, $R^{17.36}$, $R^{17.37}$, $R^{17.38}$, $R^{17.39}$, $R^{17.40}$, $R^{17.41}$, $R^{17.42}$; 및/또는 R^2 은 $R^{18.1}$, $R^{18.2}$, $R^{18.3}$, $R^{18.4}$, $R^{18.5}$, $R^{18.6}$, $R^{18.7}$, $R^{18.8}$, $R^{18.9}$, $R^{18.10}$, $R^{18.11}$, $R^{18.12}$, $R^{18.13}$, $R^{18.14}$, $R^{18.15}$, $R^{18.16}$, $R^{18.17}$, $R^{18.18}$, $R^{18.19}$, $R^{18.20}$, $R^{18.21}$, $R^{18.22}$, $R^{18.23}$, $R^{18.24}$, $R^{18.25}$, $R^{18.26}$, $R^{18.27}$, $R^{18.28}$, $R^{18.29}$, $R^{18.30}$, $R^{18.31}$, $R^{18.32}$, $R^{18.33}$, $R^{18.34}$, $R^{18.35}$, $R^{18.36}$, $R^{18.37}$, $R^{18.38}$, $R^{18.39}$, $R^{18.40}$, $R^{18.41}$, $R^{18.42}$ 에 의해 추정된다. 다중 사례에서 나타나고 상이한 R^1 , R^4 , R^5 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , 및/또는 다른 변수의 정의 내에 사용된 변수는 더 큰 선명성을 위해 각각의 기호를 구별하기 위해 유사하게 적절하게 분류될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 화합물은 본 명세서에서 기재된 화합물(예를 들면, 일 측면에서, 구현예, 실시예, 청구항, 표, 반응식, 도면, 또는 도)이다.

[0274] 구현예에서, 본 화합물은 하기 식을 갖는다:



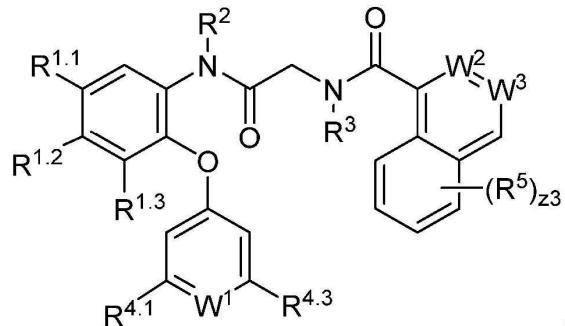
(VI).

[0275] R^2 , R^3 , R^5 , 및 $z3$ 은 식 (I) 내지 (V)의 화합물을 포함하여 본 명세서에서 기재된 바와 같다. $R^{1.1}$, $R^{1.2}$, 및 $R^{1.3}$ 각각은 독립적으로 구현예를 포함하여 본 명세서에서 기재된 바와 같은 R^1 의 모이어티이다. $R^{4.1}$, $R^{4.2}$, 및 $R^{4.3}$ 각각은 독립적으로 구현예를 포함하여 본 명세서에서 기재된 바와 같은 R^4 의 모이어티이다. 구현예에서, $z3$ 은 0이거나, 구현예에서, $R^{1.1}$, $R^{1.2}$, $R^{1.3}$, $R^{4.1}$, $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, R^2 및/또는 R^3 중 하나 이상은 수소이다. 구현예에서, $R^{1.1}$, $R^{1.2}$ 및/또는 $R^{1.3}$ 은 수소이다. 구현예에서, $R^{4.1}$, $R^{4.2}$ 및/또는 $R^{4.3}$ 은 수소이다. 구현예에서, R^2 은 수소이다. 구현예에서, R^3 은 수소이다. 구현예에서, $R^{4.1}$ 은 수소이고, $R^{4.2}$ 은 $-OH$ 이고, 그리고 $R^{4.3}$ 은 수소이다. 구현예에서, $R^{4.1}$ 은 수소이고, $R^{4.2}$ 은 수소이고, 그리고 $R^{4.3}$ 은 $-OH$ 이다. 구현예에서, $R^{4.1}$ 은 수소이고, $R^{4.2}$ 은 비치환된 메톡시, 및 $R^{4.3}$

은 수소이다. 구현예에서, $R^{4.1}$ 은 수소이고, $R^{4.2}$ 은 수소이고, 그리고 $R^{4.3}$ 은 비치환된 메톡시이다. R^5 는 부유 치환체이고, 하나 또는 둘 모두의 고리 상에 배치될 수 있는 것으로 이해될 것이다.

[0277]

구현예에서, 본 화합물은 하기 식을 갖는다:



(VII)

[0278]

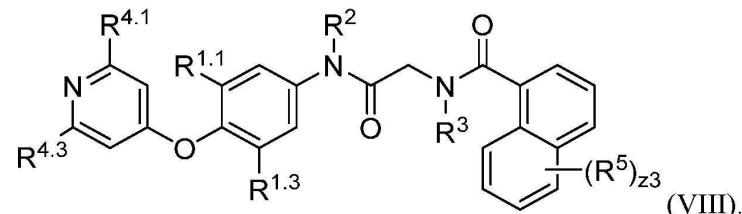
R^2 , R^3 , R^5 , 및 z_3 은 식 (I) 내지 (V)의 화합물을 포함하여 본 명세서에서 기재된 바와 같다. R^5 는 부유 치환체이고, 하나 또는 둘 모두의 고리 상에 배치될 수 있는 것으로 이해될 것이다. $R^{1.1}$, $R^{1.2}$, 및 $R^{1.3}$ 각각은 독립적으로 구현예를 포함하여 본 명세서에서 기재된 바와 같은 R^1 의 모이어티이다. $R^{4.1}$ 및 $R^{4.3}$ 각각은 독립적으로 구현예를 포함하여 본 명세서에서 기재된 바와 같은 R^4 의 모이어티이다.

[0280]

W^1 은 N 또는 $C(R^{4.2})$ 이다. W^2 은 N 또는 $C(R^{5.1})$ 이다. W^3 은 N 또는 $C(R^{5.2})$ 이다. $R^{5.1}$ 및 $R^{5.2}$ 각각은 독립적으로 구현예를 포함하는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 R^5 의 모이어티이다. $R^{4.2}$ 은 독립적으로 구현예를 포함하여 본 명세서에서 기재된 바와 같은 R^4 의 모이어티이다. 구현예에서, W^1 은 N이다. 구현예에서, W^2 은 N이다. 구현예에서, W^3 은 N이다. 구현예에서, W^1 은 $C(R^{4.2})$ 이다. 구현예에서, W^2 은 $C(R^{5.1})$ 이다. 구현예에서, W^3 은 $C(R^{5.2})$ 이다. 구현예에서, W^1 은 CH이다. 구현예에서, W^2 은 CH이다. 구현예에서, W^3 은 CH이다.

[0281]

구현예에서, 본 화합물은 하기 식을 갖는다:



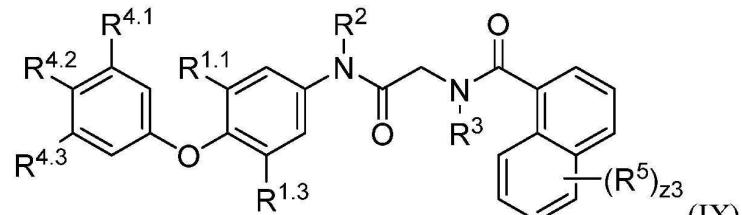
(VIII).

[0282]

R^2 , R^3 , R^5 , 및 z_3 은 식 (I) 내지 (V)의 화합물을 포함하여 본 명세서에서 기재된 바와 같다. R^5 는 부유 치환체이고, 하나 또는 둘 모두의 고리 상에 배치될 수 있는 것으로 이해될 것이다. $R^{1.1}$ 및 $R^{1.3}$ 각각은 독립적으로 구현예를 포함하여 본 명세서에서 기재된 바와 같은 R^1 의 모이어티이다. $R^{4.1}$ 및 $R^{4.3}$ 각각은 독립적으로 구현예를 포함하여 본 명세서에서 기재된 바와 같은 R^4 의 모이어티이다.

[0284]

구현예에서, 본 화합물은 하기 식을 갖는다:

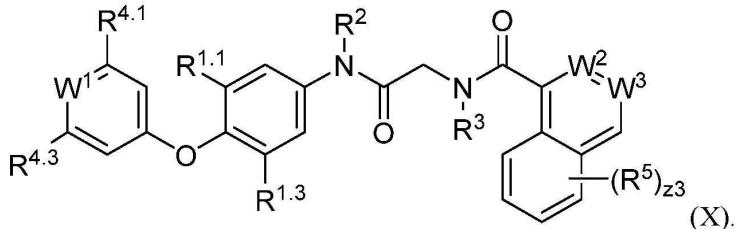


(IX).

[0285]

[0286] R^2 , R^3 , R^5 , 및 z_3 은 식 (I) 내지 (V)의 화합물을 포함하여 본 명세서에서 기재된 바와 같다. R^5 는 부유 치환체이고, 하나 또는 둘 모두의 고리 상에 배치될 수 있는 것으로 이해될 것이다. $R^{1.1}$ 및 $R^{1.3}$ 각각은 독립적으로 구현예를 포함하여 본 명세서에서 기재된 바와 같은 R^1 의 모이어티이다. $R^{4.1}$, $R^{4.2}$, 및 $R^{4.3}$ 각각은 독립적으로 구현예를 포함하여 본 명세서에서 기재된 바와 같은 R^4 의 모이어티이다.

[0287] 구현예에서, 본 화합물은 하기 식을 갖는다:



[0288]

[0289] R^2 , R^3 , R^5 , 및 z_3 은 식 (I) 내지 (V)의 화합물을 포함하여 본 명세서에서 기재된 바와 같다. R^5 는 부유 치환체이고, 하나 또는 둘 모두의 고리 상에 배치될 수 있는 것으로 이해될 것이다. $R^{1.1}$ 및 $R^{1.3}$ 각각은 독립적으로 구현예를 포함하여 본 명세서에서 기재된 바와 같은 R^1 의 모이어티이다. $R^{4.1}$ 및 $R^{4.3}$ 각각은 독립적으로 구현예를 포함하여 본 명세서에서 기재된 바와 같은 R^4 의 모이어티이다.

[0290] W^1 은 N 또는 C($R^{4.2}$)이다. W^2 은 N 또는 C($R^{5.1}$)이다. W^3 은 N 또는 C($R^{5.2}$)이다. $R^{5.1}$ 및 $R^{5.2}$ 각각은 독립적으로 구현예를 포함하는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 R^5 의 모이어티이다. $R^{4.2}$ 은 독립적으로 구현예를 포함하여 본 명세서에서 기재된 바와 같은 R^4 의 모이어티이다. 구현예에서, W^1 은 N이다. 구현예에서, W^2 은 N이다. 구현예에서, W^3 은 N이다. 구현예에서, W^1 은 C($R^{4.2}$)이다. 구현예에서, W^2 은 C($R^{5.1}$)이다. 구현예에서, W^3 은 C($R^{5.2}$)이다. 구현예에서, W^1 은 CH이다. 구현예에서, W^2 은 CH이다. 구현예에서, W^3 은 CH이다.

[0291] 식 (VI) 내지 (X)의 화합물의 구현예에서, R^2 은 수소이다. 식 (VI) 내지 (X)의 화합물의 구현예에서, R^3 은 수소이다. 식 (VI) 내지 (X)의 화합물의 구현예에서, R^2 및 R^3 은 수소이다.

[0292] 구현예에서, $R^{1.1}$ 은 독립적으로 할로겐이다. 구현예에서, $R^{1.1}$ 은 독립적으로 $-CF_3$ 이다. 구현예에서, $R^{1.1}$ 은 독립적으로 $-CHF_2$ 이다. 구현예에서, $R^{1.1}$ 은 독립적으로 $-CH_2F$ 이다. 구현예에서, $R^{1.1}$ 은 독립적으로 $-OCF_3$ 이다. 구현예에서, $R^{1.1}$ 은 독립적으로 $-OCHF_2$ 이다. 구현예에서, $R^{1.1}$ 은 독립적으로 $-OCH_2F$ 이다. 구현예에서, $R^{1.1}$ 은 독립적으로 $-OH$ 이다. 구현예에서, $R^{1.1}$ 은 독립적으로 $-NH_2$ 이다. 구현예에서, $R^{1.1}$ 은 독립적으로 $-SH$ 이다. 구현예에서, $R^{1.1}$ 은 독립적으로 치환된 또는 비치환된 C_1-C_4 알킬이다. 구현예에서, $R^{1.1}$ 은 독립적으로 치환된 또는 비치환된 2 내지 4 원 헤테로알킬이다. 구현예에서, $R^{1.1}$ 은 독립적으로 치환된 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬이다. 구현예에서, $R^{1.1}$ 은 독립적으로 치환된 또는 비치환된 3 내지 6 원 헤테로사이클로알킬이다. 구현예에서, $R^{1.1}$ 은 독립적으로 치환된 또는 비치환된 폐닐이다. 구현예에서, $R^{1.1}$ 은 돋립적으로 치환된 또는 비치환된 5 내지 6 원 헤테로아릴이다. 구현예에서, $R^{1.1}$ 은 돋립적으로 치환된 C_1-C_4 알킬이다. 구현예에서, $R^{1.1}$ 은 돋립적으로 치환된 내지 4 원 헤�테로알킬이다. 구현예에서, $R^{1.1}$ 은 돋립적으로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬이다. 구현예에서, $R^{1.1}$ 은 돋립적으로 치환된 3 내지 6 원 헤�테로사이클로알킬이다. 구현예에서, $R^{1.1}$ 은 돋립적으로 치환된 폐닐이다. 구현예에서, $R^{1.1}$ 은 돋립적으로 치환된 5 내지 6 원 헤�테로아릴이다. 구현예에서, $R^{1.1}$ 은 돋립적으로 비치환된 C_1-C_4 알킬이다. 구현예에서, $R^{1.1}$ 은 돋립적으로 비치환된 2 내지 4 원 헤�테로알킬이다. 구현예에서, $R^{1.1}$ 은 돋립적으로

비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬이다. 구현예에서, $R^{1.1}$ 은 독립적으로 비치환된 3 내지 6 원 헤테로사이클로알킬이다. 구현예에서, $R^{1.1}$ 은 독립적으로 비치환된 5 내지 6 원 헤테로아릴이다. 구현예에서, $R^{1.1}$ 은 독립적으로 비치환된 메틸이다. 구현예에서, $R^{1.1}$ 은 독립적으로 비치환된 tert-부틸이다. 구현예에서, $R^{1.1}$ 은 독립적으로 비치환된 이소프로필이다. 구현예에서, $R^{1.1}$ 은 독립적으로 비치환된 메톡시이다. 구현예에서, $R^{1.1}$ 은 독립적으로 비치환된 에톡시이다. 구현예에서, $R^{1.1}$ 은 독립적으로 -F이다. 구현예에서, $R^{1.1}$ 은 독립적으로 -Cl이다. 구현예에서, $R^{1.1}$ 은 독립적으로 -Br이다. 구현예에서, $R^{1.1}$ 은 독립적으로 -I이다. 구현예에서, $R^{1.1}$ 은 독립적으로 수소이다.

[0293] 구현예에서, $R^{1.2}$ 은 독립적으로 할로겐이다. 구현예에서, $R^{1.2}$ 은 독립적으로 $-CF_3$ 이다. 구현예에서, $R^{1.2}$ 은 돋립적으로 $-CHF_2$ 이다. 구현예에서, $R^{1.2}$ 은 돋립적으로 $-CH_2F$ 이다. 구현예에서, $R^{1.2}$ 은 돋립적으로 $-OCF_3$ 이다. 구현예에서, $R^{1.2}$ 은 돋립적으로 $-OCHF_2$ 이다. 구현예에서, $R^{1.2}$ 은 돋립적으로 $-OCH_2F$ 이다. 구현예에서, $R^{1.2}$ 은 돋립적으로 $-OH$ 이다. 구현예에서, $R^{1.2}$ 은 돋립적으로 $-NH_2$ 이다. 구현예에서, $R^{1.2}$ 은 돋립적으로 $-SH$ 이다. 구현예에서, $R^{1.2}$ 은 돋립적으로 치환된 또는 비치환된 C_1-C_4 알킬이다. 구현예에서, $R^{1.2}$ 은 돋립적으로 치환된 또는 비치환된 2 내지 4 원 헤테로알킬이다. 구현예에서, $R^{1.2}$ 은 돋립적으로 치환된 또는 비치환된 3 내지 6 원 헤테로사이클로알킬이다. 구현예에서, $R^{1.2}$ 은 돋립적으로 치환된 또는 비치환된 폐닐이다. 구현예에서, $R^{1.2}$ 은 돋립적으로 치환된 또는 비치환된 5 내지 6 원 헤테로아릴이다. 구현예에서, $R^{1.2}$ 은 돋립적으로 치환된 C_1-C_4 알킬이다. 구현예에서, $R^{1.2}$ 은 돋립적으로 치환된 내지 4 원 헤테로알킬이다. 구현예에서, $R^{1.2}$ 은 돋립적으로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬이다. 구현예에서, $R^{1.2}$ 은 돋립적으로 치환된 3 내지 6 원 헤테로사이클로알킬이다. 구현예에서, $R^{1.2}$ 은 돋립적으로 치환된 폐닐이다. 구현예에서, $R^{1.2}$ 은 돋립적으로 치환된 5 내지 6 원 헤테로아릴이다. 구현예에서, $R^{1.2}$ 은 돋립적으로 비치환된 C_1-C_4 알킬이다. 구현예에서, $R^{1.2}$ 은 돋립적으로 비치환된 2 내지 4 원 헤테로알킬이다. 구현예에서, $R^{1.2}$ 은 돋립적으로 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬이다. 구현예에서, $R^{1.2}$ 은 돋립적으로 비치환된 3 내지 6 원 헤테로사이클로알킬이다. 구현예에서, $R^{1.2}$ 은 돋립적으로 비치환된 폐닐이다. 구현예에서, $R^{1.2}$ 은 돋립적으로 비치환된 5 내지 6 원 헤테로아릴이다. 구현예에서, $R^{1.2}$ 은 돋립적으로 비치환된 메틸이다. 구현예에서, $R^{1.2}$ 은 돋립적으로 비치환된 tert-부틸이다. 구현예에서, $R^{1.2}$ 은 돋립적으로 비치환된 이소프로필이다. 구현예에서, $R^{1.2}$ 은 돋립적으로 비치환된 tert-부틸이다. 구현예에서, $R^{1.2}$ 은 돋립적으로 비치환된 메톡시이다. 구현예에서, $R^{1.2}$ 은 돋립적으로 비치환된 에톡시이다. 구현예에서, $R^{1.2}$ 은 돋립적으로 -F이다. 구현예에서, $R^{1.2}$ 은 돋립적으로 -Cl이다. 구현예에서, $R^{1.2}$ 은 돋립적으로 -Br이다. 구현예에서, $R^{1.2}$ 은 돋립적으로 -I이다. 구현예에서, $R^{1.2}$ 은 돋립적으로 수소이다.

[0294] 구현예에서, $R^{1.3}$ 은 돋립적으로 할로겐이다. 구현예에서, $R^{1.3}$ 은 돋립적으로 $-CF_3$ 이다. 구현예에서, $R^{1.3}$ 은 돋립적으로 $-CHF_2$ 이다. 구현예에서, $R^{1.3}$ 은 돋립적으로 $-CH_2F$ 이다. 구현예에서, $R^{1.3}$ 은 돋립적으로 $-OCF_3$ 이다. 구현예에서, $R^{1.3}$ 은 돋립적으로 $-OCHF_2$ 이다. 구현예에서, $R^{1.3}$ 은 돋립적으로 $-OCH_2F$ 이다. 구현예에서, $R^{1.3}$ 은 돋립적으로 $-OH$ 이다. 구현예에서, $R^{1.3}$ 은 돋립적으로 $-NH_2$ 이다. 구현예에서, $R^{1.3}$ 은 돋립적으로 $-SH$ 이다. 구현예에서, $R^{1.3}$ 은 돋립적으로 치환된 또는 비치환된 C_1-C_4 알킬이다. 구현예에서, $R^{1.3}$ 은 돋립적으로 치환된 또는 비치환된 2 내지 4 원

해테로알킬이다. 구현예에서, $R^{1.3}$ 은 독립적으로 치환된 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬이다. 구현예에서, $R^{1.3}$ 은 독립적으로 치환된 또는 비치환된 3 내지 6 원 해테로사이클로알킬이다. 구현예에서, $R^{1.3}$ 은 독립적으로 치환된 또는 비치환된 폐닐이다. 구현예에서, $R^{1.3}$ 은 돋립적으로 치환된 또는 비치환된 5 내지 6 원 해테로아릴이다. 구현예에서, $R^{1.3}$ 은 돋립적으로 치환된 C_1-C_4 알킬이다. 구현예에서, $R^{1.3}$ 은 돋립적으로 치환된 내지 4 원 해테로알킬이다. 구현예에서, $R^{1.3}$ 은 돋립적으로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬이다. 구현예에서, $R^{1.3}$ 은 돋립적으로 치환된 3 내지 6 원 해테로사이클로알킬이다. 구현예에서, $R^{1.3}$ 은 돋립적으로 치환된 폐닐이다. 구현예에서, $R^{1.3}$ 은 돋립적으로 치환된 5 내지 6 원 해테로아릴이다. 구현예에서, $R^{1.3}$ 은 돋립적으로 비치환된 C_1-C_4 알킬이다. 구현예에서, $R^{1.3}$ 은 돋립적으로 비치환된 2 내지 4 원 해테로알킬이다. 구현예에서, $R^{1.3}$ 은 돋립적으로 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬이다. 구현예에서, $R^{1.3}$ 은 돋립적으로 비치환된 3 내지 6 원 해테로사이클로알킬이다. 구현예에서, $R^{1.3}$ 은 돋립적으로 비치환된 폐닐이다. 구현예에서, $R^{1.3}$ 은 돋립적으로 치환된 메틸이다. 구현예에서, $R^{1.3}$ 은 돋립적으로 비치환된 에틸이다. 구현예에서, $R^{1.3}$ 은 돋립적으로 비치환된 이소프로필이다. 구현예에서, $R^{1.3}$ 은 돋립적으로 비치환된 tert-부틸이다. 구현예에서, $R^{1.3}$ 은 돋립적으로 비치환된 메톡시이다. 구현예에서, $R^{1.3}$ 은 돋립적으로 비치환된 에톡시이다. 구현예에서, $R^{1.3}$ 은 돋립적으로 -F이다. 구현예에서, $R^{1.3}$ 은 돋립적으로 -Cl이다. 구현예에서, $R^{1.3}$ 은 돋립적으로 -Br이다. 구현예에서, $R^{1.3}$ 은 돋립적으로 -I이다. 구현예에서, $R^{1.3}$ 은 돋립적으로 수소이다.

[0295]

구현예에서, $R^{1.4}$ 은 돋립적으로 할로겐이다. 구현예에서, $R^{1.4}$ 은 돋립적으로 $-CF_3$ 이다. 구현예에서, $R^{1.4}$ 은 돋립적으로 $-CHF_2$ 이다. 구현예에서, $R^{1.4}$ 은 돋립적으로 $-CH_2F$ 이다. 구현예에서, $R^{1.4}$ 은 돋립적으로 $-OCF_3$ 이다. 구현예에서, $R^{1.4}$ 은 돋립적으로 $-OCHF_2$ 이다. 구현예에서, $R^{1.4}$ 은 돋립적으로 $-OCH_2F$ 이다. 구현예에서, $R^{1.4}$ 은 돋립적으로 $-OH$ 이다. 구현예에서, $R^{1.4}$ 은 돋립적으로 $-NH_2$ 이다. 구현예에서, $R^{1.4}$ 은 돋립적으로 $-SH$ 이다. 구현예에서, $R^{1.4}$ 은 돋립적으로 치환된 또는 비치환된 C_1-C_4 알킬이다. 구현예에서, $R^{1.4}$ 은 돋립적으로 치환된 또는 비치환된 2 내지 4 원 해테로알킬이다. 구현예에서, $R^{1.4}$ 은 돋립적으로 치환된 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬이다. 구현예에서, $R^{1.4}$ 은 돋립적으로 치환된 또는 비치환된 3 내지 6 원 해테로사이클로알킬이다. 구현예에서, $R^{1.4}$ 은 돋립적으로 치환된 또는 비치환된 폐닐이다. 구현예에서, $R^{1.4}$ 은 돋립적으로 치환된 또는 비치환된 5 내지 6 원 해테로아릴이다. 구현예에서, $R^{1.4}$ 은 돋립적으로 치환된 C_1-C_4 알킬이다. 구현예에서, $R^{1.4}$ 은 돋립적으로 치환된 내지 4 원 해테로알킬이다. 구현예에서, $R^{1.4}$ 은 돋립적으로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬이다. 구현예에서, $R^{1.4}$ 은 돋립적으로 치환된 3 내지 6 원 해테로사이클로알킬이다. 구현예에서, $R^{1.4}$ 은 돋립적으로 치환된 폐닐이다. 구현예에서, $R^{1.4}$ 은 돋립적으로 치환된 5 내지 6 원 해테로아릴이다. 구현예에서, $R^{1.4}$ 은 돋립적으로 비치환된 C_1-C_4 알킬이다. 구현예에서, $R^{1.4}$ 은 돋립적으로 비치환된 2 내지 4 원 해테로알킬이다. 구현예에서, $R^{1.4}$ 은 돋립적으로 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬이다. 구현예에서, $R^{1.4}$ 은 돋립적으로 비치환된 3 내지 6 원 해테로사이클로알킬이다. 구현예에서, $R^{1.4}$ 은 돋립적으로 비치환된 폐닐이다. 구현예에서, $R^{1.4}$ 은 돋립적으로 비치환된 5 내지 6 원 해테로아릴이다. 구현예에서, $R^{1.4}$ 은 돋립적으로 비치환된 메틸이다. 구현예에서, $R^{1.4}$ 은 돋립적으로 비치환된 에틸이다. 구현예에서, $R^{1.4}$ 은 돋립적으로 비치환된 이소프로필이다. 구현예에서, $R^{1.4}$ 은 돋립적으로 비치환된 tert-부틸이다. 구현예에서, $R^{1.4}$ 은 돋립적으로 비치환된 메톡시이다. 구현예에서, $R^{1.4}$ 은 돋립적으로 비치환된 에톡시이다. 구현예에서, $R^{1.4}$ 은 돋립적으로 비치환된 에톡시이다. 구현예에서, $R^{1.4}$ 은 돋립적으로 -F이다. 구현예에서, $R^{1.4}$ 은 돋립적으로 -Cl이다.

구현예에서, $R^{1.4}$ 은 독립적으로 $-Br$ 이다. 구현예에서, $R^{1.4}$ 은 독립적으로 $-I$ 이다. 구현예에서, $R^{1.4}$ 은 독립적으로 수소이다.

[0296] 구현예에서, $R^{4.1}$ 은 독립적으로 할로겐, $-CF_3$, $-OH$, $-NH_2$, $-SH$, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_4 알킬, 치환된 또는 비치환된 2 내지 4 원 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6 원 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 페닐, 또는 치환된 또는 비치환된 5 내지 6 원 헤테로아릴이다. 구현예에서, $R^{4.1}$ 은 독립적으로 할로겐, $-OH$, $-NH_2$, $-SH$, 비치환된 C_1-C_4 알킬, 또는 비치환된 2 내지 4 원 헤테로알킬이다. 구현예에서, $R^{4.1}$ 은 독립적으로 할로겐, $-OH$, 비치환된 메틸, 또는 비치환된 메톡시이다. 구현예에서, $R^{4.1}$ 은 독립적으로 할로겐이다. 구현예에서, $R^{4.1}$ 은 독립적으로 $-OH$ 이다. 구현예에서, $R^{4.1}$ 은 독립적으로 비치환된 메틸이다. 구현예에서, $R^{4.1}$ 은 독립적으로 비치환된 메톡시이다. 구현예에서, $R^{4.1}$ 은 독립적으로 비치환된 에틸이다. 구현예에서, $R^{4.1}$ 은 독립적으로 $-F$ 이다. 구현예에서, $R^{4.1}$ 은 독립적으로 $-Cl$ 이다. 구현예에서, $R^{4.1}$ 은 독립적으로 $-Br$ 이다. 구현예에서, $R^{4.1}$ 은 독립적으로 $-I$ 이다. 구현예에서, $R^{4.1}$ 은 독립적으로 $-CF_3$ 이다. 구현예에서, $R^{4.1}$ 은 독립적으로 $-NH_2$ 이다. 구현예에서, $R^{4.1}$ 은 독립적으로 $-SH$ 이다. 구현예에서, $R^{4.1}$ 은 독립적으로 수소이다. 구현예에서, $R^{4.1}$ 은 독립적으로 비치환된 이소프로필이다. 구현예에서, $R^{4.1}$ 은 독립적으로 비치환된 에톡시이다. 구현예에서, $R^{4.1}$ 은 독립적으로 비치환된 tert-부틸이다. 구현예에서, $R^{4.1}$ 은 독립적으로 비치환된 프로폭시이다.

[0297] 구현예에서, $R^{4.2}$ 은 독립적으로 할로겐, $-CF_3$, $-OH$, $-NH_2$, $-SH$, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_4 알킬, 치환된 또는 비치환된 2 내지 4 원 헤�테로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6 원 헤�테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 페닐, 또는 치환된 또는 비치환된 5 내지 6 원 헤�테로아릴이다. 구현예에서, $R^{4.2}$ 은 독립적으로 할로겐, $-OH$, $-NH_2$, $-SH$, 비치환된 C_1-C_4 알킬, 또는 비치환된 2 내지 4 원 헤�테로알킬이다. 구현예에서, $R^{4.2}$ 은 독립적으로 할로겐, $-OH$, 비치환된 메틸, 또는 비치환된 메톡시이다. 구현예에서, $R^{4.2}$ 은 독립적으로 할로겐이다. 구현예에서, $R^{4.2}$ 은 독립적으로 $-OH$ 이다. 구현예에서, $R^{4.2}$ 은 독립적으로 비치환된 메틸이다. 구현예에서, $R^{4.2}$ 은 독립적으로 비치환된 메톡시이다. 구현예에서, $R^{4.2}$ 은 독립적으로 비치환된 에톡시이다. 구현예에서, $R^{4.2}$ 은 독립적으로 비치환된 에틸이다. 구현예에서, $R^{4.2}$ 은 독립적으로 $-F$ 이다. 구현예에서, $R^{4.2}$ 은 독립적으로 $-Cl$ 이다. 구현예에서, $R^{4.2}$ 은 독립적으로 $-Br$ 이다. 구현예에서, $R^{4.2}$ 은 독립적으로 $-I$ 이다. 구현예에서, $R^{4.2}$ 은 독립적으로 $-CF_3$ 이다. 구현예에서, $R^{4.2}$ 은 독립적으로 $-NH_2$ 이다. 구현예에서, $R^{4.2}$ 은 독립적으로 $-SH$ 이다. 구현예에서, $R^{4.2}$ 은 독립적으로 수소이다. 구현예에서, $R^{4.2}$ 은 독립적으로 비치환된 이소프로필이다. 구현예에서, $R^{4.2}$ 은 돋립적으로 비치환된 에톡시이다. 구현예에서, $R^{4.2}$ 은 돋립적으로 비치환된 tert-부틸이다. 구현예에서, $R^{4.2}$ 은 돋립적으로 비치환된 프로폭시이다.

[0298] 구현예에서, $R^{4.3}$ 은 돋립적으로 할로겐, $-CF_3$, $-OH$, $-NH_2$, $-SH$, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_4 알킬, 치환된 또는 비치환된 2 내지 4 원 헤�테로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6 원 헤�테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 페닐, 또는 치환된 또는 비치환된 5 내지 6 원 헤�테로아릴이다. 구현예에서, $R^{4.3}$ 은 돋립적으로 할로겐, $-OH$, $-NH_2$, $-SH$, 비치환된 C_1-C_4 알킬, 또는 비치환된 2 내지 4 원 헤�테로알킬이다. 구현예에서, $R^{4.3}$ 은 돋립적으로 할로겐, $-OH$, 비치환된 메틸, 또는 비치환된 메톡시이다. 구현예에서, $R^{4.3}$ 은 돋립적으로 할로겐이다. 구현예에서, $R^{4.3}$ 은 돋립적으로 $-OH$ 이다. 구현예에서, $R^{4.3}$ 은 돋립적으로 비치환된 메틸이다. 구현예에서, $R^{4.3}$ 은 돋립적으로 비치환된 메톡시이다. 구현예에서, $R^{4.3}$ 은 돋립적으로 비치환된 에틸이다. 구현예에서, $R^{4.3}$ 은 돋립적으로 $-F$ 이다. 구현예에서, $R^{4.3}$ 은 돋립적으로 $-Cl$ 이다. 구현예에서, $R^{4.3}$ 은

독립적으로 $-Br$ 이다. 구현예에서, $R^{4.3}$ 은 독립적으로 $-I$ 이다. 구현예에서, $R^{4.3}$ 은 독립적으로 $-CF_3$ 이다. 구현예에서, $R^{4.3}$ 은 독립적으로 $-NH_2$ 이다. 구현예에서, $R^{4.3}$ 은 독립적으로 $-SH$ 이다. 구현예에서, $R^{4.3}$ 은 독립적으로 수소이다. 구현예에서, $R^{4.3}$ 은 독립적으로 비치환된 이소프로필이다. 구현예에서, $R^{4.3}$ 은 독립적으로 비치환된 에톡시이다. 구현예에서, $R^{4.3}$ 은 독립적으로 비치환된 tert-부틸이다. 구현예에서, $R^{4.3}$ 은 독립적으로 비치환된 프로폭시이다.

[0299] 구현예에서, $R^{4.4}$ 은 독립적으로 할로겐, $-CF_3$, $-OH$, $-NH_2$, $-SH$, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_4 알킬, 치환된 또는 비치환된 2 내지 4 원 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6 원 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 폐닐, 또는 치환된 또는 비치환된 5 내지 6 원 헤테로아릴이다. 구현예에서, $R^{4.4}$ 은 독립적으로 할로겐, $-OH$, $-NH_2$, $-SH$, 비치환된 C_1-C_4 알킬, 또는 비치환된 2 내지 4 원 헤테로알킬이다. 구현예에서, $R^{4.4}$ 은 독립적으로 할로겐, $-OH$, 비치환된 메틸, 또는 비치환된 메톡시이다. 구현예에서, $R^{4.4}$ 은 독립적으로 할로겐이다. 구현예에서, $R^{4.4}$ 은 독립적으로 $-OH$ 이다. 구현예에서, $R^{4.4}$ 은 독립적으로 비치환된 메틸이다. 구현예에서, $R^{4.4}$ 은 독립적으로 비치환된 메톡시이다. 구현예에서, $R^{4.4}$ 은 독립적으로 비치환된 에틸이다. 구현예에서, $R^{4.4}$ 은 독립적으로 $-F$ 이다. 구현예에서, $R^{4.4}$ 은 독립적으로 $-Cl$ 이다. 구현예에서, $R^{4.4}$ 은 독립적으로 $-Br$ 이다. 구현예에서, $R^{4.4}$ 은 독립적으로 $-I$ 이다. 구현예에서, $R^{4.4}$ 은 독립적으로 $-CF_3$ 이다. 구현예에서, $R^{4.4}$ 은 독립적으로 $-NH_2$ 이다. 구현예에서, $R^{4.4}$ 은 독립적으로 $-SH$ 이다. 구현예에서, $R^{4.4}$ 은 독립적으로 수소이다. 구현예에서, $R^{4.4}$ 은 독립적으로 비치환된 이소프로필이다. 구현예에서, $R^{4.4}$ 은 돋립적으로 비치환된 에톡시이다. 구현예에서, $R^{4.4}$ 은 돋립적으로 비치환된 tert-부틸이다. 구현예에서, $R^{4.4}$ 은 돋립적으로 비치환된 프로폭시이다.

[0300] 구현예에서, $R^{4.5}$ 은 돋립적으로 할로겐, $-CF_3$, $-OH$, $-NH_2$, $-SH$, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_4 알킬, 치환된 또는 비치환된 2 내지 4 원 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6 원 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 폐닐, 또는 치환된 또는 비치환된 5 내지 6 원 헤테로아릴이다. 구현예에서, $R^{4.5}$ 은 돋립적으로 할로겐, $-OH$, $-NH_2$, $-SH$, 비치환된 C_1-C_4 알킬, 또는 비치환된 2 내지 4 원 헤테로알킬이다. 구현예에서, $R^{4.5}$ 은 돋립적으로 할로겐, $-OH$, 비치환된 메틸, 또는 비치환된 메톡시이다. 구현예에서, $R^{4.5}$ 은 돋립적으로 할로겐이다. 구현예에서, $R^{4.5}$ 은 돋립적으로 $-OH$ 이다. 구현예에서, $R^{4.5}$ 은 돋립적으로 비치환된 메틸이다. 구현예에서, $R^{4.5}$ 은 돋립적으로 비치환된 메톡시이다. 구현예에서, $R^{4.5}$ 은 돋립적으로 비치환된 에틸이다. 구현예에서, $R^{4.5}$ 은 돋립적으로 $-F$ 이다. 구현예에서, $R^{4.5}$ 은 돋립적으로 $-Cl$ 이다. 구현예에서, $R^{4.5}$ 은 돋립적으로 $-Br$ 이다. 구현예에서, $R^{4.5}$ 은 돋립적으로 $-I$ 이다. 구현예에서, $R^{4.5}$ 은 돋립적으로 $-CF_3$ 이다. 구현예에서, $R^{4.5}$ 은 돋립적으로 $-NH_2$ 이다. 구현예에서, $R^{4.5}$ 은 돋립적으로 $-SH$ 이다. 구현예에서, $R^{4.5}$ 은 돋립적으로 수소이다. 구현예에서, $R^{4.5}$ 은 돋립적으로 비치환된 이소프로필이다. 구현예에서, $R^{4.5}$ 은 돋립적으로 비치환된 에톡시이다. 구현예에서, $R^{4.5}$ 은 돋립적으로 비치환된 tert-부틸이다. 구현예에서, $R^{4.5}$ 은 돋립적으로 비치환된 프로폭시이다.

[0301] 구현예에서, $R^{5.1}$ 은 돋립적으로 할로겐, $-CF_3$, $-OH$, $-NH_2$, $-SH$, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_4 알킬, 치환된 또는 비치환된 2 내지 4 원 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6 원 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 폐닐, 또는 치환된 또는 비치환된 5 내지 6 원 헤테로아릴이다. 구현예에서, $R^{5.1}$ 은 돋립적으로 할로겐, $-OH$, $-NH_2$, $-SH$, 비치환된 C_1-C_4 알킬, 또는 비치환된 2 내지 4 원 헤테로알킬이다. 구현예에서, $R^{5.1}$ 은 돋립적으로 할로겐, $-OH$, 비치환된 메틸, 또는 비치환된 메톡시이다. 구현예에

서, $R^{5.1}$ 은 독립적으로 할로겐이다. 구현예에서, $R^{5.1}$ 은 독립적으로 $-OH$ 이다. 구현예에서, $R^{5.1}$ 은 독립적으로 비치환된 메틸이다. 구현예에서, $R^{5.1}$ 은 독립적으로 비치환된 메톡시이다. 구현예에서, $R^{5.1}$ 은 독립적으로 비치환된 에틸이다. 구현예에서, $R^{5.1}$ 은 독립적으로 $-F$ 이다. 구현예에서, $R^{5.1}$ 은 독립적으로 $-Cl$ 이다. 구현예에서, $R^{5.1}$ 은 독립적으로 $-Br$ 이다. 구현예에서, $R^{5.1}$ 은 독립적으로 $-I$ 이다. 구현예에서, $R^{5.1}$ 은 독립적으로 $-CF_3$ 이다. 구현예에서, $R^{5.1}$ 은 독립적으로 $-NH_2$. 구현예에서, $R^{5.1}$ 은 독립적으로 $-SH$ 이다. 구현예에서, $R^{5.1}$ 은 독립적으로 수소이다. 구현예에서, $R^{5.1}$ 은 독립적으로 비치환된 이소프로필이다. 구현예에서, $R^{5.1}$ 은 독립적으로 비치환된 에톡시이다. 구현예에서, $R^{5.1}$ 은 독립적으로 비치환된 tert-부틸이다. 구현예에서, $R^{5.1}$ 은 독립적으로 비치환된 프로폭시이다.

[0302] 구현예에서, $R^{5.2}$ 은 독립적으로 할로겐, $-CF_3$, $-OH$, $-NH_2$, $-SH$, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_4 알킬, 치환된 또는 비치환된 2 내지 4 원 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6 원 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 페닐, 또는 치환된 또는 비치환된 5 내지 6 원 헤테로아릴이다. 구현예에서, $R^{5.2}$ 은 독립적으로 할로겐, $-OH$, $-NH_2$, $-SH$, 비치환된 C_1-C_4 알킬, 또는 비치환된 2 내지 4 원 헤테로알킬이다. 구현예에서, $R^{5.2}$ 은 독립적으로 할로겐, $-OH$, 비치환된 메틸, 또는 비치환된 메톡시이다. 구현예에서, $R^{5.2}$ 은 독립적으로 할로겐이다. 구현예에서, $R^{5.2}$ 은 독립적으로 $-OH$ 이다. 구현예에서, $R^{5.2}$ 은 독립적으로 비치환된 메틸이다. 구현예에서, $R^{5.2}$ 은 독립적으로 비치환된 메톡시이다. 구현예에서, $R^{5.2}$ 은 독립적으로 비치환된 에틸이다. 구현예에서, $R^{5.2}$ 은 독립적으로 $-F$ 이다. 구현예에서, $R^{5.2}$ 은 독립적으로 $-Cl$ 이다. 구현예에서, $R^{5.2}$ 은 독립적으로 $-Br$ 이다. 구현예에서, $R^{5.2}$ 은 독립적으로 $-I$ 이다. 구현예에서, $R^{5.2}$ 은 독립적으로 $-CF_3$ 이다. 구현예에서, $R^{5.2}$ 은 독립적으로 $-NH_2$ 이다. 구현예에서, $R^{5.2}$ 은 독립적으로 $-SH$ 이다. 구현예에서, $R^{5.2}$ 은 독립적으로 수소이다. 구현예에서, $R^{5.2}$ 은 독립적으로 비치환된 이소프로필이다. 구현예에서, $R^{5.2}$ 은 독립적으로 비치환된 에톡시이다. 구현예에서, $R^{5.2}$ 은 독립적으로 비치환된 tert-부틸이다. 구현예에서, $R^{5.2}$ 은 독립적으로 비치환된 프로폭시이다.

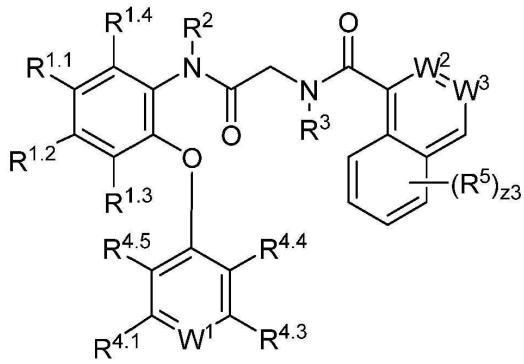
[0303] 구현예에서, W^1 은 N이다. 구현예에서, W^1 은 $C(R^{4.2})$ 이다. 구현예에서, W^2 은 N이다. 구현예에서, W^2 은 $C(R^{5.1})$ 이다. 구현예에서, W^3 은 N이다. 구현예에서, W^3 은 $C(R^{5.2})$ 이다. 구현예에서, W^1 은 C(H)이다. 구현예에서, W^2 은 C(H)이다. 구현예에서, W^3 은 C(H)이다.

[0304] 구현예에서, $R^{1.1}$ 및 $R^{1.3}$ 은 $-I$ 이다. 구현예에서, $R^{1.1}$ 및 $R^{1.3}$ 은 $-F$ 이다. 구현예에서, $R^{1.1}$ 및 $R^{1.3}$ 은 $-Br$ 이다. 구현예에서, $R^{1.1}$ 및 $R^{1.3}$ 은 $-Cl$ 이다. 구현예에서, $R^{1.1}$ 및 $R^{1.3}$ 은 비치환된 메틸이다. 구현예에서, $R^{1.1}$ 및 $R^{1.3}$ 은 $-CF_3$ 이다. 구현예에서, $R^{1.1}$ 및 $R^{1.3}$ 은 $-NH_2$ 이다. 구현예에서, $R^{1.1}$ 및 $R^{1.3}$ 은 $-OH$ 이다. 구현예에서, $R^{1.1}$ 및 $R^{1.3}$ 은 비치환된 메톡시이다. 구현예에서, $R^{1.1}$ 및 $R^{1.3}$ 은 할로겐이다. 구현예에서, $R^{1.1}$ 및 $R^{1.3}$ 은 비치환된 C_1-C_4 알킬이다. 구현예에서, $R^{1.1}$ 및 $R^{1.3}$ 은 치환된 C_1-C_4 알킬이다. 구현예에서, $R^{1.1}$ 및 $R^{1.3}$ 은 할로겐 치환된 C_1-C_4 알킬이다. 구현예에서, $R^{1.1}$ 및 $R^{1.3}$ 은 비치환된 C_1-C_2 알킬이다. 구현예에서, $R^{1.1}$ 및 $R^{1.3}$ 은 치환된 C_1-C_2 알킬이다. 구현예에서, $R^{1.1}$ 및 $R^{1.3}$ 은 할로겐 치환된 C_1-C_2 알킬이다.

[0305] 구현예에서, $R^{4.1}$ 및 $R^{4.3}$ 은 $-I$ 이다. 구현예에서, $R^{4.1}$ 및 $R^{4.3}$ 은 $-F$ 이다. 구현예에서, $R^{4.1}$ 및 $R^{4.3}$ 은 $-Br$ 이다. 구현예에서, $R^{4.1}$ 및 $R^{4.3}$ 은 $-Cl$ 이다. 구현예에서, $R^{4.1}$ 및 $R^{4.3}$ 은 비치환된 메틸이다. 구현예에서, $R^{4.1}$ 및 $R^{4.3}$ 은 $-CF_3$ 이다. 구현예에서, $R^{4.1}$ 및 $R^{4.3}$ 은 $-NH_2$ 이다. 구현예에서, $R^{4.1}$ 및 $R^{4.3}$ 은 $-OH$ 이다. 구현예에서, $R^{4.1}$ 및 $R^{4.3}$ 은 비치환된 메톡시이다. 구현예에서, $R^{4.1}$ 및 $R^{4.3}$ 은 할로겐이다. 구현예에서, $R^{4.1}$ 및 $R^{4.3}$ 은 비치환된 C_1-C_4 알킬이다. 구

현예에서, $R^{4.1}$ 및 $R^{4.3}$ 은 치환된 C_1-C_4 알킬이다. 구현예에서, $R^{4.1}$ 및 $R^{4.3}$ 은 할로겐 치환된 C_1-C_4 알킬이다. 구현예에서, $R^{4.1}$ 및 $R^{4.3}$ 은 비치환된 C_1-C_2 알킬이다. 구현예에서, $R^{4.1}$ 및 $R^{4.3}$ 은 치환된 C_1-C_2 알킬이다. 구현예에서, $R^{4.1}$ 및 $R^{4.3}$ 은 할로겐 치환된 C_1-C_2 알킬이다.

구현 예에서, 본 화합물은 하기 식을 갖는다:

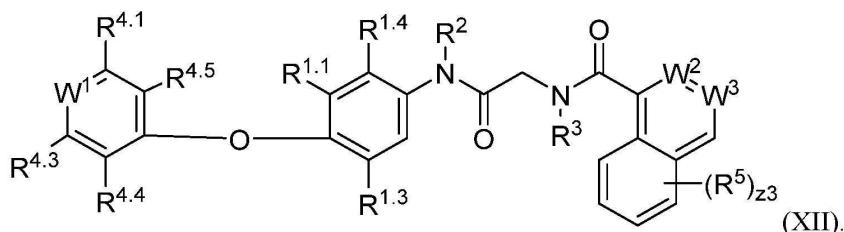


(XI)

특시이다. 구현예에서, $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$, 및 $R^{4.1}$ 는 수소이고, 그리고 $R^{4.5}$ 은 비치환된 메톡시이다. 구현예에서, $R^{4.1}$ 은 비치환된 에톡시이다. 구현예에서, $R^{4.2}$ 은 비치환된 에톡시이다. 구현예에서, $R^{4.3}$ 은 비치환된 에톡시이다. 구현예에서, $R^{4.4}$ 은 비치환된 에톡시이다. 구현예에서, $R^{4.5}$ 은 비치환된 에톡시이다. 구현예에서, $R^{4.1}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$, 및 $R^{4.5}$ 는 수소이고, 그리고 $R^{4.2}$ 은 비치환된 에톡시이다. 구현예에서, $R^{4.2}$, $R^{4.1}$, $R^{4.4}$, 및 $R^{4.5}$ 는 수소이고, 그리고 $R^{4.3}$ 은 비치환된 에톡시이다. 구현예에서, $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.1}$, 및 $R^{4.5}$ 는 수소이고, 그리고 $R^{4.4}$ 은 비치환된 에톡시이다. 구현예에서, $R^{4.1}$ 은 $-OH$ 이다. 구현예에서, $R^{4.2}$ 은 $-OH$ 이다. 구현예에서, $R^{4.3}$ 은 $-OH$ 이다. 구현예에서, $R^{4.4}$ 은 $-OH$ 이다. 구현예에서, $R^{4.5}$ 은 $-OH$ 이다. 구현예에서, $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$, 및 $R^{4.5}$ 는 수소이고, 그리고 $R^{4.1}$ 은 $-OH$ 이다. 구현예에서, $R^{4.1}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$, 및 $R^{4.5}$ 는 수소이고, 그리고 $R^{4.2}$ 은 $-OH$ 이다. 구현예에서, $R^{4.2}$, $R^{4.1}$, $R^{4.4}$, 및 $R^{4.5}$ 는 수소이고, 그리고 $R^{4.3}$ 은 $-OH$ 이다. 구현예에서, $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.1}$, 및 $R^{4.5}$ 는 수소이고, 그리고 $R^{4.4}$ 은 $-OH$ 이다. 구현예에서, $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$, 및 $R^{4.1}$ 는 수소이고, 그리고 $R^{4.5}$ 은 $-OH$ 이다. 구현예에서, $R^{4.1}$ 은 할로겐이다. 구현예에서, $R^{4.2}$ 은 할로겐이다. 구현예에서, $R^{4.3}$ 은 할로겐이다. 구현예에서, $R^{4.4}$ 은 할로겐이다. 구현예에서, $R^{4.5}$ 은 할로겐이다. 구현예에서, $R^{4.1}$, $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$, 및 $R^{4.5}$ 는 수소이고, 그리고 $R^{4.1}$ 은 할로겐이다. 구현예에서, $R^{4.1}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$, 및 $R^{4.5}$ 는 수소이고, 그리고 $R^{4.2}$ 은 할로겐이다. 구현예에서, $R^{4.2}$, $R^{4.1}$, $R^{4.4}$, 및 $R^{4.5}$ 는 수소이고, 그리고 $R^{4.3}$ 은 할로겐이다. 구현예에서, $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.1}$, 및 $R^{4.5}$ 는 수소이고, 그리고 $R^{4.4}$ 은 할로겐이다. 구현예에서, $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$, 및 $R^{4.1}$ 는 수소이고, 그리고 $R^{4.5}$ 은 할로겐이다. 구현예에서, $R^{4.1}$ 은 비치환된 메틸이다. 구현예에서, $R^{4.2}$ 은 비치환된 메틸이다. 구현예에서, $R^{4.3}$ 은 비치환된 메틸이다. 구현예에서, $R^{4.4}$ 은 비치환된 메틸이다. 구현예에서, $R^{4.5}$ 은 비치환된 메틸이다. 구현예에서, $R^{4.1}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$, 및 $R^{4.5}$ 는 수소이고, 그리고 $R^{4.2}$ 은 비치환된 메틸이다. 구현예에서, $R^{4.1}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$, 및 $R^{4.5}$ 는 수소이고, 그리고 $R^{4.2}$ 은 비치환된 메틸이다. 구현예에서, $R^{4.2}$, $R^{4.1}$, $R^{4.4}$, 및 $R^{4.5}$ 는 수소이고, 그리고 $R^{4.3}$ 은 비치환된 메틸이다. 구현예에서, $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.1}$, 및 $R^{4.5}$ 는 수소이고, 그리고 $R^{4.4}$ 은 비치환된 메틸이다. 구현예에서, $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$, 및 $R^{4.1}$ 는 수소이고, 그리고 $R^{4.5}$ 은 비치환된 메틸이다. 구현예에서, $R^{4.1}$, $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$, $R^{4.5}$, R^2 및/또는 R^3 중 하나 이상은 수소이다. R^5 는 부유 치환체이고, 하나 또는 둘 모두의 고리 상에 배치될 수 있는 것으로 이해될 것이다.

[0309]

구현예에서, 본 화합물은 하기 식을 갖는다:

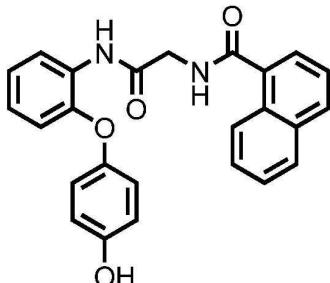


[0310]

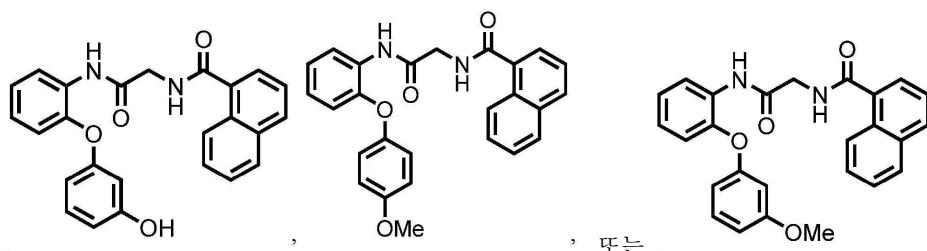
[0311] $R^{1.1}$, $R^{1.3}$, $R^{1.4}$, R^2 , R^3 , $R^{4.1}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$, $R^{4.5}$, R^5 , W^1 , W^2 , W^3 , 및 $z3$ 은 식 (I) 내지 (XI)의 화합물을 포함하여 본 명세서에서 기재된 바와 같다. R^5 는 부유 치환체이고, 하나 또는 둘 모두의 고리 상에 배치될 수 있는 것으로 이해될 것이다. $R^{1.1}$, $R^{1.3}$, 및 $R^{1.4}$ 각각은 독립적으로 구현예를 포함하여 본 명세서에서 기재된 바와 같은 R^1 의 모이어티이다. $R^{4.1}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$, 및 $R^{4.5}$ 각각은 독립적으로 구현예를 포함하여 본 명세서에서 기재된 바와 같은 R^4 의 모이어티이다. 구현예에서, $R^{1.1}$, $R^{1.3}$, 및/또는 $R^{1.4}$ 는 수소이다. 구현예에서, $R^{4.1}$, $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$, 및/또는 $R^{4.5}$ 는 수소이다. 구현예에서, R^2 은 수소이다. 구현예에서, R^3 은 수소이다. 구현예에서, $R^{1.1}$ 은 할로겐이다. 구현예에

서, $R^{1.3}$ 은 할로겐이다. 구현예에서, $R^{1.4}$ 은 할로겐이다. 구현예에서, $R^{1.1}$ 은 $-Cl$ 이다. 구현예에서, $R^{1.3}$ 은 $-Cl$ 이다. 구현예에서, $R^{1.4}$ 은 $-Cl$ 이다. 구현예에서, $R^{1.1}$ 은 $-F$ 이다. 구현예에서, $R^{1.3}$ 은 $-F$ 이다. 구현예에서, R 은 $-F$ 이다. 구현예에서, $R^{1.3}$ 및 $R^{1.4}$ 는 수소이고, 그리고 $R^{1.1}$ 은 할로겐이다. 구현예에서, $R^{1.1}$ 및 $R^{1.4}$ 는 수소이고, 그리고 $R^{1.3}$ 은 할로겐이다. 구현예에서, $R^{1.3}$ 및 $R^{1.1}$ 는 수소이고, 그리고 $R^{1.4}$ 은 할로겐이다. 구현예에서, $R^{1.3}$ 및 $R^{1.4}$ 는 수소이고, 그리고 $R^{1.1}$ 은 $-Cl$ 이다. 구현예에서, $R^{1.1}$ 및 $R^{1.4}$ 는 수소이고, 그리고 $R^{1.3}$ 은 $-Cl$ 이다. 구현예에서, $R^{1.3}$ 및 $R^{1.1}$ 는 수소이고, 그리고 $R^{1.4}$ 은 $-Cl$ 이다. 구현예에서, $R^{1.3}$ 및 $R^{1.4}$ 는 수소이고, 그리고 $R^{1.1}$ 은 $-F$ 이다. 구현예에서, $R^{1.1}$ 및 $R^{1.4}$ 는 수소이고, 그리고 $R^{1.3}$ 은 $-F$ 이다. 구현예에서, $R^{1.3}$ 은 $-F$ 이다. 구현예에서, $R^{1.4}$ 은 $-F$ 이다. 구현예에서, $R^{1.3}$ 및 $R^{1.1}$ 는 수소이고, 그리고 $R^{1.4}$ 은 $-F$ 이다. 구현예에서, $R^{1.3}$ 및 $R^{1.1}$ 는 수소이고, 그리고 $R^{1.4}$ 은 $-F$ 이다. 구현예에서, $R^{1.3}$ 은 N 또는 $C(R^{4.2})$ 이다. W^2 은 N 또는 $C(R^{5.1})$ 이다. W^3 은 N 또는 $C(R^{5.2})$ 이다. 구현예에서, W^1 은 N 이다. 구현예에서, W^2 은 N 이다. 구현예에서, W^3 은 N 이다. 구현예에서, W^1 은 $C(R^{4.2})$ 이다. 구현예에서, W^2 은 $C(R^{5.1})$ 이다. 구현예에서, W^3 은 $C(R^{5.2})$ 이다. 구현예에서, W^1 은 CH 이다. 구현예에서, W^2 은 CH 이다. 구현예에서, W^3 은 CH 이다. $R^{5.1}$ 및 $R^{5.2}$ 각각은 독립적으로 구현예를 포함하는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 R^5 의 모이터이이다. 구현예에서, $z3$ 은 0이다. $R^{4.1}$, $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$, 및 $R^{4.5}$ 각각은 독립적으로 구현예를 포함하여 본 명세서에서 기재된 바와 같은 R^4 의 모이어티이다. 구현예에서, $R^{4.1}$ 은 비치환된 메톡시이다. 구현예에서, $R^{4.2}$ 은 비치환된 메톡시이다. 구현예에서, $R^{4.3}$ 은 비치환된 메톡시이다. 구현예에서, $R^{4.4}$ 은 비치환된 메톡시이다. 구현예에서, $R^{4.5}$ 은 비치환된 메톡시이다. 구현예에서, $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$, 및 $R^{4.5}$ 는 수소이고, 그리고 $R^{4.1}$ 은 비치환된 메톡시이다. 구현예에서, $R^{4.1}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$, 및 $R^{4.5}$ 는 수소이고, 그리고 $R^{4.2}$ 은 비치환된 메톡시이다. 구현예에서, $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$, 및 $R^{4.1}$ 는 수소이고, 그리고 $R^{4.5}$ 은 비치환된 메톡시이다. 구현예에서, $R^{4.1}$ 은 비치환된 에톡시이다. 구현예에서, $R^{4.2}$ 은 비치환된 에톡시이다. 구현예에서, $R^{4.3}$ 은 비치환된 에톡시이다. 구현예에서, $R^{4.4}$ 은 비치환된 에톡시이다. 구현예에서, $R^{4.5}$ 은 비치환된 에톡시이다. 구현예에서, $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$, 및 $R^{4.5}$ 는 수소이고, 그리고 $R^{4.1}$ 은 비치환된 에톡시이다. 구현예에서, $R^{4.2}$, $R^{4.1}$, $R^{4.4}$, 및 $R^{4.5}$ 는 수소이고, 그리고 $R^{4.3}$ 은 비치환된 에톡시이다. 구현예에서, $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.1}$, 및 $R^{4.5}$ 는 수소이고, 그리고 $R^{4.4}$ 은 비치환된 에톡시이다. 구현예에서, $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$, 및 $R^{4.1}$ 는 수소이고, 그리고 $R^{4.5}$ 은 비치환된 에톡시이다. 구현예에서, $R^{4.1}$ 은 $-OH$ 이다. 구현예에서, $R^{4.2}$ 은 $-OH$ 이다. 구현예에서, $R^{4.3}$ 은 $-OH$ 이다. 구현예에서, $R^{4.4}$ 은 $-OH$ 이다. 구현예에서, $R^{4.5}$ 은 $-OH$ 이다. 구현예에서, $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$, 및 $R^{4.5}$ 는 수소이고, 그리고 $R^{4.1}$ 은 $-OH$ 이다. 구현예에서, $R^{4.1}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$, 및 $R^{4.5}$ 는 수소이고, 그리고 $R^{4.2}$ 은 $-OH$ 이다. 구현예에서, $R^{4.2}$, $R^{4.1}$, $R^{4.4}$, 및 $R^{4.5}$ 는 수소이고, 그리고 $R^{4.3}$ 은 $-OH$ 이다. 구현예에서, $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.1}$, 및 $R^{4.5}$ 는 수소이고, 그리고 $R^{4.4}$ 은 $-OH$ 이다. 구현예에서, $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$, 및 $R^{4.1}$ 는 수소이고, 그리고 $R^{4.5}$ 은 $-OH$ 이다. 구현예에서, $R^{4.1}$ 은 할로겐이다. 구현예에서, $R^{4.2}$ 은 할로겐이다. 구현예에서, $R^{4.3}$ 은 할로겐이다. 구현예에서, $R^{4.4}$ 은 할로겐이다. 구현예에서, $R^{4.5}$ 은 할로겐이다. 구현예에서, $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$, 및 $R^{4.5}$ 는 수소이고, 그리고 $R^{4.1}$ 은 할로겐이다. 구현예에서, $R^{4.1}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$, 및 $R^{4.5}$ 는 수소이고, 그리고 $R^{4.2}$ 은 할로겐이다. 구현예에서, $R^{4.2}$, $R^{4.1}$, $R^{4.4}$, 및 $R^{4.5}$ 는 수소이고, 그리고 $R^{4.3}$ 은 할로겐이다. 구현예에서, $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.1}$, 및 $R^{4.5}$ 는 수소이고, 그리고 $R^{4.4}$ 은 할로겐이다. 구현예에서, $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$, 및 $R^{4.1}$ 는 수소이고, 그리고 $R^{4.5}$ 은 할로겐이다. 구현예에서, $R^{4.1}$ 은 비치환된 메틸이다. 구현예에서, $R^{4.2}$ 은 비치환된 메틸이다. 구현예에서, $R^{4.3}$ 은 비치환된 메틸이다. 구현예에서, $R^{4.4}$ 은 비치환된 메틸이다. 구현예에서, $R^{4.5}$ 은 비치환된 메틸이다. 구현예에서, $R^{4.1}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$, 및 $R^{4.5}$ 는 수소이고, 그리고 $R^{4.2}$ 은 비치환된 메틸이다. 구현예에서, $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$, 및 $R^{4.5}$ 는 수소이고, 그리고 $R^{4.1}$ 은 비치환된 메틸이다. 구현예에서, $R^{4.1}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$, 및 $R^{4.5}$ 는 수소이고, 그리고 $R^{4.2}$ 은 비치환된 메틸이다. 구현예에서, $R^{4.2}$, $R^{4.1}$, $R^{4.4}$, 및 $R^{4.5}$ 는 수소이고, 그리고 $R^{4.3}$ 은 비치환된 메틸이다. 구현예에서, $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.5}$, 및 $R^{4.1}$ 는 수소이고, 그리고 $R^{4.4}$ 은 비치환된 메틸이다. 구현예에서, $R^{4.1}$ 은 비치환된 메틸이다.

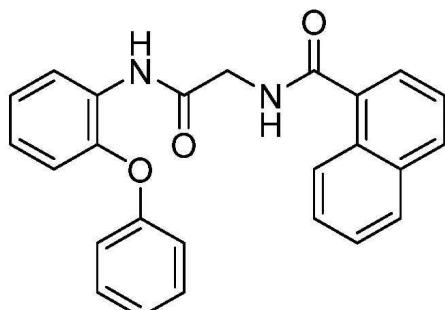
$R^{4.2}$, $R^{4.1}$, $R^{4.4}$, 및 $R^{4.5}$ 는 수소이고, 그리고 $R^{4.3}$ 은 비치환된 메틸이다. 구현예에서, $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.1}$, 및 $R^{4.5}$ 는 수소이고, 그리고 $R^{4.4}$ 은 비치환된 메틸이다. 구현예에서, $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$, 및 $R^{4.1}$ 은 수소이고, 그리고 $R^{4.5}$ 은 비치환된 메틸이다. 구현예에서, $R^{1.1}$, $R^{1.3}$, $R^{1.4}$, $R^{4.1}$, $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$, $R^{4.5}$, R^2 및/또는 R^3 은 중 하나 이상은 수소이다. R^5 는 부유 치환체이고, 하나 또는 둘 모두의 고리 상에 배치될 수 있는 것으로 이해될 것이다.



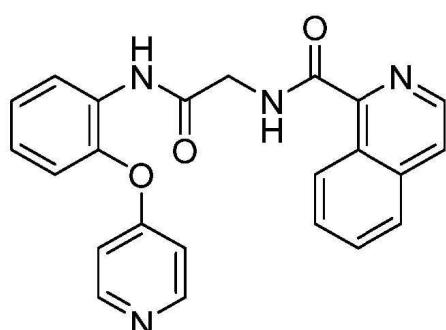
[0312] 구현예에서, 본 화합물은 하기 식을 갖는다:



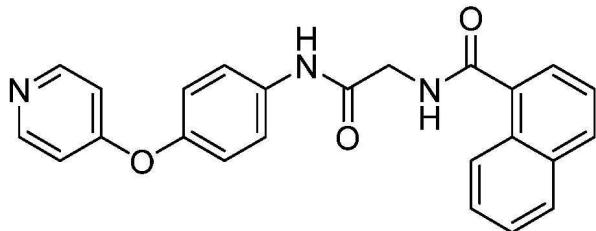
[0314] 구현예에서, 본 화합물은 하기 식을 갖는다:



[0316] 구현예에서, 본 화합물은 하기 식을 갖는다:



[0318] 구현예에서, 본 화합물은 하기 식을 갖는다:

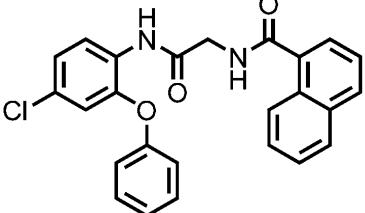
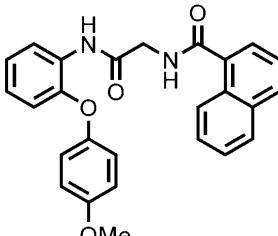
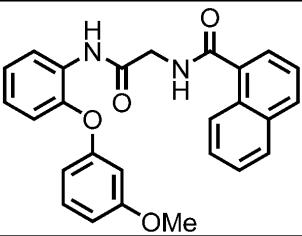
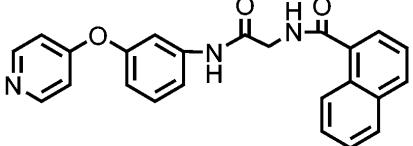
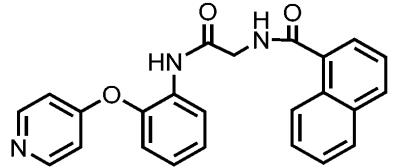
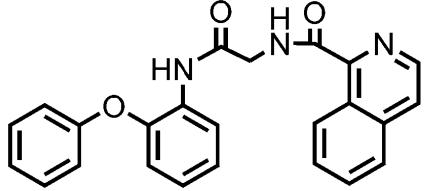


[0319]

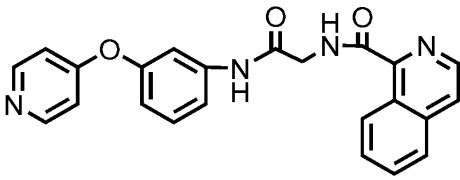
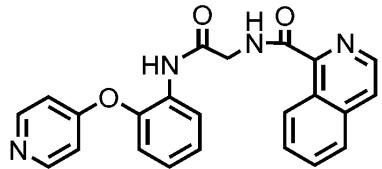
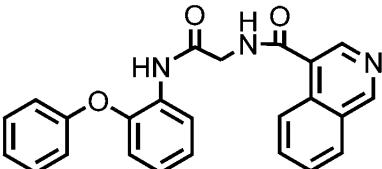
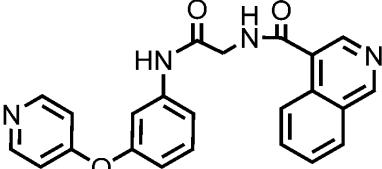
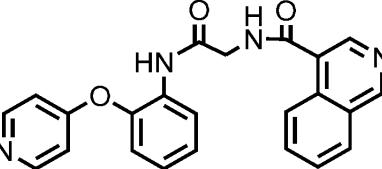
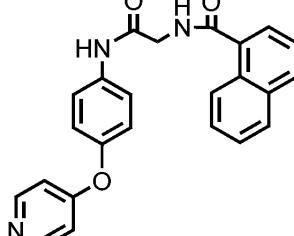
표 1. 삭 (I), (II), (III), (IV) 및 (V)의 화합물의 예는 아래의 표에서 보여진다:

화합물 ID	구조
AOH1160	
PCNA1	
PCNA2	
PCNA3	
PCNA3A	

[0320]

화합물 ID	구조
PCNA4	
PCNA6	
PCNA7/AOH1996	
#1161	
#1162	
#1165	

[0321]

화합물 ID	구조
#1166	
#1167	
#1175	
#1176	
#1177	
#1178	

[0322]

화합물 ID	구조
AOH1179	
AOH1180	

[0323]

[0324]

구현예에서, 본 화합물은 PCNA의 영역간 연결 루프 (예를 들면, 인간 PCNA M121 내지 Y133에 대응하는 아미노산을 포함하는 루프)에 결합한다. 구현예에서, 본 화합물은 인간 PCNA M121 내지 Y133에 대응하는 서열에서 아미노산에 결합한다. 구현예에서, 본 화합물은 인간 PCNA L126 내지 Y133에 대응하는 서열에서 아미노산에 결합한다. 구현예에서, 본 화합물은 인간 PCNA M121 내지 Y133에 대응하는 서열에서 복수의 아미노산에 결합한다. 구현예에서, 본 화합물은 인간 PCNA L126 내지 Y133에 대응하는 서열에서 복수의 아미노산에 결합한다. 구현예에서, 본 화합물은 인간 PCNA M121 내지 Y133에서 아미노산에 결합한다. 구현예에서, 본 화합물은 인간 PCNA L126 내지 Y133에서 아미노산에 결합한다. 구현예에서, 본 화합물은 인간 PCNA P129에 대응하는 아미노산에 결합한다. 구현예에서, 본 화합물은 인간 PCNA E130에 대응하는 아미노산에 결합한다. 구현예에서, 본 화합물은 인간 PCNA Q131에 대응하는 아미노산에 결합한다. 구현예에서, 본 화합물은 인간 PCNA E132에 대응하는 아미노산에 결합한다. 구현예에서, 본 화합물은 인간 PCNA Y133에 대응하는 아미노산에 결합한다. 구현예에서, 본 화합물은 인간 PCNA D41에 대응하는 아미노산에 결합한다. 구현예에서, 본 화합물은 인간 PCNA S42에 대응하는 아미노산에 결합한다. 구현예에서, 본 화합물은 인간 PCNA H44에 대응하는 아미노산에 결합한다. 구현예에서, 본 화합물은 인간 PCNA V45에 대응하는 아미노산에 결합한다. 구현예에서, 본 화합물은 인간 PCNA P234에 대응하는 아미노산에 결합한다. 구현예에서, 본 화합물은 인간 PCNA L126에 결합한다. 구현예에서, 본 화합물은 인간 PCNA G127에 결합한다. 구현예에서, 본 화합물은 인간 PCNA I128에 결합한다. 구현예에서, 본 화합물은 인간 PCNA P129에 결합한다. 구현예에서, 본 화합물은 인간 PCNA E130에 결합한다. 구현예에서, 본 화합물은 인간 PCNA Q131에 결합한다. 구현예에서, 본 화합물은 인간 PCNA E132에 결합한다. 구현예에서, 본 화합물은 인간 PCNA Y133에 결합한다. 구현예에서, 본 화합물은 인간 PCNA D41에 결합한다. 구현예에서, 본 화합물은 인간 PCNA S42에 결합한다. 구현예에서, 본 화합물은 인간 PCNA S43에 결합한다. 구현예에서, 본 화합물은 인간 PCNA H44에 결합한다. 구현예에서, 본 화합물은 인간 PCNA P234에 결합한다. 구현예에서, 본 화합물은 PCNA에 결합하기 위해 T3과 경쟁한다. 구현예에서, 본 화합물은 PCNA에 결합하기 위해 p21 (CDKN1A)와 경쟁한다. 구현예에서, 본 화합물은 PCNA에 결합하기 위해 플랩 엔도뉴클레아제 1 (FEN1)과 경쟁한다. 구현예에서, 본 화합물은 PCNA에 결합하는 T3을 억제시킨다. 구현예에서, 본 화합물은 PCNA에 결합하는 p21 (CDKN1A)을 억제시킨다. 구현예에서, 본 화합물은 PCNA. 구현예에서에 결합하는 DNA 폴리머라제 δ을 억제시킨다. 본 화합물은 PCNA에 결합하는 플랩 엔도뉴클레아제 1 (FEN1)을 억제시킨다. 구현예에서, 본 화합물은 PCNA에 결합하는 PIP-박스 함유 단백질 (예를 들면, PIP 박스는 QXX-(소수성 아미노산)-XX-(산성 아미노산)-(산성 아미노산)의 8개의 아미노산 서열을 포함하되, X은 독립적으로 임의의 아미노산임)을 억제시킨다. 구현예에서, 본 화합물은 DNA 복제를 억제시킨다. 구현예에서, 본 화합물은 (예를 들면, 본 화합물의 부재에 비해, 또는 대조군에 비해) DNA 복제를 감소시킨다. 구현예에서, 본 화합물은 DNA 치유를 억제시킨다.

구현예에서, 본 화합물은 (예를 들면, 본 화합물의 부재에 비해, 또는 대조군에 비해) DNA 치유를 감소시킨다. 구현예에서, 본 화합물은 세포 (예를 들면, 암 세포) 성장을 억제시킨다. 구현예에서, 본 화합물은 (예를 들면, 본 화합물의 부재에 비해, 또는 대조군에 비해) 세포 (예를 들면, 암 세포) 증식을 억제시킨다. 구현예에서, 본 화합물은 (예를 들면, 본 화합물의 부재에 비해, 또는 대조군에 비해) 세포 (예를 들면, 암 세포) 증식을 감소시킨다. 구현예에서, 본 화합물은 세포 생존을 억제시킨다. 구현예에서, 본 화합물은 (예를 들면, 본 화합물의 부재에 비해, 또는 대조군에 비해) 세포 생존을 감소시킨다. 구현예에서, 본 화합물은 산성 형태의 PCNA (예를 들면, caPCNA, 산성 등전점율 갖는 형태)에 결합한다. 구현예에서, 본 화합물은 염기성 형태의 PCNA (예를 들면, nmPCNA, 겉보기 염기성 등전점율 갖는 형태)에 결합하지 않는다. 구현예에서, 본 화합물은 염기성 형태의 PCNA (예를 들면, nmPCNA, 겉보기 염기성 등전점율 갖는 형태)보다 더 강하게 산성 형태의 PCNA (예를 들면, caPCNA, 산성 등전점율 갖는 형태)에 결합한다 (예를 들면, 약 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 10000, 또는 100000-배). 구현예에서, 본 화합물은 상동성 재조합을 억제시킨다. 구현예에서, 본 화합물은 (예를 들면, 화합물의 부재에 비해 또는 대조군에 비해) 상동성 재조합을 감소시킨다. 구현예에서, 본 화합물은 세포 주기 정지를 증가시킨다. 구현예에서, 본 화합물은 세포 주기 정지를 증가시킨다. 구현예에서, 본 화합물은 종양 성장을 느리게 한다. 구현예에서, 본 화합물은 종양 성장을 감소시킨다. 구현예에서, 본 화합물은 세포자멸사를 유도한다. 구현예에서, 본 화합물은 암 세포의 세포자멸사를 유도한다. 구현예에서, 본 화합물은 동일한 세포 유형의 건강한 세포보다 더 큰 정도로 암 세포의 세포자멸사를 유도한다 (예를 들면, 약 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 10000, 또는 100000-배 초과). 구현예에서, 본 화합물은 동일한 세포 유형의 건강한 세포보다 더 큰 정도로 암 세포의 세포자멸사를 유도한다 (예를 들면, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 10000, 또는 100000-배 초과). 구현예에서, 본 화합물은 (예를 들면, 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 2000, 3000, 4000, 5000, 6000, 7000, 8000, 9000, 또는 10000-배 미만의 IC50에서) 건강한 세포에 대한 것보다 더 낮은 화합물 농도로 암 세포의 세포사를 유도한다. 구현예에서, 본 화합물은 S 상 정지를 증가시킨다. 구현예에서, 본 화합물은 G2 상 정지를 증가시킨다. 구현예에서, 본 화합물은 이중 가닥 절단의 수준을 증가시킨다. 구현예에서, 본 화합물은 (예를 들면, 화합물의 부재에 비해 또는 대조군에 비해) DNA 치유를 억제한다. 구현예에서, 본 화합물은 비-상동성 말단 연결은 감소시키지 않는다. 구현예에서, 본 화합물은 비-상동성 말단 연결을 억제하지 않는다. 구현예에서, 본 화합물은 갑상선 수용체를 활성화하지 않는다. 구현예에서, 본 화합물은 카스파제-3 활성을 증가시킨다. 구현예에서, 본 화합물은 카스파제-9 활성을 증가시킨다.

[0325] 구현예에서, 본 화합물은 번역후에 변형되지 않은 동일한 PCNA 단백질보다 번역후에 변형된 PCNA 단백질에 더 강한 친화성으로 결합한다. 구현예에서, 본 화합물은 번역후에 변형된 동일한 PCNA 단백질보다 더 강한 친화성으로 번역후에 변형되지 않은 PCNA 단백질에 결합한다. 구현예에서, 본 화합물은 지질로 번역후에 변형되지 않은 동일한 PCNA 단백질보다 지질로 번역후에 변형된 PCNA 단백질에 더 강한 친화성으로 결합한다. 구현예에서, 본 화합물은 지질로 번역후에 변형된 동일한 PCNA 단백질보다 지질로 번역후에 변형되지 않은 PCNA 단백질에 더 강한 친화성으로 결합한다. 구현예에서, 본 화합물은 당으로 번역후에 변형되지 않은 동일한 PCNA 단백질보다 당으로 번역후에 변형된 동일한 PCNA 단백질보다 당으로 번역후에 변형되지 않은 PCNA 단백질에 더 강한 친화성으로 결합한다. 구현예에서, 본 화합물은 아미노산으로 번역후에 변형되지 않은 동일한 PCNA 단백질보다 아미노산으로 번역된 동일한 PCNA 단백질보다 아미노산으로 번역후에 변형되지 않은 PCNA 단백질에 더 강한 친화성으로 결합한다. 구현예에서, 본 화합물은 핵염기로 번역후에 변형되지 않은 동일한 PCNA 단백질보다 핵염기로 번역후에 변형된 PCNA 단백질에 더 강한 친화성으로 결합한다. 구현예에서, 본 화합물은 핵염기로 번역후에 변형된 동일한 PCNA 단백질 보다 핵염기로 번역후에 변형되지 않은 PCNA 단백질에 더 강한 친화성으로 결합한다. 구현예에서, 본 화합물은 포스페이트로 번역후에 변형되지 않은 동일한 PCNA 단백질보다 포스페이트로 번역후에 변형된 PCNA 단백질에 더 강한 친화성으로 결합한다. 구현예에서, 본 화합물은 포스페이트로 번역후에 변형된 동일

한 PCNA 단백질 보다 포스페이트로 번역후에 변형되지 않은 PCNA 단백질에 더 강한 친화성으로 결합한다. 구현예에서, 본 화합물은 아세틸로 번역후에 변형되지 않은 동일한 PCNA 단백질보다 아세틸로 번역후에 변형된 PCNA 단백질에 더 강한 친화성으로 결합한다. 구현예에서, 본 화합물은 아세틸로 번역후에 변형되지 않은 PCNA 단백질에 더 강한 친화성으로 결합한다. 구현예에서, 본 화합물은 인산화되지 않은 동일한 PCNA 단백질보다 인산화된 PCNA 단백질에 더 강한 친화성으로 결합한다. 구현예에서, 본 화합물은 인산화된 동일한 PCNA 단백질보다 인산화되지 않은 PCNA 단백질에 더 강한 친화성으로 결합한다. 구현예에서, 본 화합물은 알킬화되지 않은 (예를 들면, 메틸레이트화되지 않은) 동일한 PCNA 단백질 보다 알킬화된 (예를 들면, 메틸레이트화된) PCNA 단백질에 더 강한 친화성으로 결합한다. 구현예에서, 본 화합물은 은 알킬화된 (예를 들면, 메틸레이트화된) 동일한 PCNA 단백질보다 알킬화되지 않은 (예를 들면, 메틸레이트화되지 않은) PCNA 단백질에 더 강한 친화성으로 결합한다. 구현예에서, 본 화합물은 리보실화되지 않은 동일한 PCNA 단백질보다 리보실화된 PCNA 단백질에 더 강한 친화성으로 결합한다. 구현예에서, 본 화합물은 리보실화된 동일한 PCNA 단백질보다 리보실화되지 않은 PCNA 단백질에 더 강한 친화성으로 결합한다. 구현예에서, 본 화합물은 동일한 아세틸화되지 않은 PCNA 단백질보다 아세틸화된 PCNA 단백질에 더 강한 친화성으로 결합한다. 구현예에서, 본 화합물은 아세틸화된 PCNA 단백질보다 아세틸화되지 않은 PCNA 단백질에 더 강한 친화성으로 결합한다. 구현예에서, 본 화합물은 당화되지 않은 PCNA 단백질보다 당화된 PCNA 단백질에 더 강한 친화성으로 결합한다. 구현예에서, 본 화합물은 동일한 당화된 PCNA 단백질보다 당화되지 않은 PCNA 단백질에 더 강한 친화성으로 결합한다. 구현예에서, 본 화합물은 지질화되지 않은 동일한 PCNA 단백질보다 지질화된 PCNA 단백질에 더 강한 친화성으로 결합한다. 구현예에서, 본 화합물은 지질화된 동일한 PCNA 단백질보다 지질화되지 않은 PCNA 단백질에 더 강한 친화성으로 결합한다. 구현예에서, 본 화합물은 폴리(ADP) 리보실화되지 않은 동일한 PCNA 단백질보다 폴리(ADP) 리보실화된 PCNA 단백질에 더 강한 친화성으로 결합한다. 구현예에서, 본 화합물은 폴리(ADP) 리보실화된 동일한 PCNA 단백질보다 폴리(ADP) 리보실화되지 않은 동일한 PCNA 단백질에 더 강한 친화성으로 결합한다. 구현예에서, 본 화합물은 산성 아미노산의 메틸에스테르로 번역후에 변형되지 않은 동일한 PCNA 단백질보다 산성 아미노산의 메틸에스테르로 번역후에 변형된 PCNA 단백질에 더 강한 친화성으로 결합한다. 구현예에서, 본 화합물은 산성 아미노산의 메틸에스테르로 번역후에 변형된 동일한 PCNA 단백질보다 산성 아미노산의 메틸에스테르로 번역후에 변형되지 않은 PCNA 단백질에 더 강한 친화성으로 결합한다. 구현예에서, 번역후 변형은 인간 PCNA M121 내지 Y133에 대응하는 서열의 아미노산 상에서 일어난다. 구현예에서, 번역후 변형은 인간 PCNA L126 내지 Y133에 대응하는 서열의 아미노산 상에서 일어난다. 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 화합물과 관련된 (예를 들면, 본 명세서에서 상기에 기재된 바와 같은 단백질 또는 기능의 결합 또는 활성 또는 수준에서의) 증가 또는 감소는 대조군 (예를 들면, 본 명세서에서 기재된 화합물의 부재를 제외한 동일한 실험 또는 조건)과 비교된다.

[0326]

구현예에서, (예를 들면, 본 명세서에서 기재된) 화합물은 하기의 반감기를 갖는다: 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 2, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 20, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490, 500, 510, 520, 530, 540, 550, 560, 570, 580, 590, 600, 610, 620, 630, 640, 650, 660, 670, 680, 690, 700, 710, 720, 730, 740, 750, 760, 770, 780, 790, 800, 810, 820, 830, 840, 850, 860, 870, 880, 890, 900, 910, 920, 930, 940, 950, 960, 970, 980, 990, 또는 1000 시간. 구현예에서, (예를 들면, 본 명세서에서 기재된) 화합물은 하기의 반감기를 갖는다: 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 2, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 20, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490, 500, 510, 520, 530, 540, 550, 560, 570, 580, 590, 600, 610, 620, 630, 640, 650, 660, 670, 680, 690, 700, 710, 720, 730, 740, 750, 760, 770, 780, 790, 800, 810, 820, 830, 840, 850, 860, 870, 880, 890, 900, 910, 920, 930, 940, 950, 960, 970, 980, 990, 또는 1000 시간. 구현예에서, (예를 들면, 본 명세서에서 기재된) 화합물은 하기의 반감기를 갖는다: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20,

21, 2, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 20, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490, 500, 510, 520, 530, 540, 550, 560, 570, 580, 590, 600, 610, 620, 630, 640, 650, 660, 670, 680, 690, 700, 710, 720, 730, 740, 750, 760, 770, 780, 790, 800, 810, 820, 830, 840, 850, 860, 870, 880, 890, 900, 910, 920, 930, 940, 950, 960, 970, 980, 990, 또는 1000 시간. 구현예에서, 반감기는 혈장 반감기이다. 구현예에서, 반감기는 조직 반감기이다. 구현예에서, 반감기는 세포에서의 반감기이다. 구현예에서, 반감기는 혈액 반감기이다.

[0327] 구현예에서, 화합물은, 일 측면에서, 구현예, 표, 도, 실시예, 반응식, 또는 청구항을 포함하는 본 명세서에서 기재된 화합물이다.

[0328] C. 약제학적 조성물

[0329] 또 다른 측면에서 구현예를 포함하여 본 명세서에서 기재된 바와 같은 약제학적으로 허용가능한 부형제 및 화합물, 또는 이것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.

[0330] 본 발명에 의해 제공된 약제학적 조성물은, 상기 활성 성분 (예를 들면, 본 명세서에서 기재된 화합물)이 치료적으로 효과적인 양, 즉, 그것의 의도된 목적을 달성하는데 효과적인 양으로 함유된 조성물을 포함한다. 특정한 적용에 효과적인 실제 양은 특히 치료될 병태에 좌우될 것이다. 질환을 치료하는 방법으로 투여될 때, 그와 같은 조성물은 요망된 결과를 달성하는데, 예를 들면, 세포 증식을 억제하는데 효과적인 활성 성분의 양을 함유할 것이다. 본 발명의 치료적 유효량의 화합물의 결정은, 특히 본 명세서의 상세한 개시내용에 비추어 당해 분야의 숙련가의 범위 내에 있다. 구현예에서, 약제학적 조성물은 제2 제제를 포함할 수 있다. 구현예에서, 제2 제제는 항암제. 구현예에서, 제2 제제는 화학치료제이다. 구현예에서, 제2 제제는 치료적으로 효과적인 양으로 포함된다. 구현예에서, 제2 제제는 뇌암을 치료하는 제제이다. 구현예에서, 제2 제제는 신경교세포종을 치료하는 제제이다. 구현예에서, 제2 제제는 교모세포종을 치료하는 제제이다. 구현예에서, 제2 제제는 중추신경계 (CNS) 암을 치료하는 제제이다. 구현예에서, 제2 제제는 교감성 신경계 (SNS) 암을 치료하는 제제이다. 구현예에서, 제2 제제는 부신 암을 치료하는 제제이다. 구현예에서, 제2 제제는 목, 가슴, 복부, 또는 골반에서 뉴런의 암을 치료하는 제제이다. 구현예에서, 제2 제제는 비강신경교세포종을 치료하는 제제이다. 구현예에서, 제2 제제는 줄기 세포 (예를 들면, 골수 또는 조혈 줄기 세포)를 포함한다. 구현예에서, 제2 제제는 13-시스-레티노산이다. 구현예에서, 제2 제제는 GM-CSF이다. 구현예에서, 제2 제제는 IL-2. 구현예에서, 제2 제제는 백금계 화합물 (예를 들면, 항암제)이다. 구현예에서, 제2 제제는 시스플라틴이다. 구현예에서, 제2 제제는 카보플라틴이다. 구현예에서, 제2 제제는 옥살로플라틴이다. 구현예에서, 제2 제제는 암을 치료하기 위한 일상적인 임상 사용에서 DNA 손상 제제 또는 세포독성 약물이다. 구현예에서, 제2 제제는 알킬화제이다. 구현예에서, 제2 제제는 사이클로포스파마이드이다. 구현예에서, 제2 제제는 이포스파마이드이다. 구현예에서, 제2 제제는 멜팔란이다. 구현예에서, 제2 제제는 토포이소머라제 II 억제제이다. 구현예에서, 제2 제제는 에토포시드이다. 구현예에서, 제2 제제는 안트라사이클린 항생제이다. 구현예에서, 제2 제제는 독소루비신이다. 구현예에서, 제2 제제는 빈카 알카로이드이다. 구현예에서, 제2 제제는 빈크리스틴이다. 구현예에서, 제2 제제는 토포테칸이다. 구현예에서, 제2 제제는 이리노테칸이다.

[0331] 본 발명의 화합물로부터 약제학적 조성물을 제조하기 위해, 약제학적으로 허용가능한 캐리어는 고체 또는 액체일 수 있다. 고형 형태 제제는 분말, 정제, 알약, 캡슐, 카세, 죠약, 및 분산성 과립을 포함한다. 고형 캐리어는 1종 이상의 서브스턴스일 수 있고, 이는 또한 희석제, 풍미제, 결합제, 보존제, 정제 봉해제, 또는 캡슐화물질로서 작용할 수 있다.

[0332] 분말에서, 캐리어는 미세하게 분쇄된 활성 성분 (예를 들면 본 명세서에서 제공된 화합물)과의 혼합물 중 미세하게 분쇄된 고체이다. 정제에서, 활성 성분은 적합한 비율로 필요한 결합 특성을 갖는 캐리어와의 혼합물이고 요망된 형상 및 크기로 결속된다. 분말 및 정제는 바람직하게는 활성 화합물의 5% 내지 70%를 함유한다.

[0333] 적합한 고체 부형제는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 탄산마그네슘; 스테아르산마그네슘; 탈크; 펙틴; 텍스트린; 전분; 트라가칸쓰; 저용점 왁스; 코코아 버터; 탄수화물; 락토오스, 수크로오스, 만니톨, 또는 소르비톨을 비제한적으로 포함하는 옥수수, 밀, 쌀, 감자, 또는 다른 식물로부터의 전분; 셀룰로오스 예컨대 메틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸-셀룰로오스, 또는 나트륨 카복시메틸셀룰로오스; 및 아라비 및 트라가칸쓰를 포

함하는 겸; 뿐만 아니라 젤라틴 및 콜라겐을 비제한적으로 포함하는 단백질. 요망하는 경우, 봉해제 또는 가용화제가 첨가될 수 있고, 그 예는 가교결합된 폴리비닐 피롤리돈, 한천, 알긴산, 또는 그것의 염, 예컨대 나트륨 알기네이트이다.

[0334] 당의정 코어에는 적합한 코팅물 예컨대 농축된 당 용액이 제공되고, 이 용액은 또한 아라비아검, 탈크, 폴리비닐피롤리돈, 카보폴 젤, 폴리에틸렌 글리콜, 및/또는 이산화티타늄, 래커 용액, 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 함유할 수 있다. 염료 또는 안료는 생성물 확인을 위해 또는 활성 화합물의 양 (즉, 복용량)을 특성화하기 위해 정제 또는 당의정 코팅물에 첨가될 수 있다. 본 발명의 약제학적 제제는 또한 예를 들면, 젤라틴으로 만들어진 압입형 캡슐, 뿐만 아니라 젤라틴 및 코팅물 예컨대 글리세롤 또는 소르비톨로 만들어진 연질의, 밀봉 캡슐을 사용하여 경구로 사용될 수 있다.

[0335] 좌약을 제조하기 위해, 저융점 왁스, 예컨대 지방산 글리세라이드 또는 코코아 버터의 혼합물은 먼저 용융되고 활성 성분은 교반에 의해 균질하게 분산된다. 용융된 균질한 혼합물은 그 다음 편리한 크기의 몰드에 부어서, 냉각되도록 하고 이로써 고형화된다.

[0336] 액체 형태 제제는 용액, 혼탁액, 및 에멀젼, 예를 들면, 물 또는 물/프로필렌 글리콜 용액을 포함한다. 비경구 주사에 대해, 액상 제제는 수성 폴리에틸렌 글리콜 용액중 용액으로 제형화될 수 있다.

[0337] 비경구 적용이 필요하거나 요망될 때, 특히 본 발명의 화합물용 적합한 혼합물은 좌약을 포함하여 주사가능, 멸균된 용액, 바람직하게는 유성 또는 수용액, 뿐만 아니라 혼탁액, 에멀젼, 또는 이식물이다. 특히, 비경구 투여용 캐리어는 텍스트로오스, 염수, 순수한 물, 에탄올, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 땅콩 오일, 참깨 오일, 폴리옥시에틸렌-블록 폴리머, 및 기타 동종의 것의 수용액을 포함한다. 앰풀은 편리한 단위 복용량. 본 발명의 화합물은 또한 리포좀에 편입될 수 있거나 경피 펌프 또는 패치를 통해 투여될 수 있다. 본 발명에서 사용하기에 적합한 약제학적 혼합물은 당해 분야의 숙련가에게 공지되어 있고, 예를 들면, 하기에 기재되어 있다: Pharmaceutical Sciences (17th Ed., Mack Pub.Co., Easton, PA) 및 WO 96/05309 (이 둘 모두의 교시는 참고로 편입되어 있음).

[0338] 경구용에 적합한 수용액은 활성 성분 (예를 들면, 구현예, 실시예, 표 1의 화합물을 포함하는, 본 명세서에서 기재된 화합물)을 물에 용해시키고 원하는 대로 적합한 착색제, 풍미제, 안정화제, 및 중점제를 첨가하여 제조될 수 있다. 경구용에 적합한 수성 혼탁액은 미세하게 분쇄된 활성 성분을 하기로 물에 분산시켜서 제조될 수 있다: 점성 물질, 예컨대 천연 또는 합성 겸, 수지, 메틸셀룰로오스, 나트륨 카복시메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 나트륨 알기네이트, 폴리비닐피롤리돈, 트라가칸쓰검 및 아카시아검, 및 분산제 또는 습윤제 예컨대 자연 발생 포스파타이드 (예를 들면, 레시틴), 알킬렌 옥사이드와 지방산과의 축합 생성물 (예를 들면, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트), 에틸렌 옥사이드와 장쇄 지방족 알코올과의 축합 생성물 (예를 들면, 헵타데카에틸렌 옥시세단올), 에틸렌 옥사이드와 지방산 및 헥시톨로부터 유래된 부분 에스테르와의 축합 생성물 (예를 들면, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노-올레이트), 또는 에틸렌 옥사이드와 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유래된 부분 에스테르와의 축합 생성물 (예를 들면, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노-올레이트). 수성 혼탁액은 또한 1종 이상의 보존제 예컨대 에틸 또는 n-프로필 p-하이드록시벤조에이트, 1종 이상의 착색제, 1종 이상의 풍미제 및 1종 이상의 감미제, 예컨대 수크로오스, 아스파르탐 또는 사카린을 함유할 수 있다. 제형은 오스몰농도를 위해 조정될 수 있다.

[0339] 사용 직전에, 경구 투여용 액제 형태 제제로 전환되도록 의도된 고형 형태 제제가 또한 포함한다. 그와 같은 액체 형태는 용액, 혼탁액, 및 에멀젼을 포함한다. 이들 제제는, 활성 성분 외에, 착색제, 풍미제, 안정화제, 완충액, 인공 및 천연 감미제, 분산제, 중점제, 가용화제, 및 기타 동종의 것을 함유할 수 있다.

[0340] 오일 서스펜션은 중점제, 예컨대 밀랍, 경질 파라핀 또는 세틸 알코올을 함유할 수 있다. 감미제는 첨가되어 맛 있는 경구 제제를 제공할 수 있고, 그 예는 글리세롤, 소르비톨 또는 수크로오스이다. 이들 제형은 산화방지제 예컨대 아스코르브산의 첨가에 의해 보존될 수 있다. 주사가능 오일 비히클의 예로서, Minto, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 281:93-102, 1997을 참고한다. 본 발명의 약제학적 제형은 또한 수중유 에멀젼의 형태일 수 있다. 오일상은 상기에 기재된 식물성 오일 또는 광유 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 적합한 유화제는 자연 발생 겸, 예컨대 아카시아검 및 트라가칸쓰검, 자연 발생 포스파타이드, 예컨대 대두 레시틴, 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유래된 에스테르 또는 부분 에스테르, 예컨대 소르비탄 모노-올레이트, 및 이들 부분 에스테르와 에틸렌 옥사이드와의 축합 생성물, 예컨대 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노-올레이트를 포함한다. 에멀젼은 또한 시럽 및 엘럭시르의 제형에서와 같이 감미제 및 풍미제를 함유할 수 있다. 그와 같은 제형은 또한 진통제, 보존제, 또는 착색제를 함유할 수 있다.

- [0341] 본 발명의 화합물은 단독으로 투여될 수 있거나 환자에게 공투여될 수 있다. 공투여는 개별적으로 또는 조합(1초과개의 화합물)과 함께 본 화합물의 동시 또는 순차적인 투여를 포함하는 것을 의미한다. 따라서, 제제는 또한, 요망될 때, (예를 들면 대사 열화를 감소시키기 위해) 다른 활성 서브스턴스와 조합될 수 있다.
- [0342] 구현예에서, 약제학적 조성물 추가로, 항암제를 포함한다. 구현예에서, 항암제는 백금계 화합물이다. 구현예에서, 항암제는 시스플라틴이다. 구현예에서, 항암제는 옥살로플라틴이다. 구현예에서, 항암제는 카보플라틴이다. 구현예에서, 약제학적 조성물은 본 명세서에서 기재된 바와 같은 화합물 및 제2 제제, 예를 들면 항암제(예를 들면, 시스플라틴, 옥살로플라틴, 또는 카보플라틴)을 포함한다. 구현예에서, 약제학적 조성물은 추가로, 13-시스-레티노이드산을 포함한다.
- [0343] 본 발명의 화합물은 다양한 경구, 비경구 및 국소 복용 형태로 제조 및 투여될 수 있다. 경구 제제는, 환자에 의한 섭취에 적합한, 정제, 알약, 분말, 당의정, 캡슐, 액체, 로젠지, 카세, 젤, 시럽, 슬러리, 혼탁액, 등을 포함한다. 본 발명의 화합물은 또한 주사에 의해, 즉, 정맥내로, 근육내로, 피부내로, 피하로, 십이지장내로, 또는 복강내로 투여될 수 있다. 또한, 본 명세서에서 기재된 화합물은 흡입으로, 예를 들면, 비강내로 투여될 수 있다. 추가로, 본 발명의 화합물은 경피로 투여될 수 있다. 다중 투여 경로(예를 들면, 근육내, 경구, 경피)가 본 발명의 화합물을 투여하는데 사용될 수 있다는 것이 또한 예상된다. 따라서, 본 발명은 또한 약제학적으로 허용가능한 부형제 및 본 발명의 하나 이상의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0344] 약제학적 제제는 바람직하게는 단위 복용 형태이다. 상기 형태에서 제제는 활성 성분의 적절한 양을 함유하는 단위 용량으로 세분된다. 단위 복용 형태는 포장된 제제, 제제의 별개의 양을 함유하는 패키지, 예컨대 패키징된 정제, 캡슐, 및 바이알 또는 앰풀에서 분말일 수 있다. 또한, 단위 복용 형태는 캡슐, 정제, 카세, 또는 로젠지 자체일 수 있거나, 포장된 형태로 이들의 임의의 적절한 수일 수 있다.
- [0345] 단위 용량 제제에서 활성 성분의 양은, 활성 성분의 효력 및 특정한 적용에 따라, 0.1 mg 내지 10000 mg, 더욱 전형적으로 1.0 mg 내지 1000 mg, 가장 전형적으로 10 mg 내지 500 mg으로 다양화 또는 조정될 수 있다. 활성 화합물의 양은 또한 약 0.1 mg/kg 내지 500 mg/kg 범위의, mg/kg으로서 정의될 수 있다. 예를 들면, 활성 화합물은 30 mg/kg의 양으로 투여될 수 있다. 본 조성물은, 요망하는 경우, 또한 다른 양립가능한 치료제를 함유할 수 있다.
- [0346] 일부 화합물은 물에서 제한된 용해도를 가질 수 있고 따라서 조성물에서 계면활성제 또는 다른 적절한 보조-용매를 요구할 수 있다. 상기 보조-용매는 하기를 포함한다: 폴리소르베이트 20, 60 및 80; 플루로닉 F-68, F-84 및 P-103; 사이클로텍스트린; 폴리옥실 35 피마자유; 또는 당해 분야의 숙련가에 공지된 다른 제제. 상기 보조-용매는 약 0.01 중량% 내지 약 2 중량% 수준에서 전형적으로 이용된다.
- [0347] 단순 수용액보다 더 큰 점도는 제형 분산에서 가변성을 감소시키기 위해, 제형의 혼탁액 또는 에멀젼의 성분의 물리적 분리를 감소시키기 위해 및/또는 달리 제형을 개선하기 위해 바람직할 수 있다. 상기 점도 빌딩 제제는, 예를 들면, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 피롤리돈, 메틸 셀룰로오스, 하이드록시 프로필 메틸셀룰로오스, 하이드록시에틸 셀룰로오스, 카복시메틸 셀룰로오스, 하이드록시 프로필 셀룰로오스, 콘드로이틴 설페이트 및 그의 염, 하이알루론산 및 그의 염, 전술한 것의 조합, 및 당해 분야의 숙련가에 공지된 다른 제제를 포함한다. 상기 제제는 약 0.01 중량% 내지 약 2 중량% 수준에서 전형적으로 이용된다. 임의의 상기 아쥬반트의 허용가능한 양의 결정은 당해 분야의 숙련가에 의해 쉽게 확인된다.
- [0348] 특정한 화합물에 대하여 독성과 치료 효과 사이 비는 그의 치료 지수이고 LD₅₀(집단의 50%에서 치명적인 화합물의 양)과 ED₅₀(집단의 50%에서 효과적인 화합물의 양) 사이 비로서 표현될 수 있다. 높은 치료 지수를 나타내는 화합물은 바람직하다. 세포 배양 검정 및/또는 동물 연구로부터 수득된 치료 지수 데이터는 인간에서 사용을 위하여 일정 범위의 복용량 제형화에 사용될 수 있다. 상기 화합물의 복용량은 바람직하게는 독성이 거의 없는 ED₅₀을 포함하는 혈장 농도의 범위 내에 있다. 복용량은 이용된 복용 형태 및 이용된 투여 경로에 따라 상기 범위 내에 다양할 수 있다. 참고, 예를 들면 Fingl 등, In: The Pharmacological Basis of Therapeutics, Ch.1, p.1, 1975. 정확한 제형, 투여 경로 및 복용량은 본 화합물이 사용되는 특정한 방법 및 환자의 상태의 관점에서 개별 의사에 의해 선택될 수 있다.
- [0349] D. 치료 방법
- [0350] 측면에서 암을 치료하는 방법이 제공되고, 여기서 상기 방법은 본 명세서에서 기재된 화합물을 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 구현예에서, 상기 방법은 치료적 유효량의 화합물을 투여하는 것을

포함한다. 구현예에서, 상기 암은 대조군 (예를 들면, 비-악성 세포)과 비교하여 증가된 수준의 caPCNA 와 관련된다. 구현예에서, 암은 암 세포를 포함한다. 구현예에서, 암 세포은 대조군 (예를 들면, 비-악성 세포)과 비교하여 증가된 수준의 caPCNA와 관련된다. 구현예에서, caPCNA:nmPCNA의 비는 대조군과 비교하여 증가된다. 구현예에서, 암은 caPCNA를 발현시킨다. 구현예에서, 암은 대조군 (예를 들면, 양성 세포)와 비교하여 증가된 수준의 caPCNA 를 발현시킨다.

[0351] 구현예에서, 증가된 수준의 caPCNA와 관련된 암 세포는 자궁경부암, 결장암, 갑상선암, 위암, 난소암, 유방암, 폐암, 자궁암, 또는 관상피내 암종 (DCIS)이다.

[0352] 본 명세서에서 기재된 화합물은 암을 치료하는 방법에서 특히 유용하다. 그와 같은 방법은 그것을 필요로 하는 대상체에게 구현예를 포함하는 유효량의 본 명세서에서 기재된 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 그것의 염을 투여하는 것을 포함한다. 구현예에서, 본 화합물은 본 명세서에서 개시된 표들 (예를 들면, 표 1, 표 3)로부터 선택된다. 구현예에서, 본 화합물은 표 1로부터 선택된다. 구현예에서, 본 화합물은 표 3으로부터 선택된다.

[0353] 구현예에서, 상기 암은 신경교세포종이다. 구현예에서, 상기 암은 전이암이다. 구현예에서, 상기 암은 유방암이다. 구현예에서, 상기 암은 삼중 음성 유방암이다. 구현예에서, 상기 암은 전이성 유방암이다. 구현예에서, 상기 암은 뇌암이다. 구현예에서, 상기 암은 교모세포종이다. 구현예에서, 상기 암은 별아교세포종이다. 구현예에서, 상기 암은 신경아교종이다. 구현예에서, 상기 암은 췌장암이다. 구현예에서, 상기 암은 림프종이다. 구현예에서, 상기 암은 만성 림프양 백혈병 (CLL)이다. 구현예에서, 상기 암은 비-호지킨 림프종이다. 구현예에서, 상기 암은 피부암이다. 구현예에서, 상기 암은 편평상피 세포 암종이다. 구현예에서, 상기 암은 T 림프친화성백혈병. 구현예에서, 상기 암은 흑색종이다. 구현예에서, 상기 암은 악성 흑색종이다. 구현예에서, 상기 암은 폐암이다. 구현예에서, 상기 암은 비-소세포 폐암이다. 구현예에서, 상기 암은 결장암이다. 구현예에서, 상기 암은 전립선암이다. 구현예에서, 상기 암은 난소암이다. 구현예에서, 상기 암은 백혈병. 구현예에서, 상기 암은 신장암이다. 구현예에서, 암은 전립선, 갑상선, 내분비계, 뇌, 유방, 자궁경부, 결장, 두경부, 간, 신장, 폐, 비-소세포 폐, 흑색종, 중피종, 난소, 육종, 위, 자궁, 수모세포종, 결장직장암, 췌장암이다. 추가의 예는 비제한적으로 하기를 포함할 수 있다: 호지킨 질환, 비-호지킨 림프종, 다발성 골수종, 신경교세포종, 신경아교종, 교모세포종 다형성, 난소암, 신경교세포종, 횡문근육종, 기본적인 혈소판증가증, 기본적인 거대글로불린혈증, 원발성 뇌 종양, 암, 악성 췌장 인슐린종, 악성 카르시노이드, 비뇨기 방광암, 전암성 피부 병변, 고환암, 림프종, 갑상선암, 신경교세포종, 식도암, 비뇨생식관 암, 악성 고칼슘혈증, 자궁내막 암, 부신 피질 암, 내분비 또는 외분비 췌장의 신생물, 수질 갑상선암, 수질 갑상선 암종, 흑색종, 결장직장암, 유두상 갑상선암, 간세포 암종, 또는 전립선암일 수 있다. 구현예에서, 상기 암은 백혈병, 골수종, 비-소세포 폐암, 결장암, 중추신경계 암, 흑색종, 난소암, 신장암, 전립선암, 또는 유방암이다. 구현예에서, 상기 암은 삼중 음성 유방암이다. 구현예에서, 상기 암은 중추신경계 (CNS) 암이다. 구현예에서, 상기 암은 교감성 신경계 (SNS) 암이다. 구현예에서, 상기 암은 부신 암이다. 구현예에서, 상기 암은 목, 가슴, 복부, 또는 골반에서 뉴런의 암이다. 구현예에서, 상기 암은 비강신경교세포종이다. 구현예에서, 상기 암은 1기 신경교세포종 (예를 들면, 기원에 가까운 영역에 국한된 국재화된 종양)이다. 구현예에서, 상기 암은 2A기 신경교세포종 (예를 들면, 불완전한 총 절제 및/또는 종양에 대해 음성인 확인가능한 동측 및 반대측 림프절을 가지고 있는 편측성 종양)이다. 구현예에서, 상기 암은 2B기 신경교세포종 (예를 들면, 완전한 또는 불완전한 총 절제; 종양에 대해 양성인 동측 림프절; 종양에 대해 음성인 확인가능한 반대측 림프절을 가지고 있는 편측성 종양)이다. 구현예에서, 상기 암은 3기 신경교세포종 (예를 들면, 영역 림프절 관여를 가지고 있거나 없는 정중성 교차 종양 침윤; 또는 반대측 림프절 관여를 가지고 있는 편측성 종양; 또는 양측 림프절 관여를 가지고 있는 정중선 종양)이다. 구현예에서, 상기 암은 4기 신경교세포종 (예를 들면, 4S기에 의해 정의된 것을 제외한 종양의 원위 림프절, 골수, 뼈, 간, 또는 다른 기관으로의 전파)이다. 구현예에서, 상기 암은 4S기 신경교세포종 (예를 들면, 상기 1기 또는 2기에서 기재된 국재화된 원발성 종양, 간, 피부, 또는 골수 (유핵의 골수 세포의 10 퍼센트 미만은 종양임)로 제한된 절차를 갖는 연령 <1 세)이다. 구현예에서, 상기 암은 국제 신경교세포종 위험군 (INRG) 병기 시스템에 따른 L1기 신경교세포종 (예를 들면, 이미지-정의된 위험 인자 없는 국재화된 암)이다. 구현예에서, 상기 암은 국제 신경교세포종 위험군 (INRG) 병기 시스템에 따른 L2기 신경교세포종 (예를 들면, 이미지-정의된 위험 인자를 갖는 국재화된 암)이다. 구현예에서, 상기 암은 국제 신경교세포종 위험군 (INRG) 병기 시스템에 따른 M기 신경교세포종 (예를 들면, 전이암)이다. 구현예에서, 상기 암은 국제 신경교세포종 위험군 (INRG) 병기 시스템에 따른 MS기 신경교세포종 (예를 들면, 전이암 "특별"(여기서 MS는 상기에 기재된 바와 같은 4S기와 같음))이다. 구현예에서, 상기 암은 국제 신경교세포종 위험군 (INRG) 병기 시스템에 따른 초저 위험의 신경교세포종 위험 계층화 전처리 군이다. 구현예에서, 상기 암은 국제 신경교세포종 위험군 (INRG) 병기 시스템에 따른 저위험의 신경교세포종 위험 계층화 전처리 군이다. 구현예에서, 상기 암은 국제 신경교세포종 위험군 (INRG) 병기 시스템에 따른 중간 위험의 신경

교세포종 위험 계층화 전처리 군이다. 구현예에서, 상기 암은 국제 신경교세포종 위험군 (INRG) 병기 시스템에 따른 고위험의 신경교세포종 위험 계층화 전처리 군이다.

[0354] 구현예에서, 상기 암은 자궁경부암, 결장암, 갑상선암, 위암, 난소암, 유방암, 폐암, 자궁암, 또는 관상피내 암종 (DCIS)이다. 구현예에서, 상기 암은 자궁경부암이다. 구현예에서, 상기 암은 결장암이다. 구현예에서, 상기 암은 갑상선암이다. 구현예에서, 상기 암은 위암이다. 구현예에서, 상기 암은 난소암이다. 구현예에서, 상기 암은 유방암이다. 구현예에서, 상기 암은 폐암이다. 구현예에서, 상기 암은 자궁암이다. 구현예에서, 상기 암은 관상피내 암종 (DCIS)이다.

[0355] 구현예에서, 상기 암은 식도 선암종이다. 구현예에서, 상기 암은 0기 식도암이다. 구현예에서, 상기 암은 I기 식도암이다. 구현예에서, 상기 암은 IA기 식도암이다. 구현예에서, 상기 암은 IB기 식도암이다. 구현예에서, 상기 암은 IIA기 식도암이다. 구현예에서, 상기 암은 IIB기 식도암이다. 구현예에서, 상기 암은 IIIA기 식도암이다. 구현예에서, 상기 암은 IIIB기 식도암이다. 구현예에서, 상기 암은 IIIC기 식도암이다. 구현예에서, 상기 암은 IV기 식도암이다. 구현예에서, 상기 암은 I기 식도 선암종이다. 구현예에서, 상기 암은 결장직장암이다. 구현예에서, 상기 암은 전립선암 (예를 들면, 전립선 선암종)이다. 구현예에서, 상기 암은 고-등급 전립선 상피내 신조직형성 (PIN)이다. 구현예에서, 상기 암은 바렛 식도와 관련된다. 구현예에서, 상기 암은 상피성 이형성 증이 없는 바렛 식도와 관련된다. 구현예에서, 상기 암은 저등급 상피성 이형성증을 가지고 있는 바렛 식도와 관련된다. 구현예에서, 상기 암은 고-등급 상피성 이형성증을 가지고 있는 바렛 식도와 관련된다. 구현예에서, 상기 암은 식도위 접합 선암종이다. 구현예에서, 상기 암은 하기에 기재되어 있다: Hammoud 등 (Z. T. Hammoud, 등 Journal of Thoracic & Cardiovascular Surgery 2006;133(1):82-87); Wang X., 등 Prostate. 2011 May 15;71(7):748-54; 또는 Shen F., 등 J Cell Biochem. 2011 Mar;112(3):756-60 (이들은 모든 목적을 위해 그 전문이 참고로 편입되어 있음).

[0356] 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 화합물은 신경교세포종을 치료하는 방법에 유용하다. 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 화합물은 백혈병, 비-소세포 폐암, 결장암, 중추신경계 암, 흑색종, 난소암, 신장암, 전립선암, 또는 유방암을 치료하는 방법에 유용하다.

[0357] 본 명세서에서 기재된 화합물은 또한, 신경교세포종 암 (예를 들면, 세포주 BE(2)-C, SK-N-BE(2), SK-N-SH, SH-SY5Y, IMR-32, SK-N-AS, SK-N-MC, MC-IXC, SHP-77, SK-N-FI, SK-N-DZ, CHP-212, BE(2)-M17, SK-N-FI, K-PN-DW, LA-N-2, LA-N-1, 또는 LAN5를 특징으로 하는 암)에서 세포 증식을 억제한다. 본 명세서에서 기재된 화합물은 또한, 신경교세포종 암 세포주에서 세포 증식을 억제한다. 예를 들면, 이를 신경교세포종 암 세포주는 BE(2)-C, SK-N-BE(2), SK-N-SH, SH-SY5Y, IMR-32, SK-N-AS, SK-N-MC, MC-IXC, SHP-77, SK-N-FI, SK-N-DZ, CHP-212, BE(2)-M17, SK-N-FI, K-PN-DW, LA-N-2, LA-N-1, 및 LAN5를 포함한다.

[0358] 구현예에서, 상기 암은 표 6에서 확인된 암이다. 본 명세서에서 기재된 화합물은 또한, 유방암 (예를 들면, 세포주 BT-549, HS 578T, MCF7, MDA-MB-231/ATCC, MDA-MB-468, 또는 T-47D를 특징으로 하는 암)에서 세포 증식을 억제한다. 본 명세서에서 기재된 화합물은 또한, 중추신경계 암 (예를 들면, 세포주 SF-268, SF-295, SF-539, SNB-19, SNB-75, 또는 U251를 특징으로 하는 암)에서 세포 증식을 억제한다. 본 명세서에서 기재된 화합물은 또한, 결장암 (예를 들면, 세포주 COLO 208, HCC-2998, HCT-116, HCT-15, HT29, KM12, 또는 SW-620를 특징으로 하는 암)에서 세포 증식을 억제한다. 본 명세서에서 기재된 화합물은 또한, 세포 증식을 억제한다 백혈병 또는 골수종 (예를 들면, CCRF-CEM, HL-60(TB), K-562, MOLT-4, RPMI-8226, 또는 SR를 특징으로 하는 암). 본 명세서에서 기재된 화합물은 또한, 흑색종 (예를 들면, 세포주 LOX IMVI, MALME-3M, M14, MDA-MB-435, SK-MEL-2, SK-MEL-28, SK-MEL-5, UACC-257, 또는 UACC-62를 특징으로 하는 암)에서 세포 증식을 억제한다. 본 명세서에서 기재된 화합물은 또한, 비-소세포 폐암 (예를 들면, 세포주 A549/ATCC, EKVV, HOP-62, HOP-92, NCI-H226, NCI-H23, NCI-H322M, NCI-H460, 또는 NCI-H522를 특징으로 하는 암)에서 세포 증식을 억제한다. 본 명세서에서 기재된 화합물은 또한, 난소암 (예를 들면, 세포주 IGROV1, NCI/ADR-RES, OVCAR-3, OVCAR-4, OVCAR-5, OVCAR-8, 또는 SK-OV-3를 특징으로 하는 암)에서 세포 증식을 억제한다. 본 명세서에서 기재된 화합물은 또한, 전립선암 (예를 들면, 세포주 DU-145 또는 PC-3 를 특징으로 하는 암)에서 세포 증식을 억제한다. 본 명세서에서 기재된 화합물은 또한, 신장암 (예를 들면, 세포주 786-0, A498, ACHN, CAKI-1, RXF 393, SN12C, TK-10, 또는 UO-31를 특징으로 하는 암)에서 세포 증식을 억제한다.

[0359] 구현예에서, 상기 암은 표 6에서 확인된 암이다. 본 명세서에서 기재된 화합물은 또한, 유방암 세포주에서 세포 증식을 억제한다. 예를 들면, 이를 유방암 세포주는 BT-549, HS 578T, MCF7, MDA-MB-231/ATCC, MDA-MB-468, 및 T-47D를 포함한다. 본 명세서에서 기재된 화합물은 또한, 중추신경계 암 세포주에서 세포 증식을 억제한다. 예

를 들면, 이들 중추신경계 암 세포주는 SF-268, SF-295, SF-539, SNB-19, SNB-75, 및 U251를 포함한다. 본 명세서에서 기재된 화합물은 또한, 결장암 세포주에서 세포 증식을 억제한다. 예를 들면, 이들 결장암 세포주는 COLO 208, HCC-2998, HCT-116, HCT-15, HT29, KM12, 및 SW-620을 포함한다. 본 명세서에서 기재된 화합물은 또한, 백혈병 또는 골수종 세포주에서 세포 증식을 억제한다. 예를 들면, 이들 백혈병 또는 골수종 세포주는 CCRF-CEM, HL-60(TB), K-562, MOLT-4, RPMI-8226, 및 SR을 포함한다. 본 명세서에서 기재된 화합물은 또한, 흑색종 세포주에서 세포 증식을 억제한다. 예를 들면, 이들 흑색종 세포주는 LOX IMVI, MALME-3M, M14, MDA-MB-435, SK-MEL-2, SK-MEL-28, SK-MEL-5, UACC-257, 및 UACC-62을 포함한다. 본 명세서에서 기재된 화합물은 또한, 비-소세포 폐암 세포주에서 세포 증식을 억제한다. 예를 들면, 이들 비-소세포 폐암 세포주는 A549/ATCC, EKVK, HOP-62, HOP-92, NCI-H226, NCI-H23, NCI-H322M, NCI-H460, 및 NCI-H522. 본 명세서에서 기재된 화합물은 또한, 난소암 세포주에서 세포 증식을 억제한다. 예를 들면, 이들 난소암 세포주는 IGROV1, NCI/ADR-RES, OVCAR-3, OVCAR-4, OVCAR-5, OVCAR-8, 및 SK-OV-3을 포함한다. 본 명세서에서 기재된 화합물은 또한, 전립선암 세포주에서 세포 증식을 억제한다. 예를 들면, 이들 전립선암 세포주는 DU-145 및 PC-3을 포함한다. 본 명세서에서 기재된 화합물은 또한, 신장암 세포주에서 세포 증식을 억제한다. 예를 들면, 이들 신장암 세포주는 786-0, A498, ACHN, CAKI-1, RXF 393, SN12C, TK-10, 및 UO-31를 포함한다.

[0360] 또 다른 측면에서 본 명세서에서 기재된 화합물은 약제로서 사용하기 위해 구현예 (예를 들면 식 (I), (II), (III), (IV), 또는 (V)의 화합물, 또는 이의 임의의 구현예; 또는 실시예, 표, 도, 또는 청구항에서)를 포함하여 제공된다.

[0361] 또 다른 측면에서 PCNA 활성과 관련된 질환을 치료하는 방법이 제공되고, 여기서 상기 방법은 본 명세서에서 기재된 화합물을 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 구현예에서, 상기 방법은 치료적 유효량의 화합물을 투여하는 것을 포함한다. 구현예에서, 질환은 바렛 식도이다.

[0362] 구현예에서, 상기 방법은 제2 제제 (예를 들면, 치료제)를 투여하는 것을 포함한다. 구현예에서, 제2 제제는 항암제이다. 구현예에서, 항암제는 백금계 화합물이다. 구현예에서, 항암제는 시스플라틴이다. 구현예에서, 항암제는 옥살로플라틴이다. 구현예에서, 항암제는 카보플라틴이다. 구현예에서, 항암제는 암을 치료하기 위한 일상적인 임상 사용에서 DNA 손상 제제 또는 세포독성 약물이다. 구현예에서, 상기 방법은 고-용량 화학요법의 투여를 포함한다. 구현예에서, 상기 방법은 줄기 세포 이식 (HDCT/autoSCT)를 포함한다. 구현예에서, 상기 방법은 13-시스-레티노이드 산의 투여를 포함한다. 구현예에서, 상기 방법은 면역요법의 투여를 포함한다. 구현예에서, 상기 방법은 방사선의 투여를 포함한다. 구현예에서, 제2 제제는 화학치료제이다. 구현예에서, 제2 제제는 치료적으로 효과적인 양으로 포함된다. 구현예에서, 제2 제제는 뇌암을 치료하는 제제이다. 구현예에서, 제2 제제는 신경교세포종을 치료하는 제제이다. 구현예에서, 제2 제제는 교모세포종을 치료하는 제제이다. 구현예에서, 제2 제제는 중추신경계 (CNS) 암을 치료하는 제제이다. 구현예에서, 제2 제제는 교감성 신경계 (SNS) 암을 치료하는 제제이다. 구현예에서, 제2 제제는 부신 암을 치료하는 제제이다. 구현예에서, 제2 제제는 목, 가슴, 복부, 또는 골반에서 뉴런의 암을 치료하는 제제이다. 구현예에서, 제2 제제는 비강신경교세포종을 치료하는 제제이다. 구현예에서, 제2 제제는 줄기 세포 (예를 들면, 골수 또는 조혈 줄기 세포)를 포함한다. 구현예에서, 제2 제제는 13-시스-레티노산이다. 구현예에서, 제2 제제는 GM-CSF이다. 구현예에서, 제2 제제는 IL-2. 구현예에서, 제2 제제는 백금계 화합물 (예를 들면, 항암제)이다. 구현예에서, 제2 제제는 시스플라틴이다. 구현예에서, 제2 제제는 카보플라틴이다. 구현예에서, 제2 제제는 옥살로플라틴이다. 구현예에서, 제2 제제는 암을 치료하기 위한 일상적인 임상 사용에서 DNA 손상 제제 또는 세포독성 약물이다. 구현예에서, 제2 제제는 알킬화제이다. 구현예에서, 제2 제제는 사이클로포스파마이드이다. 구현예에서, 제2 제제는 이포스파마이드이다. 구현예에서, 제2 제제는 멜팔란이다. 구현예에서, 제2 제제는 토포이소미라제 II 억제제이다. 구현예에서, 제2 제제는 에토포시드이다. 구현예에서, 제2 제제는 안트라사이클린 항생제이다. 구현예에서, 제2 제제는 독소루비신이다. 구현예에서, 제2 제제는 빙카 알카로이드이다. 구현예에서, 제2 제제는 빙크리스틴이다. 구현예에서, 제2 제제는 토포테칸이다. 구현예에서, 제2 제제는 이리노테칸이다.

[0363] 구현예에서, 질환은 암 (예를 들면, 신경교세포종을 포함하는, 본 명세서에서 기재된 암)이다. 구현예에서, 질환은 전신 홍반성 낭창 (SLE)이다. 구현예에서, 질환은 균상식육종이다.

[0364] E. PCNA를 억제하는 방법

[0365] 또 다른 측면에서 PCNA 활성을 억제하는 방법이 제공되고, 여기서 상기 방법은 PCNA를 유효량의 본 명세서에서 기재된 화합물과 접촉시키는 것을 포함한다. 구현예에서, 접촉은 본 명세서에서 기재된 화합물이 서열식별번호:2의 단백질과 상호작용하도록 하는 것을 포함한다. 구현예에서, 접촉은 본 명세서에서 기재된 화합물이 서열

식별번호:3의 단백질과 상호작용하도록 하는 것을 포함한다. 구현예에서, 접촉은 본 명세서에서 기재된 화합물이 서열식별번호:4의 단백질과 상호작용하도록 하는 것을 포함한다.

[0366] 본 명세서에서 기재된 화합물은 그것을 필요로 하는 대상체에서 PCNA 활성을 억제하는 방법에서 특히 유용하고, 상기 방법은 상기 대상체에게 유효량의 본 명세서에서 기재된 바와 같은 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 것을 포함한다.

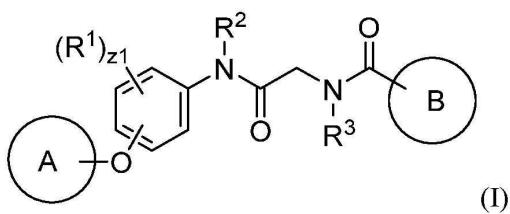
[0367] 구현예에서, PCNA는 인간 PCNA이다.

[0368] 구현예에서, PCNA 활성의 조절은 DNA 복제, DNA 치유, 및 세포 주기의 조절을 초래한다. 예를 들면, PCNA 기능의 억제는 암 세포, 즉 신경교세포종 세포의 세포자멸사를 초래하는 세포 주기 정지를 유도한다.

[0369] 또 다른 측면에서, 본 명세서에서 기재된 화합물은 그와 같은 치료가 필요한 환자에서 PCNA 활성과 관련된 질환을 치료하는 방법에서 특히 유용하고, 상기 방법은 치료적 유효량의 본 명세서에서 기재된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 것을 포함한다.

[0370] 구현예

[0371] 구현예 1. 하기 식을 갖는 화합물:



[0372]

[0373] 여기서

[0374] 고리 A는 치환된 또는 비치환된 폐닐 또는 치환된 또는 비치환된 5 내지 6 원 헤테로아릴이고;

[0375] 고리 B는 치환된 또는 비치환된 나프틸, 치환된 또는 비치환된 퀴놀리닐, 또는 치환된 또는 비치환된 이소퀴놀리닐이고;

[0376] R¹은 독립적으로 할로겐, -CX₃¹, -CHX₂¹, -CH₂X¹, -CN, -SO₂Cl, -SO_{n1}R¹⁰, -SO_{v1}NR⁷R⁸, -NHNH₂, -ONR⁷R⁸, -NHC=(O)NHNH₂, -NHC=(O)NR⁷R⁸, -N(O)_{m1}, -NR⁷R⁸, -C(O)R⁹, -C(O)-OR⁹, -C(O)NR⁷R⁸, -OR¹⁰, -NR⁷SO₂R¹⁰, -NR⁷C=(O)R⁹, -NR⁷C(O)-OR⁹, -OCX₃¹, -OCHX₂¹, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴이고; 2개의 인접한 R¹ 치환체는 선택적으로 연결되어 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴을 형성할 수 있고;

[0377] R²은 독립적으로 수소, 할로겐, -CX₃², -CHX₂², -CH₂X², -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC=(O)NHNH₂, -NHC=(O) NH₂, -NHSO₂H, -NHC=(O)H, -NHC(O)-OH, -NHOH, -OCX₃², -OCHX₂², 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴이고;

[0378] R³은 독립적으로 수소, 할로겐, -CX₃³, -CHX₂³, -CH₂X³, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC=(O)NHNH₂, -NHC=(O) NH₂, -NHSO₂H, -NHC=(O)H, -NHC(O)-OH, -NHOH, -OCX₃³, -OCHX₂³, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴이고;

테로아릴이고;

[0379] R^7 , R^8 , R^9 , 및 R^{10} 은 독립적으로 수소, 할로겐, $-CX_3^A$, $-CHX_2^A$, $-CH_2X^A$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O) NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC= (O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX_3^A$, $-OCHX_2^A$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고; 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴이고; 동일한 질소 원자에 결합된 R^7 및 R^8 치환체는 선택적으로 연결되어 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬 또는 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴을 형성할 수 있고;

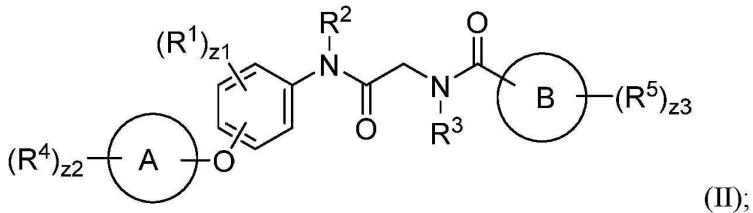
[0380] $z1$ 은 독립적으로 0 내지 4의 정수이고;

[0381] $m1$ 및 $v1$ 은 독립적으로 1 또는 2이고;

[0382] $n1$ 은 독립적으로 0 내지 4의 정수이고;

[0383] X^1 , X^2 , X^3 , 및 X^A 은 독립적으로 $-Cl$, $-Br$, $-I$, 또는 $-F$ 이다.

[0384] 구현예 2. 구현예 1의 화합물로서, 하기 식을 갖는다:



[0385]

식 중,

[0387] R^4 은 독립적으로 할로겐, $-CX_3^4$, $-CHX_2^4$, $-CH_2X^4$, $-CN$, $-SO_2Cl$, $-SO_{n4}R^{14}$, $-SO_{v4}NR^{11}R^{12}$, $-NHNH_2$, $-ONR^{11}R^{12}$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NR^{11}R^{12}$, $-N(O)_{m4}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)-OR^{13}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-OR^{14}$, $-NR^{11}SO_2R^{14}$, $-NR^{11}C= (O)R^{13}$, $-NR^{11}C(O)-OR^{13}$, $-NR^{11}OR^{13}$, $-OCX_3^4$, $-OCHX_2^4$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴이고; 2개의 인접한 R^4 치환체는 선택적으로 연결되어 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴을 형성할 수 있고;

[0388] R^5 은 독립적으로 할로겐, $-CX_3^5$, $-CHX_2^5$, $-CH_2X^5$, $-CN$, $-SO_2Cl$, $-SO_{n5}R^{18}$, $-SO_{v5}NR^{15}R^{16}$, $-NHNH_2$, $-ONR^{15}R^{16}$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NR^{15}R^{16}$, $-N(O)_{m5}$, $-NR^{15}R^{16}$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)-OR^{17}$, $-C(O)NR^{15}R^{16}$, $-OR^{18}$, $-NR^{15}SO_2R^{18}$, $-NR^{15}C= (O)R^{17}$, $-NR^{15}C(O)-OR^{17}$, $-NR^{15}OR^{17}$, $-OCX_3^5$, $-OCHX_2^5$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴이고; 2개의 인접한 R^5 치환체는 선택적으로 연결되어 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴을 형성할 수 있고;

[0389] R^{11} , R^{12} , R^{13} , 및 R^{14} 은 독립적으로 수소, 할로겐, $-CX_3^B$, $-CHX_2^B$, $-CH_2X^B$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O) NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC= (O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX_3^B$, $-OCHX_2^B$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴이고;

환된 헤테로아릴이고; 동일한 질소 원자에 결합된 R^{11} 및 R^{12} 치환체는 선택적으로 연결되어 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 또는 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴을 형성할 수 있고;

[0390] R^{15} , R^{16} , R^{17} , 및 R^{18} 은 독립적으로 수소, 할로겐, $-CX_3^C$, $-CHX_2^C$, $-CH_2X^C$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX_3^C$, $-OCHX_2^C$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴이고; 동일한 질소 원자에 결합된 R^{15} 및 R^{16} 치환체는 선택적으로 연결되어 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬 또는 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴을 형성할 수 있고;

[0391] z_2 는 독립적으로 0 내지 5의 정수이고;

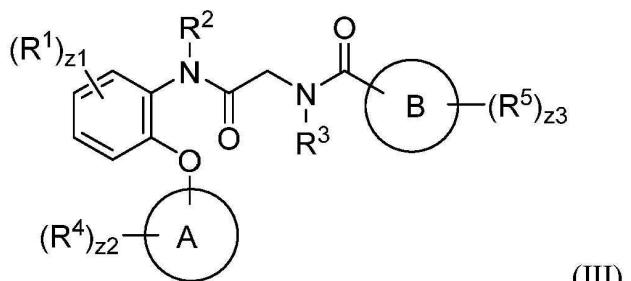
[0392] z_3 은 독립적으로 0 내지 7의 정수이고;

[0393] m_4 , m_5 , v_4 및 v_5 은 독립적으로 1 또는 2이고;

[0394] n_4 및 n_5 은 독립적으로 0 내지 4의 정수이고;

[0395] X^A , X^B , X^C , 및 X^D 은 독립적으로 $-Cl$, $-Br$, $-I$, 또는 $-F$

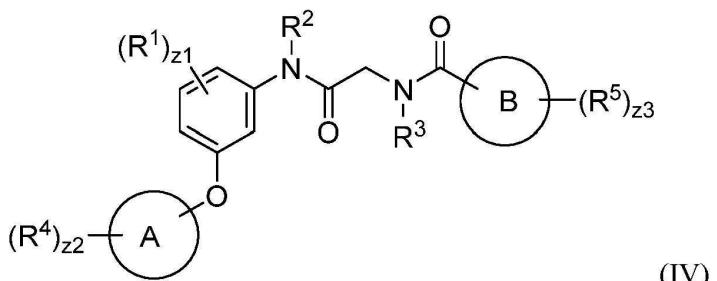
[0396] 구현예 3. 구현예 1 내지 2의 화합물로서, 하기 식을 갖는다:



(III).

[0397]

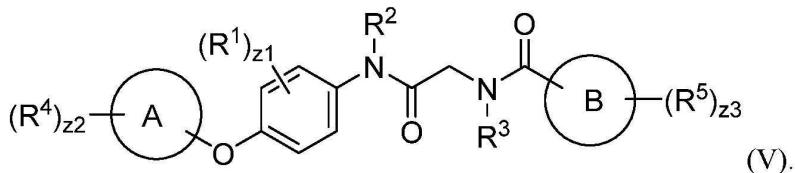
[0398] 구현예 4. 구현예 1 내지 2의 화합물로서, 하기 식을 갖는다:



(IV).

[0399]

[0400] 구현예 5. 구현예 1 내지 2의 화합물로서, 하기 식을 갖는다:



(V).

[0401]

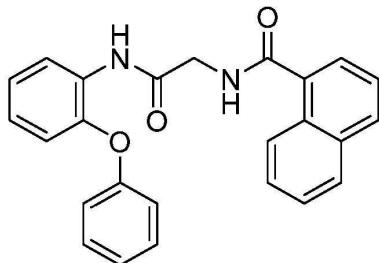
[0402] 구현예 6. 구현예 1 내지 5 중 하나의 화합물로서, 고리 A는 페닐이다.

[0403] 구현예 7. 구현예 1 내지 5 중 하나의 화합물로서, 고리 A는 5 내지 6 원 헤테로아릴이다.

[0404] 구현예 8. 구현예 1 내지 5 중 하나의 화합물로서, 고리 A는 티에닐이다.

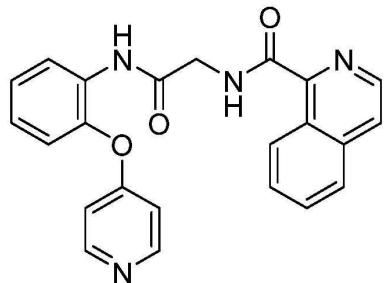
- [0405] 구현예 9. 구현예 1 내지 5 중 하나의 화합물로서, 고리 A는 2-티에닐이다.
- [0406] 구현예 10. 구현예 1 내지 5 중 하나의 화합물로서, 고리 A는 3-티에닐이다.
- [0407] 구현예 11. 구현예 1 내지 5 중 하나의 화합물로서, 고리 A는 피리딜이다.
- [0408] 구현예 12. 구현예 1 내지 5 중 하나의 화합물로서, 고리 A는 2-피리딜이다.
- [0409] 구현예 13. 구현예 1 내지 5 중 하나의 화합물로서, 고리 A는 3-피리딜이다.
- [0410] 구현예 14. 구현예 1 내지 5 중 하나의 화합물로서, 고리 A는 4-피리딜이다.
- [0411] 구현예 15. 구현예 1 내지 14 중 하나의 화합물로서, 고리 B는 나프틸이다.
- [0412] 구현예 16. 구현예 1 내지 14 중 하나의 화합물로서, 고리 B는 1-나프틸이다.
- [0413] 구현예 17. 구현예 1 내지 14 중 하나의 화합물로서, 고리 B는 2-나프틸이다.
- [0414] 구현예 18. 구현예 1 내지 14 중 하나의 화합물로서, 고리 B는 퀴놀리닐이다.
- [0415] 구현예 19. 구현예 1 내지 14 중 하나의 화합물로서, 고리 B는 이소퀴놀리닐이다.
- [0416] 구현예 20. 구현예 1 내지 14 중 하나의 화합물로서, 고리 B는 1-이소퀴놀리닐이다.
- [0417] 구현예 21. 구현예 1 내지 14 중 하나의 화합물로서, 고리 B는 3-이소퀴놀리닐이다.
- [0418] 구현예 22. 구현예 1 내지 14 중 하나의 화합물로서, 고리 B는 4-이소퀴놀리닐이다.
- [0419] 구현예 23. 구현예 1 내지 22 중 하나의 화합물로서, R¹은 독립적으로 할로겐, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -OCF₃, -OCHF₂, 치환된 또는 비치환된 C₁-C₈ 알킬, 치환된 또는 비치환된 2 내지 8 원 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 C₃-C₈ 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 3 내지 8 원 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 C₆-C₁₀ 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 5 내지 10 원 헤테로아릴이다.
- [0420] 구현예 24. 구현예 1 내지 22 중 하나의 화합물로서, R¹은 독립적으로 할로겐, -CF₃, -OH, -NH₂, -SH, 치환된 또는 비치환된 C₁-C₄ 알킬, 치환된 또는 비치환된 2 내지 4 원 헤�테로알킬, 치환된 또는 비치환된 C₃-C₆ 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6 원 헤�테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 폐닐, 또는 치환된 또는 비치환된 5 내지 6 원 헤테로아릴이다.
- [0421] 구현예 25. 구현예 1 내지 22 중 하나의 화합물로서, R¹은 독립적으로 할로겐, -OH, -NH₂, -SH, 비치환된 C₁-C₄ 알킬, 또는 비치환된 2 내지 4 원 헤�테로알킬이다.
- [0422] 구현예 26. 구현예 1 내지 22 중 하나의 화합물로서, R¹은 독립적으로 할로겐, -OH, 비치환된 메틸, 또는 비치환된 메톡시이다.
- [0423] 구현예 27. 구현예 1 내지 26 중 하나의 화합물로서, z1은 1이다.
- [0424] 구현예 28. 구현예 1 내지 26 중 하나의 화합물로서, z1은 0이다.
- [0425] 구현예 29. 구현예 1 내지 28 중 하나의 화합물로서, R⁴은 독립적으로 할로겐, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -OCF₃, -OCHF₂, 치환된 또는 비치환된 C₁-C₈ 알킬, 치환된 또는 비치환된 2 내지 8 원 헤�테로알킬, 치환된 또는 비치환된 C₃-C₈ 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 3 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 C₆-C₁₀ 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 5 내지 10 원 헤�테로아릴이다.
- [0426] 구현예 30. 구현예 1 내지 28 중 하나의 화합물로서, R⁴은 독립적으로 할로겐, -CF₃, -OH, -NH₂, -SH, 치환된 또는 비치환된 C₁-C₄ 알킬, 치환된 또는 비치환된 2 내지 4 원 헤�테로알킬, 치환된 또는 비치환된 C₃-C₆ 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6 원 헤�테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 폐닐, 또는 치환된 또는 비치환된 5 내지 6 원 헤�테로아릴이다.

- [0427] 구현예 31. 구현예 1 내지 28 중 하나의 화합물로서, R⁴은 독립적으로 할로겐, -OH, -NH₂, -SH, 비치환된 C₁-C₄ 알킬, 또는 비치환된 2 내지 4 원 헤테로알킬이다.
- [0428] 구현예 32. 구현예 1 내지 28 중 하나의 화합물로서, R⁴은 독립적으로 할로겐, -OH, 비치환된 메틸, 또는 비치환된 메톡시이다.
- [0429] 구현예 33. 구현예 1 내지 32 중 하나의 화합물로서, z2는 1이다.
- [0430] 구현예 34. 구현예 1 내지 32 중 하나의 화합물로서, z2는 0이다.
- [0431] 구현예 35. 구현예 1 내지 34 중 하나의 화합물로서, R⁵은 독립적으로 할로겐, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -OCF₃, -OCHF₂, 치환된 또는 비치환된 C₁-C₈ 알킬, 치환된 또는 비치환된 2 내지 8 원 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 C₃-C₈ 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 3 내지 8 원 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 C₆-C₁₀ 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 5 내지 10 원 헤테로아릴이다.
- [0432] 구현예 36. 구현예 1 내지 34 중 하나의 화합물로서, R⁵은 독립적으로 할로겐, -CF₃, -OH, -NH₂, -SH, 치환된 또는 비치환된 C₁-C₄ 알킬, 치환된 또는 비치환된 2 내지 4 원 헤�테로알킬, 치환된 또는 비치환된 C₃-C₆ 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6 원 헤�테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 폐닐, 또는 치환된 또는 비치환된 5 내지 6 원 헤�테로아릴이다.
- [0433] 구현예 37. 구현예 1 내지 34 중 하나의 화합물로서, R⁵은 독립적으로 할로겐, -OH, -NH₂, -SH, 비치환된 C₁-C₄ 알킬, 또는 비치환된 2 내지 4 원 헤�테로알킬이다.
- [0434] 구현예 38. 구현예 1 내지 34 중 하나의 화합물로서, R⁵은 독립적으로 할로겐, -OH, 비치환된 메틸, 또는 비치환된 메톡시이다.
- [0435] 구현예 39. 구현예 1 내지 38 중 하나의 화합물로서, z3은 1이다.
- [0436] 구현예 40. 구현예 1 내지 38 중 하나의 화합물로서, z3은 0이다.
- [0437] 구현예 41. 구현예 1 내지 40 중 하나의 화합물로서, R²은 독립적으로 수소, -CX₃², -CHX₂², -CH₂X², -CN, -C(O)H, -C(O)OH, -C(O)NH₂, 치환된 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환된 또는 비치환된 2 내지 6 원 헤�테로알킬, 치환된 또는 비치환된 C₃-C₆ 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6 원 헤�테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 폐닐, 또는 치환된 또는 비치환된 5 내지 6 원 헤�테로아릴이다.
- [0438] 구현예 42. 구현예 1 내지 40 중 하나의 화합물로서, R²은 독립적으로 수소, 비치환된 메틸, 비치환된 에틸, 또는 비치환된 이소프로필이다.
- [0439] 구현예 43. 구현예 1 내지 40 중 하나의 화합물로서, R²은 독립적으로 수소이다.
- [0440] 구현예 44. 구현예 1 내지 43 중 하나의 화합물로서, R³은 독립적으로 수소, -CX₃², -CHX₂², -CH₂X², -CN, -C(O)H, -C(O)OH, -C(O)NH₂, 치환된 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환된 또는 비치환된 2 내지 6 원 헤�테로알킬, 치환된 또는 비치환된 C₃-C₆ 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6 원 헤�테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 폐닐, 또는 치환된 또는 비치환된 5 내지 6 원 헤�테로아릴이다.
- [0441] 구현예 45. 구현예 1 내지 43 중 하나의 화합물로서, R³은 독립적으로 수소, 비치환된 메틸, 비치환된 에틸, 또는 비치환된 이소프로필이다.
- [0442] 구현예 46. 구현예 1 내지 43 중 하나의 화합물로서, R³은 독립적으로 수소이다.
- [0443] 구현예 47. 구현예 1의 화합물로서, 하기 식을 갖는다:



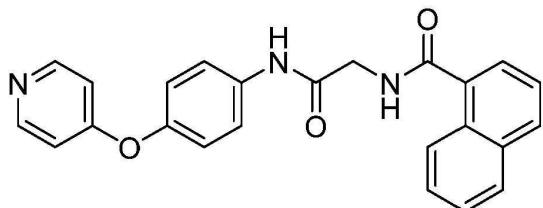
[0444]

구현예 48. 구현예 1의 화합물로서, 하기 식을 갖는다:



[0446]

구현예 49. 구현예 1의 화합물로서, 하기 식을 갖는다:



[0448]

구현예 50. 구현예 1 내지 49 중 하나의 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물.

[0450]

구현예 51. 구현예 50의 약제학적 조성물로서, 항암제를 추가로 포함한다.

[0451]

구현예 52. 구현예 51의 약제학적 조성물로서, 상기 항암제는 백금계 화합물이다.

[0452]

구현예 53. 구현예 51의 약제학적 조성물로서, 상기 항암제는 시스플라틴이다.

[0453]

구현예 54. 그와 같은 치료가 필요한 환자에서 PCNA 활성과 관련된 질환을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 치료적 유효량의 유효량의 구현예 1 내지 49 중 하나의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함한다.

[0454]

구현예 55. 그와 같은 치료가 필요한 환자에서 암을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 치료적 유효량의 유효량의 구현예 1 내지 49 중 하나의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함한다.

[0455]

구현예 56. 구현예 55의 방법으로서, 상기 암은 신경교세포종이다.

[0456]

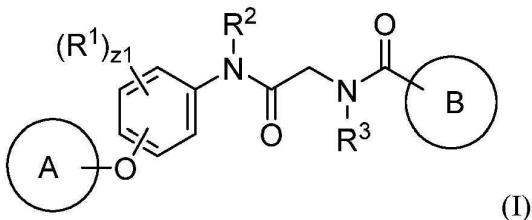
구현예 57. PCNA 활성을 억제하는 방법으로서, 상기 방법은 PCNA를 유효량의 구현예 1 내지 49 중 하나의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염과 접촉시키는 것을 포함한다.

[0457]

본 명세서에서 고려된 구현예는 하기를 포함한다.

[0458]

구현예 1A. 하기 식을 갖는 화합물:



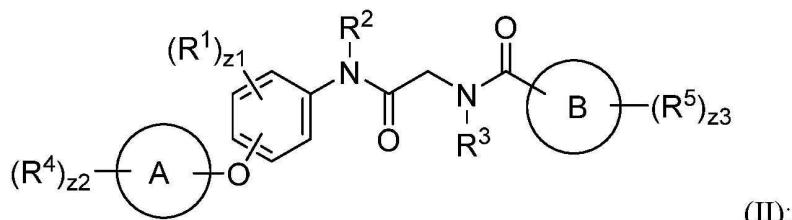
[0459]

[0460]

식 중, 고리 A는 치환된 또는 비치환된 페닐 또는 치환된 또는 비치환된 5 내지 6 원 헤테로아릴이고; 고리 B는 치환된 또는 비치환된 나프틸, 치환된 또는 비치환된 퀴놀리닐, 또는 치환된 또는 비치환된 이소퀴놀리닐이고; R¹은 독립적으로 할로겐, -CX¹₃, -CHX¹₂, -CH₂X¹, -CN, -SO₂Cl, -SO_{n1}R¹⁰, -SO_{v1}NR⁷⁸, -NHNH₂, -ONR⁷⁸, -NHC=(O)NHNH₂, -NHC=(O)NR⁷⁸, -N(O)_{m1}, -NR⁷⁸, -C(O)R⁹, -C(O)-OR⁹, -C(O)NR⁷⁸, -OR¹⁰, -NR⁷SO₂R¹⁰, -NR⁷C=(O)R⁹, -NR⁷C(O)-OR⁹, -NR⁷OR⁹, -OCX¹₃, -OCHX¹₂, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴이고; 2개의 인접한 R¹ 치환체는 선택적으로 연결되어 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴을 형성할 수 있고; R²은 독립적으로 수소, 할로겐, -CX²₃, -CHX²₂, -CH₂X², -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC=(O)NHNH₂, -NHC=(O) NH₂, -NSO₂H, -NHC=(O)H, -NHC(O)-OH, -NHOH, -OCX²₃, -OCHX²₂, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴이고; R³은 독립적으로 수소, 할로겐, -CX³₃, -CHX³₂, -CH₂X³, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC=(O)NHNH₂, -NHC=(O) NH₂, -NSO₂H, -NHC=(O)H, -NHC(O)-OH, -NHOH, -OCX³₃, -OCHX³₂, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴이고; R⁷, R⁸, R⁹, 및 R¹⁰은 독립적으로 수소, 할로겐, -CX^A₃, -CHX^A₂, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC=(O)NHNH₂, -NHC=(O) NH₂, -NSO₂H, -NHC=(O)H, -NHC(O)-OH, -NHOH, -OCX^A₃, -OCHX^A₂, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴이고; 동일한 질소 원자에 결합된 R⁷ 및 R⁸ 치환체는 선택적으로 연결되어 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬 또는 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴을 형성할 수 있고; z1은 독립적으로 0 내지 4의 정수이고; m1 및 v1은 독립적으로 1 또는 2이고; n1은 독립적으로 0 내지 4의 정수이고; X¹, X², X³, 및 X^A은 독립적으로 -Cl, -Br, -I, 또는 -F이다.

[0461]

구현예 2A. 구현예 1A의 화합물로서, 하기 식을 갖는다:

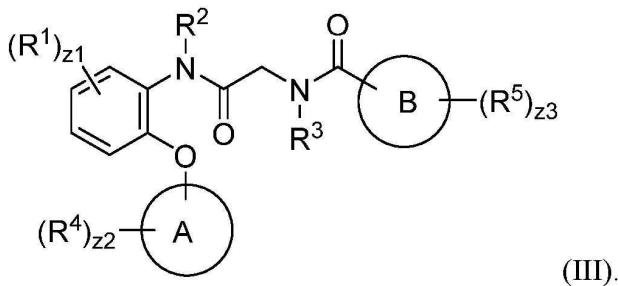


[0462]

[0463] 여기서 R^4 은 독립적으로 할로겐, $-CX_3^4$, $-CHX_2^4$, $-CH_2X^4$, $-CN$, $-SO_2Cl$, $-SO_{n4}R^{14}$, $-SO_{v4}NR^{11}R^{12}$, $-NHNH_2$, $-ONR^{11}R^{12}$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NR^{11}R^{12}$, $-N(O)_{m4}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)-OR^{13}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-OR^{14}$, $-NR^{11}SO_2R^{14}$, $-NR^{11}C=(O)R^{13}$, $-NR^{11}C(O)-OR^{13}$, $-NR^{11}OR^{13}$, $-OCX_3^4$, $-OCHX_2^4$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴이고; 2개의 인접한 R^4 치환체는 선택적으로 연결되어 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴을 형성할 수 있고; R^5 은 독립적으로 할로겐, $-CX_3^5$, $-CHX_2^5$, $-CH_2X^5$, $-CN$, $-SO_2Cl$, $-SO_{n5}R^{18}$, $-SO_{v5}NR^{15}R^{16}$, $-NHNH_2$, $-ONR^{15}R^{16}$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NR^{15}R^{16}$, $-N(O)_{m5}$, $-NR^{15}R^{16}$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)-OR^{17}$, $-C(O)NR^{15}R^{16}$, $-OR^{18}$, $-NR^{15}SO_2R^{18}$, $-NR^{15}C=(O)R^{17}$, $-NR^{15}C(O)-OR^{17}$, $-NR^{15}OR^{17}$, $-OCX_3^5$, $-OCHX_2^5$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴이고; 2개의 인접한 R^5 치환체는 선택적으로 연결되어 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴을 형성할 수 있고; R^{11} , R^{12} , R^{13} , 및 R^{14} 은 독립적으로 수소, 할로겐, $-CX_3^B$, $-CHX_2^B$, $-CH_2X^B$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX_3^B$, $-OCHX_2^B$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴이고; 동일한 질소 원자에 결합된 R^{11} 및 R^{12} 치환체는 선택적으로 연결되어 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬 또는 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴을 형성할 수 있고; R^{15} , R^{16} , R^{17} , 및 R^{18} 은 독립적으로 수소, 할로겐, $-CX_3^C$, $-CHX_2^C$, $-CH_2X^C$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX_3^C$, $-OCHX_2^C$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴이고; 동일한 질소 원자에 결합된 R^{15} 및 R^{16} 치환체는 선택적으로 연결되어 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬 또는 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴을 형성할 수 있고; z2는 독립적으로 0 내지 5의 정수이고; z3은 독립적으로 0 내지 7의 정수이고; m4, m5, v4 및 v5은 독립적으로 1 또는 2이고; n4 및 n5은 독립적으로 0 내지 4의 정수이고; X^4 , X^5 , X^B , 및 X^C 은 독립적으로 $-Cl$, $-Br$, $-I$, 또는 $-F$ 이다.

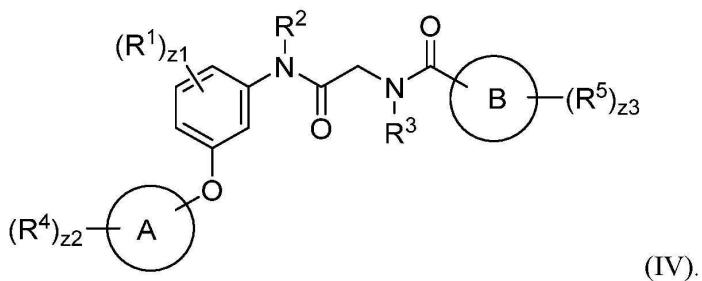
[0464]

구현예 3A. 구현예 1A 내지 2A의 화합물로서, 하기 식을 갖는다:



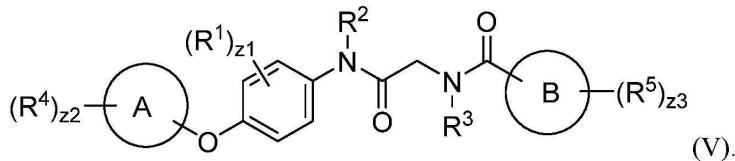
[0465]

[0466] 구현예 4A. 구현예 1A 내지 2A의 화합물로서, 하기 식을 갖는다:



[0467]

[0468] 구현예 5A. 구현예 1A 내지 2A의 화합물로서, 하기 식을 갖는다:



[0469]

[0470] 구현예 6A. 구현예 1A 내지 5A 중 하나의 화합물로서, R¹은 독립적으로 할로젠, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -OCF₃, -OCHF₂, 치환된 또는 비치환된 C₁-C₈ 알킬, 치환된 또는 비치환된 2 내지 8 원 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 C₃-C₈ 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 3 내지 8 원 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 C₆-C₁₀ 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 5 내지 10 원 헤테로아릴이다.

[0471] 구현예 7A. 구현예 1A 내지 5A 중 하나의 화합물로서, R¹은 독립적으로 할로젠, -CF₃, -OH, -NH₂, -SH, 치환된 또는 비치환된 C₁-C₄ 알킬, 치환된 또는 비치환된 2 내지 4 원 헤�테로알킬, 치환된 또는 비치환된 C₃-C₆ 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6 원 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 폐닐, 또는 치환된 또는 비치환된 5 내지 6 원 헤테로아릴이다.

[0472] 구현예 8A. 구현예 1A 내지 5A 중 하나의 화합물로서, R¹은 독립적으로 할로젠, -OH, -NH₂, -SH, 비치환된 C₁-C₄ 알킬, 또는 비치환된 2 내지 4 원 헤�테로알킬이다.

[0473] 구현예 9A. 구현예 1A 내지 5A 중 하나의 화합물로서, R¹은 독립적으로 할로젠, -OH, 비치환된 메틸, 또는 비치환된 메톡시이다.

[0474] 구현예 10A. 구현예 1A 내지 9A 중 하나의 화합물로서, z1은 1이다.

[0475] 구현예 11A. 구현예 1A 내지 9A 중 하나의 화합물로서, z1은 0이다.

[0476] 구현예 12A. 구현예 1A 내지 11A 중 하나의 화합물로서, R⁴은 독립적으로 할로젠, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -OCF₃, -OCHF₂, 치환된 또는 비치환된 C₁-C₈ 알킬, 치환된 또는 비치환된 2 내지 8 원 헤�테로알킬, 치환된 또는 비치환된 C₃-C₈ 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 3 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 C₆-C₁₀ 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 5 내지 10 원 헤�테로아릴이다.

[0477] 구현예 13A. 구현예 1A 내지 11A 중 하나의 화합물로서, R⁴은 독립적으로 할로젠, -CF₃, -OH, -NH₂, -SH, 치환된 또는 비치환된 C₁-C₄ 알킬, 치환된 또는 비치환된 2 내지 4 원 헤�테로알킬, 치환된 또는 비치환된 C₃-C₆ 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6 원 헤�테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 폐닐, 또는 치환된 또는 비치환된 5 내지 6 원 헤�테로아릴이다.

[0478] 구현예 14A. 구현예 1A 내지 11A 중 하나의 화합물로서, R⁴은 독립적으로 할로젠, -OH, -NH₂, -SH, 비치환된 C₁-C₄ 알킬, 또는 비치환된 2 내지 4 원 헤�테로알킬이다.

- [0479] 구현예 15A. 구현예 1A 내지 11A 중 하나의 화합물로서, R⁴은 독립적으로 할로겐, -OH, 비치환된 메틸, 또는 비치환된 메톡시이다.
- [0480] 구현예 16A. 구현예 1A 내지 11A 중 하나의 화합물로서, R⁴은 독립적으로 -OR¹⁴이다.
- [0481] 구현예 17A. 구현예 16A의 화합물로서, R¹⁴은 수소 또는 치환된 또는 비치환된 알킬이다.
- [0482] 구현예 18A. 구현예 16A의 화합물로서, R¹⁴은 수소 또는 비치환된 알킬이다.
- [0483] 구현예 19A. 구현예 16A의 화합물로서, R¹⁴은 수소 또는 비치환된 C₁-C₅ 알킬이다.
- [0484] 구현예 20A. 구현예 16A의 화합물로서, R¹⁴은 수소 또는 비치환된 C₁-C₃ 알킬이다.
- [0485] 구현예 21A. 구현예 16A의 화합물로서, R¹⁴은 수소 또는 메틸이다.
- [0486] 구현예 22A. 구현예 1A 내지 21A 중 하나의 화합물로서, z2는 1이다.
- [0487] 구현예 23A. 구현예 1A 내지 21A 중 하나의 화합물로서, z2는 0이다.
- [0488] 구현예 24A. 구현예 1A 내지 23A 중 하나의 화합물로서, R⁵은 독립적으로 할로겐, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -OCF₃, -OCHF₂, 치환된 또는 비치환된 C₁-C₈ 알킬, 치환된 또는 비치환된 2 내지 8 원 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 C₃-C₈ 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 3 내지 8 원 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 5 내지 10 원 헤테로아릴이다.
- [0489] 구현예 25A. 구현예 1A 내지 23A 중 하나의 화합물로서, R⁵은 독립적으로 할로겐, -CF₃, -OH, -NH₂, -SH, 치환된 또는 비치환된 C₁-C₄ 알킬, 치환된 또는 비치환된 2 내지 4 원 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 C₃-C₆ 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6 원 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 폐닐, 또는 치환된 또는 비치환된 5 내지 6 원 헤테로아릴이다.
- [0490] 구현예 26A. 구현예 1A 내지 23A 중 하나의 화합물로서, R⁵은 독립적으로 할로겐, -OH, -NH₂, -SH, 비치환된 C₁-C₄ 알킬, 또는 비치환된 2 내지 4 원 헤�테로알킬이다.
- [0491] 구현예 27A. 구현예 1A 내지 23A 중 하나의 화합물로서, R⁵은 독립적으로 할로겐, -OH, 비치환된 메틸, 또는 비치환된 메톡시이다.
- [0492] 구현예 28A. 구현예 1A 내지 27A 중 하나의 화합물로서, z3은 1이다.
- [0493] 구현예 29A. 구현예 1A 내지 27A 중 하나의 화합물로서, z3은 0이다.
- [0494] 구현예 30A. 구현예 1A 내지 29A 중 하나의 화합물로서, R²은 수소, -CX₃², -CHX₂², -CH₂X², -CN, -C(O)H, -C(O)OH, -C(O)NH₂, 치환된 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환된 또는 비치환된 2 내지 6 원 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 C₃-C₆ 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6 원 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 폐닐, 또는 치환된 또는 비치환된 5 내지 6 원 헤테로아릴이다.
- [0495] 구현예 31A. 구현예 1A 내지 29A 중 하나의 화합물로서, R²은 수소, 비치환된 메틸, 비치환된 에틸, 또는 비치환된 이소프로필이다.
- [0496] 구현예 32A. 구현예 1A 내지 29A 중 하나의 화합물로서, R²은 수소이다.
- [0497] 구현예 33A. 구현예 1A 내지 32A 중 하나의 화합물로서, R³은 수소, -CX₃², -CHX₂², -CH₂X², -CN, -C(O)H, -C(O)OH, -C(O)NH₂, 치환된 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환된 또는 비치환된 2 내지 6 원 헤�테로알킬, 치환된

또는 비치환된 C₃-C₆ 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6 원 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 페닐, 또는 치환된 또는 비치환된 5 내지 6 원 헤테로아릴이다.

[0498] 구현예 34A. 구현예 1A 내지 32A 중 하나의 화합물로서, R³은 수소, 비치환된 메틸, 비치환된 에틸, 또는 비치환된 이소프로필이다.

[0499] 구현예 35A. 구현예 1A 내지 32A 중 하나의 화합물로서, R³은 수소이다.

[0500] 구현예 36A. 구현예 1A 내지 35A 중 하나의 화합물로서, 고리 A는 페닐이다.

[0501] 구현예 37A. 구현예 1A 내지 35A 중 하나의 화합물로서, 고리 A는 5 내지 6 원 헤테로아릴이다.

[0502] 구현예 38A. 구현예 1A 내지 35A 중 하나의 화합물로서, 고리 A는 티에닐이다.

[0503] 구현예 39A. 구현예 1A 내지 35A 중 하나의 화합물로서, 고리 A는 2-티에닐이다.

[0504] 구현예 40A. 구현예 1A 내지 35A 중 하나의 화합물로서, 고리 A는 3-티에닐이다.

[0505] 구현예 41A. 구현예 1A 내지 35A 중 하나의 화합물로서, 고리 A는 피리딜이다.

[0506] 구현예 42A. 구현예 1A 내지 35A 중 하나의 화합물로서, 고리 A는 2-피리딜이다.

[0507] 구현예 43A. 구현예 1A 내지 35A 중 하나의 화합물로서, 고리 A는 3-피리딜이다.

[0508] 구현예 44A. 구현예 1A 내지 35A 중 하나의 화합물로서, 고리 A는 4-피리딜이다.

[0509] 구현예 45A. 구현예 1A 내지 44A 중 하나의 화합물로서, 고리 B는 나프틸이다.

[0510] 구현예 46A. 구현예 1A 내지 44A 중 하나의 화합물로서, 고리 B는 1-나프틸이다.

[0511] 구현예 47A. 구현예 1A 내지 44A 중 하나의 화합물로서, 고리 B는 2-나프틸이다.

[0512] 구현예 48A. 구현예 1A 내지 44A 중 하나의 화합물로서, 고리 B는 퀴놀리닐이다.

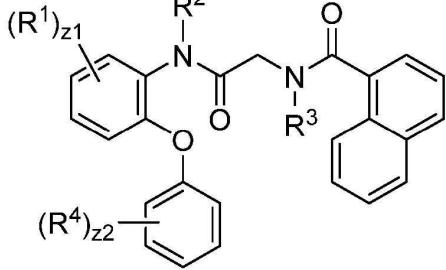
[0513] 구현예 49A. 구현예 1A 내지 44A 중 하나의 화합물로서, 고리 B는 이소퀴놀리닐이다.

[0514] 구현예 50A. 구현예 1A 내지 44A 중 하나의 화합물로서, 고리 B는 1-이소퀴놀리닐이다.

[0515] 구현예 51A. 구현예 1A 내지 44A 중 하나의 화합물로서, 고리 B는 3-이소퀴놀리닐이다.

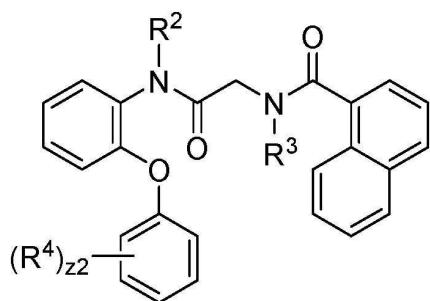
[0516] 구현예 52A. 구현예 1A 내지 44A 중 하나의 화합물로서, 고리 B는 4-이소퀴놀리닐이다.

[0517] 구현예 53A. 구현예 1A 내지 35A 중 하나의 화합물로서, 하기 식을 갖는다:



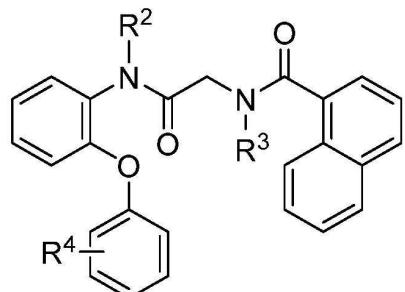
[0518]

[0519] 구현예 54A. 구현예 1A 내지 35A 중 하나의 화합물로서, 하기 식을 갖는다:



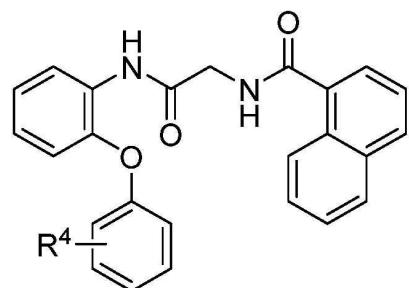
[0520]

구현예 55A. 구현예 1A 내지 35A 중 하나의 화합물로서, 하기 식을 갖는다:



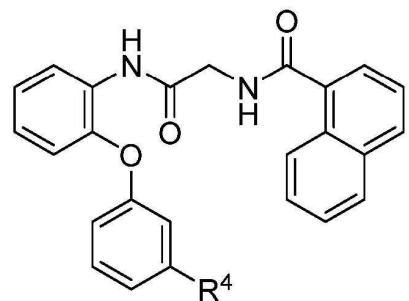
[0522]

구현예 56A. 구현예 1A 내지 23A 중 하나의 화합물로서, 하기 식을 갖는다:



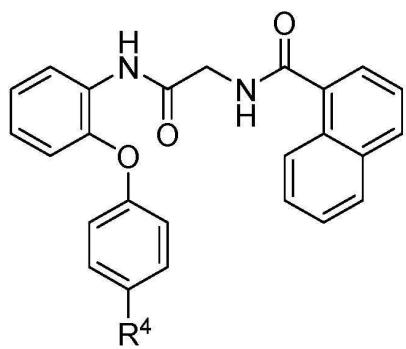
[0524]

구현예 57A. 구현예 1A 내지 23A 중 하나의 화합물로서, 하기 식을 갖는다:



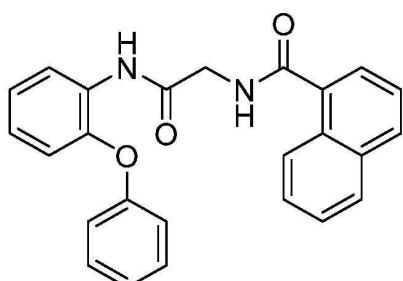
[0526]

구현예 58A. 구현예 1A 내지 23A 중 하나의 화합물로서, 하기 식을 갖는다:



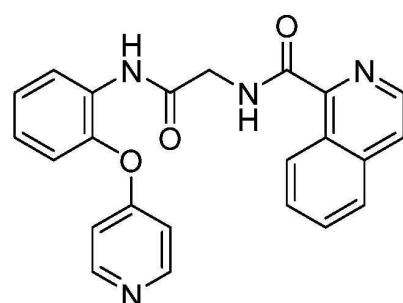
[0528]

구현예 59A. 구현예 1A의 화합물로서, 하기 식을 갖는다:



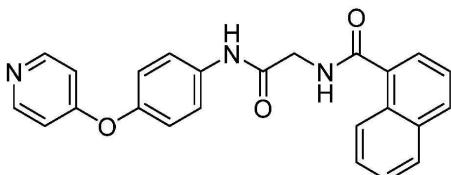
[0530]

구현예 60A. 구현예 1A의 화합물로서, 하기 식을 갖는다:



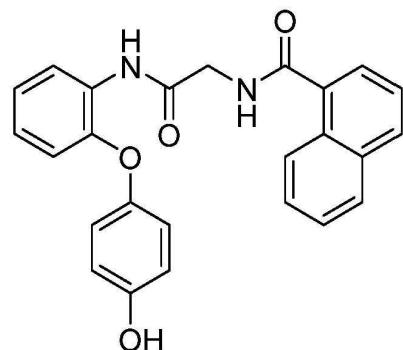
[0532]

구현예 61A. 구현예 1A의 화합물로서, 하기 식을 갖는다:



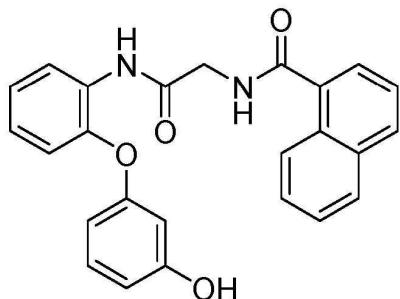
[0534]

구현예 62A. 구현예 1A의 화합물로서, 하기 식을 갖는다:



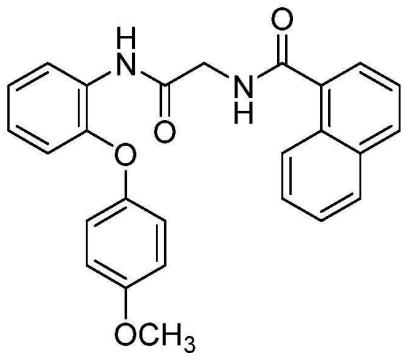
[0536]

[0537] 구현예 63A. 구현예 1A의 화합물로서, 하기 식을 갖는다:



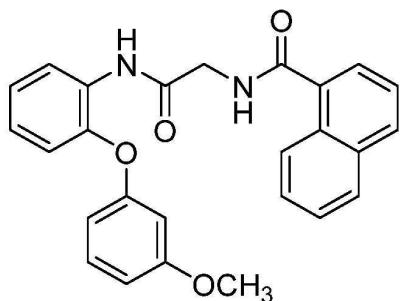
[0538]

[0539] 구현예 64A. 구현예 1A의 화합물로서, 하기 식을 갖는다:



[0540]

[0541] 구현예 65A. 구현예 1A의 화합물로서, 하기 식을 갖는다:



[0542]

[0543] 구현예 66A 구현예 1A 내지 65A 중 하나의 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물.

[0544]

구현예 67A. 구현예 66A 의 약제학적 조성물로서,, 항암제를 추가로 포함한다.

[0545]

구현예 68A. 구현예 67A 의 약제학적 조성물로서, 상기 항암제는 백금계 화합물이다.

[0546]

구현예 69A. 구현예 67A의 약제학적 조성물로서, 상기 항암제는 시스플라틴이다.

[0547]

구현예 70A. 그와 같은 치료가 필요한 환자에서 PCNA 활성과 관련된 질환을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 치료적 유효량의 구현예 1A 내지 65A 중 하나의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함한다.

[0548]

구현예 71A. 그와 같은 치료가 필요한 환자에서 암을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 치료적 유효량의 구현예 1A 내지 65A 중 하나의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함한다.

[0549]

구현예 72A. 구현예 71A의 방법으로서, 상기 암은 뇌암이다.

[0550]

구현예 73A. 구현예 71A의 방법으로서, 상기 암은 신경교세포종이다.

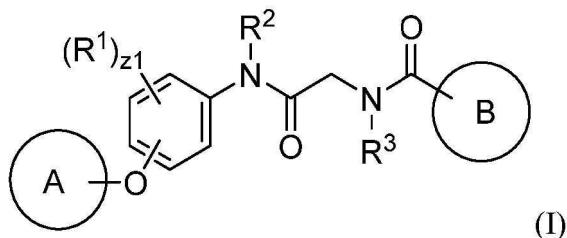
[0551]

구현예 74A. PCNA 활성을 억제하는 방법으로서, 상기 방법은 PCNA를 유효량의 구현예 1A 내지 65A 중 하나의 화

합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염과 접촉시키는 것을 포함한다.

[0552] 추가의 구현예

[0553] 구현예 1W. 하기 식을 갖는 화합물:



[0554]

[0555] 식 중,

[0556] 고리 A는 치환된 또는 비치환된 폐닐 또는 치환된 또는 비치환된 5 내지 6 원 헤테로아릴이고;

[0557] 고리 B는 치환된 또는 비치환된 나프틸, 치환된 또는 비치환된 쿠놀리닐, 또는 치환된 또는 비치환된 이소쿠놀리닐이고;

[0558] R¹은 독립적으로 할로겐, -CX₃¹, -CHX₂¹, -CH₂X¹, -CN, -SO_{n1}R¹⁰, -SO_{v1}NR⁷R⁸, -NHNH₂, -ONR⁷R⁸, -NHC=(O)NHNH₂, -NHC=(O)NR⁷R⁸, -N(O)_{m1}, -NR⁷R⁸, -C(O)R⁹, -C(O)-OR⁹, -C(O)NR⁷R⁸, -OR¹⁰, -NR⁷SO₂R¹⁰, -NR⁷C=(O)R⁹, -NR⁷C(O)-OR⁹, -NR⁷OR⁹, -OCX₃¹, -OCHX₂¹, -OCH₂X¹, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴이고; 2개의 인접한 R¹ 치환체는 선택적으로 연결되어 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴을 형성할 수 있고;

[0559] R²은 독립적으로 수소, 할로겐, -CX₃², -CHX₂², -CH₂X², -CN, -COOH, -CONH₂, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴이고;

[0560] R³은 독립적으로 수소, 할로겐, -CX₃³, -CHX₂³, -CH₂X³, -CN, -COOH, -CONH₂, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴이고;

[0561] R⁷, R⁸, R⁹, 및 R¹⁰은 독립적으로 수소, 할로겐, -CX₃^A, -CHX₂^A, -CH₂X^A, -CN, -COOH, -CONH₂, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴이고; 동일한 질소 원자에 결합된 R⁷ 및 R⁸ 치환체는 선택적으로 연결되어 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬 또는 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴을 형성할 수 있고;

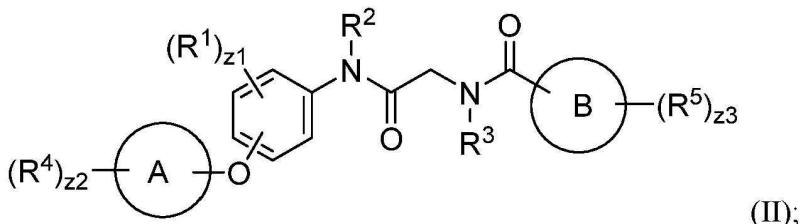
[0562] z1은 독립적으로 0 내지 4의 정수이고;

[0563] m1 및 v1은 독립적으로 1 또는 2이고;

[0564] n1은 독립적으로 0 내지 4의 정수이고;

[0565] X¹, X², X³, 및 X^A은 독립적으로 -Cl, -Br, -I, 또는 -F이다.

[0566] 구현예 2W. 구현예 1W의 화합물로서, 하기 식을 갖는다:



(II);

[0567]

[0568] 식 중,

[0569] R^4 은 독립적으로 할로젠, $-CX_3^4$, $-CHX_2^4$, $-CH_2X^4$, $-CN$, $-SO_{n4}R^{14}$, $-SO_{v4}NR^{11}R^{12}$, $-NHNH_2$, $-ONR^{11}R^{12}$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NR^{11}R^{12}$, $-N(O)_{m4}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)-OR^{13}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-OR^{14}$, $-NR^{11}SO_2R^{14}$, $-NR^{11}C=(O)R^{13}$, $-NR^{11}C(O)-OR^{13}$, $-NR^{11}OR^{13}$, $-OCX_3^4$, $-OCHX_2^4$, $-OCH_2X^4$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴이고; 2개의 인접한 R^4 치환체는 선택적으로 연결되어 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴을 형성할 수 있고;

[0570] R^5 은 독립적으로 할로젠, $-CX_3^5$, $-CHX_2^5$, $-CH_2X^5$, $-CN$, $-SO_{n5}R^{18}$, $-SO_{v5}NR^{15}R^{16}$, $-NHNH_2$, $-ONR^{15}R^{16}$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NR^{15}R^{16}$, $-N(O)_{m5}$, $-NR^{15}R^{16}$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)-OR^{17}$, $-C(O)NR^{15}R^{16}$, $-OR^{18}$, $-NR^{15}SO_2R^{18}$, $-NR^{15}C=(O)R^{17}$, $-NR^{15}C(O)-OR^{17}$, $-NR^{15}OR^{17}$, $-OCX_3^5$, $-OCHX_2^5$, $-OCH_2X^5$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴이고; 2개의 인접한 R^5 치환체는 선택적으로 연결되어 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴을 형성할 수 있고;

[0571] R^{11} , R^{12} , R^{13} , 및 R^{14} 은 독립적으로 수소, 할로겐, $-CX_3^B$, $-CHX_2^B$, $-CH_2X^B$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴이고; 동일한 질소 원자에 결합된 R^{11} 및 R^{12} 치환체는 선택적으로 연결되어 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬 또는 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴을 형성할 수 있고;

[0572] R^{15} , R^{16} , R^{17} , 및 R^{18} 은 독립적으로 수소, 할로겐, $-CX_3^C$, $-CHX_2^C$, $-CH_2X^C$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴이고; 동일한 질소 원자에 결합된 R^{15} 및 R^{16} 치환체는 선택적으로 연결되어 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬 또는 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴을 형성할 수 있고;

[0573] $z2$ 는 독립적으로 0 내지 5의 정수이고;

[0574] $z3$ 은 독립적으로 0 내지 7의 정수이고;

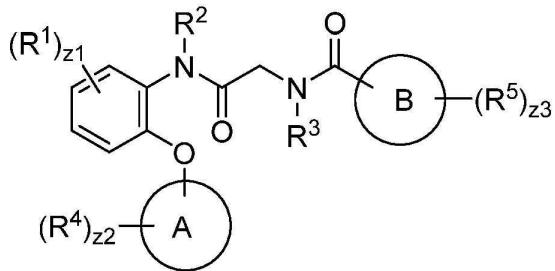
[0575] $m4$, $m5$, $v4$ 및 $v5$ 은 독립적으로 1 또는 2이고;

[0576] $n4$ 및 $n5$ 은 독립적으로 0 내지 4의 정수이고;

[0577] X^4 , X^5 , X^B , 및 X^C 은 독립적으로 $-Cl$, $-Br$, $-I$, 또는 $-F$ 이다.

[0578]

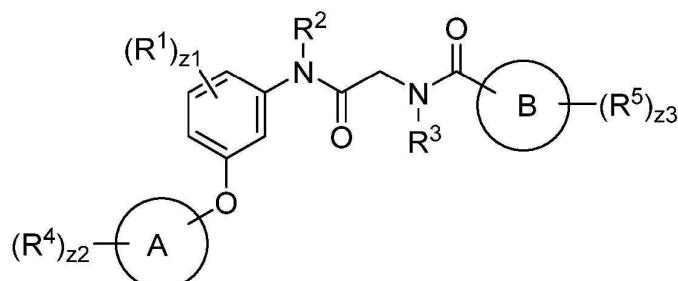
구현예 3W. 구현예 1W 내지 2W 중 하나의 화합물로서, 하기 식을 갖는다:



(III).

[0579]

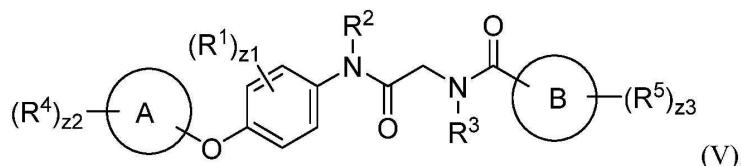
구현예 4W. 구현예 1W 내지 2W 중 하나의 화합물로서, 하기 식을 갖는다:



(IV).

[0581]

구현예 5W. 구현예 1W 내지 2W 중 하나의 화합물로서, 하기 식을 갖는다:



(V).

[0583]

구현예 6W. 구현예 1W 내지 5W 중 하나의 화합물로서, R¹은 독립적으로 할로겐, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH,

[0585]

-OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, 치환된 또는 비치환된 C₁-C₈ 알킬, 치환된 또는 비치환된 2 내지 8 원 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 C₃-C₈ 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 3 내지 8 원 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 C₆-C₁₀ 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 5 내지 10 원 헤테로아릴이다.

[0586]

구현예 7W. 구현예 1W 내지 5W 중 하나의 화합물로서, R¹은 독립적으로 할로겐, -CF₃, -OH, -NH₂, -SH, 치환된 또는 비치환된 C₁-C₄ 알킬, 치환된 또는 비치환된 2 내지 4 원 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 C₃-C₆ 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6 원 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 폐닐, 또는 치환된 또는 비치환된 5 내지 6 원 헤테로아릴이다.

[0587]

구현예 8W. 구현예 1W 내지 5W 중 하나의 화합물로서, R¹은 독립적으로 할로겐, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, -OH, -NH₂, -SH, 비치환된 C₁-C₄ 알킬, 또는 비치환된 2 내지 4 원 헤테로알킬이다.

[0588]

구현예 9W. 구현예 1W 내지 5W 중 하나의 화합물로서, R¹은 독립적으로 할로겐, -OH, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, 비치환된 메틸, 또는 비치환된 메톡시이다.

[0589]

구현예 10W. 구현예 1W 내지 9W 중 하나의 화합물로서, z1은 1이다.

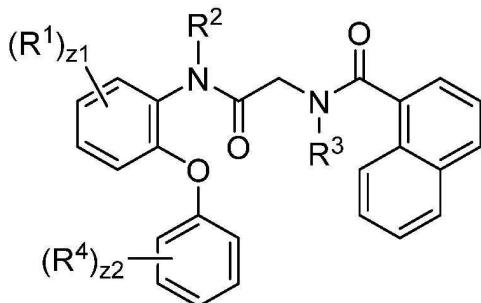
[0590]

구현예 11W. 구현예 1W 내지 9W 중 하나의 화합물로서, z1은 0이다.

- [0591] 구현예 12W. 구현예 1W 내지 11W 중 하나의 화합물로서, R⁴은 독립적으로 할로겐, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂,
- [0592] -SH, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, 치환된 또는 비치환된 C₁-C₈ 알킬, 치환된 또는 비치환된 2 내지 8 원 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 C₃-C₈ 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 3 내지 8 원 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 C₆-C₁₀ 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 5 내지 10 원 헤테로아릴이다.
- [0593] 구현예 13W. 구현예 1W 내지 11W 중 하나의 화합물로서, R⁴은 독립적으로 할로겐, -CF₃, -OH, -NH₂, -SH, 치환된 또는 비치환된 C₁-C₄ 알킬, 치환된 또는 비치환된 2 내지 4 원 헤�테로알킬, 치환된 또는 비치환된 C₃-C₆ 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6 원 헤�테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 폐닐, 또는 치환된 또는 비치환된 5 내지 6 원 헤테로아릴이다.
- [0594] 구현예 14W. 구현예 1W 내지 11W 중 하나의 화합물로서, R⁴은 독립적으로 할로겐, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, -OH, -NH₂, -SH, 비치환된 C₁-C₄ 알킬, 또는 비치환된 2 내지 4 원 헤�테로알킬이다.
- [0595] 구현예 15W. 구현예 1W 내지 11W 중 하나의 화합물로서, R⁴은 독립적으로 할로겐, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, -OH, 비치환된 메틸, 또는 비치환된 메톡시이다.
- [0596] 구현예 16W. 구현예 1W 내지 11W 중 하나의 화합물로서, R⁴은 독립적으로 -OR¹⁴이다.
- [0597] 구현예 17W. 구현예 16W의 화합물로서, R¹⁴은 수소 또는 치환된 또는 비치환된 알킬이다.
- [0598] 구현예 18W. 구현예 16W의 화합물로서, R¹⁴은 수소 또는 비치환된 알킬이다.
- [0599] 구현예 19W. 구현예 16W의 화합물로서, R¹⁴은 수소 또는 비치환된 C₁-C₅ 알킬이다.
- [0600] 구현예 20W. 구현예 16W의 화합물로서, R¹⁴은 수소 또는 비치환된 C₁-C₃ 알킬이다.
- [0601] 구현예 21W. 구현예 16W의 화합물로서, R¹⁴은 수소 또는 비치환된 메틸이다.
- [0602] 구현예 22W. 구현예 16W의 화합물로서, R¹⁴은 비치환된 메틸이다.
- [0603] 구현예 23W. 구현예 1W 내지 22W 중 하나의 화합물로서, z2는 1이다.
- [0604] 구현예 24W. 구현예 1W 내지 22W 중 하나의 화합물로서, z2는 0이다.
- [0605] 구현예 25W. 구현예 1W 내지 24W 중 하나의 화합물로서, R⁵은 독립적으로 할로겐, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, 치환된 또는 비치환된 C₁-C₈ 알킬, 치환된 또는 비치환된 2 내지 8 원 헤�테로알킬, 치환된 또는 비치환된 C₃-C₈ 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 3 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 C₆-C₁₀ 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 5 내지 10 원 헤�테로아릴이다.
- [0606] 구현예 26W. 구현예 1W 내지 24W 중 하나의 화합물로서, R⁵은 독립적으로 할로겐, -CF₃, -OH, -NH₂, -SH, 치환된 또는 비치환된 C₁-C₄ 알킬, 치환된 또는 비치환된 2 내지 4 원 헤�테로알킬, 치환된 또는 비치환된 C₃-C₆ 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6 원 헤�테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 폐닐, 또는 치환된 또는 비치환된 5 내지 6 원 헤�테로아릴이다.
- [0607] 구현예 27. 구현예 1W 내지 24W 중 하나의 화합물로서, R⁵은 독립적으로 할로겐, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, -OH, -NH₂, -SH, 비치환된 C₁-C₄ 알킬, 또는 비치환된 2 내지 4 원 헤�테로알킬이다.

- [0608] 구현예 28W. 구현예 1W 내지 24W 중 하나의 화합물로서, R⁵은 독립적으로 할로겐, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, -OH, 비치환된 메틸, 또는 비치환된 메톡시이다.
- [0609] 구현예 29W. 구현예 1W 내지 28W 중 하나의 화합물로서, z3은 1이다.
- [0610] 구현예 30W. 구현예 1W 내지 28W 중 하나의 화합물로서, z3은 0이다.
- [0611] 구현예 31W. 구현예 1W 내지 30W 중 하나의 화합물로서, R²은 수소, -CX₃², -CHX₂², -CH₂X², -CN, -C(O)H, -C(O)OH, -C(O)NH₂, 치환된 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환된 또는 비치환된 2 내지 6 원 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 C₃-C₆ 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6 원 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 폐닐, 또는 치환된 또는 비치환된 5 내지 6 원 헤테로아릴이다.
- [0612] 구현예 32W. 구현예 1W 내지 30W 중 하나의 화합물로서, R²은 수소, 비치환된 메틸, 비치환된 에틸, 또는 비치환된 이소프로필이다.
- [0613] 구현예 33W. 구현예 1W 내지 30W 중 하나의 화합물로서, R²은 수소이다.
- [0614] 구현예 34W. 구현예 1W 내지 33W 중 하나의 화합물로서, R³은 수소, -CX₃³, -CHX₂³, -CH₂X³, -CN, -C(O)H, -C(O)OH, -C(O)NH₂, 치환된 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환된 또는 비치환된 2 내지 6 원 헤�테로알킬, 치환된 또는 비치환된 C₃-C₆ 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6 원 헤�테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 폐닐, 또는 치환된 또는 비치환된 5 내지 6 원 헤�테로아릴이다.
- [0615] 구현예 35W. 구현예 1W 내지 33W 중 하나의 화합물로서, R³은 수소, 비치환된 메틸, 비치환된 에틸, 또는 비치환된 이소프로필이다.
- [0616] 구현예 36W. 구현예 1W 내지 33W 중 하나의 화합물로서, R³은 수소이다.
- [0617] 구현예 37W. 구현예 1W의 화합물로서, 고리 A는 치환된 또는 비치환된 폐닐이다.
- [0618] 구현예 38W. 구현예 2W 내지 36W 중 하나의 화합물로서, 고리 A는 폐닐이다.
- [0619] 구현예 39W. 구현예 1W의 화합물로서, 고리 A는 치환된 또는 비치환된 5 내지 6 원 헤테로아릴이다.
- [0620] 구현예 40W. 구현예 2W 내지 36W 중 하나의 화합물로서, 고리 A는 5 내지 6 원 헤테로아릴이다.
- [0621] 구현예 41W. 구현예 1W의 화합물로서, 고리 A는 치환된 또는 비치환된 티에닐이다.
- [0622] 구현예 42W. 구현예 2W 내지 36W 중 하나의 화합물로서, 고리 A는 티에닐이다.
- [0623] 구현예 43W. 구현예 1W의 화합물로서, 고리 A는 치환된 또는 비치환된 2-티에닐이다.
- [0624] 구현예 44W. 구현예 2W 내지 36W 중 하나의 화합물로서, 고리 A는 2-티에닐이다.
- [0625] 구현예 45W. 구현예 1W의 화합물로서, 고리 A는 치환된 또는 비치환된 3-티에닐이다.
- [0626] 구현예 46W. 구현예 2W 내지 36W 중 하나의 화합물로서, 고리 A는 3-티에닐이다.
- [0627] 구현예 47W. 구현예 1W의 화합물로서, 고리 A는 치환된 또는 비치환된 피리딜이다.
- [0628] 구현예 48W. 구현예 2W 내지 36W 중 하나의 화합물로서, 고리 A는 피리딜이다.
- [0629] 구현예 49W. 구현예 1W의 화합물로서, 고리 A는 치환된 또는 비치환된 2-피리딜이다.
- [0630] 구현예 50W. 구현예 2W 내지 36W 중 하나의 화합물로서, 고리 A는 2-피리딜이다.
- [0631] 구현예 51W. 구현예 1W의 화합물로서, 고리 A는 치환된 또는 비치환된 3-피리딜이다.
- [0632] 구현예 52W. 구현예 2W 내지 36W 중 하나의 화합물로서, 고리 A는 3-피리딜이다.
- [0633] 구현예 53W. 구현예 1W의 화합물로서, 고리 A는 치환된 또는 비치환된 4-피리딜이다.

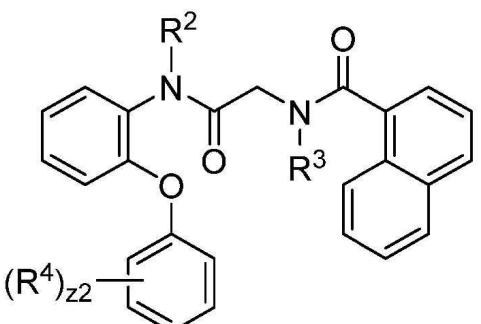
- [0634] 구현예 54W. 구현예 2W 내지 36W 중 하나의 화합물로서, 고리 A는 4-페리딜이다.
- [0635] 구현예 55W. 구현예 1W의 화합물로서, 고리 B는 치환된 또는 비치환된 나프틸이다.
- [0636] 구현예 56W. 구현예 2W 내지 54W 중 하나의 화합물로서, 고리 B는 나프틸이다.
- [0637] 구현예 57W. 구현예 1W의 화합물로서, 고리 B는 치환된 또는 비치환된 1-나프틸이다.
- [0638] 구현예 58W. 구현예 2W 내지 54W 중 하나의 화합물로서, 고리 B는 1-나프틸이다.
- [0639] 구현예 59W. 구현예 1W의 화합물로서, 고리 B는 치환된 또는 비치환된 2-나프틸이다.
- [0640] 구현예 60W. 구현예 2W 내지 54W 중 하나의 화합물로서, 고리 B는 2-나프틸이다.
- [0641] 구현예 61W. 구현예 1W의 화합물로서, 고리 B는 치환된 또는 비치환된 퀴놀리닐이다.
- [0642] 구현예 62W. 구현예 2W 내지 54W 중 하나의 화합물로서, 고리 B는 퀴놀리닐이다.
- [0643] 구현예 63W. 구현예 1W의 화합물로서, 고리 B는 치환된 또는 비치환된 이소퀴놀리닐이다.
- [0644] 구현예 64W. 구현예 2W 내지 54W 중 하나의 화합물로서, 고리 B는 이소퀴놀리닐이다.
- [0645] 구현예 65W. 구현예 1W의 화합물로서, 고리 B는 치환된 또는 비치환된 1-이소퀴놀리닐이다.
- [0646] 구현예 66W. 구현예 2W 내지 54W 중 하나의 화합물로서, 고리 B는 1-이소퀴놀리닐이다.
- [0647] 구현예 67W. 구현예 1W의 화합물로서, 고리 B는 치환된 또는 비치환된 3-이소퀴놀리닐이다.
- [0648] 구현예 68W. 구현예 2W 내지 54W 중 하나의 화합물로서, 고리 B는 3-이소퀴놀리닐이다.
- [0649] 구현예 69W. 구현예 1W의 화합물로서, 고리 B는 치환된 또는 비치환된 4-이소퀴놀리닐이다.
- [0650] 구현예 70W. 구현예 2W 내지 54W 중 하나의 화합물로서, 고리 B는 4-이소퀴놀리닐이다.
- [0651] 구현예 71W. 구현예 1W 내지 36W 중 하나의 화합물로서, 하기 식을 갖는다:



[0652]

[0653]

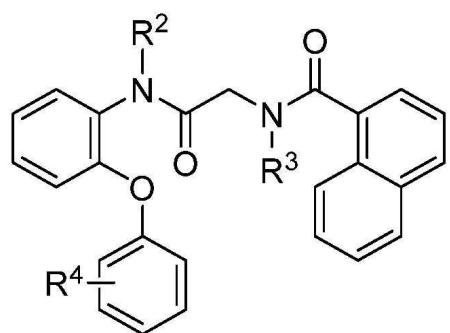
구현예 72W. 구현예 1W 내지 36W 중 하나의 화합물로서, 하기 식을 갖는다:



[0654]

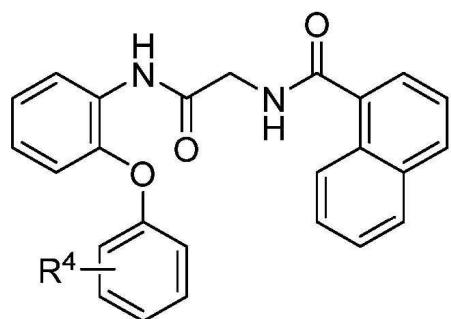
[0655]

구현예 73W. 구현예 1W 내지 36W 중 하나의 화합물로서, 하기 식을 갖는다:



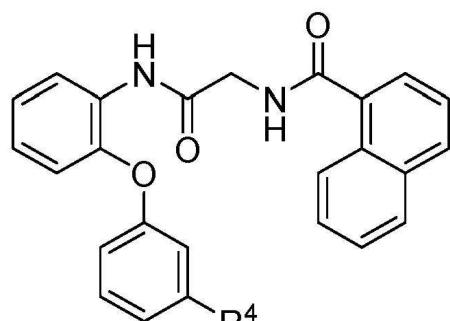
[0656]

구현예 74W. 구현예 1W 내지 24W 중 하나의 화합물로서, 하기 식을 갖는다:



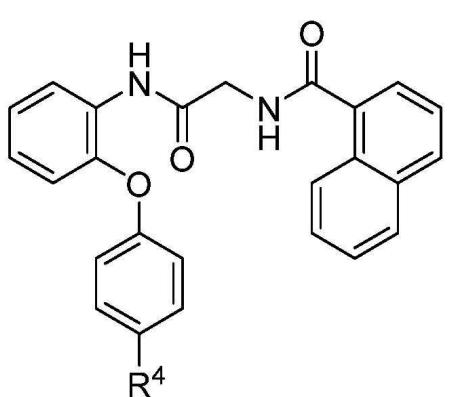
[0658]

구현예 75W. 구현예 1W 내지 24W 중 하나의 화합물로서, 하기 식을 갖는다:



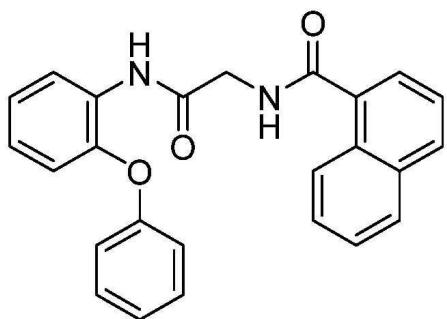
[0660]

구현예 76W. 구현예 1W 내지 24W 중 하나의 화합물로서, 하기 식을 갖는다:



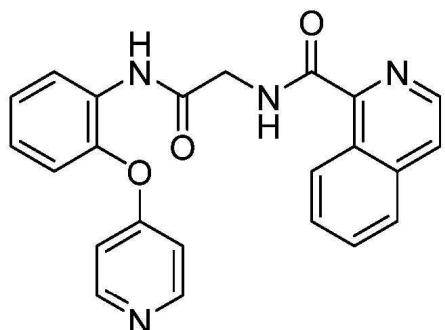
[0662]

구현예 77W. 구현예 1W의 화합물로서, 하기 식을 갖는다:



[0664]

구현예 78W. 구현예 1W의 화합물로서, 하기 식을 갖는다:



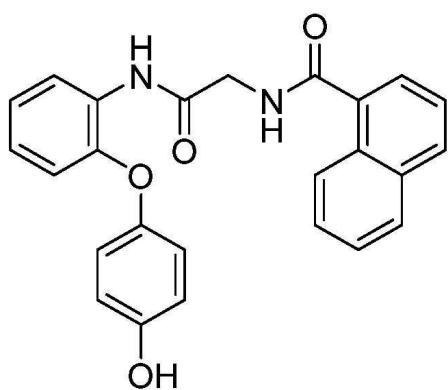
[0666]

구현예 79W. 구현예 1W의 화합물로서, 하기 식을 갖는다:



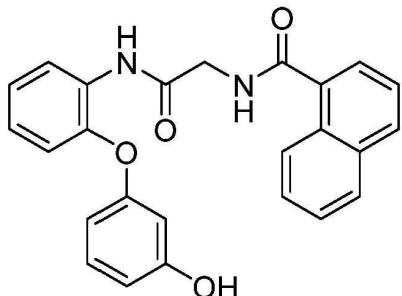
[0668]

구현예 80W. 구현예 1W의 화합물로서, 하기 식을 갖는다:



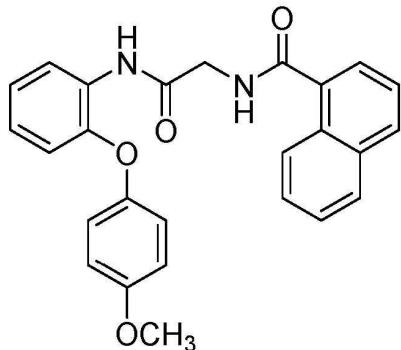
[0670]

구현예 81W. 구현예 1W의 화합물로서, 하기 식을 갖는다:



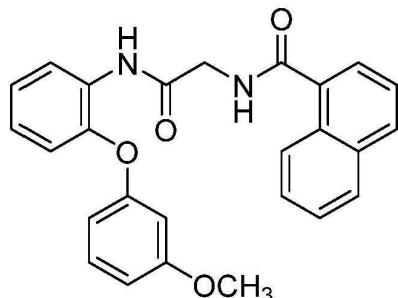
[0672]

구현예 82W. 구현예 1W의 화합물로서, 하기 식을 갖는다:



[0674]

구현예 83W. 구현예 1W의 화합물로서, 하기 식을 갖는다:



[0676]

구현예 84W. 구현예 1W 내지 83W 중 하나의 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물.

[0677]

구현예 85W. 구현예 84W의 약제학적 조성물로서, 항암제를 추가로 포함한다.

[0678]

구현예 86W. 구현예 85W의 약제학적 조성물로서, 상기 항암제는 백금계 화합물이다.

[0679]

구현예 87W. 구현예 85W의 약제학적 조성물로서, 상기 항암제는 시스플라틴이다.

[0680]

구현예 88W. 그와 같은 치료가 필요한 환자에서 PCNA 활성과 관련된 질환을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 치료적 유효량의 구현예 1W 내지 83W 중 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함한다.

[0681]

구현예 89W. 그와 같은 치료가 필요한 환자에서 암을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 치료적 유효량의 구현예 1W 내지 83W 중 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함한다.

[0682]

구현예 90W. 구현예 89W의 방법으로서, 상기 암은 백혈병, 폐암, 결장암, 중추신경계 암, 흑색종, 난소암, 신장암, 전립선암, 또는 유방암이다.

[0683]

구현예 91W. 구현예 89W의 방법으로서, 상기 암은 비-소세포 폐암이다.

[0684]

구현예 92W. 구현예 89W의 방법으로서, 상기 암은 삼중 음성 유방암이다.

[0685]

구현예 93W. 구현예 89W의 방법으로서, 상기 암은 중추신경계 암이다.

- [0687] 구현예 94W. 구현예 89W의 방법으로서, 상기 암은 뇌암이다.
- [0688] 구현예 95W. 구현예 89W의 방법으로서, 상기 암은 신경교세포종이다.
- [0689] 구현예 96W. PCNA 활성을 억제하는 방법으로서, 상기 방법은 PCNA을 유효량의 구현예 1W 내지 83W 중 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염과 접촉시키는 것을 포함한다.
- [0690] 구현예 97W. 구현예 96W의 방법으로서, 상기 접촉은 서열식별번호:2의 단백질을 유효량의 구현예 1W 내지 83W 중 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염과 접촉시키는 것을 포함한다.
- [0691] 구현예 98W. 구현예 96W의 방법으로서, 상기 접촉은 서열식별번호:3의 단백질을 유효량의 구현예 1W 내지 83W 중 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염과 접촉시키는 것을 포함한다.
- [0692] 구현예 99W. 구현예 96W의 방법으로서, 상기 접촉은 서열식별번호:4의 단백질을 유효량의 구현예 1W 내지 83W 중 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염과 접촉시키는 것을 포함한다.
- [0693] F. 실시예
- [0694] 임의의 유형의 암에 대하여 항-암 요법 개발의 과제는, 정상 조직을 아끼면서, 암 세포를 선택적으로 파괴하는 능력이 항상 되어 왔다. 대부분의 초기 화학요법 또는 방사선요법 제제는 DNA 구조 또는 유사분열 스판들을 표적한다. 이들이 암 세포를 효과적으로 사멸시켜도, 이들 약물은 상당한 부작용을 유발시킨다. 소아기 암 예컨대 NB 치료의 경우에, 이들 약물은 2차 악성종양을 또한 생기게 할 수 있다 [4]. 글리벡의 개척 및 성공적인 사례 이후 [29], 특이적인 종양발생 신호전달 성분을 표적하는 몇 개의 치료제는 지난 15 년에 걸쳐 임상에 도달하였다 [30-35]. 반면에 이를 표적-기반 요법은 일반적으로, 표적 유전자에서 돌연변이, 표적의 발현에서 변경을 통해, 또는 대안적인 생존 경로의 활성화로 암 세포에 의한 저항 [36-38]의 발생에 표적 개별 종양유전자가 종종 굴복하는 약물인, 초기 화학치료제보다 덜한 중증 부작용을 야기시킨다. 암의 불균질 성질 및 적응성에 고유한 약물 내성의 이들 유형을 선점하는 하나의 방식은, 비-악성 세포에서 허용될 수 없는 부작용의 유발 없이 모든 암 세포의 성장 및 생존에 필요한, 넓은 세포 기계, 예컨대, 비제한적으로, DNA 복제/치유 장치의 활성에 영향을 미치는 허브 단백질 (단지 단일 경로 대신에 다중 경로 (예를 들면, 신호전달 경로)에 영향을 미치는 단백질)을 표적하는 것이다. 필수적인 허브 단백질 및 세포 기계의 암 특이적인 특징의 확인은 유리할 수 있다.
- [0695] 예를 들면, 진화적으로 보존된 단백질로서 모든 진핵 세포에서 발견되는, 증식 세포 핵 항원 (PCNA)는 Ki67을 따라 종양 진행 마커 [7-9]로서 널리 사용되고 DNA 합성 및 치유 조절에서 필수적인 역할 뿐만 아니라 암 세포 성장 및 생존 [10]에서 그의 역할을 하는 것으로 확인되었다. 따라서, 넓은-스펙트럼 항암제 [11]를 개발하기 위해 매력적인 분자 표적을 나타낸다. PCNA내 주요 상호작용 부위는 아미노산 M121 내지 Y133 (서열식별번호:3) [12]에 미치는 영역간 접촉 루프이다. 상기 루프는 p21 (CDKN1A) [13], DNA 폴리머라제 6 (Pol 6) [14], 및 플랩 엔도뉴클레아제 1 (FEN1) [15]를 포함하는 많은 PIP-박스 단백질에 의해 인식된다. 2D-PAGE를 이용하여, 우리는 정상 세포 및 조직이 염기성 등전점을 가진 PCNA의 동형체 (nmPCNA로 칭함) [16]을 발현시키는 것을 이전에 보고하였다. 그에 반해서, 암 세포는 비-악성 세포 [16]에서 상당히 발현되지 않는 PCNA (caPCNA)의 양쪽 염기성 및, 훨씬 높은 수준으로, 특유의 산성 동형체를 발현시킨다. 2 동형체 사이 등전점 차이는 PCNA 폴리펩타이드 [17]을 변역후에 변형시키기 위해 악성 세포에서 변화에서 비롯하고, PCNA 유전자 내에 mRNA 스플라이스 변이체 또는 돌연변이에 기인하지 않는다. caPCNA-특이적인 항원성 부위는 PCNA [16]의 커넥터간 도메인 이내 작은 8 아미노산 웹타이드 영역 (L126 - Y133 (서열식별번호:4)를 함유하도록 맵핑되었다. 흥미롭게도, L126 - Y133 영역은 종양 세포 [16]내 상기 영역에 특이적인 양쪽 다클론성 및 단클론성 항체에 의한 면역조직화학 염색에 단지 접근가능하여, 상기 영역이, caPCNA 동형체를 우세하게 발현시키는, 종양 세포내 단백질-단백질 상호작용에 대하여 더욱 접근가능해지고 구조적으로 변경되는 것을 시사한다. PCNA 상호작용을 차단하기 위해 상기 8 아미노산 서열을 갖는 세포 투과성 웹타이드를 이용하여, NB 세포는 선택적으로 사멸되었다 [18]. caPCNA [16]의 종양-관련된 발현 패턴과 일치하여, 웹타이드는, 인간 신경능 줄기 세포 [18]을 포함하는, 비-악성 세포에 상당한 독성을 유발시키지 않는다.
- [0696] 요약하면, 상기 공격성 암의 치료 결과를 개선하기 위해 신규한 요법에 대하여 상당한 의료 필요가 있다. 또한, 신규한 분자 표적 예컨대 PCNA는 또한 암 치료용 치료 표적으로서 그들의 용도를 결정하기 위해 추가로 평가될 필요가 있다.
- [0697] caPCNA의 L126 - Y133 영역에서 구조 및 접근성의 변경은 caPCNA를 구체적으로 표적하고 따라서 암 세포에 선택적으로 독성인 소분자 개발을 위한 구조적 기본을 제공한다. 이들 생물학적 및 구조적 통찰력을 약물 발견으로

전환시키기 위해, PCNA내 잔기 L126 및 Y133에 의해 기술된 결합 포켓을 표적하는 화합물용 가상 스크린은 수행되었다. 낮은 마이크로몰 농도에서 NB 세포를 선택적으로 사멸시키는, 소분자 화합물의 확인 및 선행 화합물에 대해 상당히 개선된 효력 및 적정 약물 농도를 갖는, AOH1160의 개발은 본 명세서에서 보고된다. 기계론적으로, AOH1160은, PCNA에 결합을 위하여, 공지된 PCNA 리간드 [19]인, T3과 경쟁한다. DNA 복제를 방해하고 상동성 재조합 (HR) 매개된 DNA 치유를 차단하여, 세포 주기 정지, 미보수된 DNA 손상의 축적, 및 시스플라틴 치료에 대한 향상된 감수성으로 이어진다. 치료적으로, AOH1160은 동물에 경구로 이용가능하고 마우스에서 상당한 체중 감소 유발 없이 종양 성장을 억제시킨다. 요약하면, 우리의 연구는, 허용될 수 없는 독성 유발 없이, 넓은 세포 공정에 중심이고 모든 암 세포의 성장 및 생존에 불가피한, PCNA 표적의 실행성을 실증하였다. AOH1160의 양호한 약리학적 및 치료적 특성은 NB 치료용 신규한 치료제로서 상기 화합물의 잠재성을 입증한다.

[0698] 실시예 1. 컴퓨터 모델링에 의한 PCNA 억제제의 확인

[0699] 가상 스크린은 RCSB 단백질 데이터베이스로부터 이용가능한 PCNA/FEN1 복합체의 공지된 결정 구조에 기반되고 PCNA의 L126과 Y133 사이 잔기에 의해 기술된 PCNA내 결합 포켓에 집중한다 (참조 도 1D). Albany Molecular Research Institute (AMRI, Albany, NY)에서 이용가능한 화학적 데이터베이스는 선별되었다. 데이터베이스는 적어도 2 mg 양으로 AMRI로부터 직접적으로 이용가능한 300,000 화합물 및 외부 판매인으로부터 이용가능한 6백5십만 초과 추가의 화합물을 함유한다. 데이터베이스에서 3 백만 초과 약물-유사 화합물에 대하여, 다중 형태는 사전-계산되었고 MOE 소프트웨어 (Chemical Computing Group, Montreal, Canada, MOE v2008.05)에서 도구를 이용하는 파마코포어 조사 및 하위구조의 조합은 수행되었다. 초기 가상 스크린은 8,000 히트 초과를 수득하였다. 이들 히트는 컴퓨터 프로그램, Glide (Schroedinger, LLC, New York, NY, Impact v 50207) [20]을 이용하여 분자 도킹 연구에 의해 추가로 분석되었고 57 화합물은 취득 및 실험적 시험을 위하여 선택되었다.

[0700] [0700] 화합물 최적화를 위한 컴퓨터 모델의 개발. 화합물 최적화용 컴퓨터 모델은, Schrödinger Glide [20] 이용에 의해 최저 도킹 스코어를 갖는 결합 부위에 대하여 표적 단백질의 전체의 표면을 소분자가 조사시키는, 올-아라운드-도킹 (AAD) 방법론에 의해 초기에 빌딩되었다. 모델은 50ns 메타동력학 모의실험에 의해 추가로 정제되었고 NAMD 소프트웨어 [21]에 의해 초기 도킹 포즈를 최소화하였다.

[0701] 실시예 2. 플라스미드 및 세포주

[0702] 미국 종균 협회 (Rockville, MD)로부터 수득된 인간 NB 세포주, SK-N-DZ, SK-N-BE(2)c, SK-N-AS, 및 LAN-5는 37°C에서 5% CO₂의 존재하에 10% 우태 혈청 (FBS), 100 유닛/ml 폐니실린, 및 100 μg/ml 스트렙토마이신을 가진 DMEM에서 배양되었다. 건강한 공여체로부터 인간 PBMCs는 Sanguine BioSciences (Valencia, CA)로부터 구매되었고 37°C에서 5% CO₂의 존재하에 10% FBS, 100 유닛/ml 폐니실린, 100 μg/ml 스트렙토마이신, 및 10 ng/ml IL-2를 가진 RPMI1640에서 성장되었다. 인간 배아 선조 세포주 7SM0032는 Millipore (Billerica, MA)로부터 획득되었고 동일한 회사로부터 구매된 hEPM-1 배지 키트에서 성장되었다. 플라스미드 pCBASce는 희귀 컷팅 I-SceI 메가뉴클레아제 [22]를 발현시킨다. U2OS-유래된 세포주, DR-GFP 및 EJ5-GFP, 각각은 HR 및 말단 연결 (EJ), 각각 [23]에 의해 매개된 DSB 치유를 위하여 안정적으로 형질감염된 리포터 유전자를 함유한다. 이들 세포주는 37°C에서 5% CO₂의 존재하에 10% FBS를 가진 DMEM 배지에서 배양되었다.

[0703] 실시예 3. 세포 성장 및 말단 데옥시뉴클레오티딜 전달효소-매개된 dUTP 닉 엔드 라벨링 (TUNEL) 검정.

[0704] 세포 성장에서 화합물의 효과를 측정하기 위해, 세포는 96-웰 플레이트에 3×10^4 /ml로 씨딩되었다. 일단 부착되면, 세포는 72시간 동안 AOH1160의 다양한 농도로 치료되었다. 세포 성장은 제조자의 지침에 따라 CellTiter-Glo 검정 (Promega, Madison, WI)에 의해 측정되었다. 세포자멸사를 측정하기 위해, 세포는 캠버 슬라이드에 1×10^5 /ml로 씨딩되었다. 일단 부착되면, 세포는 24시간 동안 500 nM AOH1160으로 치료되었다. 세포는 고정되었고 TMR 적색 원 위치 세포사 검출 키트 (Roche Diagnostics, Indianapolis, IN)을 이용하여 TUNEL 검정에 의해 분석되었다.

[0705] 실시예 4. 세포 주기 분석.

[0706] 세포는 6-웰 플레이트에서 1×10^5 /ml로 씨딩되었다. 일단 밤새 부착되면, 세포는 6 또는 24 시간 동안 AOH1160과 무관하게 치료되었다. 60% 에탄올에 고정 및 프로파碇 아이오다이드 (PI)로 염색 이후, 세포는 유세포측정에 의해 분석되어 세포 PI 형광 강도를 결정하였다. 유세포측정 데이터는 다양한 세포 군집을 모델링하기 위해

FlowJo 프로그램에 의해 분석되었다.

[0707] 실시예 5. DSB 치유 검정.

DR-GFP 및 EJ5-GFP 세포주는 12-웰 플레이트에서 2.5×10^4 세포/ cm^2 로 씨딩되었다. 일단 밤새 부착되면, 세포는 리포黠타민 2000 (Invitrogen)에 의해 I-SceI를 발현시키는 pCBASce 플라스미드로 형질감염되었다. 3시간 동안 인큐베이션 후, 형질감염 복합체를 함유하는 배지는 흡인되었고 AOH1160을 함유하는 새로운 배지로 대체되었다. 각각의 세포주에서 기능성 GFP 유전자의 회복에 의해 표시되는, HR 및 EJ-매개된 DSB 치유는 형질감염 3 일 후 유세포측정에 의해 GFP-양성 세포의 상대 존재비를 측정함으로써 정량화되었다.

[0709] 실시예 6. 포화 전이 차이 (STD) 핵자기 공명 (NMR).

재조합 인간 PCNA는 정제되었고 D_2O -기반 포스페이트 완충 식염수 (PBS), pH 7.2로 교환되었다. Sigma (Saint Louis, MO)로부터 구매된 T3 및 가정에서 합성된 AOH1160은 D6-DMSO에 용해되었고 -20°C 냉동고에 저장되었다. STD NMR 실험은 1 μM PCNA, 20 μM 중수소화된-DTT, 0.02% NaN₃, 및 T3 및/또는 AOH1160을 가진 2% D6-DMSO의 존재하에 수행되었다. 참조 스펙트럼은 PCNA 없이 동일한 조건 하에서 획득되었다. 5uMDSS는 용액내 보고된 리간드 농도를 결정하기 위한 내부 참조로서 사용되었다. 모든 NMR 실험은 5 mm 삼중 공명 극저온 탐침이 구비된 600 MHz Bruker Avance에서 25°C에 수행되었다. STD (포화 전이 차이) NMR 스펙트럼은 2560 내지 32000 범위의 상수, 24k 데이터 포인트와 스펙트럼 폭 8012 Hz로 획득되었다. 재순환 지연은 2.8s이었다. 선택적 포화는 86Hz의 전계 강도에서 50 가우스 형상화된 펠스로 구성되었고, 각각의 펠스의 지속기간은 펠스 사이 500 μs 지연을 가진 50 ms이다. 단백질 신호를 억제시키기 위해 사용된 스핀 락 필터는 5 kHz의 전계 강도에서 60 ms로 최적화되었다. 단백질 포화용 빈도는 0.9 ppm이도록 최적화되었고; 리간드 신호는 상기 빈도에서 이용된 선택적 포화 조건으로 방해되지 않았다. 참조 스펙트럼은 -30ppm에서 조사된 포화로 획득되었다. 잠재적인 인공물을 제거하기 위해, 포화 및 참조 실험은 끼워진 방식으로 획득되었고, 마무리된 실험은 분석용 2 1D 데이터로 분리되었다. 피크 통합은 Bruker Topspin 소프트웨어로 수행되었다. STD 효과는 방정식 ($I_{\text{Ref}} - I_{\text{STD}}/I_{\text{Ref}}$)을 이용하여 기재되었고, 여기에서 I_{Ref} 는 참조 실험으로부터 피크 강도이고, I_{STD} 는 온-공명 포화 실험으로부터 피크 강도이다.

[0711] 실시예 7. 인간 갑상선 호르몬 수용체 베타 (TR) 리포터 검정.

인간 TR β 를 구성적으로 발현시키는 그리고 TR β -반응성 프로모터에 기능적으로 연결된 루시퍼라아제 리포터 유전자를 함유하는 리포터 세포는 Indigo Biosciences (State College, PA)로부터 구매되었다. 세포는 24시간 동안 T3 또는 AOH1160의 다양한 농도에 의해 치료되었다. TR β 활성에서 각각의 화합물의 효과는 제조자의 지침에 따라 루시퍼라아제 리포터 유전자 발현 측정에 의해 검사되었다.

[0713] 실시예 8. 클론원성 검정.

300 인간 SK-N-DZ NB 세포는 60-mm 조직 배양 접시에 씨딩되었다. 일단 밤새 부착되면, 세포는 18시간 동안 AOH1160의 500 nM의 존재 또는 부재하에 시스플라틴의 다양한 농도와 무관하게 치료되었다. 세포는 성장 배지로 2회 세정되었고 3 주 동안 신선한 배지에서 배양되어 생존한 세포가 콜로니를 형성하게 하였다. 배지는 실험 내내 매 3 일 변화되었다. 각각의 치료 조건하에 형성된 콜로니는 0.5% 크리스탈 바이올렛으로 염색 후 카운트되었다.

[0715] 실시예 9. 웨스턴 블랏.

세포는 플레이트에서 Laemmli 샘플 완충액에 용해되었다. 전체의 세포 추출물은 초음파처리되었고, 용해물에서 단백질은 4 - 12% SDS 폴리아크릴아미드 겔을 이용하여 분해되었고, 분해된 단백질은 니트로셀룰로오스 막에 블롯팅되었다. H2A.X에 특이적인 항체, 절단된 카스파제-3, 전장 카스파제-3, 또는 절단된 카스파제-9는 Cell Signaling Technology (Danvers, MA)로부터 구매되었다. 항-H2A.X 항체는 Millipore로부터 구매되었다. 막은 5% 탈지 건조 밀크로 차단되었고 차단 완충액에 용해된 각각의 이들 항체로 개별적으로 인큐ベ이션되었다. 폐록시다아제-접합된 2차 항체로 인큐베이션 후, 관심 단백질은 Thermo Fisher Scientific (Waltham, MA)로부터 구매된 ECL 키트를 이용하여 검출되었다.

[0717] 실시예 10. 생체내 종양 모델.

살아있는 동물을 포함하는 모든 실험은 국립 위생 연구소의 실험 동물의 관리 및 사용에 관한 지침에 따라 엄격하게 수행되었다. 프로토콜 (#11034)는 씨티 오브 호프 동물실험윤리위원회에 의해 검토 및 승인되었다. 누드

마우스 6 - 8 주령은 Jackson Laboratory (Bar Harbor, ME)로부터 구매되었다. SK-N-BE(2)c 세포는 수확되었고 PBS에서 2회 세정되었다. 세포는 $5 \times 10^7/\text{mL}$ 로 매트리겔 (BD Biosciences)에 혼탁되었다. 0.1 mL의 혼탁된 세포는 각각의 40 누드 마우스의 오른쪽 옆구리에 피하로 주사되었다. 5 mg/mL AOH1160의 투약 용액은 1% 카복시메틸 셀룰로오스 및 0.5% Tween 80의 투약 비히클에서 AOH1160의 적절한 양을 용해시킴으로써 제조중이었다. 마우스는 각각의 그룹에서 20 마우스를 가진 2 그룹으로 무작위로 그룹화되었다. 마우스는 종양 세포 주사 1 일후 시작하는 전체 실험 내내 위관영양법에 의해 1일 2회 30 mg/kg AOH1160 또는 비히클로 치료되었다. 마우스는 부작용의 임의의 징후에 대하여 매주 2회 모니터링되었다. 동물의 중량은 화합물 독성의 지표로서 측정되었다. 실험의 마지막에, 종양은 희생된 마우스로부터 단리되었고 그들의 질량은 측정되었다.

[0719] 실시예 11. 화합물의 확인 및 특성규명.

[0720] PCNA 및 FEN1 계면을 표적하는 소분자 화합물을 확인하기 위해, 우리는 RCSB 단백질 데이터베이스로부터 이용 가능한 PCNA/FEN1 복합체의 공지된 결정 구조로 시작하였다. caPCNA를 구체적으로 표적하는 신규한 소분자 확인의 가능성을 개선하기 위해, 우리는 AMRI에서 이용가능한 6백8십만 초과 화학 구조로 구성되는 선별된 데이터베이스 그리고 잔기 L126 및 Y133에 의해 기술된 PCNA내 결합 포켓에서 우리의 가상 스크린을 집중하였다. 가상 스크린에 의해 확인된 일련의 57 화합물은 획득되었고 세포 생존력 검정에서 추가로 시험되었다. 화합물 (AOH39)는 그의 항암 활성 및 선택성으로 인해 추가 개발을 위하여 선택되었다. 본 화합물은 1.3 내지 2.8 μM 범위의 IC₅₀을 가진 다중 NB 세포주에 독성이다. 이들 세포 각각에서 15.4 μM 및 약 100 μM 의 IC₅₀을 가진 인간 말초 혈액 단핵 세포 (PBMC) 및 인간 신경능 줄기 세포 (7SM0032)를 포함하는 비-악성 세포에 훨씬 덜한 독성이어서, 상기 화합물이 NB 암 세포의 성장을 선택적으로 억제시키는 것을 나타낸다.

[0721] 화합물 항종양 활성에 대하여 가능한 기전을 탐험하기 위해, 우리는 세포 주기 분석을 수행하였고 화합물 치료가, DNA 복제 및 치유의 간섭을 시사하는, S 및 G2 기에서 세포 주기 정지를 야기시켰다는 것을 알아내었다. 치료 후 24 시간 만큼 빨리, 세포는 하위-G1 세포 군집의 상승에 의해 나타낸 바와 같이 세포자멸사를 통해 죽기 시작한다. 치료에 의한 S 및 G2 정지는, 이중가닥 DNA 절단의 축적 (DSB)를 나타내는, 향상된 세포내 H2A.X 수준과 일치한다. DSB는, 늦지 않게 분해되지 않으면, 세포에 치명적이다. 세포는 G1 기에서 EJ-매개된 DNA 치유 경로 및 S 및 G2 기 [24,25] 동안 HR-매개된 경로를 통해 주로 이중-가닥 DNA 절단을 다룬다. 리포터 세포주는 각각의 이들 DNA 치유 경로 [23]를 모니터링 하기 위해 확립되었다. 이들 세포주 각각은 엔도뉴클레아제 I-SceI에 대하여 인식 부위(들)의 삽입에 의해 파괴된 GFP 리포터 카세트를 함유한다. 외인성 I-SceI의 도입은 리포터 내에 DSB(들)을 창출한다. 각각의 리포터는 설계되어 특이적인 경로에 의한 I-SceI-유도된 DSB(들)의 치유가 GFP 카세트: DR-GFP용 HR 및 EJ5-GFP용 EJ의 회복을 초래할 수 있도록 한다. 유세포측정에 의해 결정된 GFP-양성 세포의 상대 존재비는, 따라서, 이들 리포터 세포주내 각각의 DSB 치유 경로의 효율을 반영한다. 이들 특성 규명된 리포터 세포주를 이용하여, 우리는 치료가, EJ에 관한 임의의 통계적으로 상당한 효과 발휘 없이, HR-매개된 DNA 치유를 억제시켰다는 것을 관측하였다. 집합적으로, 이들 결과는 화합물이 DNA 합성 및 HR-매개된 DNA 치유를 방해하여, DNA 손상의 축적 및 S 및 G2 세포 주기 정지를 야기하는 것을 시사한다.

[0722] 실시예 12. AOH1160은 선행 화합물에 대해 놀랍게도 개선된다

[0723] 그의 양호한 선택성을 보존하면서 화합물의 항종양 효력을 개선하기 위해, 일련의 화합물은 합성 및 시험되었다. 하나의 화합물 (AOH1160) (도 1A)은 0.18 μM 내지 0.22 μM 범위의 IC₅₀s를 가진 NB 세포 사멸에서 선행 화합물 (도 1B)보다 상당히 더 강하다. 더욱이, AOH1160은 AOH39보다 비-악성 PBMC 및 7SM0032 세포에 덜 독성이다. 효력 및 선택성에서 조합된 개선은 적정 약물 농도에서 상당한 개선으로 이어진다 (도 1B). AOH1160은, 인간 원발성 유선 상피성 및 작은 기도 상피 세포를 포함하는, 넓은 범위의 비-악성 세포에서 시험되었고, 상당한 독성은 10 μM 의 농도까지 이들 세포에서 발견되지 않았다. AOH1160이, 상당한 갑상선 호르몬 (TR) 활성 [19]를 가진 양쪽 공지된 PCNA 리간드인, T3 및 T2AA와 특정 하위-구조적 유사성을 공유하여도, AOH1160은 TR 리포터 검정에서 임의의 갑상선 호르몬 활성을 보여주지 않았다 (도 1C).

[0724] 또한 AOH1160에 관련된 수많은 유사체는 항암 활성에 대하여 수많은 신경교세포종 세포주에서 선별되었다 (표 2). AOH1160은 신경교세포종 이외 추가의 암 세포주에서 항암 활성에 대하여 선별되었다 (표 3).

[0725] AOH1160의 PCNA에의 결합에 추가 구조적 통찰력을 얻기 위해, 올-어라운드-도킹 (AAD) 방법론 [20]에 기반된 인하우스 컴퓨터 프로그램은 AOH1160의 최상의 결합 부위 및 결합 자세를 모델링하기 위해 사용되었다. L126 및 Y133에 의해 기술된 결합 포켓에 집중하였던 가상 스크린 전략과 대조적으로, AAD 접근법은 최저 도킹 스코어를 갖는 결합 부위에 대하여 표적 단백질의 전체의 표면을 소분자가 찾도록 한다. AAD 도킹 방법은 PCNA에, 공지된

PCNA 억제제 [19]인, T3의 결합 모델링에 의해 입증되었다. 프로그램에 의해 예상된 T3 모델 자세는 T3/PCNA 복합체 (PDB: 3vkx)의 결정학상 연구에 의해 지시된 것으로부터 평균 제곱근 편차 (RMSD)로 단지 0.47 Å이고, 계산이 결정학상 결과와 양호하게 맞는 것을 나타낸다. 상기 프로그램을 이용하여, T3이 PCNA에서 하는 것처럼 AOH1160이 동일한 결합 포켓에 결합한다는 것이 밝혀졌다 (도 1D). 모델은 또한 PCNA에 AOH1160 및 AOH39의 결합 친화성이 -5.54 kcal/mol 및 -4.62 kcal/mol 각각이어서, AOH39의 것을 넘어 PCNA에 AOH1160의 결합 친화성으로 대략 5-배 향상을 나타내었다. PCNA 결합 친화성에서 계산된 차이는 세포 생존력 검정에서 관측된 화합물 효력으로 6 ~ 7 배수 증가와 양호하게 동의한다 (도 1B).

[0726] AOH1160이 PCNA에 결합에서 T3과 경쟁하는지를 증명하기 위해, PCNA와 양쪽 화합물의 상호작용은 포화 전이 차이 (STD) NMR 실험 [26]에 의해 분석되었다. STD NMR은 작은 리간드의 NMR 신호의 수득한 억제를 관찰함으로써 큰 단백질에 작은 리간드의 결합을 검출하는 기술이다. T3의 STD NMR 실험은 PCNA에 T3의 결합이 양성자 a 및 b에서보다 양성자 d, e, 및 f에서 더욱 극적인 신호 감소를 초래한다는 것을 드러내어 (도 1E, 스펙트럼 1 및 2), T3의 양성자 d, e 및 f를 함유하는 방향족 고리가 T3의 나머지보다 PCNA와 더욱 밀접한 접촉을 형성한다는 것을 나타낸다. 상기 구조적 자세는 PCNA와 복합체 (PDB: 3VKX)로 T3의 결정 구조와 일치한다. AOH1160은, 그의 부재보다 AOH1160의 존재하에 양성자 d, e, 및 f 신호의 덜한 감소에 의해 나타낸 바와 같이, T3의 STD를 상당히 감소시켜 (도 1E, 스펙트럼 4 및 2), AOH1160이 PCNA에 결합을 위하여 T3과 경쟁한다는 것을 나타내었다. 29 μM T3과 효과적으로 경쟁하는 3.2 μM AOH1160의 능력은 AOH1160이 세포 생존력 검정에서 T3보다 훨씬 더 강한 화합물이라는 사실과 일치한다 ([19] 및 도 1B).

실시예 13. AOH1160은 세포 주기 정지, DNA 손상의 축적, 및 하위-마이크로몰 농도에서 세포자멸사를 유도한다.

[0728] AOH1160은 세포 주기 정지 (도 2A)를 유발시키고, H2A.X 수준 (도 2B), 하위-G1 집단에서 증가에 의해 나타낸 바와 같이 세포자멸사 (도 2A) 및 NB 세포에서 TUNEL 양성을 (도 2B)를 증가시킨다. NB 세포에서 세포자멸사의 증가는 카스파제-3 및 카스파제-9의 활성화와 일치하여, AOH1160-유도된 세포자멸사에서 이들 2 카스파제의 관여를 시사한다. 세포 생존력 검정에서 비-약성 세포에 독성의 그 부족과 일치하여, AOH1160은 7SM0032 세포의 세포 주기 프로파일을 상당히 변화시키지 않는다 (도 2A). 세포내 H2A.X 수준 (도 2B)를 증가시키지 않거나 7SM0032 세포에서 세포자멸사 (도 2C 및 2D)를 유발시키지 않는다.

실시예 14. AOH1160은 HR-매개된 DSB 치유를 억제시키고 NB 세포를 시스플라틴에 감작화시킨다.

[0730] AOH1160은 EJ5-GFP 세포에서가 아닌, DR-GFP에서 DNA 치유를 차단시켜, HR-매개된 DNA 치유를 선택적으로 억제시키는 것을 나타낸다 (도 3A 및 3B). HR-매개된 DNA 치유는 화학치료 약물, 예컨대 시스플라틴 [27, 28]에 의해 야기된 가교결합된 DNA 보수에서 중요한 역할을 한다. 클론원성 검정은 AOH1160이 시스플라틴에 NB 세포의 감수성을 증가시키는지를 조사하기 위해 수행되었다. SK-N-DZ 세포는 18시간 동안 AOH1160의 500 nM의 존재 또는 부재하에 시스플라틴의 다양한 농도와 무관하게 치료되었다. 세포는 세정되었고 콜로니 형성을 허용하기 위해 3 주 동안 어느 한쪽 제제의 부재하에 신선한 배지에서 배양되었다. 도 5에서 나타낸 바와 같이, SK-N-DZ 세포는 그의 부재보다 AOH1160의 존재하에 시스플라틴 치료에 더욱 감수성이어서, NB 환자 치료에서 종래의 화학치료 약물과 AOH1160 배합의 잠재성을 입증한다.

실시예 15. AOH1160은 동물에서 종양 성장을 억제시킨다.

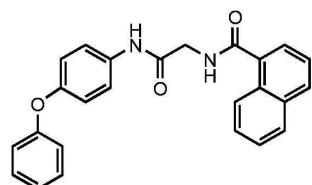
[0732] AOH1160의 양호한 치료 특성 및 효력이 제공되면, 그의 효능은 SK-N-BE2(c) 세포로부터 유래된 이종이식 종양을 보유하는 누드 마우스에서 시험되었다. AOH1160은 경구 위관영양법에 의해 매일 2회 (BID) 30 mg/kg으로 마우스에 투여되었고 화합물은 비허를 단독으로 제공되었던 대조군 그룹과 비교하여 종양 부담을 상당히 감소시켰다 (도 6A 및 6B). 동물의 체중 감소는 독성의 징후로서 실험 내내 모니터링되었다. AOH1160은, 비-종양 보유 대조군 마우스를 포함하여, 실험적 동물에서 임의의 사망 또는 상당한 체중 감소를 유발시키지 않았다 (도 6A 및 6B). AOH1160의 이들 생체내 특성은 NB 치료에서 상기 화합물의 치료 잠재성을 증명한다.

[0733] 표 2. 동물에서 AOH1160의 약동학 (PK)

랫트 PO (용량 : 20 mg/kg)					
투약	T _{1/2} (hr)	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (hr)	AUC _(0-inf) (ng/mL* hr)	F(%)
단일	3.8±31	50±31	3.3±2.3	383±110	ND
BID	4.3±1.7	73±23	6.0±0.0	429±195	ND

[0734] [0735] 실시예 16. SAR을 결정하기 위한 추가의 유사체

[0736] 특이적 유사체, 예컨대 벤젠 고리에서 N 치환은 예상된다. 예를 들면 나프탈렌에서 오르토-N과 함께 벤젠 고리에서 오르토-N 치환. 예상된 추가의 유사체는 4-산소-파리딘 위치를 포함하고; 파라-위치는 벤젠 고리 A의 더욱



가요성을 제공할 수 있다. 식

을 갖는, 오르토에서 파라 위치로 AOH1160의 페닐 고리 A를 움직이는 것이 흥미롭다:

[0737] 도 7에서 관측된 바와 같이, 9 주요 암 유형을 나타내는 60 암 세포주로 구성되는, NCI-60 패널의 성장에서 AOH1160의 효과는 5-용량 연구에서 시험되었다. Shown은 각각의 세포주에 대하여 결정된 Log IC₅₀ 값이다. 세포주의 상기 패널에 대하여 중앙 IC₅₀은 약 320 nM 또는 3.2×10^{-7} M이다 (이의 Log 값은 그래프에서 -6.5에 대응한다).

[0738] AOH1160은 야생형 Balb/c 마우스로부터 수집된 혈장에서 분해되었다, 참고 도 8A-8B. AOH1160 대사물의 액체 크로마토그래피-질량 분광분석법 (LC-MS) 분석은 화합물이 좌측 패널에서 설명된 바와 같이 아미드 절단에 의해 분해되었다는 것을 알아내었다. 상기 아미드 절단은, 설치류에서 고도로 발현되지만, 더 높은 포유동물 종의 혈액에서 상당히 발현되지 않는, 카복실 에스테라제, ES-1에 의해 촉매화되었다. AOH1160은 갯과, 원숭이, 및 인간의 혈장에서, 뿐만 아니라 ES-1-결핍 마우스 (Es1e/SCID)의 혈장에서 안정적이다. Es1e/SCID 마우스에서 AOH1160의 안정성은 ES-1이 AOH1160의 신속 열화를 책임졌다는 것을 증명하였고, 뿐만 아니라 AOH1160의 약리적 연구를 위하여 인간 효소 환경을 모방하는 마우스 모델을 확인하였다.

[0739] 약동학적 연구는 얼마나 많은 약물/화합물을 동물이 실제로 받았는지를 결정하는데 중요하다. 상기 연구에서, 본 화합물은 20 mg/kg으로 새로 설계된 제형에서 경구로 Es1e/SCID 마우스에 제공된다. 혈장은 투약 후 6 시점에서 수집되었다. AOH1160의 혈장 농도는, 도 9에서 관측된 바와 같이, MS에 의해 결정되었다.

[0740] 삼중-음성 유방암 세포주 (MDA-MB-436)으로부터 유래된 성장 이종이식 종양의 억제. 이종이식 종양을 보유하는 마우스는 연구를 통해 40 mg/kg의 AOH1160 또는 비히를 단독으로 제공되었다. Shown은 연구의 과정에서 종양 부피 (도 10A) 및 마우스 체중 (도 10B)이었다. 상기 연구에서 사용된 Es1e/SCID 마우스는 1일 1회 비히를 단독 (다이아몬드)에 의해 또는 40 mg/kg AOH1160 (정사각형)에 의해 치료되었다. AOH1160은 종양 성장을 억제시켰지만, 상당한 체중 감소를 야기시키지 않았다.

[0741] 간은 약물 대사를 책임지는 주요 장기이다. 우리는 간 마이크로솜 검정에서 AOH1160의 안정성을 시험하였다 (도 11). 대사물 분석에 의해, 우리는 AOH1160 대사를 책임지는 주요 경로를 결정하였다. AOH1160은 인간 간 마이크로솜에 의해 NADPH-의존 방식으로 모노- 및 디-하이드록실화를 통해 주로 대사작용되었다.

[0742] 화합물 (AOH1160)은 매주 1회 종양 보유 마우스에 제공되었다. 상기 연구에서 사용된 뇌암 세포는 루시페라제를 함유한다. 종양 성장 측정을 위하여, 루시페린은 각각의 마우스에 주사되었다. 살아있는 마우스내 종양의 상대 성장은 CCD 카메라에 의한 발광성 신호 측정에 의해 결정되었다. 화합물은 뇌종양 성장을 억제시켰다.

[0743] AOH1160이 간에서 주로 하이드록실화를 통해 대사작용된다는 것이 밝혀졌기 때문에, 우리는 몇 개의 AOH1160 유사체를 합성하였고, 이들 중 일부는 하이드록실화된 AOH1160을 모방하였다. 이들 유사체는 하이드록실 기가 간에서 AOH1160에 부착되는 확인을 돋기 위한 표준으로서 사용되는 중이다. 흥미롭게도, 우리가 지금까지 시험한 대부분의 하이드록실화된 AOH1160 유사체는 AOH1160과 유사한 항암 활성을 가졌다. 우리는, o-메틸 기가

AOH1160에 부착된, 몇 개의 AOH1160 유사체를 또한 합성하였다. 도 13E, 달리 PCNA7로서 지칭된, AOH1996인, 하나의 상기 유사체는 간 마이크로솜 검정에서 안정적인 것으로 밝혀졌다.

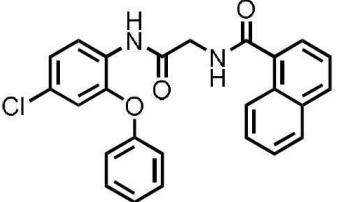
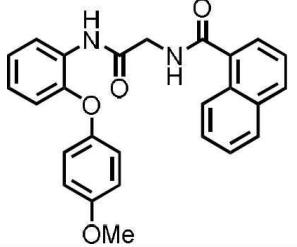
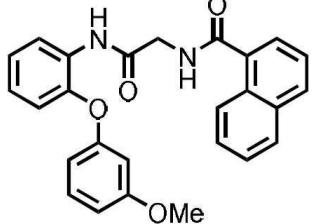
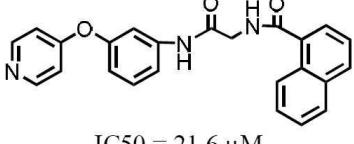
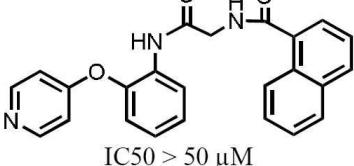
[0744]

AOH1160처럼, AOH1996은 마이크로몰 미만 농도에서 신경교세포종 (도 14A) 및 소세포 폐암 세포 (도 14B)를 선택적으로 사멸시킨다. 상기 화합물은, 신경능 줄기 세포 (7SM0032), 인간 작은 기도 상피 세포 (hSAEC), 및 PBMCs를 포함하는, 비-악성 세포에 최소 독성을 갖는다. 추가로, AOH1160과 유사하게, AOH1996은 신경교세포종 세포 (SH-SY5Y 및 SK-N-BE(2)c)에서 S/G2 세포 주기 정지를 야기시켰지만, 정상 세포 (7SM0032)에서 효과를 거의 발휘하지 못했다.

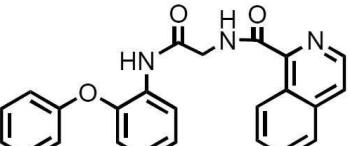
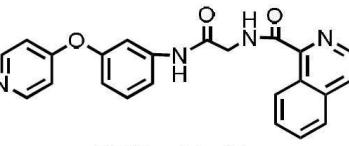
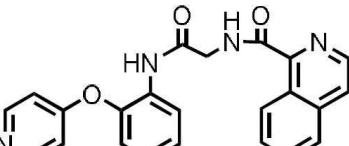
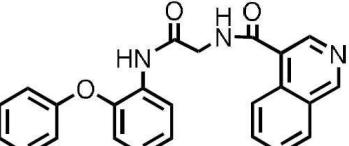
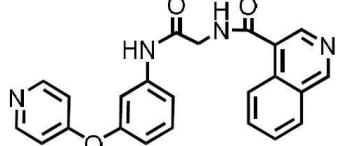
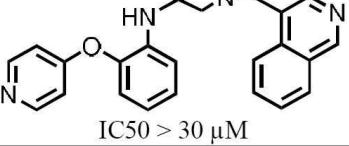
표 3.

화합물 ID	구조	IC50 (nM)				
		SK-N-BE(2)c	SK-N-DZ	SK-N-AS	PBMC	7SM0032
AOH1160		325.5	237.75	107.6 5	> 20000	> 20000
PCNA1		490	467	156.8 5	> 20000	ND
PCNA2		485	539	192	> 20000	ND
PCNA3						
PCNA3A						

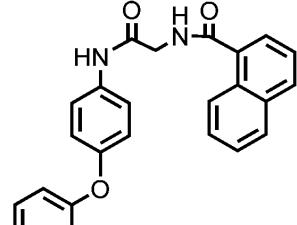
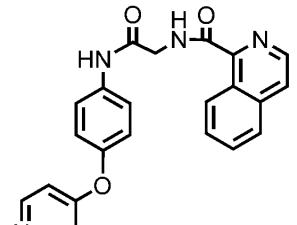
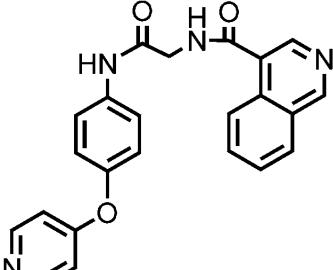
[0745]

화합물 ID	구조	IC50 (nM)				
		SK-N- BE(2)c	SK-N- DZ	SK- N-AS	PBMC	7SM0 032
PCNA4		500	447.2	185. 35	> 20000	ND
PCNA6		234	271	91	> 20000	ND
PCNA7/ AOH1996		236	288	125	> 20000	ND
#1161	 IC50 = 21.6 μM	ND	ND	2160 0	ND	ND
#1162	 IC50 > 50 μM	ND	ND	> 5000 0	ND	ND

[0746]

화합물 ID	구조	IC50 (nM)				
		SK-N- BE(2)c	SK-N- DZ	SK- N-AS	PBMC	7SM0 032
#1165	 IC50 = 35 μ M	ND	ND	3500 0	ND	ND
#1166	 IC50 = 34 μ M	ND	ND	> 3000 0	ND	ND
#1167	 IC50 = 4.2 μ M	ND	ND	ND	ND	ND
#1175	 IC50 > 30 μ M	ND	ND	> 3000 0	ND	ND
#1176	 IC50 > 30 μ M	ND	ND	> 3000 0	ND	ND
#1177	 IC50 > 30 μ M	ND	ND	ND	ND	ND

[0747]

화합물 ID	구조	IC50 (nM)				
		SK-N-BE(2)c	SK-N-DZ	SK-N-AS	PBMC	7SM0 032
	IC50 > 30 μM					
#1178		ND	ND	1100	ND	ND
	IC50 = 1.10 μM					
AOH1179		ND	ND	> 3000	ND	ND
	IC50 > 30 μM					
AOH1180		ND	ND	> 3000	ND	ND
	IC50 > 30 μM					

ND = 결정되지 않음

표 4.

	AOH1160 IC ₅₀ (nM)	암 유형
HOP-62	ND	비-소세포 폐
EKVX	ND	비-소세포 폐
SK-MEL-28	ND	흑색종
HCT-116	102	결장
NCI-H23	194	비-소세포 폐
DU-145	200	전립선
NCI-H322M	157	비-소세포 폐
HCT-15	133	결장
OVCAR-8	204	난소
A549	173	비-소세포 폐
HL-60	128	백혈병

ND = 결정되지 않음

[0750]

표 5. NCI-60 패널 시험. 암 세포주의 NCI-60 패널에서 지시된 화합물의 GI_{50} s. 9 주요 암 유형을 나타내는 60 암 세포주로 구성되는, NCI-60 패널의 성장에서 지시된 화합물의 효과는 5-용량 연구에서 시험되었다. Shown은 각각의 세포주에 대하여 결정된 GI_{50} (50% 성장 억제를 수득하는 약물 농도) 값 (M)이다.

세포주	AOH1160	PCNA1	PCNA2	PCNA6	PCNA7/AOH1996
CCRF-CEM	3.47E-07	9.33E-07	4.17E-06	9.12E-07	3.63E-07
HL-60(TB)	2.69E-07	7.08E-07	1.32E-06	6.17E-07	8.13E-08
K-562	7.08E-08	5.01E-07	1.05E-06	1.45E-07	1.29E-07
MOLT-4	3.47E-07	1.20E-06	4.90E-06	9.55E-07	6.61E-07
RPMI-8226	3.16E-07	9.77E-07	8.13E-06	1.12E-06	9.55E-07
SR	8.32E-08	4.57E-07	1.05E-06	1.66E-07	1.15E-07
A549/ATCC	4.57E-07	1.48E-06	9.55E-06	1.26E-06	3.16E-07
EKVX	7.76E-07	1.17E-06	8.91E-06	1.38E-06	1.29E-06
HOP-62	3.55E-07	1.35E-06	8.13E-06	7.24E-07	3.02E-07
HOP-92	2.24E-06	2.51E-05	2.51E-05	2.51E-05	2.04E-07
NCI-H226	2.19E-06	4.79E-06	2.51E-05	4.27E-06	2.51E-06
NCI-H23	6.61E-07	2.14E-06	1.58E-05	1.29E-06	7.41E-07
NCI-H322M	6.31E-07	1.15E-06	1.07E-05	1.23E-06	1.29E-06
NCI-H460	3.31E-07	9.77E-07	5.75E-06	8.51E-07	2.95E-07
NCI-H522	1.51E-07	8.51E-07	1.62E-06	1.95E-07	1.78E-07
COLO 205	3.09E-07	7.94E-07	1.48E-05	6.46E-07	2.82E-07
HCC-2998	7.08E-07	8.91E-06	2.51E-05	1.41E-06	1.26E-06
HCT-116	3.24E-07	9.77E-07	1.38E-06	6.17E-07	9.55E-08
HCT-15	2.45E-07	9.12E-07	3.16E-06	5.89E-07	1.29E-07
HT29	2.88E-07	1.00E-06	2.14E-05	5.75E-07	1.10E-07
KM12	2.88E-07	9.12E-07	2.19E-06	5.75E-07	1.91E-07
SW-620	2.82E-07	9.12E-07	3.09E-06	6.76E-07	1.66E-07
SF-268	4.37E-07	3.31E-06	2.09E-05	2.04E-06	5.50E-07
SF-295	2.51E-07	6.17E-07	2.19E-06	3.98E-07	1.12E-07
SF-539	2.40E-07	6.92E-07	4.07E-06	5.75E-07	2.24E-07
SNB-19	4.57E-07	1.41E-06	8.71E-06	1.23E-06	6.17E-07
SNB-75	2.29E-07	5.89E-07	3.31E-06		1.29E-07
U251	3.31E-07	1.41E-06	8.32E-06	1.05E-06	2.40E-07
LOX IMVI	3.09E-07	1.74E-06	1.51E-05	1.35E-06	2.69E-07
MALME-3M	1.00E-05		5.89E-06	2.51E-05	1.70E-05

[0751]

세포주	AOH1160	PCNA1	PCNA2	PCNA6	PCNA7/AOH1996
M14	2.75E-07	6.92E-07	1.55E-06	5.50E-07	1.58E-07
MDA-MB-435	4.27E-08	1.62E-07	7.59E-07	8.32E-08	7.08E-08
SK-MEL-2	2.69E-07	2.51E-05	2.51E-05	2.29E-06	1.82E-07
SK-MEL-28	8.13E-07	8.51E-07	1.86E-06	3.80E-07	4.37E-06
SK-MEL-5	2.63E-07	2.51E-05	2.51E-05	2.51E-05	2.19E-07
UACC-62	1.78E-07	1.17E-06	1.62E-06	5.62E-07	2.09E-07
IGROV1	9.12E-07	2.34E-06	1.00E-05	1.58E-06	1.05E-06
OVCAR-3	1.91E-07	7.41E-07	1.51E-06	3.89E-07	1.00E-07
OVCAR-4	4.57E-06	2.82E-06	2.51E-05	2.24E-06	7.76E-07
OVCAR-5	5.25E-07	6.31E-06	2.51E-05	2.00E-06	1.12E-06
OVCAR-8	3.16E-07	1.32E-06	1.15E-05	1.15E-06	6.92E-07
NCI/ADR-RES	2.40E-07	1.20E-06	7.94E-06	4.27E-07	2.40E-07
SK-OV-3	3.98E-07	1.58E-06	1.29E-05	1.02E-06	4.90E-07
786-0	4.47E-07	1.05E-06	1.00E-05	1.15E-06	1.82E-07
A498	2.57E-07	1.02E-06	5.13E-06	5.62E-07	1.15E-07
ACHN	8.32E-07	1.86E-06	1.74E-05	1.51E-06	3.98E-07
CAKI-1	3.55E-07				9.12E-07
RXF 393	1.86E-07	5.01E-07	4.17E-06	4.90E-07	1.66E-07
SN12C	5.89E-07	2.19E-06	2.51E-05	2.29E-06	1.45E-06
TK-10	6.17E-07	1.70E-05	2.51E-05	2.14E-06	1.58E-06
UO-31	6.46E-07	1.78E-06	1.66E-05	1.48E-06	1.82E-06
PC-3	3.02E-07	1.32E-06	7.08E-06	1.05E-06	2.82E-07
DU-145	3.24E-07	1.15E-06	9.55E-06	1.02E-06	7.08E-07
MCF7	3.09E-07	8.51E-07	4.47E-06	2.57E-07	1.00E-07
MDA-MB-231/ATCC	9.77E-07	3.16E-06	1.78E-05	2.24E-06	7.76E-07
HS 578T	3.63E-07	1.35E-06	5.75E-06	1.70E-06	3.80E-07
BT-549	4.07E-07	1.62E-06	2.51E-05	1.12E-06	2.95E-07
T-47D	5.37E-07	1.55E-06	9.77E-06	2.51E-06	1.38E-07
MDA-MB-468	3.24E-07	5.50E-07	3.55E-06	4.57E-07	3.31E-07

[0752]

표 6. 세포주가 나타내는 암에 따라 분류된, 표 5의 세포주..

암	세포주
유방암	BT-549, HS 578T, MCF7, MDA-MB-231/ATCC, MDA-MB-468, T-47D
중추신경계 (CNS) 암	SF-268, SF-295, SF-539, SNB-19, SNB-75, U251
결장암	COLO 208, HCC-2998, HCT-116, HCT-15, HT29, KM12, SW-620
백혈병/골수종	CCRF-CEM, HL-60(TB), K-562, MOLT-4, RPMI-8226, SR
흑색종	LOX IMVI, MALME-3M, M14, MDA-MB-435, SK-MEL-2, SK-MEL-28, SK-MEL-5, UACC-257, UACC-62
비-소세포 폐암	A549/ATCC, EKVX, HOP-62, HOP-92, NCI-H226, NCI-H23, NCI-H322M, NCI-H460, NCI-H522
난소암	IGROV1, NCI/ADR-RES, OVCAR-3, OVCAR-4, OVCAR-5, OVCAR-8, SK-OV-3
전립선암	DU-145, PC-3
신장암	786-0, A498, ACHN, CAKI-1, RXF 393, SN12C, TK-10, UO-31

[0753]

[0754]

참조문헌 1. Brodeur, G.M., Nat Rev Cancer, 2003. 3(3): p. 203-16. 2. De Bernardi, B., 등, J Clin Oncol, 2009. 27(7): p. 1034-40. 3. Bhatnagar, S.N. and Y.K. Sarin, Indian J Pediatr, 2012. 79(6): p. 787-92. 4. Armstrong, G.T., 등, J Clin Oncol, 2011. 29(22): p. 3056-64. 5. Maris, J.M., 등, Lancet, 2007. 369(9579): p. 2106-20. 6. Park, J.R., A. Eggert, and H. Caron, Hematol Oncol Clin North Am, 2010. 24(1): p. 65-86. 7. Aaltonmaa, S., P. Lipponen, and K. Syrjanen, Anticancer Res, 1993. 13(2): p. 533-8. 8. Chu, J.S., C.S. Huang, and K.J. Chang, Cancer Lett, 1998. 131(2): p. 145-52. 9. Tahan, S.R., 등, Cancer, 1993. 71(11): p. 3552-9. 10. Strzalka, W. and A. Ziemienowicz, Ann Bot, 2011. 107(7): p. 1127-40. 11. Stoimenov, I. and T. Helleday, Biochem Soc Trans, 2009. 37(Pt 3): p. 605-13. 12. Krishna, T.S., 등, Cell, 1994. 79(7): p. 1233-43. 13. Waga, S., 등, Nature, 1994. 369(6481): p. 574-8. 14. Ducoux, M., 등, J Biol Chem, 2001. 276(52): p. 49258-66. 15. Warbrick, E., 등, Oncogene, 1997. 14(19): p. 2313-21. 16. Malkas, L.H., 등, Proc Natl Acad Sci U S A, 2006. 103(51): p. 19472-7. 17. Hoelz, D.J., 등, Proteomics, 2006. 6(17): p. 4808-16. 18. Gu, L., 등, PLoS One, 2014. 9(4): p. e94773. 19. Punchihewa, C., 등, J Biol Chem, 2012. 287(17): p. 14289-300. 20. Friesner, R.A., 등, J Med Chem, 2006. 49(21): p. 6177-96. 21. Phillips, J.C., 등, J Comput Chem, 2005. 26(16): p. 1781-802. 22. Bennardo, N., 등, PLoS Genet, 2008. 4(6): p. e1000110. 23. Gunn, A., 등, J Biol Chem, 2011. 286(49): p. 42470-82. 24. Rothkamm, K., 등, Mol Cell Biol, 2003. 23(16): p. 5706-15. 25. Shibata, A., 등, EMBO J, 2011. 30(6): p. 1079-92. 26. Mayer, M. and B. Meyer, J Am Chem Soc, 2001. 123(25): p. 6108-17. 27. Al-Minawi, A.Z., 등, Nucleic Acids Res, 2009. 37(19): p. 6400-13. 28. Raschle, M., 등, Cell, 2008. 134(6): p. 969-80. 29. Capdeville, R., 등, Nat Rev Drug Discov, 2002. 1(7): p. 493-502. 30. Burris, H.A., 3rd, Oncologist, 2004. 9 Suppl 3: p. 10-5. 31. Flaherty, K.T., 등, N Engl J Med, 2012. 367(18): p. 1694-703. 32. Santoro, A., 등, Lancet Oncol, 2013. 14(1): p. 55-63. 33. Verstovsek, S., 등, N Engl J Med, 2012. 366(9): p. 799-807. 34. Vogel, C.L., 등, J Clin Oncol, 2002. 20(3): p. 719-26. 35. Von Hoff, D.D., 등, N Engl J Med, 2009. 361(12): p. 1164-72. 36. Bardelli, A. and S. Siena, J Clin Oncol, 2010. 28(7): p. 1254-61. 37. Janne, P.A., N. Gray, and J. Settleman, Nat Rev Drug Discov, 2009. 8(9): p. 709-23. 38. Sierra, J.R., V. Cepero, and S. Giordano, Mol Cancer, 2010. 9: p. 75. 39. Muller, R., et al, PLoS One, 2013. 8(7): p. e70430. 40. Tan, Z., 등, Mol Pharmacol, 2012. 81(6): p. 811-9. 41. Yu, Y.L., 등, PLoS

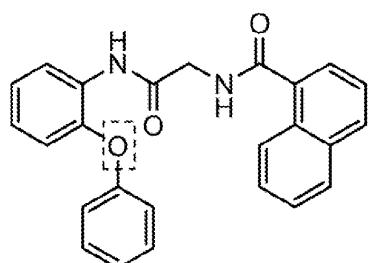
One, 2013. 8(4): p. e61362. 42. Zhao, H., 등, Mol Cancer Ther, 2011. 10(1): p. 29-36.

[0755]

본 명세서에서 기재된 구현예 및 실시예가 단지 설명을 위한 것이고 이를 고려하여 다양한 변형 또는 변화가 당해 분야의 숙련가에 제안될 것이고 본원의 사상 및 영역 그리고 첨부된 청구항들의 범위 내에 포함되는 것이 이해된다. 본 명세서에서 인용된 모든 공보, 특허, 및 특허 출원은 이로써 참고로 그 전문이 모든 목적을 위해 편입된다.

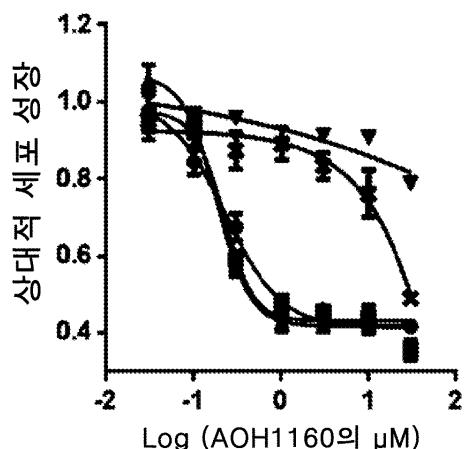
도면

도면 1a

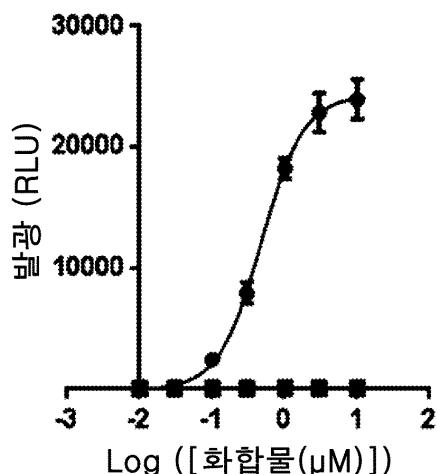


분자량: 396.44

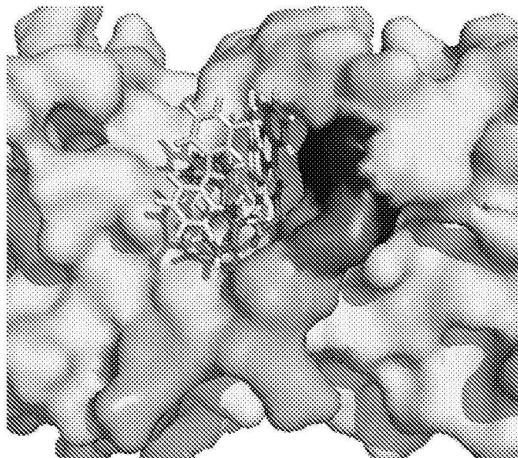
도면 1b



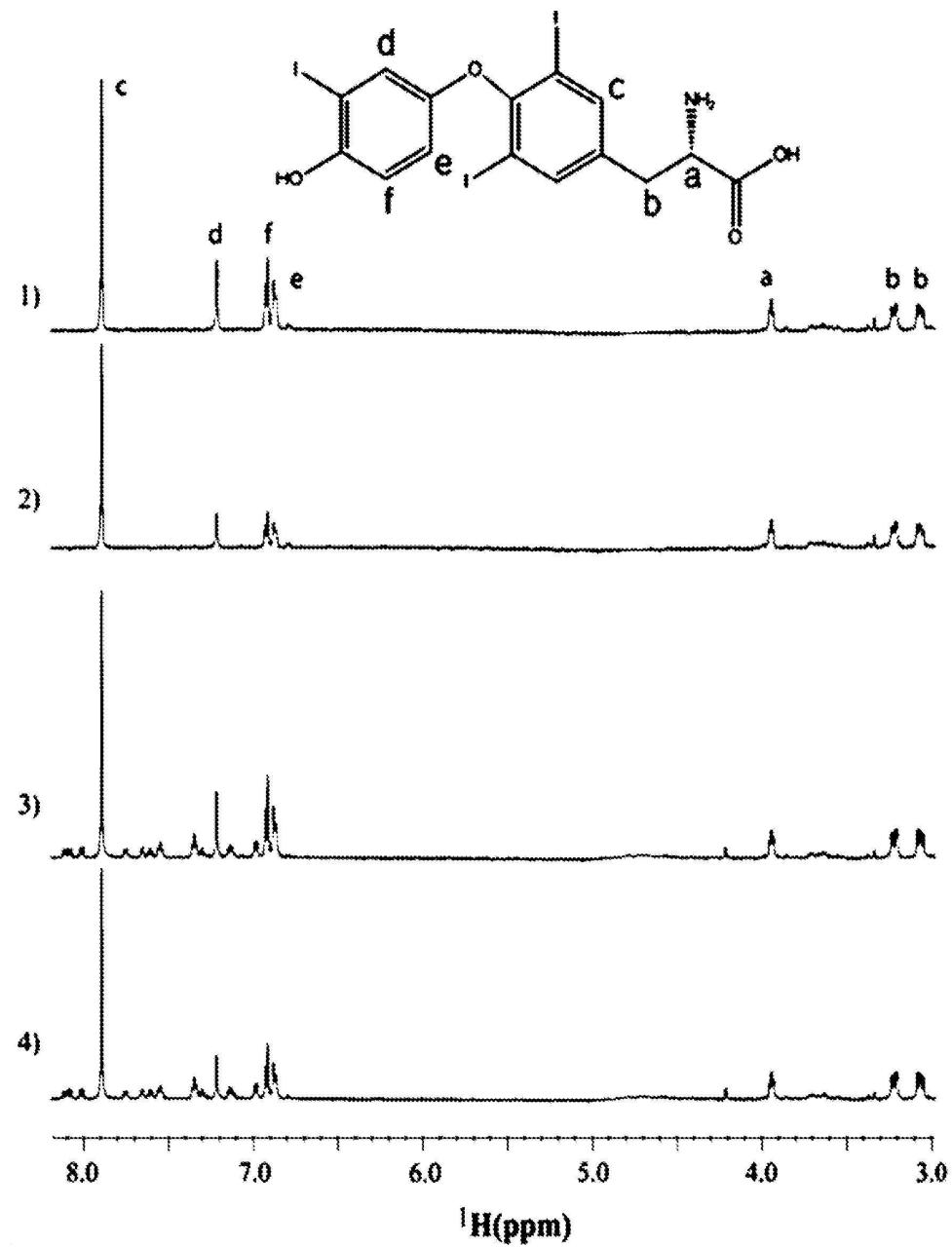
도면 1c



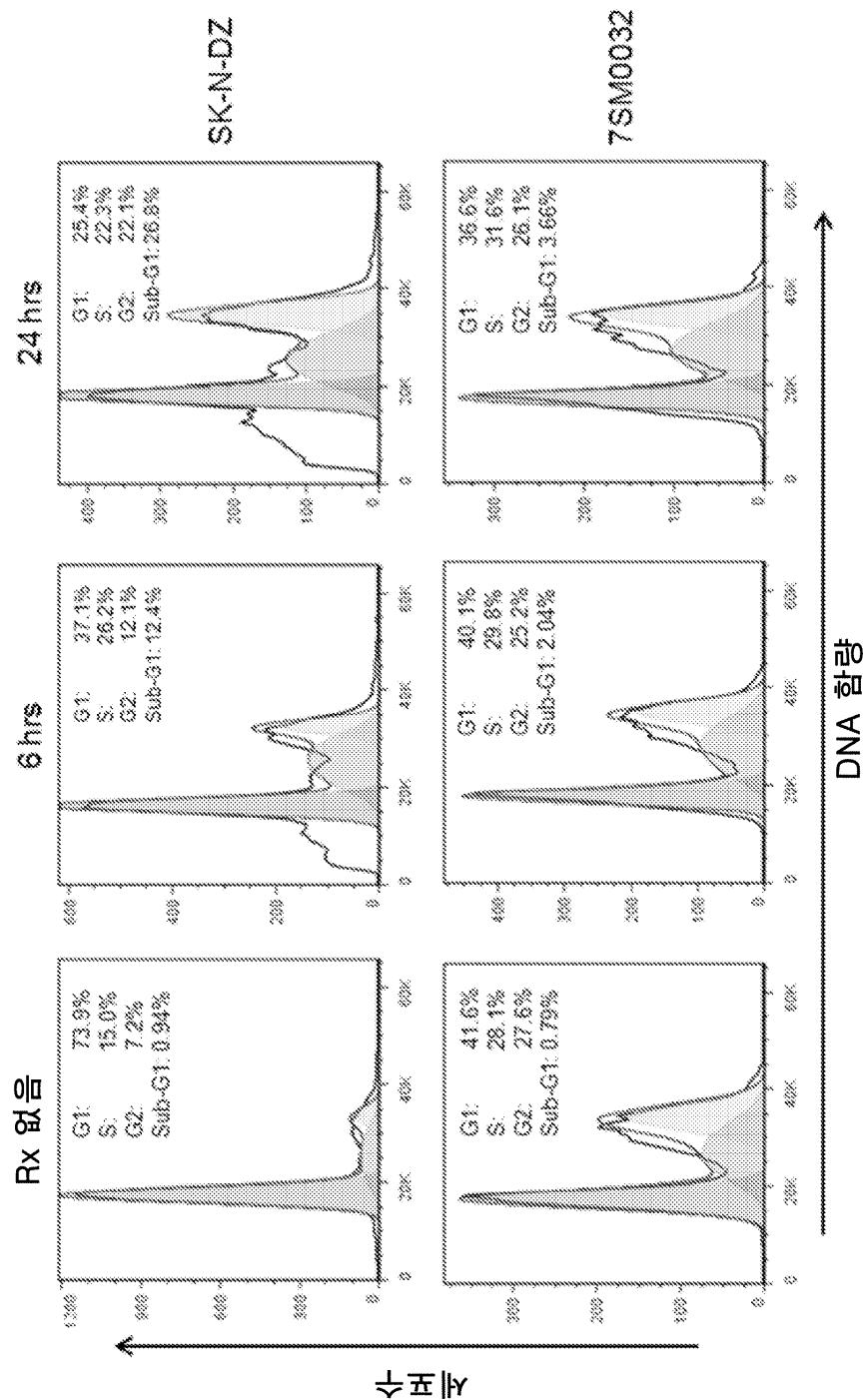
도면 1d



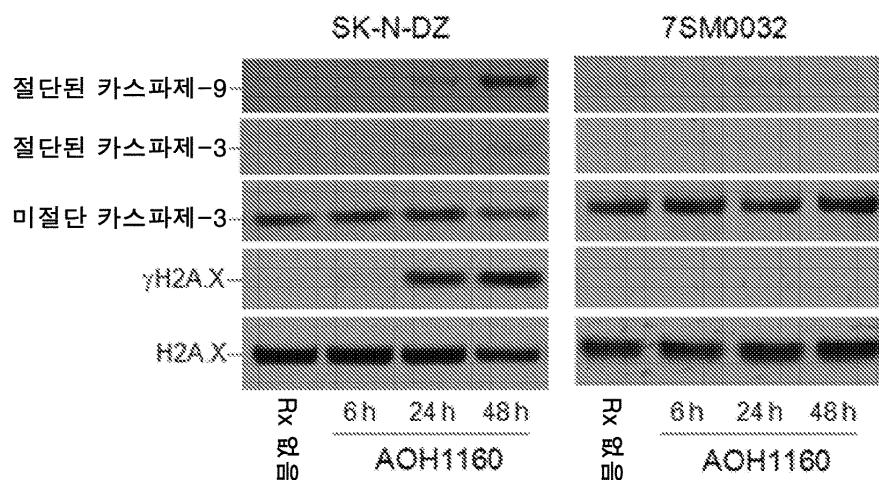
도면 1e



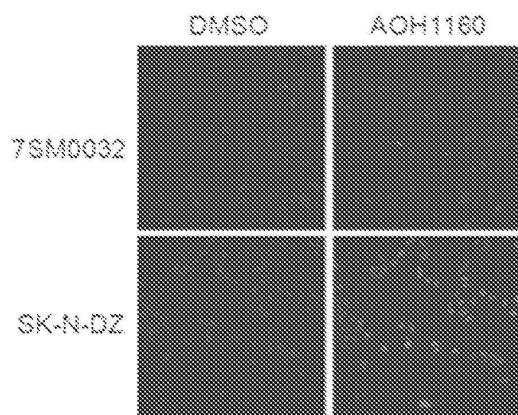
도면2a



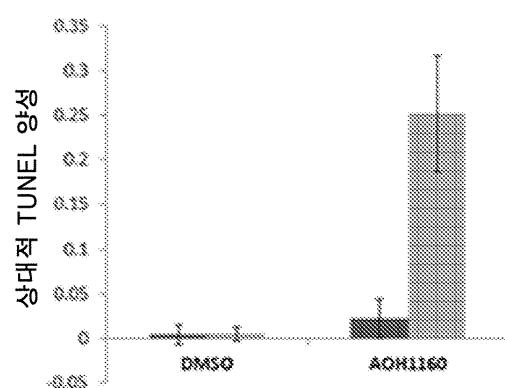
도면2b



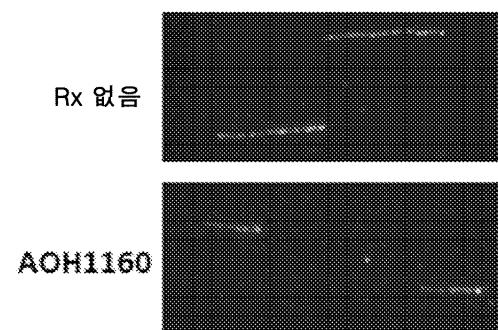
도면2c



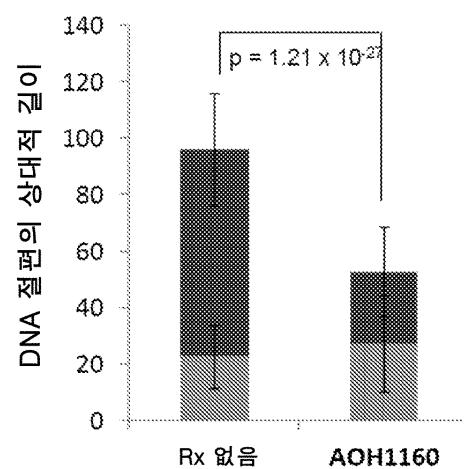
도면2d



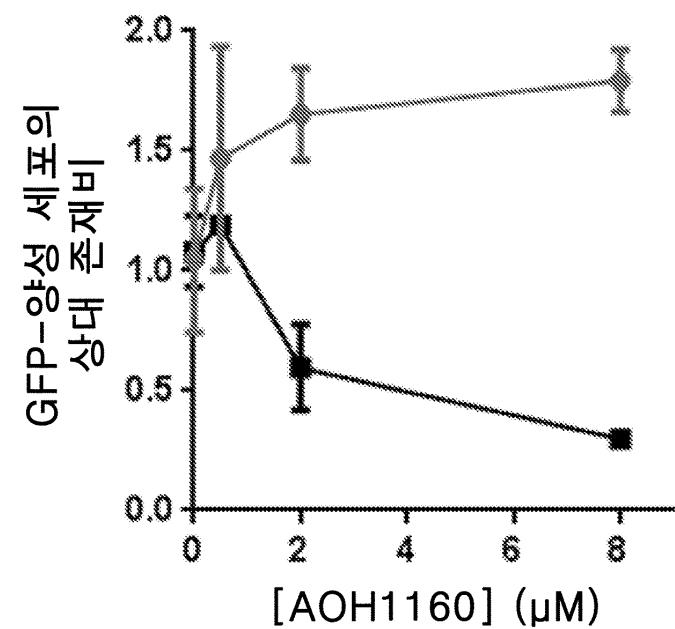
도면3a



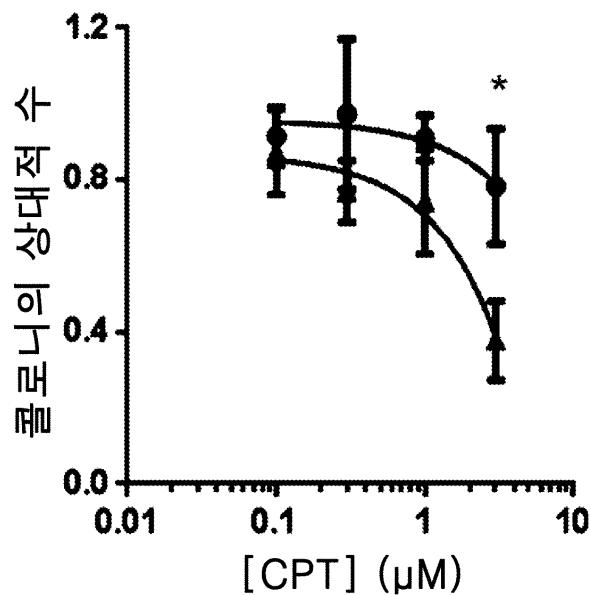
도면3b



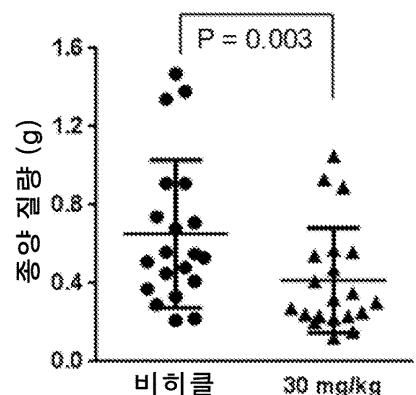
도면4



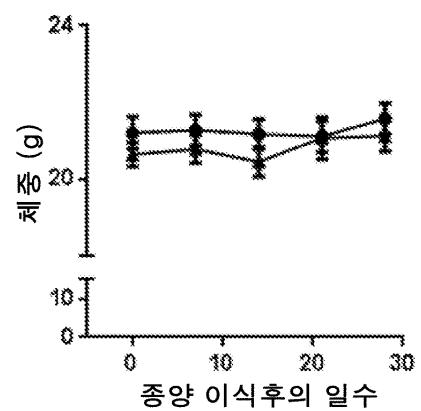
도면5



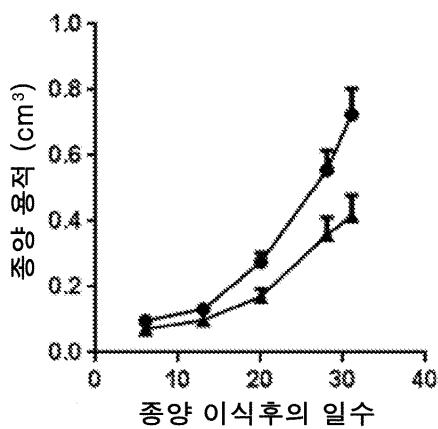
도면6a



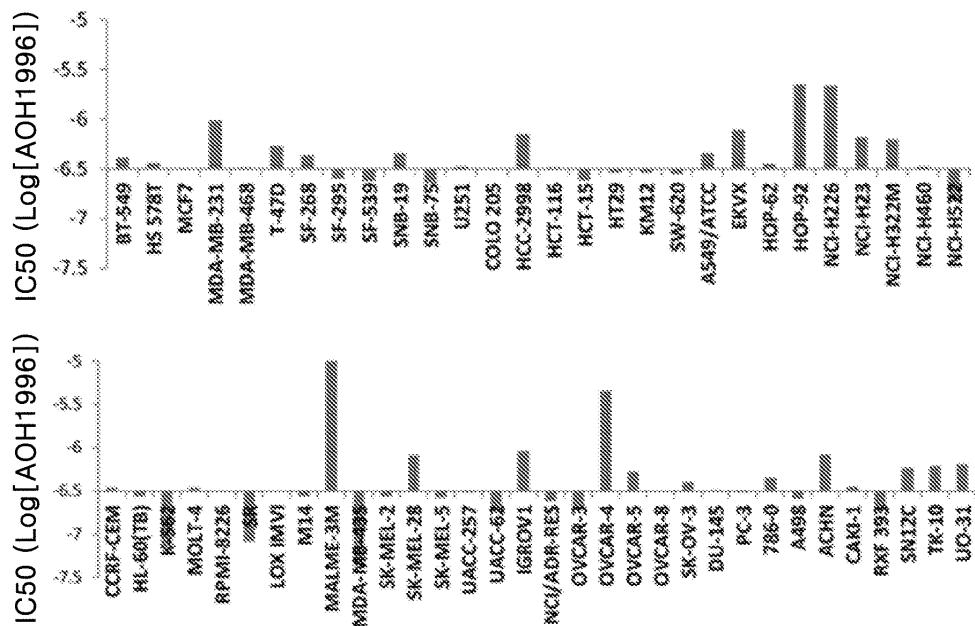
도면6b



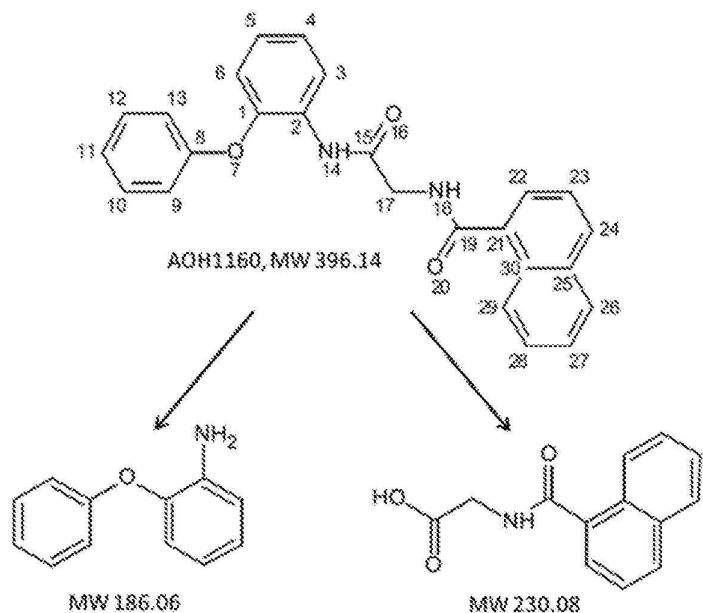
도면6c



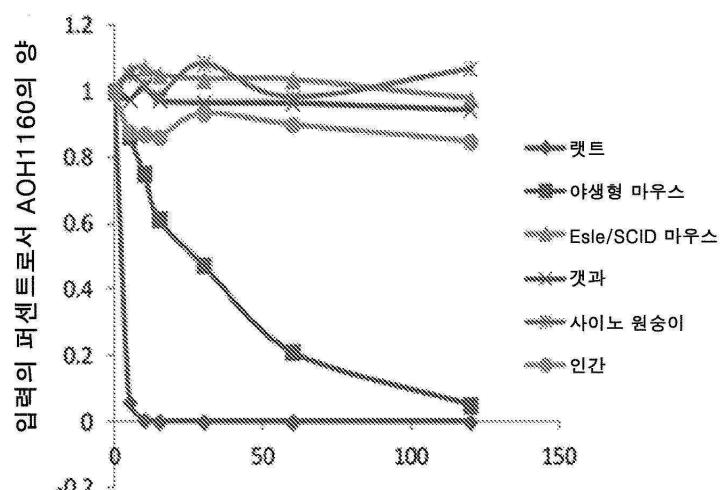
도면7



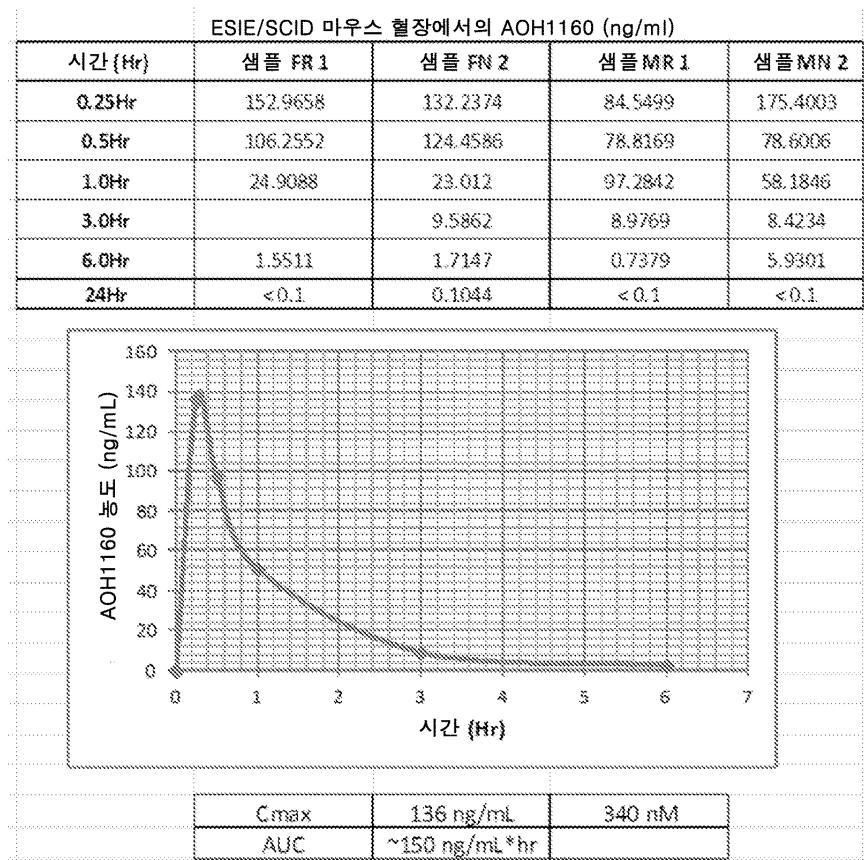
도면8a



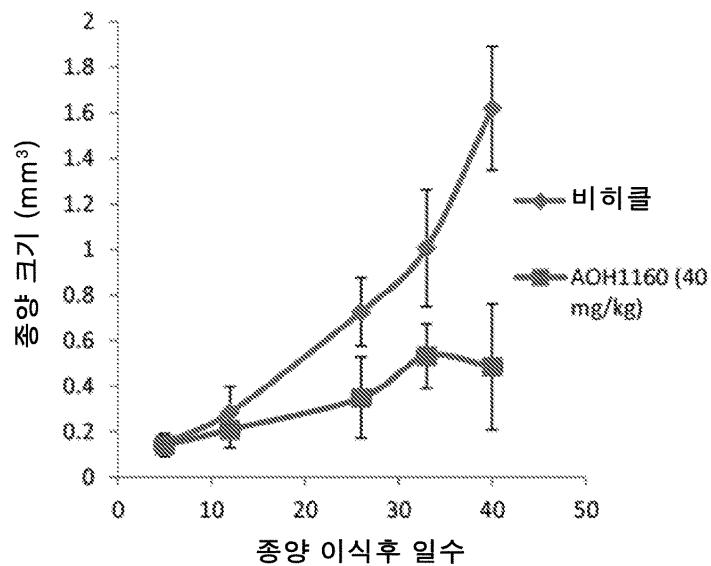
도면8b



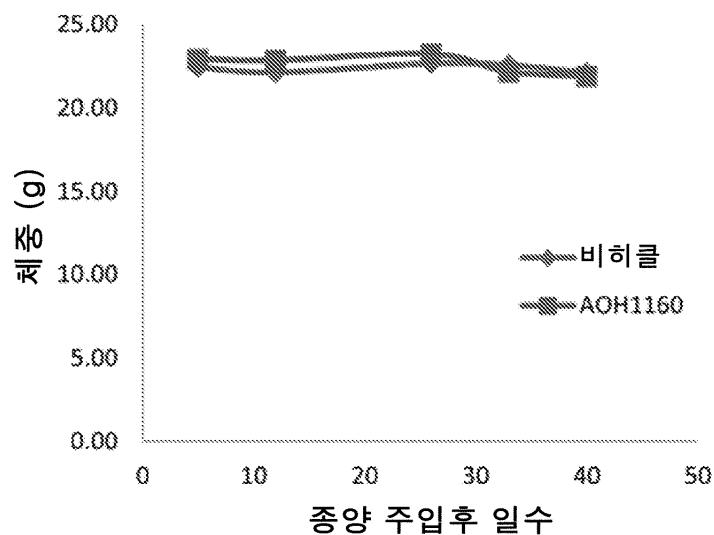
도면9



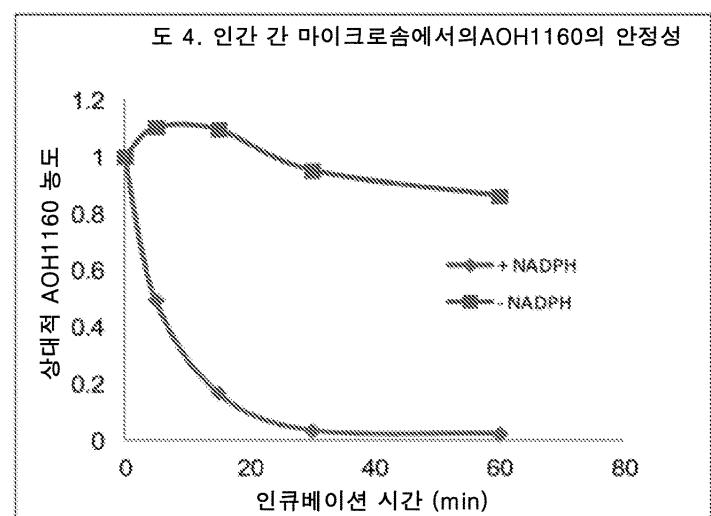
도면10a



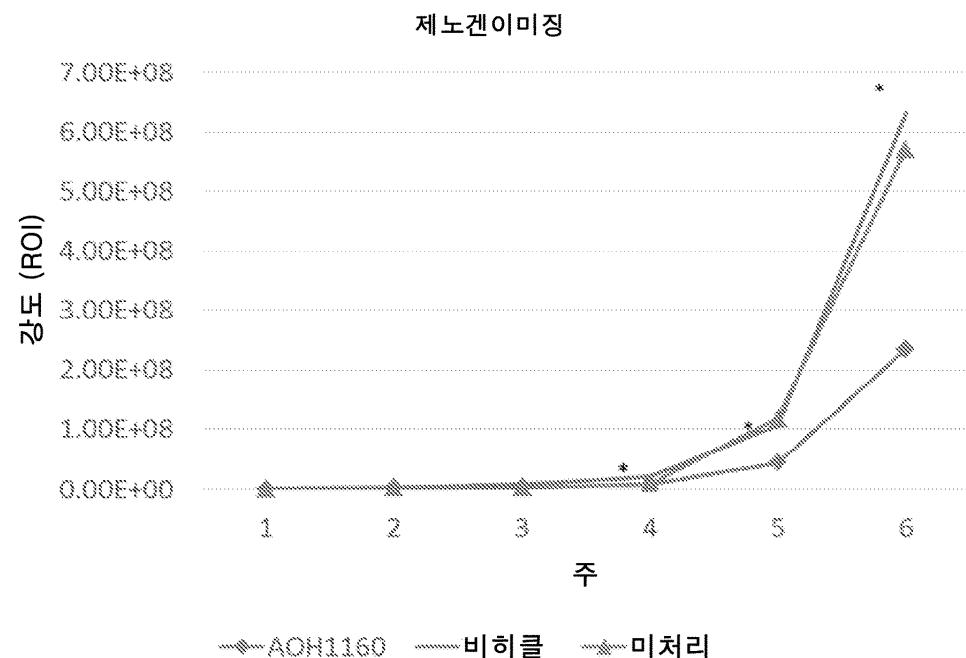
도면10b



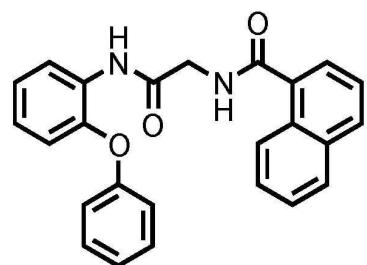
도면11



도면12

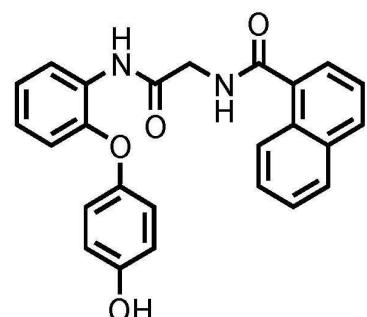


도면13a



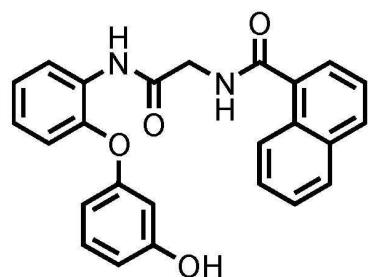
AOH1160: IC50 = ~200 nM

도면13b

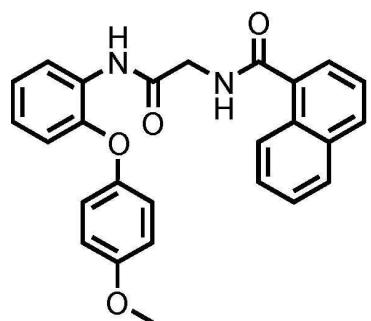


PCNA1: IC50 = 371 nM

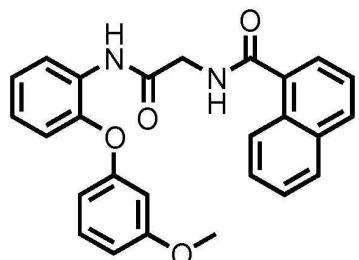
도면 13c

PCNA2: IC₅₀ = 405 nM

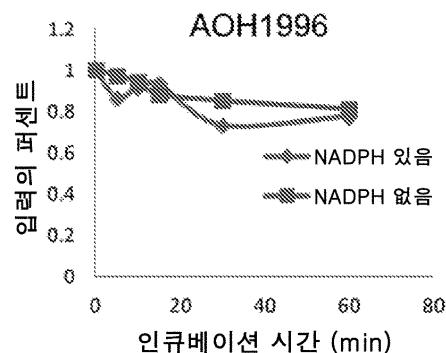
도면 13d

PCNA6: IC₅₀ = 198 nM

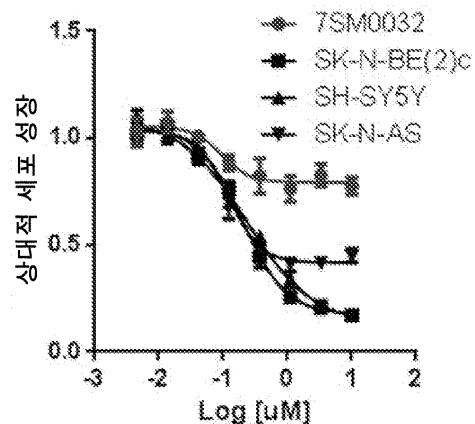
도면 13e

AOH1996: IC₅₀ = 216 nM

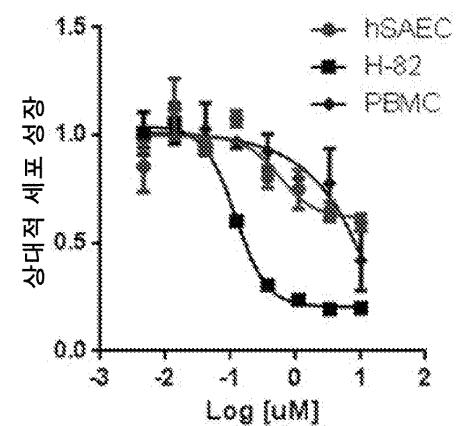
도면 13f



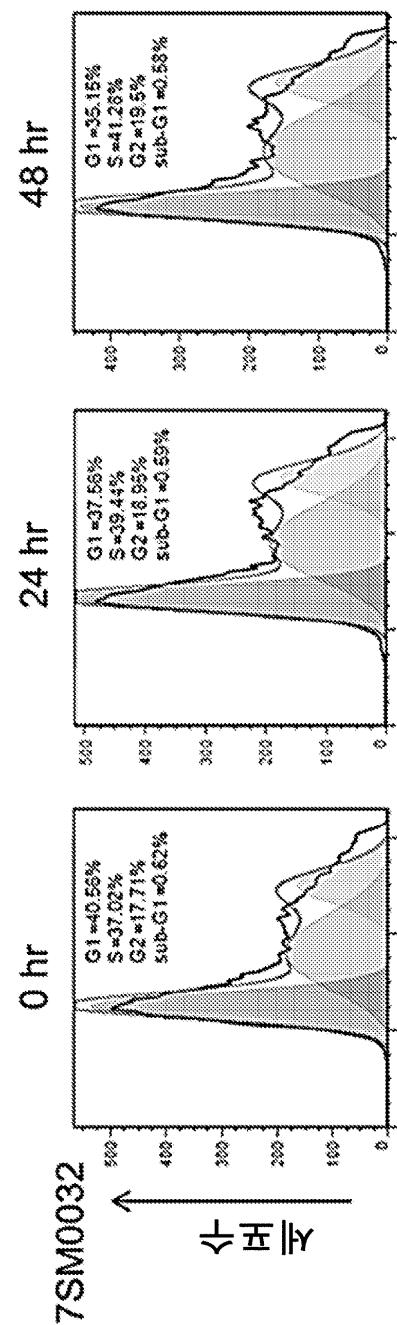
도면 14a



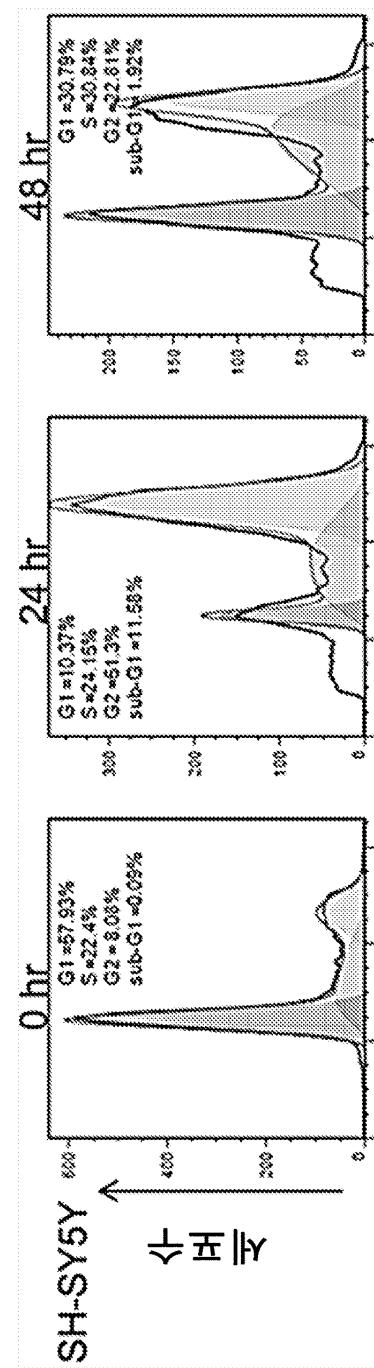
도면 14b



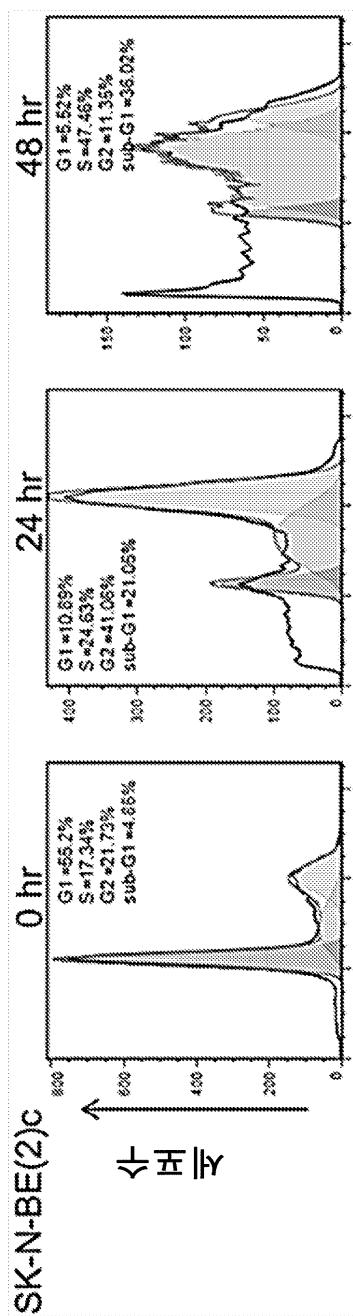
도면 15a



도면 15b



도면 15c



서 열 목록

<110> CITY OF HOPE

Malkas, Linda H.

Horne, David

Hickey, Robert J.

Gu, Long

<120> PCNA INHIBITORS

<130> 48440-512001WO

<150> US 62/220,014

<151> 2015-09-17

<150> US 62/313,592

<151> 2016-03-25

<150> US 62/340,964

<151> 2016-05-24

<160> 4

<170> KoPatent In 3.0

<210> 1

<211> 1355

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1

ggatggccgg agctggcgcc ctggttctgg aggttaaccgg ttactgaggg cgagaagcgc 60

ccccggagg ctctagcctg acaaatgctt gctgacctgg gccagagctc ttcccttacg 120

caagtctcag ccggtcgtcg cgacgttcgc ccgcctcgctc tgaggctct gaagccgaaa 180

ccagcttagac ttctctcctt cccgcctgccc tggtagcggcg ttgttgcac tccgccacca 240

tgttcgaggg gcgcctggc cagggtctcca tcctcaagaa ggtgttggag gcactcaagg 300

acctcatcaa cgaggcctgc tggatatta gctccagcgg tgtaaacctg cagagcatgg 360

actcggtccca cgtctctttg gtgcagctca ccctgcggc tgaggcttc gacacctacc 420

gctgcgaccg caacctggcc atggcgtga acctcaccag tatgtccaaa atactaaaat 480

gcgcggcaa tgaagatatac attacactaa gggccgaaga taacgcggat accttggcgc 540

tagtatttga agcaccaaac caggagaaag tttcagacta taaaatgaag ttgtatggatt 600

tagatgttga acaacttggaa attccagaac aggagtacag ctgtgttagta aagatgcctt 660

ctggtaattt tgcacgtata tgccgagatc tcagccatat tggagatgt gttgtat 720

cctgtgcaaa agacggagtg aaatttctg caagtggaga acttggaaat ggaaacat 780

aattgtcaca gacaagtaat gtcgataaag aggaggaagc ttttaccata gagatgaatg 840

aaccagttca actaactttt gcactgaggt acctgaacctt ctttacaaa gccactccac 900

tctttcaac ggtgacactc agtatgtctg cagatgtacc ctttgttgc gagtataaaa 960

ttggatataat gggacactta aaatactact tggctccaa gatcgaggat gaagaaggat 1020

cttaggcatt cttaaaattc aagaaaataa aactaagctc tttgagaact gcttctaaga 1080

tgccagcata tactgaagtc tttctgtca ccaaattgt acctctaagt acatatgttag 1140

atattgtttt ctgttaataa cttttttt tcttattct ctgcaatttg tttaaagaat 1200

aaagtccaaa gtcagatctg gtctagttaa cctagaagta ttttgtctc ttagaaatac	1260
ttgtgattt tataatacaa aagggtcttg actctaaatg cagtttaag aattgtttt	1320

gaatttaaat aaagtactt gaatttcaaa catca	1355
---------------------------------------	------

<210> 2

<211> 261

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Met Phe Glu Ala Arg Leu Val Gln Gly Ser Ile Leu Lys Lys Val Leu

1	5	10	15
---	---	----	----

Glu Ala Leu Lys Asp Leu Ile Asn Glu Ala Cys Trp Asp Ile Ser Ser

20	25	30
----	----	----

Ser Gly Val Asn Leu Gln Ser Met Asp Ser Ser His Val Ser Leu Val

35	40	45
----	----	----

Gln Leu Thr Leu Arg Ser Glu Gly Phe Asp Thr Tyr Arg Cys Asp Arg

50	55	60
----	----	----

Asn Leu Ala Met Gly Val Asn Leu Thr Ser Met Ser Lys Ile Leu Lys

65	70	75	80
----	----	----	----

Cys Ala Gly Asn Glu Asp Ile Ile Thr Leu Arg Ala Glu Asp Asn Ala

85	90	95
----	----	----

Asp Thr Leu Ala Leu Val Phe Glu Ala Pro Asn Gln Glu Lys Val Ser

100	105	110
-----	-----	-----

Asp Tyr Glu Met Lys Leu Met Asp Leu Asp Val Glu Gln Leu Gly Ile

115	120	125
-----	-----	-----

Pro Glu Gln Glu Tyr Ser Cys Val Val Lys Met Pro Ser Gly Glu Phe

130	135	140
-----	-----	-----

Ala Arg Ile Cys Arg Asp Leu Ser His Ile Gly Asp Ala Val Val Ile

145	150	155	160
-----	-----	-----	-----

Ser Cys Ala Lys Asp Gly Val Lys Phe Ser Ala Ser Gly Glu Leu Gly

165	170	175
-----	-----	-----

Asn Gly Asn Ile Lys Leu Ser Gln Thr Ser Asn Val Asp Lys Glu Glu

185 190

190

Glu Ala Val Thr Ile Glu Met Asn Glu Pro Val Gln Leu Thr Phe Ala

Leu Arg Tyr Leu Asn Phe Phe Thr Lys Ala Thr Pro Leu Ser Ser Thr

Val Thr Leu Ser Met Ser Ala Asp Val Pro Leu Val Val Glu Tyr Lys

225 230 235 240

Ile Ala Asp Met Gly His Leu Lys Tyr Tyr Leu Ala Pro Lys Ile Glu

245 250 255

Asp Glu Glu Gly Ser

260

<210> 3

<211> 13

<212> PRT

<213> He

<400> 3

eu Asp Val Glu Gln Leu Gly Ile Pro Glu

1

<210>

8

2712 FRI

215

dry 110-115 g